



# Coeliakia: A klinikus szemével

Dr. Arató András  
egyetemi tanár, az MTA doktora  
SE I. Gyermekklinika

# Őstörténet

- •Emberszabásúak: ~ 3 millió éve
- •Homo sapiens: ~ 100,000 éve
- •vadászok, halászok, gyűjtögetők: ~90,000 éve
- •Az első földművelés: –10,000 éve
- *“Termékeny félhold, a mai dél-Törökország, Izrael, Libanon, Észak-Irak*



A R E T Æ V S . II.



Tu brevis, obscurus, nec vocula pondere priua,  
 Gloria Cappadocum proximus Hippocrati es.  
 Goupylus à tineis feruat, te Crassus honorus  
 Induit Aufonia veste: legère diu.



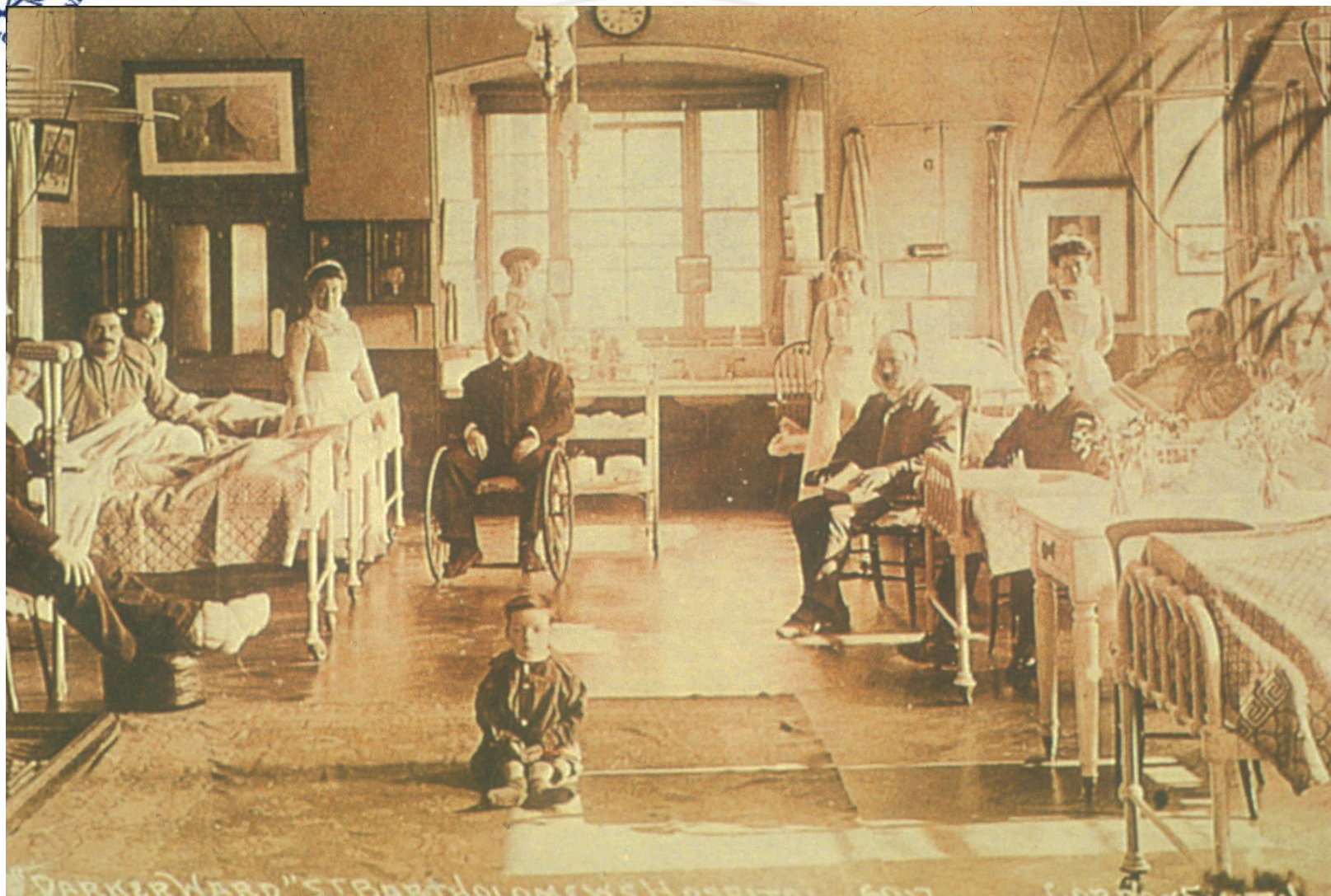


# Arateus megfigyelései

- A coeliakia csak a felnőttekben fordul elő
- Gyakoribb az idősekben
- Gyakoribb nőkben
  
- Javasolta, hogy igyanak étkezés előtt, mert egyébként a kenyér nem fogja javítani az erőnlétet.



# St. Bartelomew Kórház Samuel Gee korában



# Samuel Gee

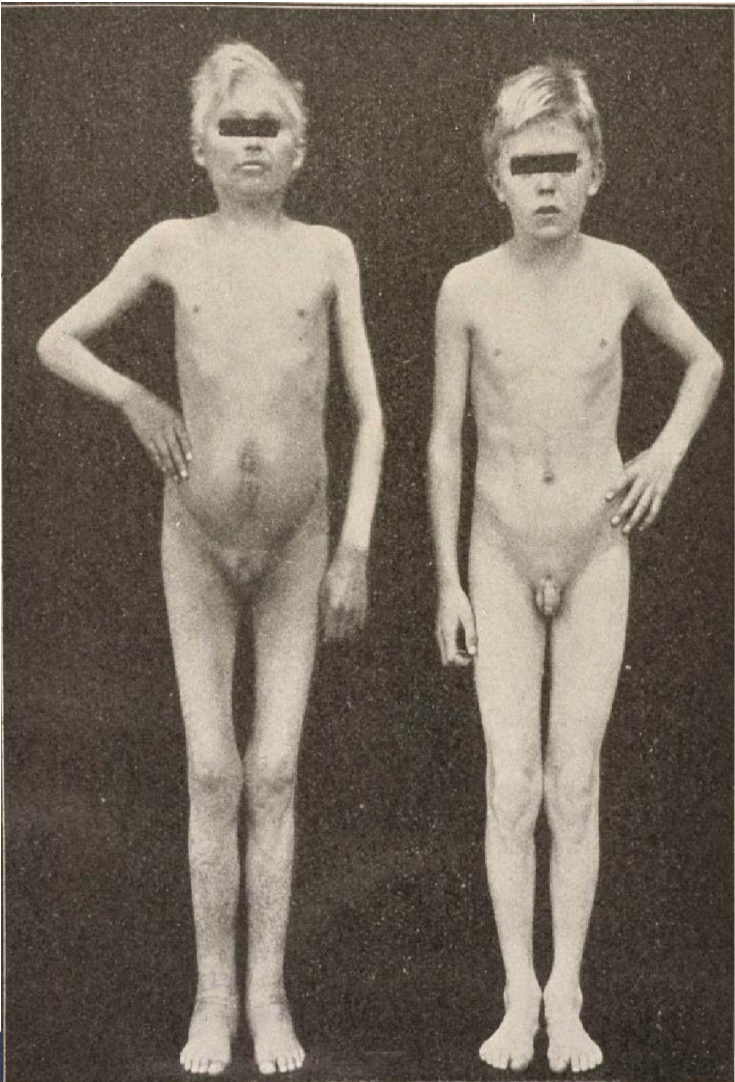
- **1887: “On the Coeliac Affection”**  
címmel írt a **St. Bartholomews Hospital Reports:**
- **Hangsúlyozta, hogy a betegség**
  - **A trópusról hazatértekben fordul elő,**
  - **1-5 év közötti gyermekekben és felnőttekben, akik soha nem hagyták el Angliát (Gee’s Disease)**



# Samuel Gee a coeliakia kezeléséről

- Említ egy gyermeket, aki csodálatosan gyógyult, amikor naponta kapott holland kagylót, de a betegség visszatért a kagyló szezon végén
- Kijelentette, hogy a beteg gyógyulása csak diéta révén érhető el.

# Intestinalis infantilismus Gee-Herter betegség



1908: Herter publikálta ezt a monográfiát az Egyesült Államokban



# The Lumleian Lectures

ON

## CÆLIAC DISEASE.

*Delivered before the Royal College of Physicians of London  
on March 14th, 19th, and 21st, 1918,*

BY **G. F. STILL, M.A.** M.D. CANTAB., F.R.C.P. LOND.,

PROFESSOR OF DISEASES OF CHILDREN, KING'S COLLEGE, LONDON;  
PHYSICIAN FOR DISEASES OF CHILDREN, KING'S COLLEGE  
HOSPITAL; PHYSICIAN TO THE HOSPITAL FOR SICK  
CHILDREN, GREAT ORMOND-STREET.

### LECTURE I.

MR. PRESIDENT AND FELLOWS,—One cannot but regard it  
as an honour to deliver before this our College the Lumleian  
lectures: but one undertakes the duty with some trepidation.

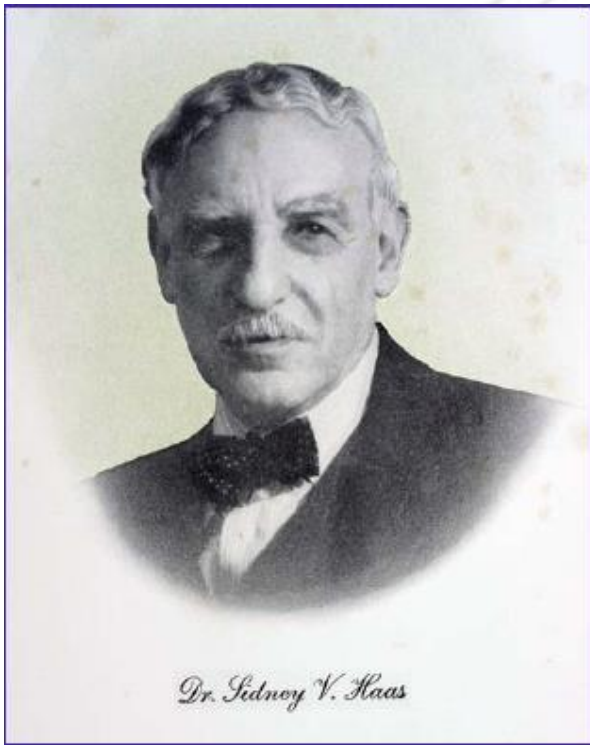
I have no explanation to offer for the larger figures it raises once again a matter to me exceedingly interesting—namely, Why congenital hypertrophy of the p... the colon should occur far more often... hysteria should be more common in v... enough, but it seems, if possible, n... condition—if, indeed, cœliac disease... functional digestive disorder, if that... the female so much more often than

The age at onset is, in the m... of infancy, between the age of... earliest in my series was 8 mon... 2 other cases began as late as :

Several, however, were first see... reached the age of 3-7 years and t... for some years. Indeed, it is by no... of onset in some cases as the diso... As far as I have been able to ascerta... while the child was still on breast... has been with an attack of diarrhoea... particularly

Legfőbb megállapítás: Kizárólagos anyatejes táplálás mellett nem alakul ki a coeliakia, illetve a coeliakia tünetei eltűnnek

# Sidney Haas



**Banán diéta az 1920-as években**





## Willem Karel Dicke (1905-1962)

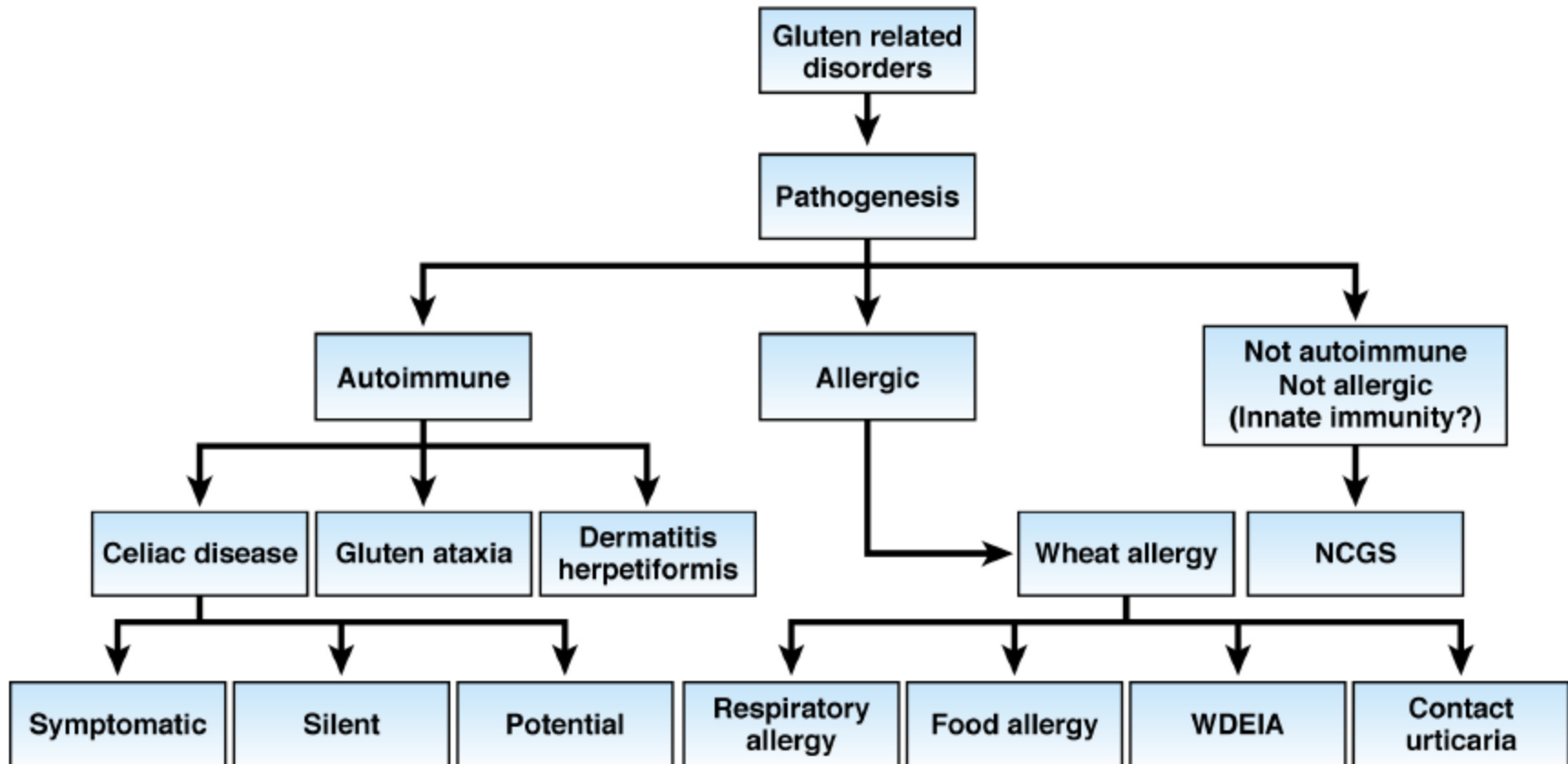


Utrecht University





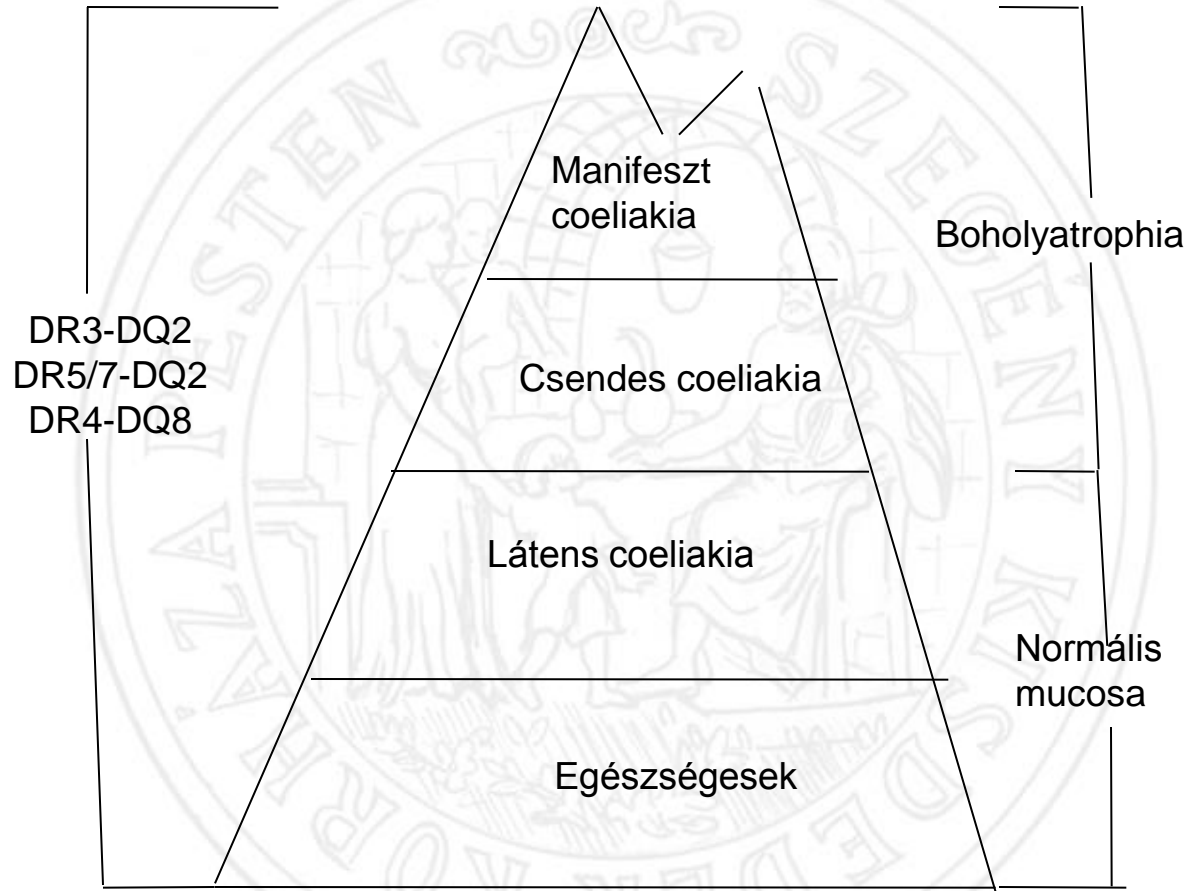
# A gluten indukálta betegségek osztályozása



WDEIA = wheat dependent exercise induced asthma

Fasano A et al. Gastroenterology 2015

Genetikai hajlam



A jejunum morfológiája



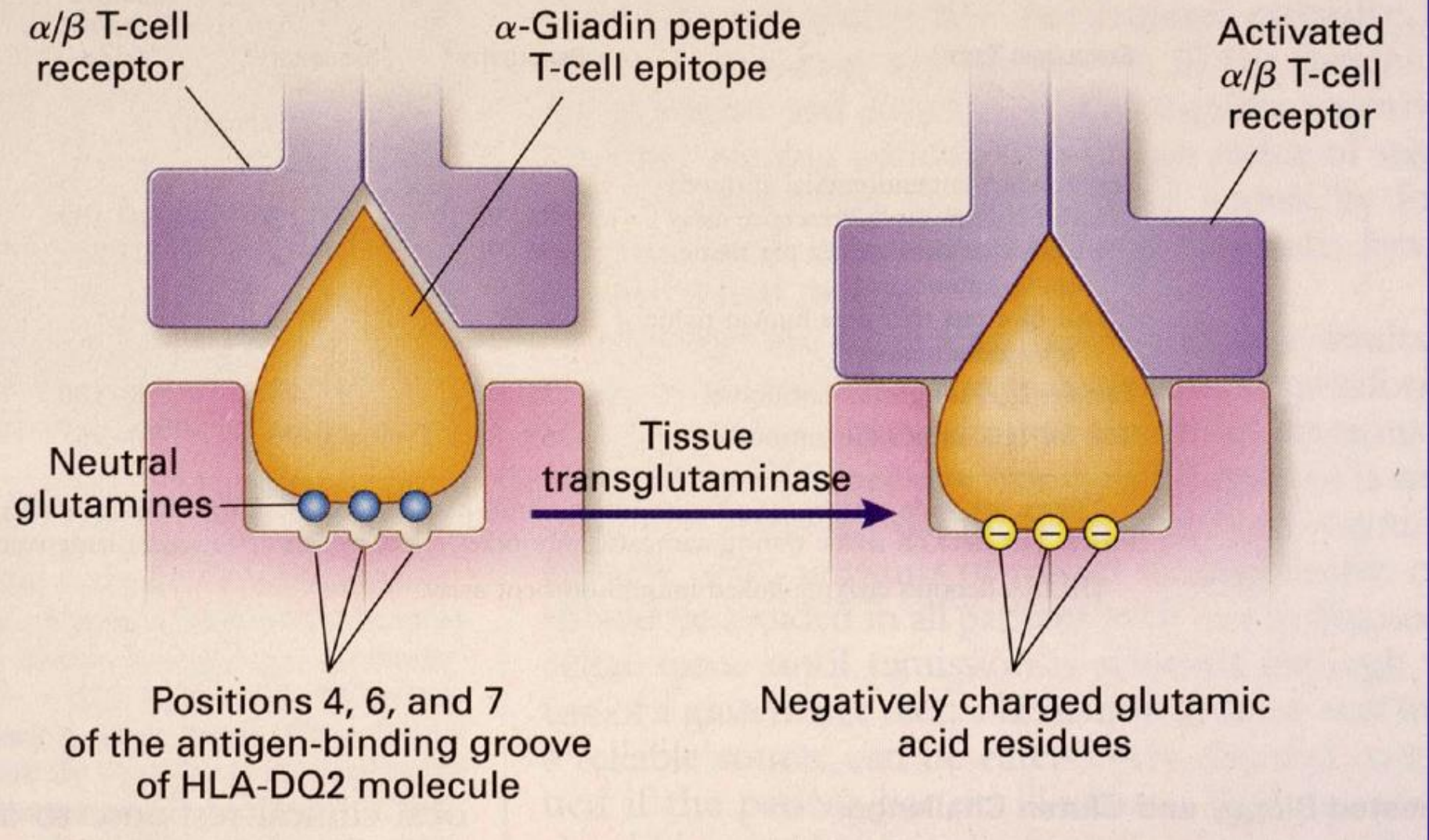
# A coeliakia kialakulásában szerepet játszó tényezők

- Genetikus háttér
- Gliadin
- Transzzglutamináz



# Genetikai háttér

- A DQA1\*0501 és a DQB1\*0201 HLA-DQ alfa/beta heterodimer a coeliakiások mindegyikében előfordul
- Ez a heterodimer specifikusan képes kötni a gliadint
- A specifikus kötődéshez szükséges a transzglutamináz





# A boholyatrophia okai

- Postenteritis szindróma
- Tejallergia
- Szója allergia
- Coeliakia
- Giardiasis
- Immunhiányos állapotok
- Autoimmun enteropathia





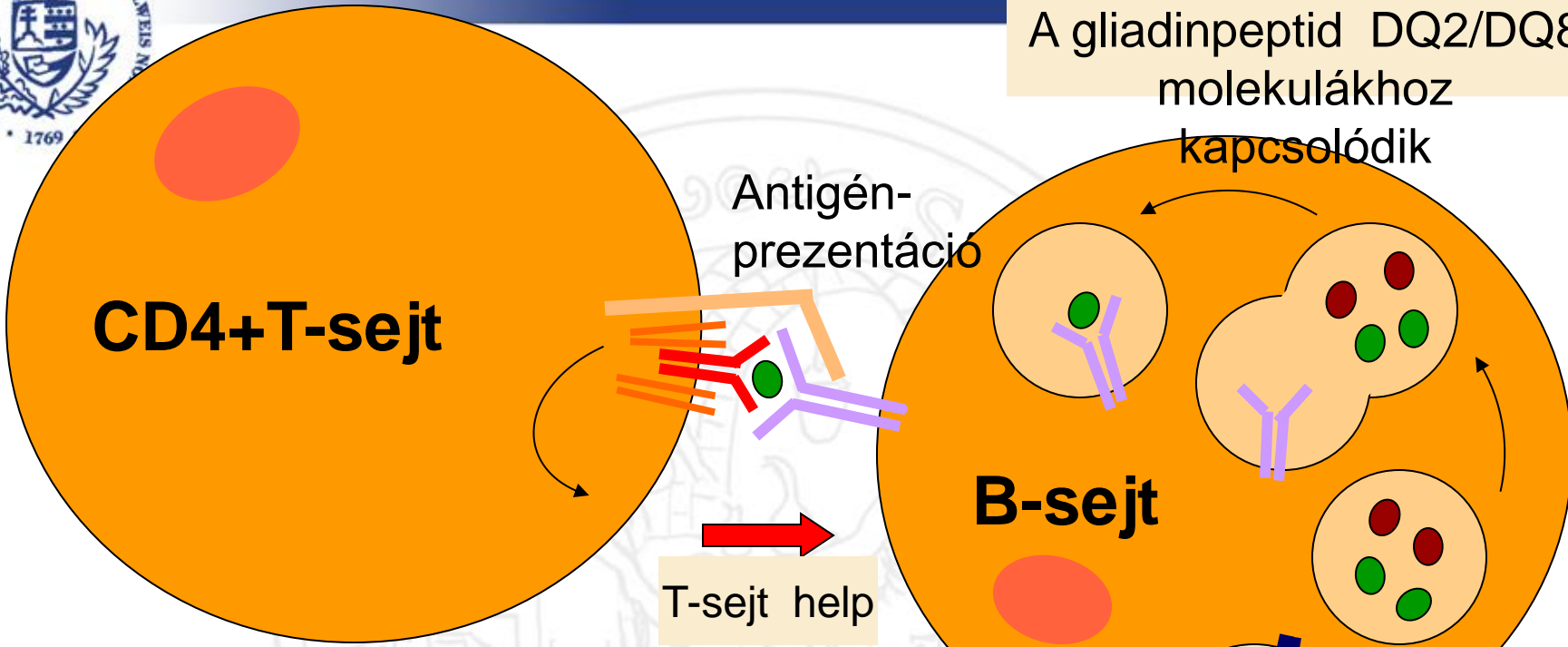
# Gliadin

- A coeliakia trigger faktora.
- Más autoimmun betegségek trigger faktorait nem pontosan ismerjük

# Transzglutamináz enzim

- A kötőszövetekben mindig jelen van, polipeptid láncok között hoz létre keresztkötést
- Az antiendomysium, az antiretikulin és antijejunalis antitestek szubsztrátja ez az enzim
- A transzglutamináz coeliakiában az autoantigén

A gliadinpeptid DQ2/DQ8 molekulákhoz kapcsolódik







**CD4+T-sejt**

Antigén-prezentáció

T-sejt help

**B-sejt**

Antigén-feldolgozás endocitózis

-  tTG
-  tTG-peptid
-  gliadin
-  gliadin-peptid

tTG-ellenes antitest

gliadin-tTG komplex felismerése





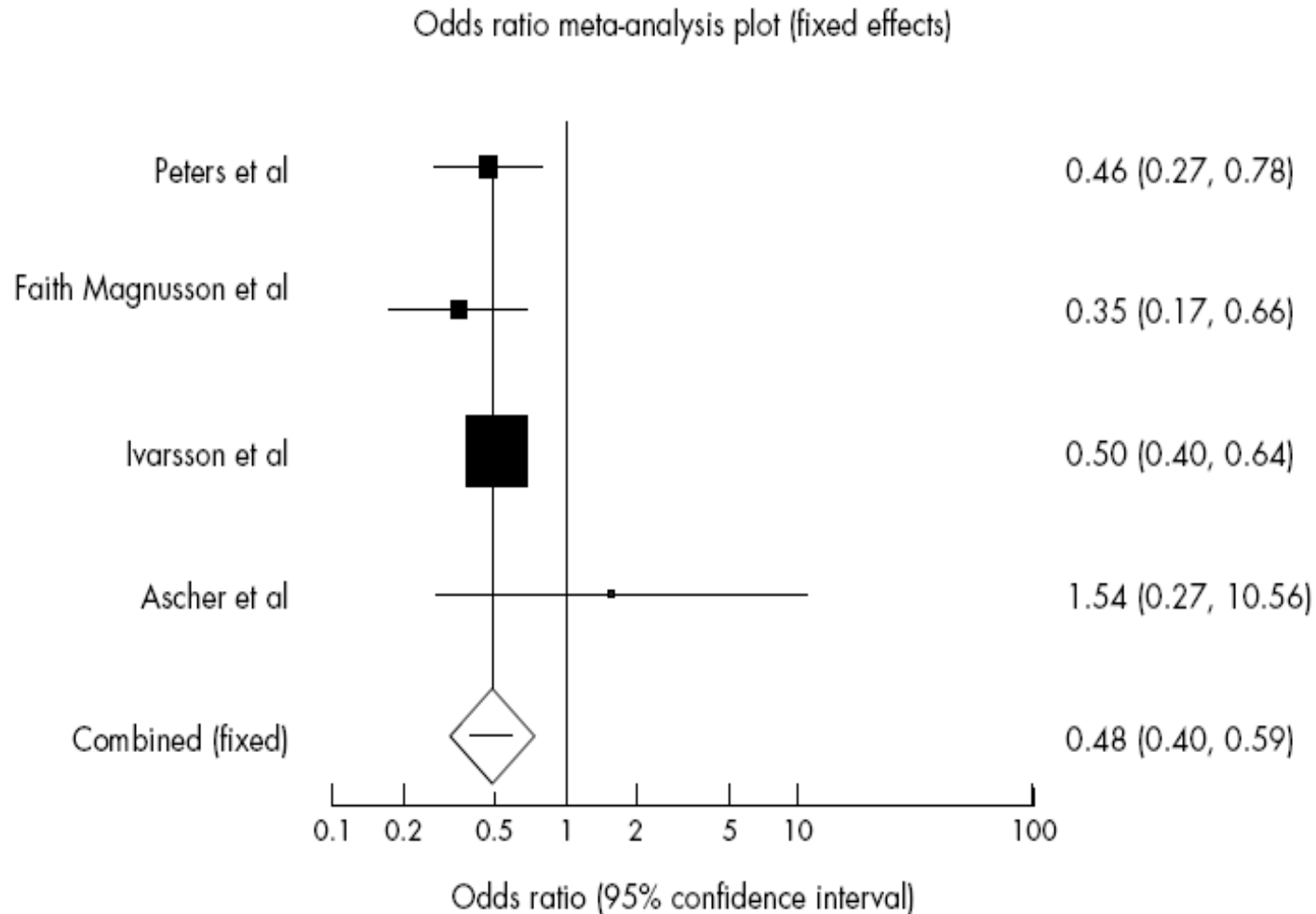
# Egyéb patogenetikai faktorok?

- A genetikus prediszpozíció a populáció 25 százalékában előfordul
- Csak 1 % lesz coeliakiás
- Környezeti faktorok: csecsemőtáplálás?,  
infekció?

# Kapcsolat az anyatejes táplálás időtartama és a coeliakia gyakorisága között

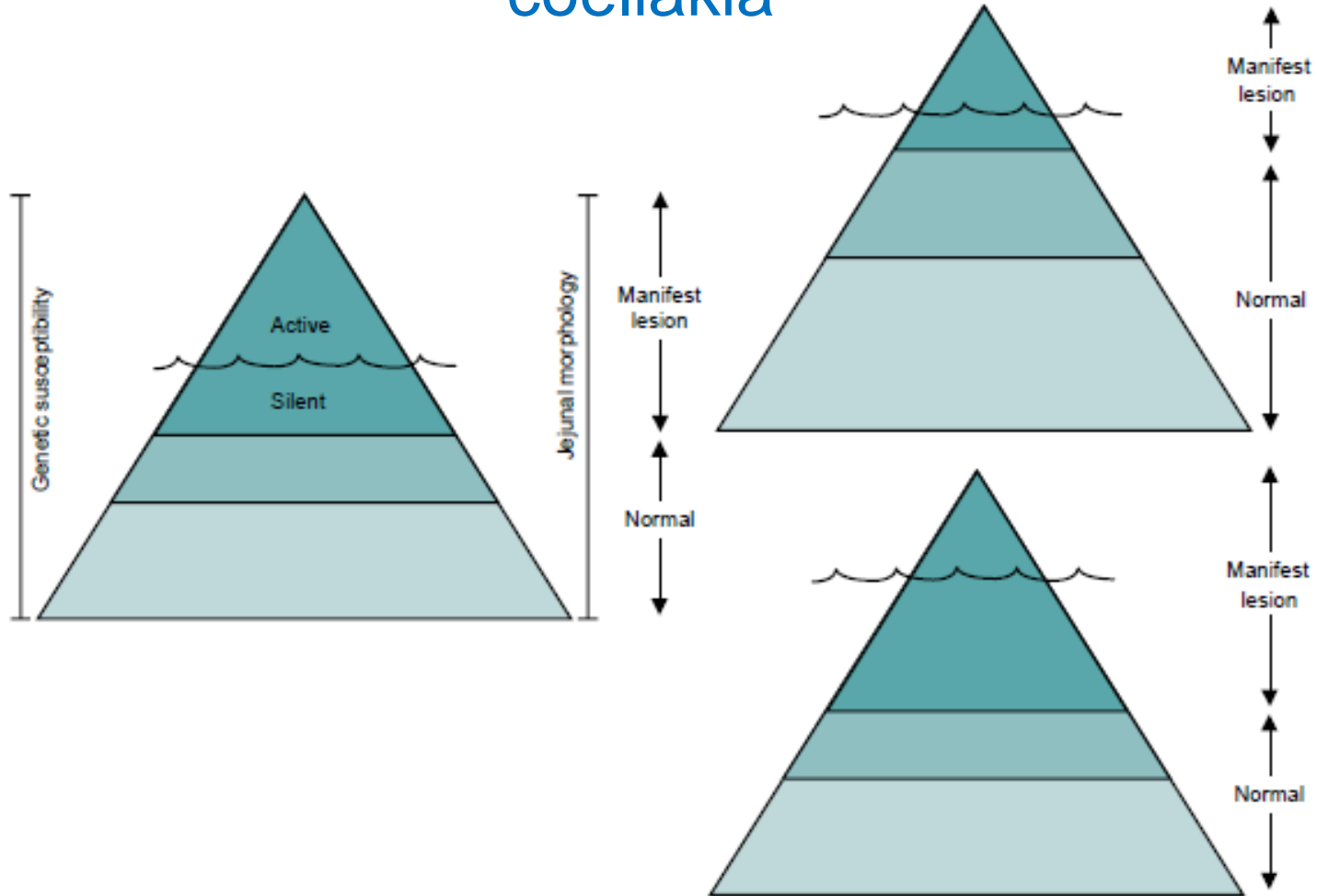
Auricchio 1983	505	BF<30 nap	OR 4 (2-7)
Greco 1988	2150	BF<90 nap	OR 5 (3.5-7)
Falsh-Magnusson	1996	Median szoptatási idő 2.4 (CD) vs 4 hónap (kontrol)	P<0.0003
Asher 1997	81		NS
Peters 2001	280	BF>2 hó vs <2 hó	↓63%
Ivarsson 2002	1272	Median szoptatási idő 5 (CD) vs 7 hó kontrollok	P<0.001

# Hogyan befolyásolja az anyatejes táplálás során történő gluten bevezetés a coeliakia kockázatát

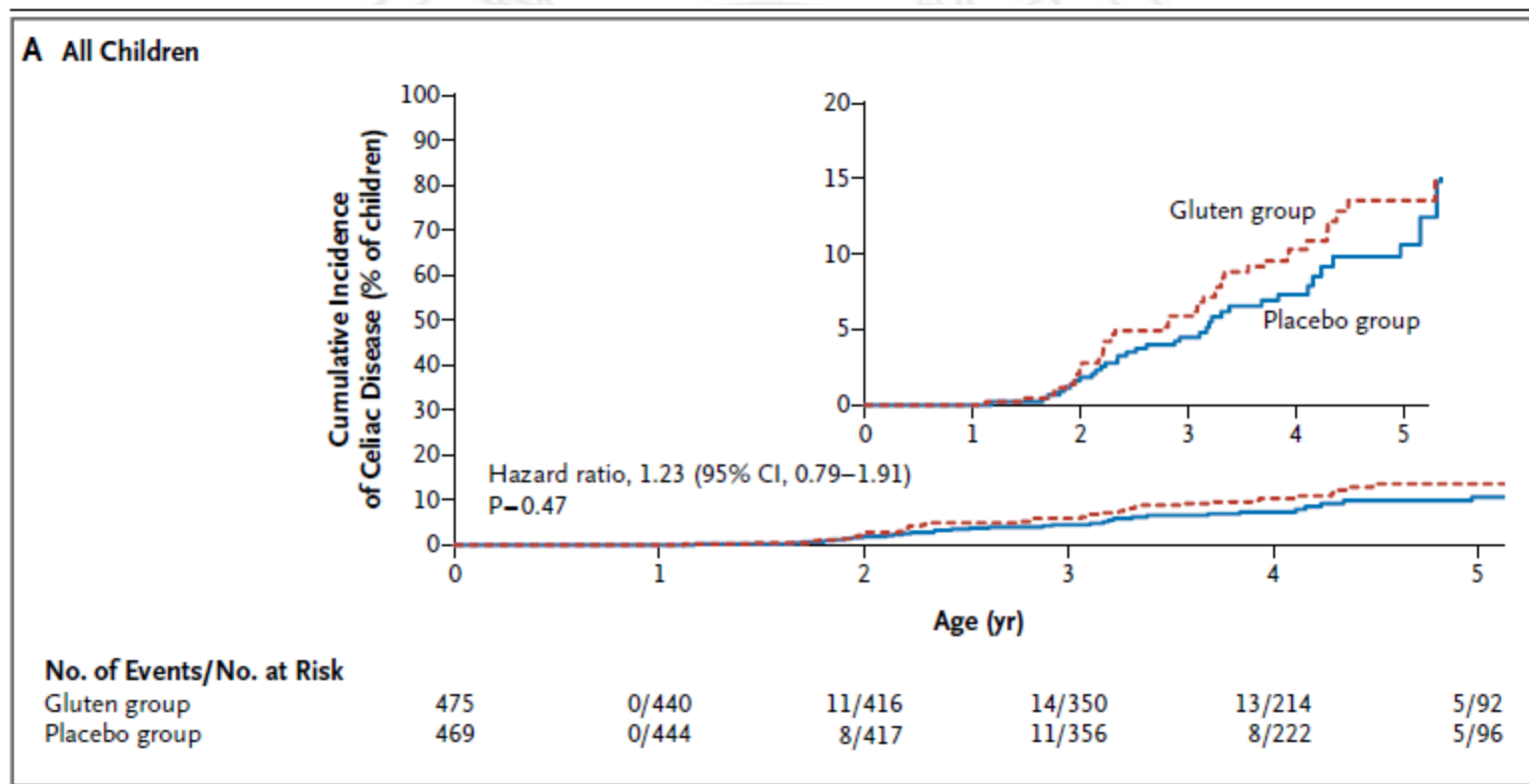




# Végleges prevenció, vagy csak több csendes coeliakia



# A coeliakia előfordulásának aránya a gliadin bevezetésének függvényében



Vriezinga et al. New Engl J Med 2014, 371, 1304-1315

- **ESPGHAN 2008**

- Körültekintően járunk el, ha elkerüljük mind a korai (<4 hónap) mind a késői ( $\geq 7$  hónap) gluten bevezetést és ha azt fokozatosan vezetjük be még az anyatejes táplálás tartama alatt. Ez az eljárás csökkentheti a coeliakia, az 1. típusú diabetes mellitus és a búza allergia kialakulásának a kockázatát.

*ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2008; 46: 99–110*

- **ESPGHAN 2015**

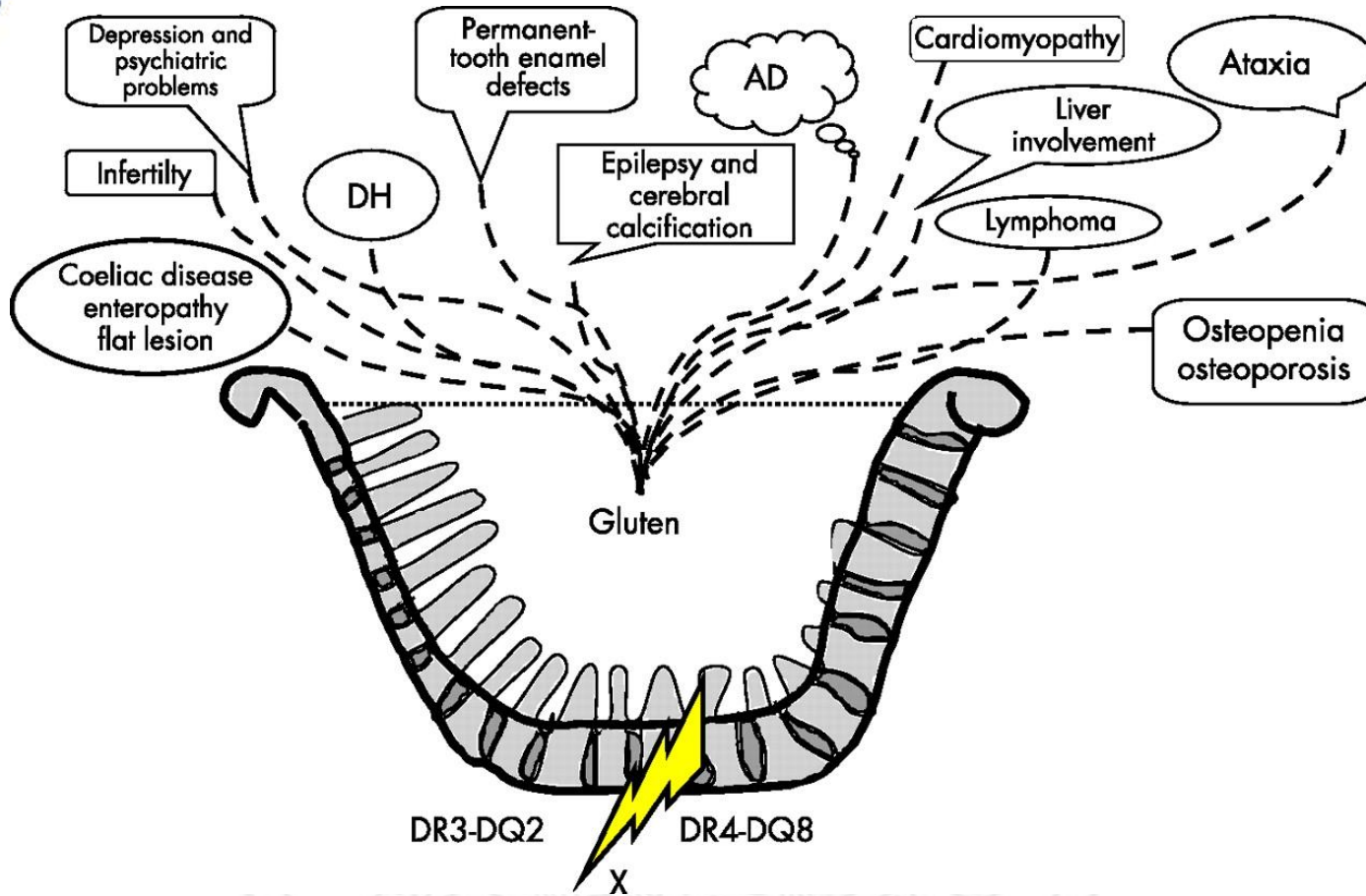
- 4-12 hónap között bevezethető bármikor

*ESPGHAN Committee on Nutrition, JPGN 2016, 62, 507-513.*



## A coeliakia mint az autoimmunbetegségek modellje

- Más autoimmun betegségben is keresni kell a trigger faktort, annak eliminálása megszüntetné a betegséget.
- Ha coeliakiában nem ismernénk a trigger faktort, akkor hasonló helyzetben lennénk mint pl. a Crohn betegség kezelésében



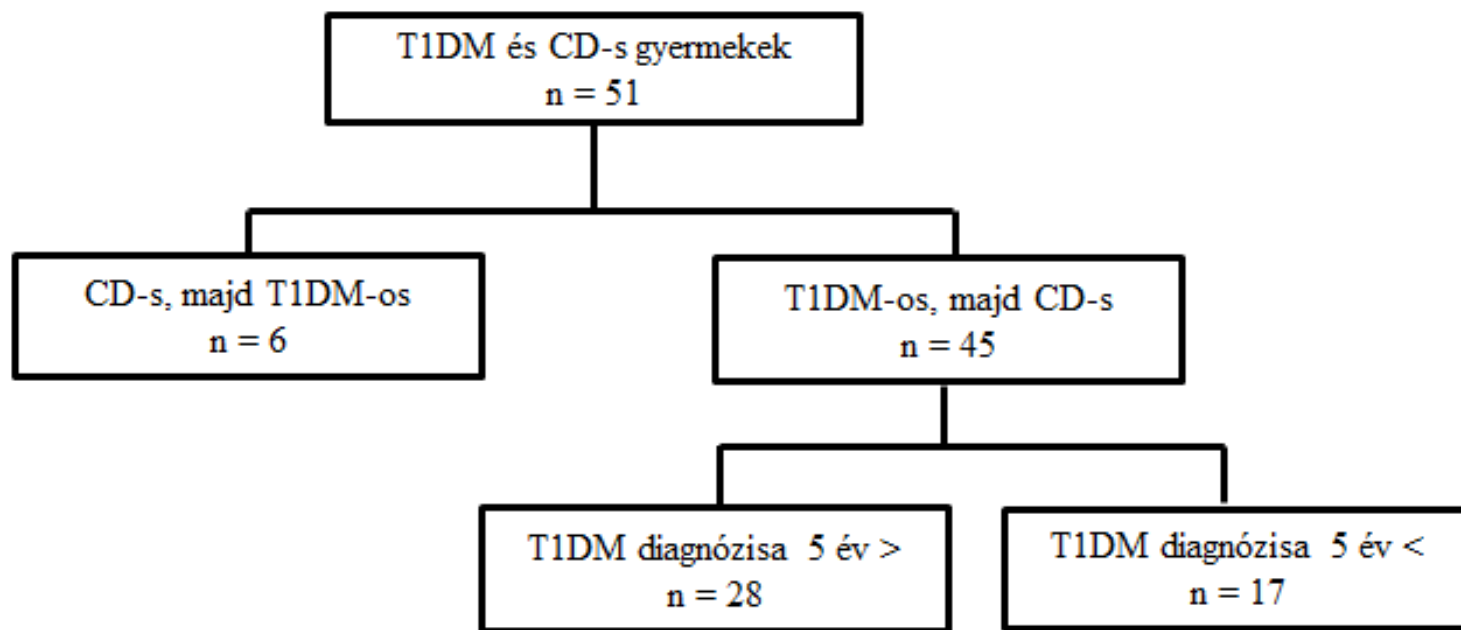
Kaukinen, K. et al. Gut 2007;56:1339-1340

# Cœliakiával gyakran társuló betegségek

- Autoimmun kórképek, főként pajzsmirigy betegségek
- Aspecifikus vastagbélgyulladások
- Epilepsia egyes formái
- Atopia
- Rheumatoid arthritis
- Tüdő betegségek (bronchitis, alveolitis, asthma bronchiale)
- Szelektív IgA hiány
- IgA nephropathia
- Krónikus aktiv hepatitis
- Fogzománc rendellenesség

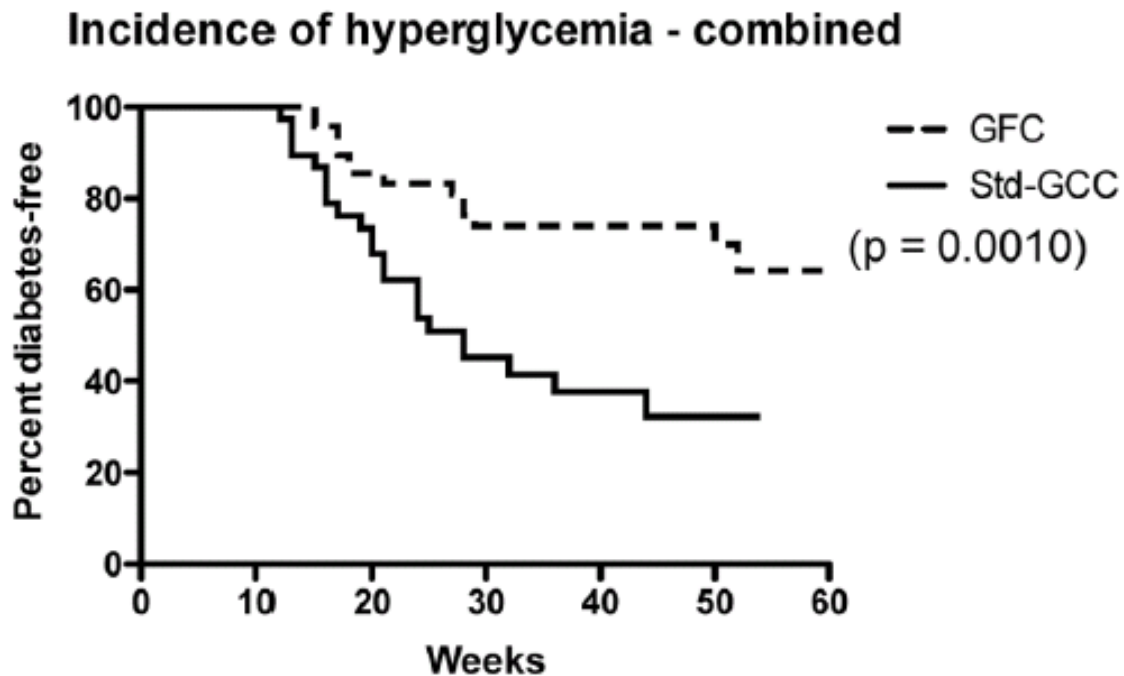


# Az esetek túlnyomó többségében a coeliakia diagnózisa a T1DM után történik



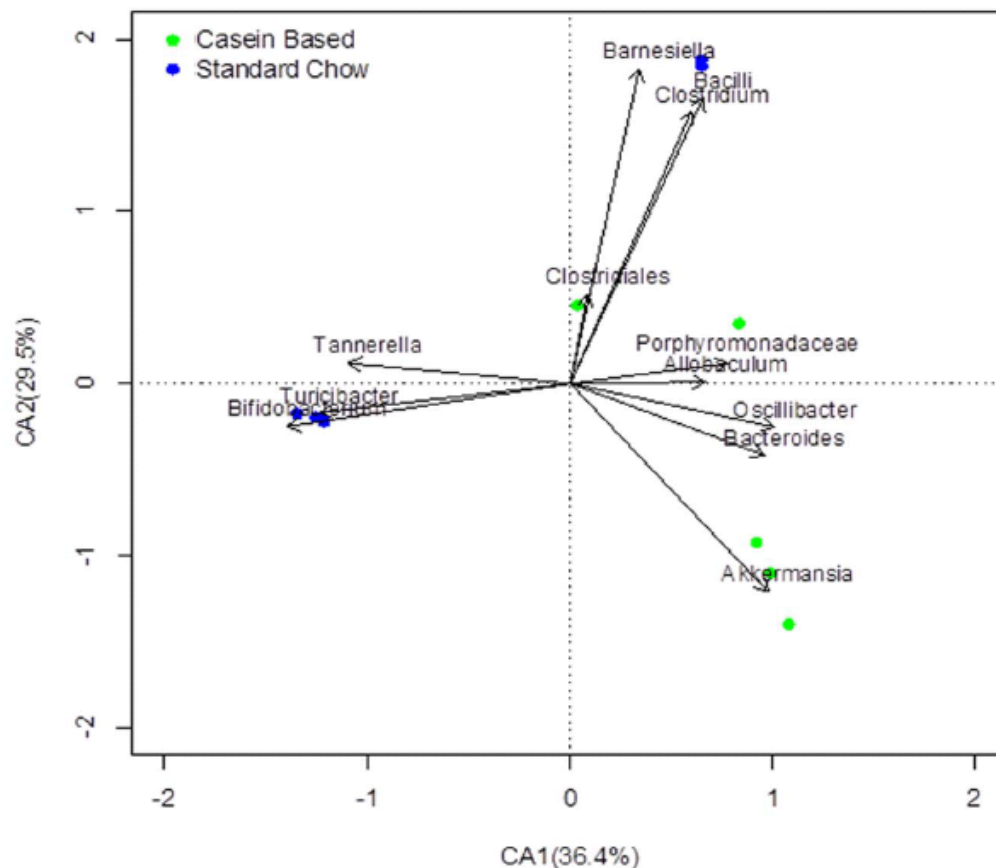
I. Gyermekklinika adatai

# Gliadinmentes diétán csökken a diabetes kialakulásának gyakorisága a NOD egerekben



Marietta EV et al. PLOS One 2013, 8, e78687.

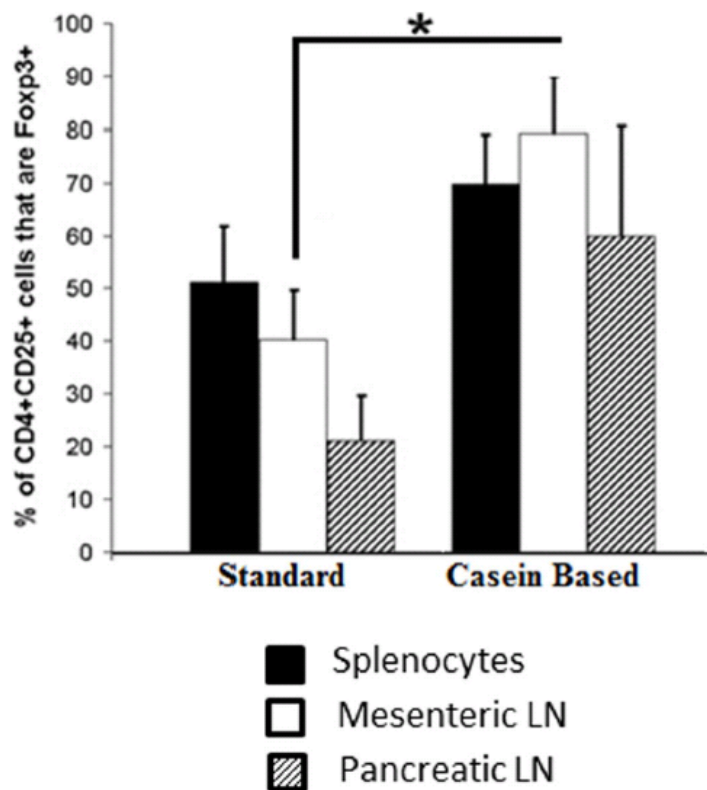
# Az intestinalis mikrobiom összetétele NOD egerekben standard és glutenmentes diétán



Marietta EV et al. PLOS One 2013, 8, e78687.

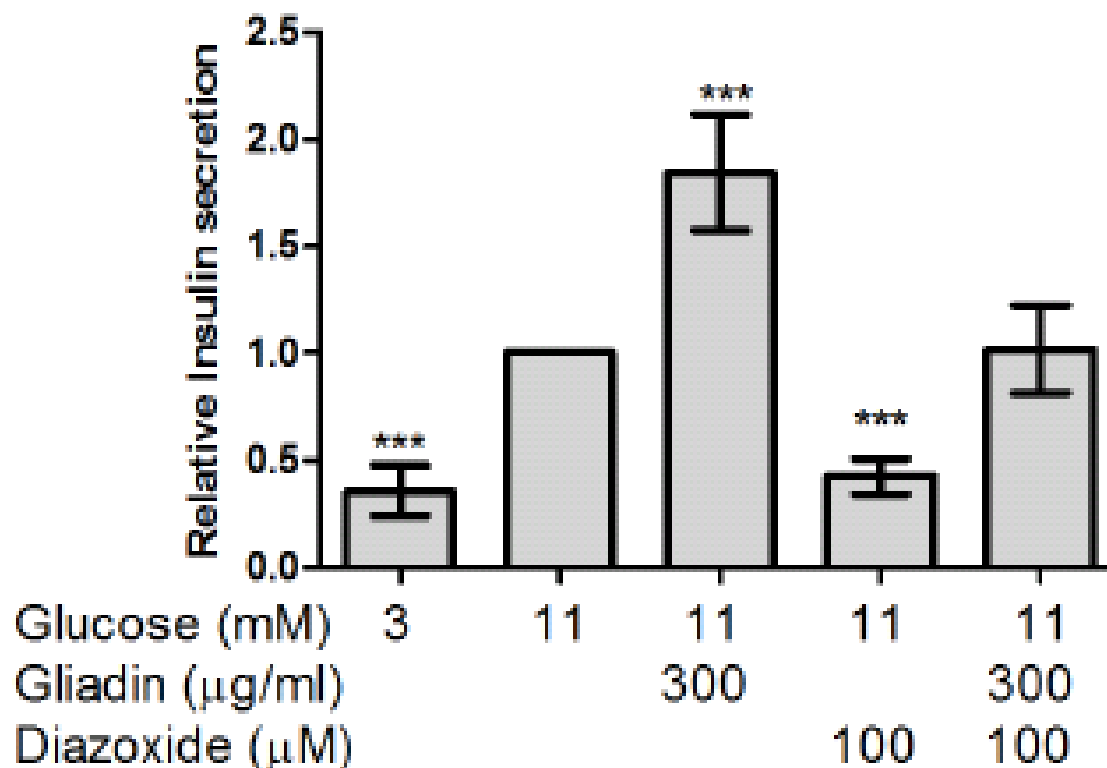


# A regulátor T sejtek aránya és a diéta közötti összefüggés a NOD egerekben



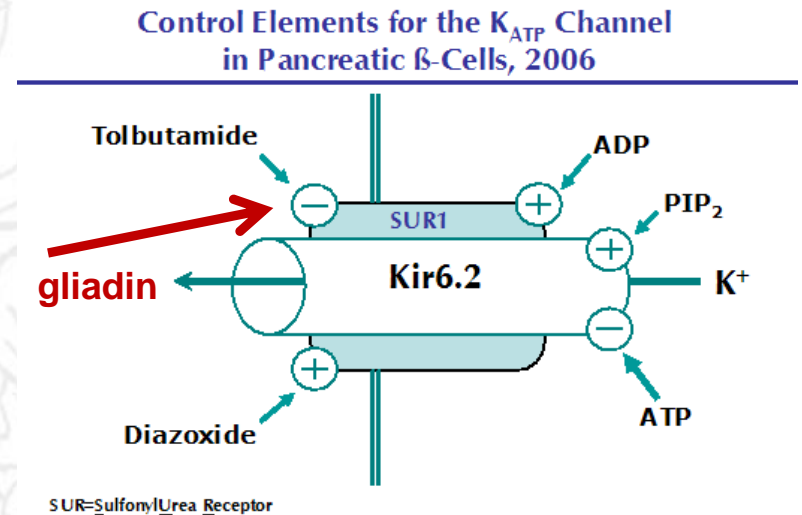
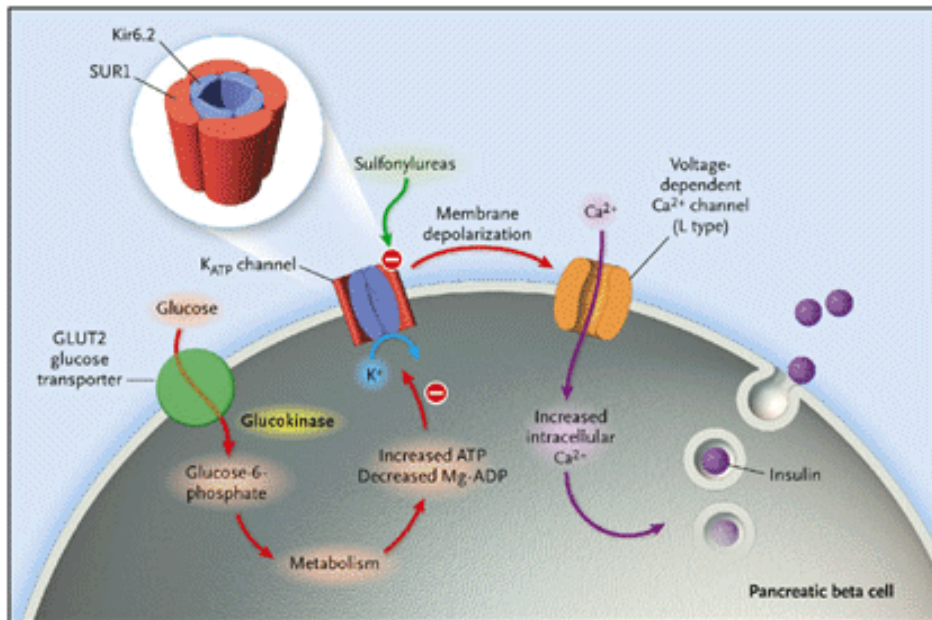
Marietta EV et al. PLOS One 2013, 8, e78687.

## A gliadin stimulálja INS-1E sejtekben az insulin szekréciót, ami diazoxiddal gátolható



Dall M et al. PLOS One 2013, 8, e66474

# A gliadin fragmentumok zárják a K<sub>ATP</sub> csatornát, így fokozzák az insulin szekréciót



[http://www.medbio.info/Horn/PDF%20files/secretion\\_of\\_insulin\\_and\\_glucagon\\_nov\\_2007](http://www.medbio.info/Horn/PDF%20files/secretion_of_insulin_and_glucagon_nov_2007)

# Terápia

- Életreszóló gliadinmentes diéta



- Búza, rozs, árpa, tönköly, khorassán-búza, tönkebúza, tritikále

- kukorica, rizs, köles, hajdina, zab (csak tiszta zab készítmény) amaránt, libatop, hüvelyesek, burgonya, teff, cirok, quinoa



# Glutentartalmú gabonák



**búza**



**árpa**



**rozs**



**tönköly**



**khorassán-búza**



**tönkebúza**



**tritikále**



**zab**

# Glutenmentes gabonafélék



kukorica



rizs



köles



hüvelyesek



amaránt



libatop



hajdina



burgonya



# Kockázatos élelmiszerek

- Összetevőként, vagy adalékként glutent tartalmazhatnak
  - Készételek, húskészítmények, szójaszósok és fagyaltok
  - Olyan élelmiszerek, amelyekbe az előállításuk során gluten kerülhetett



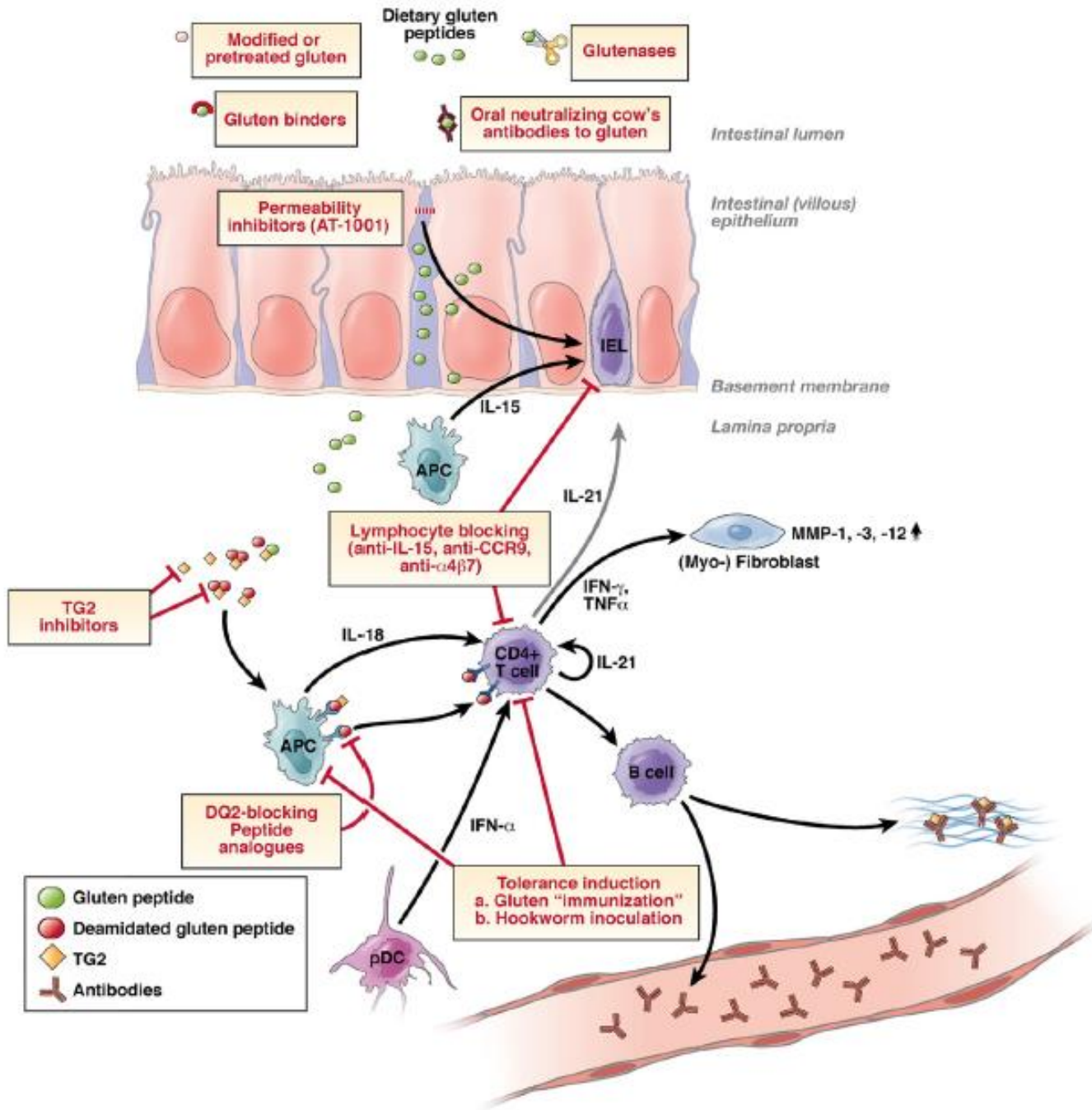
# Problémamentesen fogyasztható élelmiszerek

- Glutenmentes gabonafélék
- Burgonya
- Hüvelyesek
- Tápióka, gesztenye
- Tej és tejtermékek
- Húsok, halak
- Tojás, növényi olajok
- Gyümölcsök, zöldségek



# A gliadinmentes diéta elhagyásának következményei

- Autoimmun betegségek gyakoribb jelentkezése (diabetes mellitus, pajzsmirigy betegségek, ízületi betegségek, bőrbetegségekí)
- Idegrendszeri betegségek
- Osteoporosis
- Daganatos betegségek



Terápiás lehetőségek  
 Schuppan et al  
 GASTROENTEROLOGY  
 2009;137:1912–1933

# Lehetőségek a coeliakia terápiájában

## Intraluminalis terápia

- Genetikailag módosított búza
- Liszt fermentálása
- Per os enzimterápia
- Intraluminalis gliadinkötés (pl polistirén szulfonát)
- Per os neutralizáló gluten elleni antitestek bevitele

## Lehetőségek a coeliakia terápiájában

- A transepithelialis gliadinfelvétel csökkentése
  - Az intestinalis permeabilitás gátlása (zonulin receptor gátlás)
- Az adaptív immunválasz csökkentése
  - Transzglutamináz kompetitív gátlása
  - Veleszületett immunválaszt down reguláló gliadinpeptid alkalmazása
  - HLA-DQ2 inhibitorok
  - Gliadin tolerancia kiváltása (gluten vaccináció)



# Lehetőségek a coeliakia terápiájában

- Immunsejtek gátlása
  - Kemokinek és integrinek antitestekkel történő blokkolása
  - IL-15 antagonisták