



A cikk online változata megtalálható a www.olo.hu weboldalon

COELIAKIA, MINT RIZIKÓÁLLAPOT TOKOS BAKTÉRIUM ÁLTAL OKOZOTT FERTŐZÉSRE

A coeliakia (CD) genetikailag fogékony egyénekben a kalászos gabonafélék gluten fehérjéi által indukált autoimmun enteropátia. A betegség az egész élet folyamán tart, a betegségi tünetek gyermekkorban és felnőttkorban egyaránt megjelenhetnek. Az adaptív és a természetes immunrendszer kóros immunológiai történései a vékonybél jellegzetes károsodásához vezetnek, amit boholyatrófia, crypta hiperplázia és az epithelium, illetve a lamina propria limfociták infiltrációja jellemez. A CD multifaktoriális betegség, kialakulásában környezeti és genetikai faktorok egyaránt szerepet játszanak. A genetikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a CD-re jellemző és egyben obligát feltétel a HLA-DQ2 vagy DQ8 hordozás. A gliadin peptideket a HLA-DQ2 vagy DQ8 molekulákkal rendelkező antigén prezentáló sejtek mutatják be a T-limfocitáknak, ez indítja el a szöveti károsodást eredményező kóros immunológiai reakciókat. Európában a népesség megközelítőleg 1%-a érintett, a valódi gyakoriság azonban a felismert eseteknél lényegesen nagyobb (1). A magyarországi prevalencia gyermekeknél 1-1,3% (2). A HLA-DQ2 és DQ8 allélek hordozása azonban egyéb betegségekre, patológiás állapotokra is hajlamosít. Ezek közé sorolhatók a különféle autoimmun betegségek, valamint pl. a hepatitis B (HBV) vakcinációra adott elégtelen immunválasz, az ún. HBV non-responder állapot is. Irodalmi adatok szerint a CD és a HBV non-responder állapot egymással kapcsolatban vannak (3, 4). A HLA-DQ2 hordozás azonban önmagában nem elegendő a HBV non-responder állapot kialakulásához, környezeti tényezők, így coeliakiás betegekben a glutenbevitel ezt jelentős mértékben befolyásolja. A non-responder állapot tehát nem

A COELIAKIA GENETIKAILAG FOGÉKONY EGYÉNEKBEN A KALÁSZOS GABONAFÉLÉK GLUTEN FEHÉRJÉI ÁLTAL INDUKÁLT AUTOIMMUN ENTEROPÁTIA. HEMATOLOGIAI SZÖVŐDMÉNYEI KÖZÖTT JELENTŐS SZEREPE VAN A HYPOSPLENIÁNAK, AMINEK KÖVETKEZTÉBEN AZ EGYIK LEGFONTOSABB RIZIKÓFAKTORNAK A FULMINÁNS, ESETENKÉNT AZ ÉLETET VESZÉLYEZTETŐ FERTŐZÉSEK SZÁMÍTÁNAK. A MEGNÖVEKEDETT RIZIKÓ MIATT A HYPOSPLENIÁS COELIAKIÁS BETEGEK TOKOS BAKTÉRIUMOK ELLENI VAKCINÁCIÓJA AJÁNLOTT, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A PNEUMOCOCCUS ELLENI IMMUNIZÁCIÓRA. A GLUTEN EXPOZÍCIÓ COELIAKIÁS BETEGEKBEN HATÁSSAL VAN NEM CSAK A HYPOSPLENIA PREVALENCIÁJÁRA ÉS SÚLYOSSÁGÁRA, HANEM JELENTŐSEN BEFOLYÁSOLHATJA A VAKCINÁCIÓRA ADOTT IMMUNVÁLASZT IS.

állandó kísérő jelensége a betegségnek, ezért non-responderekben a HBV revakcinációt a gluten eliminációja után érdemes elvégezni (5).

Hyposplenia

A CD hematológiai szövődményei között jelentős szerepe van a hypospleniának, ami a fertőzések iránti fokozott fogékonyság miatt a megelőzésre hívja fel a figyelmet. A hypospleniával járó leggyakoribb betegségeket az 1. táblázat foglalja össze. Irodalmi adatok szerint a hyposplenia gyakorisága coeliakiában eltérő, ami részben a hyposplenia igazolására alkalmazott módszerek eltérő voltára vezethető vissza. Corazza és mtsai 8 hónap és 13 év közötti coeliakiás gyermekekben nem mutatott ki hypospleniát (6), míg egy későbbi tanulmányukban a vizsgált kezeletlen betegek 32,8%-ában detektálták (7). A hyposplenia prevalenciáját és súlyosságát döntően befolyásolta a gluten expozíció időtartama, ami nem volt kimutatható a coeliakiás betegek rokonai-ban. O'Grady és mtsai 177 coeliakiás beteget vizsgálva igen magas arányban, a betegek 75%-ában, talált hypospleniának megfelelő eltérést, ami a vékonybél morfológiájával párhuzamosan változott és a gluten

NEMES ÉVA DR.

DEBRECENI EGYETEM,
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTU-
DOMÁNYI CENTRUM,
GYERMEKGYÓGYÁSZATI
INTÉZET, DEBRECEN

étrendi megvonására fokozatos javulást mutatott (8). Bár a tanulmányok többsége összefüggést talált a gluten expozíció időtartama, a glutenmentes diéta hossza és a hyposplenia fennállása között, Trewby és mtsai nem igazoltak ilyen párhuzamot (9). Az eltérő adatok hátterében a diagnosztikus módszereken kívül az eltérő patomechanizmus feltételezhető, ami a folyamat visszafordíthatóságát is befolyásolhatja. Egyes feltételezések szerint a hyposplenia a limfo-retikuláris rendszer atrófiájának részjelensége és kezeletlen coeliakiásokban a lép retikuloendotheliális rendszerének funkcionális blokádját a keringő immunkomplexek okozzák (10).

Immunválasz hypospleniás betegekben

A különböző antigénekre adott immunválasz tanulmányozása hypospleniás betegekben azt mutatta, hogy a természetes és az adaptív immunválasz egyaránt károsodott. A csökkent ellenanyagtermelés mellett a fagocita funkció zavara is kimutatható, ami tovább gyengíti a mikrobiális antigénekre adott immunválaszt, ezzel magyarázható a hypospleniás, köztük a coeliakiás betegek egész életen át tartó, infekciók iránti fokozott fogékonysága. Ez elsősorban a tokos baktériumok (*S. pneumoniae*, *H. influenzae b*, *Neisseria meningitidis*) iránt kifejezett, de más patogének, így pl. a *Capnocytophaga canimorsus* és az eritrocitákat megfertőző *Plasmodium falciparum* és *Babesia microti* infekciók gyakoriságának növekedésével is számolni kell (11). A gyermekek a felnőttekhez viszonyítva fokozottabban fogékonyak a tokos baktériumok által okozott fertőzésekre a specifikus ellenanyagok alacsonyabb koncentrációja miatt és az antibiotikum-rezisztens pneumococcusok elterjedése tovább növeli a megelőzés fontosságát. A lép hipofunkciója kifejezettebb, ha a CD más autoimmun betegséggel, refrakter állapottal, ulceratív jejunitisszel vagy enteropátia-asszociált T-sejtes limfómával jár (12).

Fenti összefüggések alapján joggal vetődik fel a kérdés, hogy a coeliakia rizikót jelent-e a tokos baktériumok – különös tekintet-

tel az invazív *S. pneumoniae*-ra – által okozott fertőzésekre? Ludvigsson és mtsai svédországi vizsgálatukban felnőtt coeliakiás betegekben a szepszis rizikójának emelkedését tapasztalták, a vizsgált betegek legfogékonyabbnak a pneumococcus iránt bizonyultak (13). Szerzők a hyposplenia mellett lehetséges kóroki tényezőként a fokozott mukozális permeabilitást és az intesztinális glykokalyx összetételének károsodását is feltételezték. Thomas és mtsai a pneumococcus fertőzés gyakoriságát vizsgálva azt találták, hogy coeliakiás betegekben a rizikó emelkedett, ami nem érte el a splenectomizált betegekben talált gyakoriságot. Az átlagpopulációhoz viszonyított eltérés a pneumococcus vakcináció előtti időszakban kifejezettebb volt (14).

Vakcináció

A megnövekedett rizikó miatt a hypospleniás coeliakiás betegek vizsgálatával foglalkozó tanulmányok felhívják a figyelmet a pneumococcus elleni vakcináció fontosságára. Általánossá tételéhez azonban a védőoltásra adott immunválasz további értékelése szükséges, mivel a korábbi tanulmányok nem vizsgálták, hogy a pneumococcus fertőzésben szenvedő coeliakiás betegek a vakcináció hiánya vagy a posztvakcinációs immunválasz elégtelensége miatt betegedtek-e meg. McKinley és mtsai vizsgált betegekben megfelelőnek találták a polivalens poliszacharid oltásra adott immunválaszt (15). William és mtsai azonban splenectomizált és funkcionális hypospleniás betegek esetén konjugált vakcinával végzett immunizációt javasolnak, ami hatékonyabbnak bizonyult a T-sejt dependens immunválasz kiváltása miatt (16).

Összefoglalás

Összegezve az ismereteket, elmondható, hogy ajánlott a hypospleniás coeliakiás betegek pneumococcus elleni immunizációja. Emellett az egyéb tokos baktériumok ellen is létjogosultsága van az immunprofilaxis-

1. TÁBLÁZAT: HYPOSPLENIÁVAL JÁRÓ BETEGSÉGEK (11)

Hematológiai	Gasztrointesztinális	Autoimmun
Sarlósejtes anémia	Coeliakia	Vaszkulitisz
Hemoglobinopátiák	Gyulladásos bélbetegség	SLE
Primer trombocitémia	Whipple-kór	Reumatoid artritisz
Hisztiocitózis	Intesztinális limfangiektázia	Sjögren-szindróma
Fanconi-szindróma	Májbetegségek	Graves-betegség
Egyéb betegségek	Cirrózis	Vaszkuláris
HIV	Krónikus aktív hepatitis	Lépvéna thrombosis
Csontvelő transzplantáció	Alkoholizmus	Lépartéria elzáródás
Teljes parenterális táplálás	Kongenitális betegségek	Infiltratív betegségek
Graft-versus-host betegség	Cianotikus víciumok	Szarkoidózis
Lép irradiáció	Izolált kongenitális anomáliák	Amiloidózis

nak, ami gyermekkorban a H. influenzae b elleni védőoltás rutin alkalmazása miatt elsősorban a meningococcus elleni védőoltást jelenti. Az életkoruk miatt korábban kötelezően még nem oltott gyermekek felzárkóztató védőoltásáról is gondoskodni kell. Pneumococcus fertőzésre hajlamosító tulajdonsága miatt az ilyen betegek influenza elleni védőoltása is javasolt.

A speciális csoportok, így a coeliakiás betegek védőoltásának megtervezése fele-

lősségteljes feladat, aminek kivitelezésében fontos szerep jut a betegoktatásnak is. A védőoltásokra adott immunválasz várhatóan hatékonyabb a glutenmentes diéta szigorú betartása mellett, amit figyelembe kell vennünk a védőoltási terv kialakításakor. A megfelelő számban végzett és következetesen alkalmazott védőoltások segítségével a jövőben sikerülhet megválaszolni a jelenleg még vitatott kérdéseket.

Irodalom

- Ravikumara M, Nootigattu V, Sandhu B. Ninety percent of celiac disease is being missed. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007; 45: 497-499.
- Korponay-Szabó I, Raivio T, Nemes É, et al. Coeliakia autoantitestek helyszíni kimutatása Biocard gyorstesztel. *Gyermekgyógyászat* 2006; 57: 351-357.
- Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 2289-2292.
- Park SD, Markowitz J, Pettei M, et al. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007; 44: 431-435.
- Nemes É, Lefler É, Szegedi L, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2008; 121 (6): e1570-1576.
- Corazza GR, Lazzari R, Frisoni M, et al. Splenic function in childhood coeliac disease. *Gut* 1982; 23: 415-416.
- Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 391-397.
- O'Grady JG, Stevens FM, Harding B, et al. Hyposplenism and gluten-sensitive enteropathy. Natural history, incidence, and relationship to diet and small bowel morphology. *Gastroenterology* 1984; 87:1326-1331.
- Trewby PN, Chipping PM, Palmer SJ, et al. Splenic atrophy in adult coeliac disease: is it reversible? *Gut* 1981; 22 (8): 628-632.
- Doe WF, Booth CC, Brown DL. Evidence for complement-binding immune complexes in adult coeliac disease, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Lancet* 1973; i: 402-403.
- Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician* 2001; 63: 499-506.
- Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 179-186.
- Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, et al. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut* 2008; 57: 1074-1080.
- Thomas HJ, Wotton CJ, Yeates D, et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 624-628.
- McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R, et al. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 113-116.
- William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. (Part I: basic concepts and causes) *Hematology* 2007; 12: 1-13.