

BÚZÁHOZ (GLUTÉNHEZ) TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

(edukációs anyag orvostanhallgatók számára)

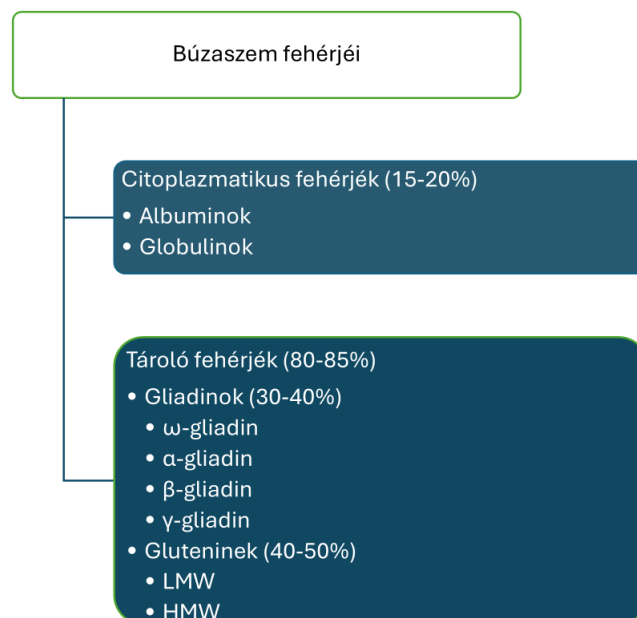
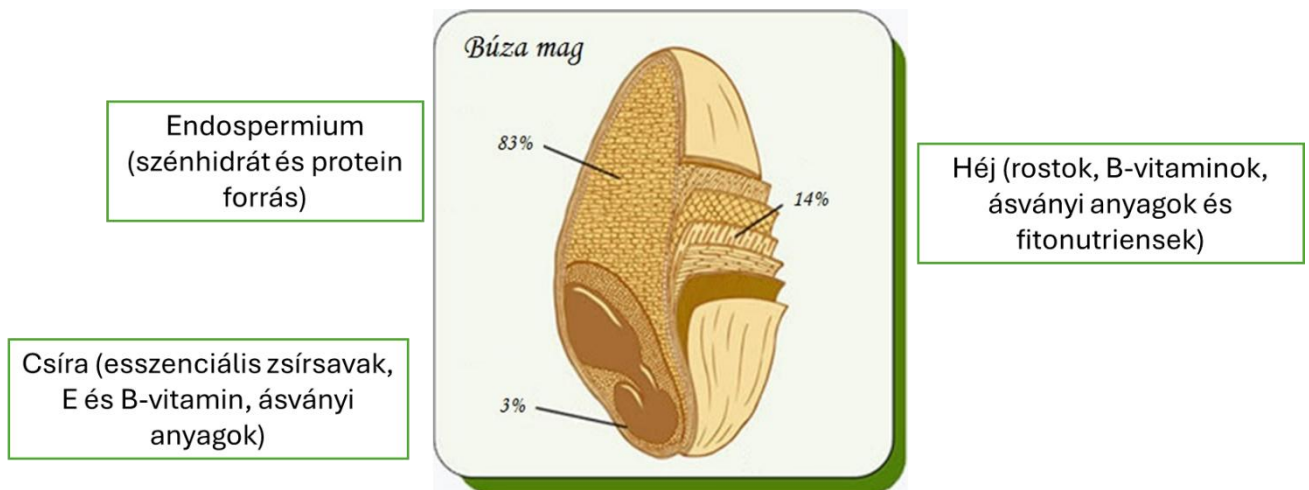
Szerző: Dr. Kadenczki Orsolya

általános csecsemő-és gyermekgyógyász, gyermek-gasztroenterológus

Rövidítések

AD	atópiás dermatitis
CD	Crohn-betegség
CVID	common variable immunodeficiency
DM	diabetes mellitus
EMA	endomízium ellenes antitest
FPIES	food protein indukálta enterocolitis szindróma
HMW	high-molecular weight
IEL	intraepithelialis lymphocyt
LMW	low-molecular weight
NCGS	nem coeliakiás glutén szenzitivitás
TGA	transzglutamináz ellenes antitest
UC	colitis ulcerosa
WDEIA	búza-függő fizikai aktivitás által indukált allergia

Búzaszem felépítése

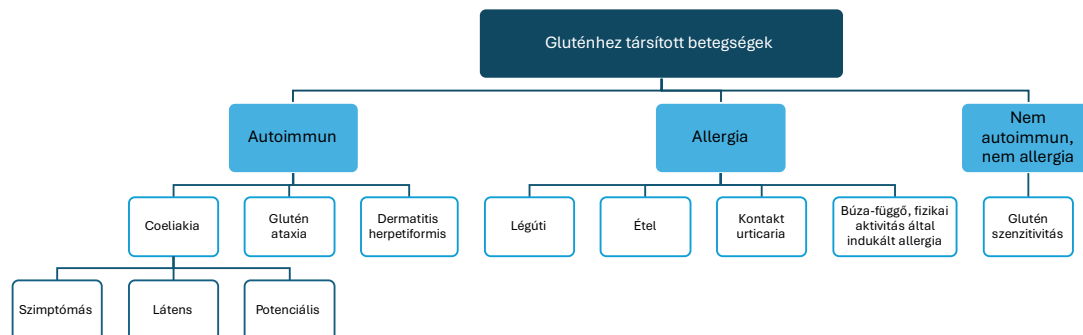


A glutén egy fehérjékből álló keverék, amely a búzában, ezen túl a rozsban, árpában és más gabonafélékben található. A gliadin és a glutenin nevű fehérjék alkotják, és ezeknek a gabonafélék fehérje tartalmának jelentős részét teszik ki. A glutén a gabonafélékben található keményítővel együtt a mag endospermiumában található. A HMW glutenin egy, a búzafélékben, különösen a búza gluténjében található fehérje, amely az élelmiszergyártásban (különösen a péksüteményekben) fontos szerepet játszik. A glutén egy komplex fehérjemix, amelyben a HMW glutenin az egyik fő alkotóelem, és felelős a tészta rugalmasságáért és struktúrájáért.

A glutén gliadin és glutenin komponensekből áll, amelyeket együttesen prolaminoznak nevezünk. A glutén emésztése csak részlegesen megy végbe, prolinban gazdag aminosavszármazékok képződnek, amelyek felelősek az immunreakció

kialakulásáért. A coeliakia szempontjából kiemelendő a gliadin szerepe, amely rezisztens a gyomor-, hasnyálmirigy- és vékonybél peptidázokkal szemben.

Tévesen sokan glutén allergiáról beszélnek, valójában a glutén ellen allergia típusú immunfolyamat nem alakul ki, azért más búzában található fehérjék (leggyakrabban ω -gliadin és HMW-glutenin okoz WDEIA-t) a felelősek. Ennek ellenére a diagram a gluténhez társított betegségek címet viseli, de helyesen búzához társított betegségekről kell beszélni.



Coeliakia

Kalászos, prolaminokat tartalmazó gabonák felelősek a kiváltásért, melyek a következők:

- glutén a búzában
- szekalin a rozsban
- hordein az árpában

(A zab, bár kalászos növény, de a benne található avenin nem vált ki coeliakiát. A zab csak akkor vált ki immunreakciót, ha gluténnal, azaz búzával szennyeződik, ami betakarítás során megtörténhet.) Hazánkban a fő gluténforrás a búza. A különböző búzalisztek gluténtartalma eltérő.

Epidemiológia

A lakosság 1-3%-át érinti, a betegek 60-70%-át gyermekkorban diagnosztizálják. A betegek nagyobb része csendes (silent) coeliakias, azaz nincsenek tünetei, így nem történik kivizsgálás. A silent coeliakiasok aránya földrészenként, országonként eltérő, egyrészt a helyi prevalenciától, másrészt az egészségügyi ellátó rendszer figyelmességétől függően, azaz történik-e szűrés az adott közösségben akár tünetmentes egyének között is. A diagnosztikus késedelem felnőttkorban 10 év, gyermekkorban 2 év, nagyok a területi különbségek.

Klinikai megjelenés

- Szimptómás coeliakia:
 - klasszikus: malabszorpció emésztőszervi tünetei és jelei

- nem-klasszikus, nincsenek malabszorpciós jelek
 - dermatitis herpetiformis Dhuring
 - fogzománc hiba
 - epilepszia, agyi kalcifikáció
 - autoimmun betegségek
 - ataxia
 - májbetegség
 - limfóma
 - osteopénia
- Tünetmentes coeliakia:
 - rizikó csoportok:
 - elsőfokú rokon (>10%)
 - betegek egyéb immunmediált betegséggel:
 - 1-es típusú DM
 - pajzsmirigy betegség
 - szelektív IgA-hiány
 - autoimmun májbetegség
 - egyéb állapotok:
 - Down szindróma
 - Turner szindróma
 - Williams szindróma
- Potenciális coeliakia:
 - + a szerológia, + a HLA-genotípus, de – a szövettan

Komplikációk

- korai:
 - malabszorpció
 - anémia
 - hypoproteinaemia
 - koagulopátia
 - angolkór (rachitis)
 - gyarapodási elégtelenség
- késői:
 - egyéb autoimmun betegségek (pajzsmirigy, Sjögren)
 - májbetegségek
 - nőgyógyászati problémák
 - infertilitás, abortusz
 - neurológiai rendellenességek: ataxia, epilepszia
 - pszichiátriai rendellenességek
 - malignitás (MALT limfóma)

Diagnózis

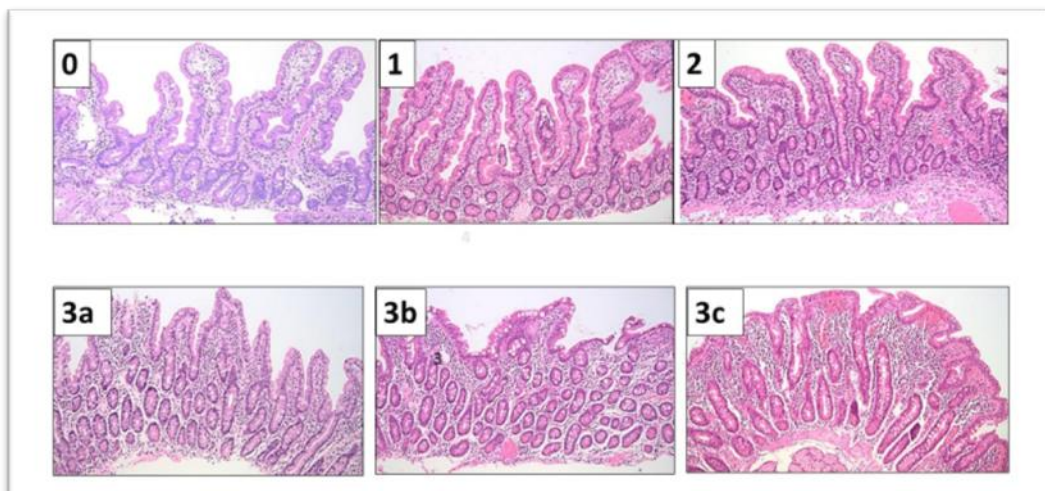
- anamnézis felvétel:
 - típusos tünetek: haspuffadás, hasmenés (híg, erjedt vagy zsírfényű), hasi fájdalom, gyarapodási elégtelenség, vashiányos vérszegénység, laktóz intolerancia
- fizikális vizsgálat:
 - vékony végtagok, laza turgor, sápadtság, elődomborodó, puffadt has
 - testtömeg, testmagasság percentil növekedési görbén történő ábrázolása
 - irritabilitás, nyugtalanság, neurotikus gyermek
- szerológia
 - transzglutamináz ellenes antitest (TGA):
 - elsőként vizsgálandó
 - IgA típusú antitest, ha a beteg IgA-hiányos, akkor IgG típusút kell vizsgálni
 - meg kell győződni összIgA vizsgálattal, hogy a beteg nem IgA hiányos
 - endomízium ellenes antitest (EMA):
 - amennyiben a TGA pozitív lett
 - szenzitívebb a TGA-nal
 - ha IgA hiányos a beteg, akkor IgG típusút kell vizsgálni
 - anti-gliadin ellenes IgA/IgG antitest: nem javasolt módszer, elavult. Több magánlaborban is végzik, ne ajánlja ezt a szerológiai vizsgálatot. Anti-gliadin ellenes IgG szint emelkedése önmagában nem diagnosztikus, tk. a coeliakia gyanúját sem veti fel, csupán azt jelzi, hogy az egyén találkozott gluténnal és tolerancia kialakulás irányába ható immunreakció jelent meg ellene a szervezetben, mely azonban nem egy autoimmun folyamat jelzője.
 - deamidált-gliadinpeptid ellenes antitest: nem a rutin része, speciális laborokban történik meghatározása. Érzékenysége a TGA-hoz hasonló, szűrésre, első vizsgálatként nem javasolt. Konfirmációs vizsgálatként alkalmazható.
 - gyorsesztek:
 - transzglutamináz alapú: IgA típusú antitestet szűr, ha a beteg IgA hiányos, akkor fals negatív eredményt ad. Érzékenysége messze elmarad a vérből történő vizsgálatnak
 - gliadin ellenes antitest alapú: nem javasolt használata
- HLA-DQ vizsgálat: különösen a DQ2 és a DQ8 szorosan összefüggenek a coeliakiával. A DQ2 vagy a DQ8, vagy mindkettő megléte jelentősen növeli a coeliakia kialakulásának kockázatát, de jelenlétük nem garantálja azt, hogy az ki is fog alakulni. A HLA-DQ2 és a DQ8 egyedülálló módon képes specifikus, gluténből származó peptideket prezentálni, szemben más HLA-típusokkal, amelyek erre nem képesek. A gyulladást egy patogén folyamat váltja ki, amelyben az antigént prezentáló sejtek deamidált glutént mutatnak be, amely a HLA-DQ2-höz vagy DQ8-hoz kötődik. Ez a

patogén folyamat azonban a legtöbb DQ2-t vagy DQ8-at kódoló betegnél inaktív. Hiányuk kizárhatja a coeliakia diagnózisát.

- HLA-DQ2.5: a DQ2 molekula ezen variánsát a coeliakiában szenvedő betegek körülbelül 90%-a kódolja. A HLA-DQ2.5-öt a DQB1*02 és a DQA1*05 allélok kódolják. A DQ2.5 heterodimer cisz- vagy transz-kódolású lehet.
- HLA-DQ8: a DQ8 fehérje a betegek körülbelül 20%-ánál van jelen. A HLA-DQ8 heterodimert a DQB1*03:02 és a DQA1*03 allélok kódolják.
- HLA-DQ2.2: a betegek 35%-ánál van jelen. A heterodimer DQA láncát a DQA1*02 allél kódolja a DQA1*05 allél helyett.
- a lakosság 30%-a hordozza

– szövettan:

- eltérés CD-ben - egyik sem csak CD-re jellegzetes, azt mindig a szerológiai lelettel együtt kell értékelni:
 - IEL szám emelkedett
 - Crypta hyperplasia (>1 mitózis/crypta)
 - Villus atrófia
- beosztás – Marsh
 - 1
 - 2
 - 3 – ezen belül enyhe (a), kp súlyos (b), súlyos c) Marsh stádium



Marsh stádium	0	1	2	3a	3b	3c
IEL	<30	>30	>30	>30	>30	>30
Crypta	normál	normál	hypertrophiás	hypertrophiás	hypertrophiás	hypertrophiás
Boholy	normál	normál	normál	atrófia+	atrófia++	nincs boholy
Szövettani megnevezés	normál	intraepitheliális lymphocytosis	enyhe részleges boholy atrófia	közepes súlyos részleges vagy subtotális boholy atrófia	teljes boholy atrófia	

- differenciál diagnózis:

	Emelkedett IEL	Boholy atrófia
Fertőző betegség		
– parazita fertőzés	ritka gyermekkorban	ritka (gyermekben)
– HP-pozitív gastritis és peptikus duodenitis	lehetséges	lehetséges, enyhe
– trópusi sprue	igen	igen
– bakteriális túlnövekedés	igen	lehetséges
– Whipple-kór	ritka	igen
– vírusos gastroenteritis és postinfekciózus változások	igen	lehetséges
Gyógyszerek		
– NSAID	lehetséges	ritka, foltos, enyhe
Egyéb immun-gyulladásos állapotok		
– immunhiány (köztük CVID)	igen	lehetséges
– kollagén sprue	igen	gyakori
– autoimmun enteropathia	lehetséges	igen, változó mértékű
– CD, UC asszociált duodenitis	ritka	ritka, foltos
– eosinophil sejtes gastroenteritis, étel protein indukálta enteropathia (beleértve a glutén szenzitív enteropathiat)	lehetséges	lehetséges, általában nem súlyos

A diagnózis felállításának alapjai és a legfontosabb megállapítások az ESPGHAN 2020 iránymutatása szerint:

- elsőként össz IgA és TgA-IgA meghatározás végzése javasolt
- non-invazív diagnózis felállítása, azaz a szövettani mintavétel mellőzés lehetséges, ha a TgA-IgA szint magas (meghaladja a normál felső tartomány 10x-ét) és pozitív az EMA-IgA egy másik vérmintából (így megbizonyosodhatok arról, hogy az első mintavétel során nem történt mintacsere vagy analitikai hiba)
- a 10x-es felső tartományt nem meghaladó TgA-IgA esetén a szövettani mintavétel szükséges
- A HLA tipizálás és a tünetek jelenléte nem kötelezően elvárt a szerológián alapuló diagnózishoz

A képen ábrázolt algoritmus (ESPGHAN 2020-as iránymutatás) egyértelműen bemutatja, mi az alapellátó feladata coeliakia betegség típusos vagy nem típusos tüneteinek esetén (szerológiai mintavétel), illetve azt, mely esetekben szükséges a gyermeket gyermek-

- kuszkusz
- durum
- vadbúza
- tönkebúza (kétszemű búza)
- liszt
- graham liszt
- kamut
- pászka liszt / pászka
- orzo
- pankó
- rozs
- seitan
- búzadara
- tönköly
- tritikálé
- udon
- búza
- búzakorpa
- búzacsíra
- búzakeményítő

A glutén nemcsak az ételekben található meg; megtalálható gyógyszerekben és olyan tárgyakban is, amelyeket sokan használnak nap mint nap. Glutén megtalálható még:

- vényköteles és vény nélkül kapható gyógyszerek
- smink, például rúzs, szájfény és ajakbalzsam
- sampon, balzsam és krém
- szájvíz és fogkrém
- gyurma (Playdough) és festékek
- bélyegek és borítékok ragasztása

Néhány gyermeknek bizonyos ideig korlátoznia kell a laktóz-tartalmú ételek, italok fogyasztását is. Ennek magyarázata az, hogy a tejcukrot bontó laktáz enzim a vékonybél bolyhokat fedő nyálkahártyában található. Ha a bolyhok elsorvadnak, akkor eltűnik a laktáz enzim is. Ezt másodlagos laktáz hiánynak, másodlagos laktóz intoleranciának nevezzük. Csak átmeneti állapot, a vékonybélhám gyógyulásával megszűnik.

Elnézhető glutén források

A glutén teljes eltávolítása szükséges az étrendből, azaz a kevésbé nyilvánvaló gluténforrásokat szintén fel kell ismerni és kerülni kell. Glutén található olyan termékekben, mint:

- sör (beleértve a „Glutén eltávolítva”)
- panír
- bevonat
- úrvacsora ostya
- kruton
- cukorka
- fehérje / energia szeletek
- feldolgozott húsok
- hasábburgonya (panírozott ételekkel közös sütőkben sütvé vagy fagyasztott termék)
- búzalisztból készült tészta
- rántás
- mártások
- leveskocka
- töltelék
- malátás termékek
- szalonna utánzat / tenger gyümölcsei
- szója szósz
- fűszerezett rizskeverékek
- pácok, sűrítők
- táplálék-kiegészítők
- vitamin és ásványi anyag kiegészítők

A betegnek/gondviselőnek ügyelnie kell arra, hogy figyelmesen olvassa el az összes címkét. A címkéket minden alkalommal el kell olvasni, amikor élelmiszert vásárolnak, mert a termék gyártói megváltoztathatják a termék összetételét bármikor értesítés nélkül.

Nem coeliákias glutén (búza) érzékenység (NCGS)

Az NCGS háttérében nem autoimmun folyamat áll. A tünetek háttérében nem immunológiai folyamat áll. Bár az NCGS-t a gluténtartalmú gabonafélék váltják ki, a káros étrendi fehérjét még nem azonosították. Okozhatják olyan, a búzában található összetevők is, amelyek eltérnek magától a gluténtól, pl. a gabonafehérje amiláz-tripszin inhibitorok. Pontosán még nem sikerült ezeket azonosítani. Az NCGS előfordulása a coeliakiánál gyakoribb. Kezelése a coeliakia típusú gluténmentes étrenden alapszik, de egyelőre nem ismert, hogy indokolt-e tartósan, szigorúan tartani. Lehet átmeneti probléma, ezért a gluténnal szemben kialakult toleranciát javasolt ellenőrizni a betegeknél.

Tünetei lehetnek:

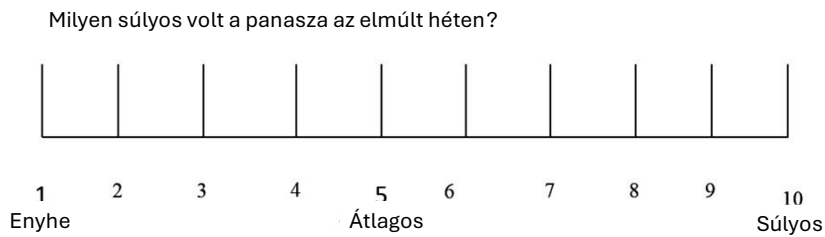
- emésztőszervi:
 - hasi fájdalom
 - flatulencia
 - haspuffadás
 - székrekedés
 - hasmenés
 - hányinger
 - hányás
 - aerophagia
 - gastrooesophagealis reflux
 - stomatitis aphthosa
 - véres széklet
 - fissura ani
- extraintesztinális:
 - fáradékonyság/ködös tudat
 - fejfájás
 - izomfájdalom
 - ízületi fájdalom
 - depresszió
 - szorongás
 - fogyás vagy súlynövekedés
 - anémia
 - egyensúlyzavar
 - oligo- vagy polymenorrhea
 - alvászavar
 - hangulat ingadozás
 - hallucináció
 - autizmus
 - skizofrénia

Diagnózis

Érzékeny és specifikus biomarkerek hiányában a beteg szoros és standardizált monitorozása a glutén elhagyása és újbóli bevezetése során tett megfigyelés a legspecifikusabb diagnosztikai megközelítés. Azaz eliminációs diéta mellett értékelni kell a tünetek változását, majd kettős vak terhelést végezni.

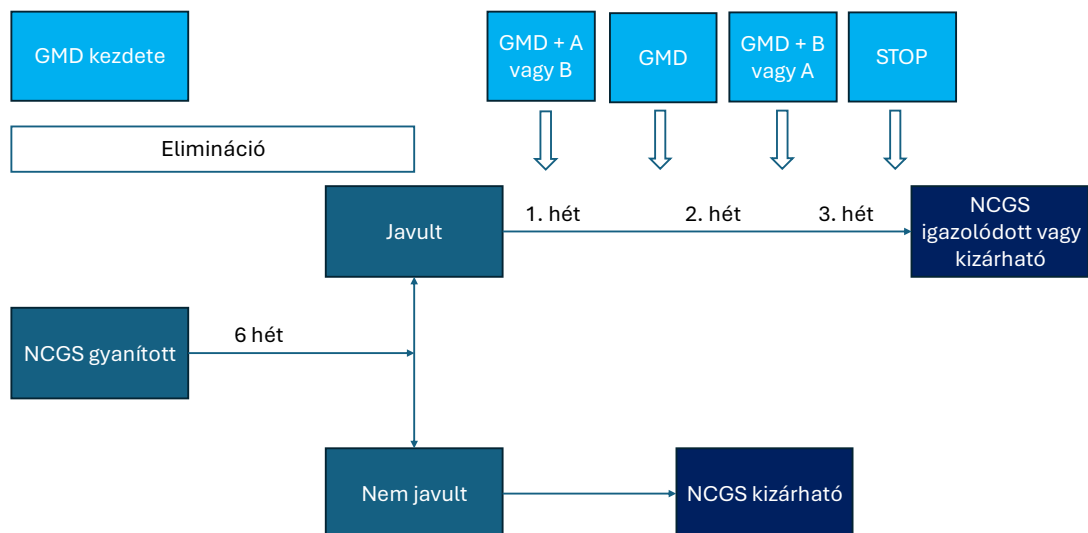
NB: Az eliminációs diéta bevezetése előtt a betegnél ki kell zárni normál, gluténtartalmú étrend mellett a coeliákiát és a búza allergiát!

A tünetek súlyosságát a betegnek magának kell értékelnie egy skála használatával:



Minden tünetet a megvonás és a terhelés ideje alatt rendszeresen értékelni kell!

A kivizsgálás menete:



A beteg 6 héten keresztül gluténmentes diétát tart. Hetente értékeli panaszait. Ha azok nem javulnak, akkor a NCGS kizárható. Javulás esetén terhelés történik. Első héten a gluténmentes diéta további tartása mellett glutént vagy placebot kap (A vagy B az ábrán jelölve) 1 héten keresztül, panaszait értékeli. Majd 1 héten keresztül ismét szigorúan diétázik, panaszait értékeli. Utolsó héten azzal történik a terhelés, amit nem kapott a terhelés első hetén: ha gluténnal történt az első terhelés, akkor placebót kap, ha placebóval, akkor glutént. A beteg nem tudja, mivel történik a terhelés.

Búza allergia

Megjelenési formák:

- azonnali típusú (anafilaktoid), IgE-mediált allergia: néhány órán belül jelennek meg a tünetek a búza lenyelését követően. A gyermekek általában 3-5 éves korra kinövik. A tünetek általában azonosak más étel által kiváltott azonnali típusú tünetekkel.

- búza-függő fizikai aktivitás által indukált allergia (WDEIA): klinikailag igazolt anafilaktoid válasz, mely serdülőkből jelentkezik 1-4 órával a búza elfogyasztása után, ha a beteg fizikai aktivitást IS végez. A fizikai aktivitás mellett egyéb, allergiás reakciót kiváltó kofaktorok lehetnek: stressz, alkohol, menstruáció, aszpirin és egyéb NSAID-ok. Ezek többek között fokozzák a bél permeabilitását (fokozott véráramlás a bélben vagy nyálkahártya károsító hatás), az allergén fokozott elérhetőségét a hízósejtek számára. Önmagában a búza nem elegendő a reakció kiváltásért, ezért lehetséges, hogy nem minden búzát tartalmazó étel elfogyasztásakor jelentkezik allergiás reakció. Az ω -gliadint hozzák összefüggésbe ezzel a betegséggel. Jelentősége lehet az elfogyasztott étel gluténtartalmának is. Kezelése: búzát tartalmazó étkezést követően 6 órán keresztül ne történjen fizikai aktivitás (alkohol, NSAID és stressz mellőzése is javasolt), kardiovaszkuláris betegséggel élő személy ne fogyasszon búzát. Korai bőrtünet esetén antihisztamin bevétele történjen meg, asztmatikus légzés esetén gyors hatású hörgőtágító inhalálása.
- foglalkozási allergia: rhinitis, asthma, kontakt urticaria, kontakt dermatitis. Glikoproteinek hozhatók összefüggésbe ezzel a betegségcsoporttal. A pékek 4-25%-ának van allergiás reakciója ilyen formában. Prick-teszttel vagy specifikus IgE meghatározással lehetséges lehet a diagnózis felállítása, illetve az anamnézis alapján. A kontakt urticaria és dermatitis tünetei a kontaktus után 30 percen belül jelentkeznek.
- dermatitis: a szakirodalom az IgE-mediált allergiához társítva írja le, annak ellenére, hogy az atopiás dermatitist ma már nem allergiás betegségnek tartjuk. Közepesen súlyos vagy súlyos, csecsemő vagy kisdedkorban jelentkező AD esetében merülhet fel a búza oki szerepe a tünetek kiváltásában. A búza, illetve az abban megbúvó penész- és atka allergének is felelősek lehetnek a dermatitisért, melyek kontakt úton (rátapad a bőrre) fokozhatják a panaszokat.
- FPIES: a búza extrém ritka triggernek tekinthető

Allergének:

- 28 féle allergén ismert jelenleg
- ezek közül néhány köthető specifikus klinikailag manifesztálódó búza allergiához
- α -amiláz tripszin inhibitorok vagy nem-specifikus lipid transzfer proteinek hőstabilak (hő hatására sem veszítik el allergén tulajdonságukat), IgE-mediált allergiához társíthatók belégzést követően. Pékek asztmájának is hívják.
- α -purotionin
- ω -5-gliadint a WDEIA-val hozzák összefüggésbe
- a-, b-, c-gliadinok, LMW-glutenin alegység, HMW-glutenin alegység

Kezelés

Az allergia típusától függően:

- búzamentes diéta IgE-mediált allergiában – ez tk. gluténmentes étrendet jelent, bár rozst, árpát fogyaszthat a beteg
- WDEIA-t kiváltó kofaktorok mellőzése, miközben a beteg ehet búzát tartalmazó ételt
- búzával való kontaktus (bőr, inhaláció) kerülése