

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΓΕΡΜΕΝΗΣ
ΚΑΙ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Σ. ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ

ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ
ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΝΤΑΒΕΛΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΛΑΡΙΣΑ 2010

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΡΜΕΝΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ, Καθηγητής Εργαστηρίου Ανοσολογίας

ΧΑΤΖΗΘΕΟΦΙΛΟΥ ΚΩΝ/ΝΟΣ , Καθηγητής Χειρουργικής

ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΣΘΗΚΗ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα:	Ιωάννης
Επώνυμο:	Νταβέλης
Διεύθυνση κατοικίας:	Καραθάνου 66 – Λάρισα
Τηλέφωνο κατοικίας:	2410-538619
Κινητό:	6944-825037
Διεύθυνση εργασίας: (γαστρεντερολογικό ιατρείο)	Σκαρλάτου Σούτσου 3
Τηλέφωνο εργασίας:	2410-531031
Υπηκοότητα:	ΕΛΛΗΝΙΚΗ
Τόπος και ημ. Γέννησης:	ΛΑΡΙΣΑ 30-12-1966

2. ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ – ΕΜΠΕΙΡΙΑ.

Αποφοίτησα από το 5^ο λύκειο Λάρισας με γενικό βαθμό απολυτηρίου 18 και 3/11 (1984).

- **10/09/1991:** Έλαβα το πτυχίο ιατρικής από το Πανεπιστήμιο της Ιατρικής και Φαρμακευτικής του Ιασίου Ρουμανίας με βαθμό πτυχίου 9 (εννιά).
- **23/04/1993:** Έλαβα την άδεια ασκήσεως του ιατρικού επαγγέλματος (αφού προηγήθηκαν επιτυχείς εξετάσεις θεσπισμένες από το ΔΙΚΑΤΣΑ στην παθολογία και στην χειρουργική) και ενεγράφη στον ιατρικό σύλλογο Λάρισας.
- **17/3/1992 – 17/8/1993:** Εκπλήρωσα τις στρατιωτικές μου υποχρεώσεις στην Σχολή Αεροπορίας Στρατού (ΣΑΣ), στο Στεφανοβίκειο Μαγνησίας, ως οπλίτης ιατρός.
- **10/12/1993 – 09/06/1995:** Υπηρέτησα τη θητεία μου ως αγροτικός ιατρός στον υγειονομικό σταθμό Καλαμακίου Αγιάς και εφημερεύοντας στο Κ.Υ. Αγιάς.
- **30/08/1995 – 01/09/1997:** Υπηρέτησα ως έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στην Παθολογική κλινική του Γ.Ν. Κατερίνης
- **02/09/1997 – 16/03/1999:** Υπεράριθμος έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στην Καρδιολογική κλινική του Γ.Ν. Κατερίνης
- **04/11/1999 – 03/11/2003:** Έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στην Γαστρεντερολογική κλινική του Ε.Σ.Υ. του Π.Γ.Ν. Λάρισας
- **21/01/2004:** Έλαβα τον τίτλο της ιατρικής ειδικότητας της Γαστρεντερολογίας από το Πανεπιστημιακό νοσοκομείο των Ιωαννίνων με απόφαση της Διεύθυνσης Υγείας της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης Ιωαννίνων (αριθμός πρωτοκόλλου 358).
- **Μάρτιος 2004 – Οκτώβριος 2005:** Υπήρξα ελεύθερος επαγγελματίας, ιατρός γαστρεντερολόγος, με έδρα ιατρείου Σκαρλάτου Σούτσου 3, Λάρισα.
- **18/10/2005 έως 17/10/06 και από 14/2/07 έως 13/2/08:** Υπηρέτησα ως επικουρικός ιατρός, επιμελητής Β΄, στο γαστρεντερολογικό ιατρείο του Γ.Ν. Λάρισας, με ετήσια σύμβαση ιδιωτικού δικαίου, πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης.
- Από **18/02/08** επαναλειτούργω το ιδιωτικό μου ιατρείο στη διεύθυνση που προαναφέρθηκε.
- **4/3/08-9/9/08:** εξειδίκευση στη χρήση υπερήχων για τη μελέτη των οργάνων της ειδικότητας της γαστρεντερολογίας υπερήχους στο Εργαστήριο Ακτινολογίας του Παν/μίου Θεσσαλίας.
- **Από το Μάιο του 2008 είμαι μέλος του Δ.Σ. και αντιπρόεδρος της ANIMUS A.E. (κλινική αποκατάστασης και αποθεραπείας).**

3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ. Κατά τη διάρκεια της θητείας μου ως επικουρικός επιμελητής Β' στο γαστρεντερολογικό ιατρείο του Γ.Ν. Λάρισας, συμμετείχα στην εκπαιδευτική επιμόρφωση των ειδικευομένων της Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ με μαθήματα και ομιλίες σχετικά με το αντικείμενο της γαστρεντερολογίας.

4. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ.

Στα πανελλήνια γαστρεντερολογικά συνέδρια από το 2001 και έπειτα έλαβα μέρος ως ιατρός στην ομάδα εργασίας, σε τρεις προφορικές ανακοινώσεις και σε έξι αναρτημένες ανακοινώσεις (πόστερς) στην μία εκ των οποίων ως πρώτο όνομα στην ιατρική ομάδα.

Έχω δημοσιεύσει το 2005, δύο άρθρα στον τοπικό τύπο (εφημερίδα Ελευθερία Λάρισας, περιοδικό Υγεία), με θέματα που αφορούν στις λοιμώδεις κολίτιδες και την ενδοσκόπηση του πεπτικού σωλήνα γενικότερα.

4.1 ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ –ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
(Θεσσαλονίκη 24 Μαρτίου 2001).

1. Η αντιμετώπιση δυσπεπτικών ενοχλημάτων με θεραπεία εκρίζωσης σε παιδιά με HP (+) ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ (2).
2. Σύγκριση μεθόδων ανίχνευσης της HP λοίμωξης στον παιδικό πληθυσμό (P8).

ΠΡΟΦΟΡΙΚΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ (21^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ
Ιωάννινα, 27 Σεπτεμβρίου – 1 Οκτωβρίου 2001).

1. Λειτουργικές διαταραχές πεπτικού στην παιδική ηλικία και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (ΕΑ 005).

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (21^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ Ιωάννινα, 27 Σεπτεμβρίου – 1 Οκτωβρίου 2001).

ΑΑ047. Αντιμετώπιση διάτρηση οισοφάγου από ξένο σώμα.

ΑΑ181. Δωδεκαδακτυλική διάτρηση μετά ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή.

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ
Αθήνα, 21-24 Νοεμβρίου 2002).

1. Εγκολεασμός εντέρου σε άνδρα ηλικίας 30 ετών λόγω λιπώδους εκφύλισης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (ΑΑ072 – ΠΡΩΤΟ ΟΝΟΜΑ).
2. Ισχαιμική κολίτιδα (ΑΑ080).
3. Δύο περιπτώσεις βαριάς χολοστατικής χολαγγειίτιδας με συνοδό λεμφαδενοπάθεια αρθραλγίες και αύξηση του ρευματοειδούς παράγοντα μετά από λήψη τικλοδιπίνης (ΑΑ107).
4. Αντιμετώπιση χολοβρογχικού συριγγίου με ενδοσκοπική τοποθέτηση πλαστικού stent στον χοληδόχο πόρο (ΑΑ221).

5. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ.

Άριστα Αγγλικά, Γερμανικά και Ρουμανικά.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

2.1. Επιδημιολογία της κοιλιοκάκης στην Ευρώπη

2.2. Επιδημιολογία της κοιλιοκάκης στις ΗΠΑ

2.3. Επιδημιολογία της κοιλιοκάκης στον υπόλοιπο κόσμο

2.4. Η θεωρία του «παγόβουνου»

3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

3.1. Κλασική (τυπική) μορφή

3.2. Άτυπες μορφές

3.2.1. Ερπητοειδής δερματίτιδα

3.2.2. Σιδηροπενική αναιμία

3.2.3. Κοντό ανάστημα

3.2.4. Υποπλασία του οδοντικού σμάλτου

3.2.5. Αρθρίτιδα και αρθραλγία

3.2.6. Χρόνια ηπατίτιδα και υπερτρανσαμινασαιμία

3.2.7. Οστεοπόρωση

3.2.7. Νευρολογικά προβλήματα

3.2.8. Άλλα εξωγαστρεντερολογικά προβλήματα

3.3. Ασυμπτωματική (σιωπηλή μορφή)

3.4.1. Κοιλιοκάκη στα παιδιά

3.4.2. Η κοιλιοκάκη στους ενήλικες

4. ΓΛΟΥΤΕΝΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

4.1. Επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ομάδες υψηλού κινδύνου

5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

5.1. Γλουτένη

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

6.1. Το παρελθόν

6.2. Ορολογικές δοκιμασίες

6.3. Αιματολογικές και βιοχημικές δοκιμασίες

6.4. Δοκιμασίες εντερικής απορρόφησης

- 6.5. Βιοψία λεπτού εντέρου
- 6.6. Απεικόνιση
- 6.7. Προσέγγιση στην διαγνωστική εκτίμηση
- 6.8. Επαναλαμβανόμενη βιοψία και επαναπρόκληση με γλουτένη
- 6.9. Γιατί η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική
- 7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ
- 8. ΠΡΟΓΝΩΣΗ
- 9. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
 - 9.1. Οστεοπόρωση
 - 9.2. Νευρολογικές εκδηλώσεις
 - 9.3. Ανθιστάμενη ιδιοπαθής στεατόρροια
 - 9.4. Λέμφωμα και εντερικό αδενοκαρκίνωμα
- 10. ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
 - 10.1.
 - 0.1.1. Συσχετιζόμενες παθήσεις
 - 10.1.2. Συσχετιζόμενες παθήσεις
 - 10.2. Κοιλιοκάκη και τύπου I ινσουλινοεξαρτώμενος ή αυτοάνοσος σακχαρώδης διαβήτης (T₁Δ)
 - 10.2.1. Εισαγωγή
 - 10.2.2. Παθοφυσιολογία T₁Δ
 - 10.2.3. T₁Δ και κοιλιοκάκη
 - 10.3. Λεμφοκυτταρική και κολλαγονώδης κολίτιδα και κοιλιοκάκη
 - 10.4. Σχιζοφρένεια και κοιλιοκάκη
 - 10.5. Αυτισμός και κοιλιοκάκη
 - 10.5. Χορεία και κοιλιοκάκη
 - 10.6. Συστηματική σκλήρυνση και κοιλιοκάκη
 - 10.7. Ασταθής διαβήτης στους υπερήλικες και κοιλιοκάκη
 - 10.8. Κοιλιοκάκη και πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
 - 10.9. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση και κοιλιοκάκη
 - 10.10. Σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου και κοιλιοκάκη
 - 10.11. IgA ανεπάρκεια και κοιλιοκάκη
 - 10.12. Ιδιοπαθής IgA νεφροπάθεια (σύνδρομο Berger) και κοιλιοκάκη
 - 10.13. Στοματικά έλκη, άφθες και κοιλιοκάκη

- 10.14. Ατροφία των νηστιδικών μικροθηλών και ελαττωμένη μεταφορά θρεπτικών στοιχείων σε ποντίκια με μη προχωρημένη κίρρωση ήπατος: προώθηση με IGF-I.
- 10.15. Κοιλιοκάκη και αυτοάνοση θυροειδίτιδα
- 10.16. Κοιλιοκάκη και υποπαραθυροειδισμός
- 10.17. Κοιλιοκάκη και νόσος του Addison
- 10.18. Πολυαδενική αυτοανοσία
- 10.19. Κοιλιοκάκη και στειρότητα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στατιστική ανάλυση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Περιορισμοί της μελέτης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ABSTRACT

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κοιλιοκάκη είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τη βλάβη του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, η οποία αναπτύσσεται υπό την επίδραση του γλοιαδινικού κλάσματος της γλουτένης του σιτάλευρου και των αναλόγων αλκοολοδιαλυτών πρωτεϊνών (προλαμινών) του κριθαριού και της σίκαλης σε γενετικώς προδιαθετειμένα άτομα. Η παρουσία της γλουτένης στη διαίτα αυτών των ατόμων οδηγεί σε μια αυτοπεριοριζόμενη βλεννογονική βλάβη, ενώ η εξαγωγή της γλουτένης από τη διαίτα προκαλεί την πλήρη υποστροφή της βλεννογονικής βλάβης. Η βλεννογονική βλάβη μπορεί να οδηγήσει στη δυσαπορρόφηση διαφόρων σπουδαίων θρεπτικών ουσιών, αναγκαίων για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η κλινική και βλεννογονική ύφεση της νόσου, μετά της εισαγωγή της διαίτας ελεύθερης γλουτένης, είναι μια προφανής απόδειξη ότι η εντεροπάθεια δημιουργείται από την εισαγωγή στο πεπτικό σύστημα του πάσχοντα, γλουτένης.

Η κοιλιοκάκη είναι μια εξαιρετικά σημαντική κατάσταση, διότι είναι μια αρχέτυπη νόσος, που μας επιτρέπει να κατανοήσουμε την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων που συντελούν στην πρόκλησή της.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης είναι ποικιλόμορφες και εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, τη διάρκεια και την έκταση της νόσου καθώς και από την παρουσία εξωεντερικών παθολογικών εκδηλώσεων.

Επιπρόσθετα, στις κλασικές γαστρεντερολογικές μορφές, ένα σημαντικό εύρος άλλων κλινικών εκδηλώσεων έχει περιγραφεί, περιλαμβάνοντας άτυπες και ασυμπτωματικές μορφές. Λόγω των παραπάνω αιτιών, η διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι εξαιρετικά δύσκολη. Οι ορολογικές δοκιμασίες που αναπτύχθηκαν την τελευταία δεκαετία παρέχουν ένα μη «επεμβατικό» όργανο για τη μαζική εξέταση ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν αλλά και του γενικού πληθυσμού. Όμως ακόμα και σήμερα η διάγνωση της νόσου σε ορολογικά θετικούς ασθενείς, τεκμηριώνεται οριστικά με την ιστολογική επιβεβαίωση της εντερικής βλεννογονικής βλάβης. Ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία της κοιλιοκάκης παραμένει η δια βίου διαίτα ελεύθερη γλουτένης.

Πολύς λόγος έχει γίνει για τη συνύπαρξη της κοιλιοκάκης με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως με τη θυρεοειδίτιδα. Συχνά ωστόσο τα ερευνητικά δεδομένα είναι αντιφατικά και οι οριστικές απαντήσεις στο παραπάνω ζήτημα απουσιάζουν. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της ύπαρξης αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και IgA νεφροπάθεια,

και η σύγκρισή τους με εκείνα των υγιών μαρτύρων, προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσο η κοιλιοκάκη συνυπάρχει με τις άλλες δυο προαναφερθείσες ανοσολογικές οντότητες.

Η διατριβή αυτή δε θα είχε πραγματοποιηθεί χωρίς την καθοριστική συμβολή του κ.Γερμενή Αναστάσιου, Καθηγητή της Ανοσολογίας στο Παν/μιο Θεσσαλίας , τον οποίο και θερμά ευχαριστώ. Ευχαριστώ επίσης όλους τους συναδέλφους που με τις παρατηρήσεις του συνέβαλλαν στην πραγματοποίηση της παρούσας και ιδιαίτερα τον κ Κρομμύδα Γεώργιο για τις υποδείξεις του στη στατιστική επεξεργασία και τη συγκριτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Θερμές ευχαριστίες εκφράζω επίσης στους Ιατρούς και συνεργάτες του Εργαστηρίου Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Παν/μιου Θεσσαλίας.

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η κοιλιόκακη περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Samuel Gee το 1888 σε μια αναφορά του με τίτλο «η λοίμωξη της κοιλιόκακης». Όμως το όνομα της νόσου ελήφθη από τη λέξη «κοίλωμα», που σημαίνει σπλαγγχνική κοιλότητα, από μια περιγραφή του Αρετέειου του Καππαδοκέα το 2^ο μ.Χ. αιώνα. Το 1918 ο C.F. Still, παρατηρώντας ασθενείς – παιδιά, πάσχοντες από κοιλιόκακη, ανέφερε τα εξής: «το πιο αναπάντεχο που παρατηρείς σε αυτά τα παιδιά είναι η δυσαρμονία ανάμεσα στις διαστάσεις του παιδιού και στην ηλικία του. Ενώ νομίζεις ότι είναι μπροστά σου ένα παιδί ενός έτους, όταν σου αποκαλύπτεται η ηλικία του, τότε αντιλαμβάνεσαι εμβρόντητος ότι είναι ένα, δύο, τρία ή και τέσσερα χρόνια μεγαλύτερο στην ηλικία». Το 1924 ο Sidney Haas περιέγραψε την θεραπεία για την κοιλιόκακη. Ακολουθώντας μια επιτυχημένη θεραπευτική προσέγγιση για τη νευρογενή ανορεξία, το βρήκε λογικό να εφαρμόσει μια δίαιτα εμπλουτισμένη με μπανάνα. Η θεραπεία του Haas ήταν αμιγώς διαιτητική, εξάγοντας από τη διατροφή του ασθενή το ψωμί, τα κράκερς, τα δημητριακά και τις πατάτες, ενώ βαθμιαία προσέθεσε μπανάνες στην δίαιτα από την 5^η έως την 8^η ημέρα. Αργότερα, κατά τη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, δημητριακά και ψωμί, σπανίως ανευρισκόταν στις αποθήκες τροφίμων της Ολλανδίας. Ο W.K. Dicke, ένας Ολλανδός παιδίατρος, παρατήρησε ότι ο επιπολασμός της νόσου, ελαττώθηκε σημαντικά, εξαιτίας αυτής της έλλειψης. Ο Dicke παρατήρησε επίσης, ότι η επανεισαγωγή της γλουτένης στη διατροφή που επακολούθησε το τέλος του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, δημιούργησε γρήγορη υποτροπή της νόσου στα παιδιά. Ο Dicke και οι συνεργάτες θέλησαν έτσι να αποδείξουν ότι το σιτάλευρο και όχι το άμυλο ήταν το ενοχοποιητικό συστατικό και η τοξικότητα οφειλόταν στο κλάσμα της γλουτένης. [1,2]

Οι άνθρωποι και το ανθρώπινο σύστημα των λεπτινών, δεν έχουν εξειδικευμένη προσαρμογή σε μια δίαιτα βασιζόμενη σε δημητριακά, και η ανοχή στη λεπτίνη που σχετίζεται με νόσους της «αφθονίας», θα μπορούσε να είναι σημείο μιας ανεπαρκούς προσαρμογής σε μια τέτοια δίαιτα. Οι λεκτίνες επίσης, συστατικό των δημητριακών, έχουν επαρκείς ιδιότητες ώστε να προκαλέσουν αντίσταση στις λεπτίνες, είτε διαμέσου επιδράσεων στον κεντρικό μεταβολισμό, στις βασικές λειτουργίες του συστήματος των λεπτινών, είτε ευθέως διαμέσου μεταφοράς στην ανθρώπινη λεπτίνη ή στον υποδοχέα της ανθρώπινης λεπτίνης [3]. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η γλουτένη παίζει βασικό ρόλο στην πρόκληση της νόσου και ότι η κοιλιόκακη είναι μια εξαιρετικά σημαντική κατάσταση, διότι είναι μια αρχέτυπη νόσος, που μας επιτρέπει να κατανοήσουμε την αλληλεπίδραση

μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων που συντελούν στην πρόκλησή της. [3-5]

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

2.1. Επιδημιολογία της κοιλιοκάκης στην Ευρώπη [1,6,7]

Η κοιλιοκάκη είναι πολύ πιο συχνή στον καυκάσιο πληθυσμό από ότι υπήρχε η πεποίτηση παλαιότερα. Διάφορες μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες ανεβάζουν τον επιπολασμό της στο 1% περίπου. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, πρόσφατες μελέτες, ανεβάζουν το ποσοστό εκείνων που έχουν θετικές ορολογικές δοκιμασίες για κοιλιοκάκη στο 1%. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, ένας μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχουν εκπονηθεί στην Ευρώπη, για να μπορέσει να προσδιοριστεί η συχνότητα της κοιλιοκάκης. Σε μια από τις παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες, που εκπονήθηκε το 1950 διαπιστώθηκε ότι ο αθροιστικός επιπολασμός της νόσου στην Αγγλία και στην Ουαλία ήταν 1/8000, ενώ στη Σκωτία ήταν 1/4000. Η διάγνωση εκείνη την περίοδο βασιζόταν στην ανίχνευση των τυπικών συμπτωμάτων και επαληθεύονταν με επιλεγμένες και μερικές φορές μη ειδικές δοκιμασίες. Η ανησυχία αυξήθηκε ραγδαία τη δεκαετία του '60, όταν έγιναν διαθέσιμες πιο ειδικές δοκιμασίες για τη δυσαπορρόφηση καθώς και η βιοψία λεπτού εντέρου με κάψουλα. Επακόλουθα, μια αύξηση του επιπολασμού της νόσου (η οποία στο μέσο της δεκαετίας του '70 αγγίζει το 1/450-500), αναφέρεται σε μελέτες από την Ιρλανδία, Σκωτία και Ελβετία. Αυτή η αύξηση του επιπολασμού της κοιλιοκάκης υποκίνησε αλλαγές στις διαιτητικές συνήθειες, βασιζόμενη στην υπόθεση ότι η καθυστερημένη έκθεση στη γλουτένη μπορούσε να αποτρέψει την εκδήλωση της νόσου.

Για πρώτη φορά σε 25 χρόνια, μια μείωση στον επιπολασμό της νόσου αναφέρθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ιρλανδία έπειτα από μια καθυστερημένη εισαγωγή της γλουτένης στη βρεφική διαίτα. Δυστυχώς, η μείωση αυτή ήταν απατηλή, διότι οι επακόλουθες μαζικές ορολογικές εξετάσεις του πληθυσμού, έδειξαν ότι η ελάττωση της εμφάνισης των τυπικών μορφών της νόσου στα βρέφη αντισταθμιζόταν από την αύξηση των ατύπων μορφών της κοιλιοκάκης (εμφάνιση κλασικών συμπτωμάτων σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες). Εξαιτίας της ανάπτυξης ευαίσθητων ορολογικών δοκιμασιών, έγινε δυνατό να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης. Οι πληθυσμιακές εξετάσεις δεικνύουν έναν υψηλό επιπολασμό της κοιλιοκάκης ανάμεσα σε υγιή παιδιά και υγιείς ενήλικες. Ο επιπολασμός της νόσου στην γηραιά ήπειρο μοιάζει να είναι πιο ομοιογενής από ότι παλαιότερα πιστευόταν. Επιπλέον, αυτές οι αθρόες πληθυσμιακές εξετάσεις, έδειξαν ότι η κοιλιοκάκη είναι ένα από τα πιο συχνά, βασιζόμενο σε γενετικό

υπόστρωμα νοσήματα, αγγίζοντας τη συχνότητα του 1:130-300 στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Σε μια ορολογική επιδημιολογική εξέταση που περιείχε περισσότερους από 17.000 Ιταλούς μαθητές, ο επιπολασμός της κοιλιόκακης ήταν 1/184 και το κλάσμα των γνωστών με αδιαγνώστων περιπτώσεων κοιλιόκακης ήταν 1 προς 7.

Η Ευρωπαϊκή εμπειρία διδάσκει ότι σε πείσμα των κοινών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η κλινική εμφάνιση της κοιλιόκακης σε γειτονικές χώρες μπορεί να δίσταται αρκετά. Ένα τυπικό παράδειγμα αυτού του φαινομένου, είναι η επιδημιολογική περίπτωση της Δανίας. Μέχρι πριν λίγα χρόνια, η κοιλιόκακη αναφερόταν στη Δανία ως σπάνια νοσολογική οντότητα, με έναν εκτιμημένο επιπολασμό, βασισμένο σε κλινική εμφάνιση (παρουσίαση κλασικών συμπτωμάτων) του 1/10.000. Ταυτόχρονα, ο επιπολασμός της νόσου σε γειτονικές χώρες (περιλαμβάνονται η Σουηδία και η Φιλανδία), οι οποίες μοιράζονται παρόμοιο γενετικό υπόβαθρο, αυξήθηκε μετά από μια μείωση της πρακτικής του μητρικού θηλασμού και αύξηση της κατανάλωσης γλουτένης στην βρεφική ηλικία. Οι επακόλουθες ορολογικές –επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η κοιλιόκακη είναι τόσο συχνή στη Δανία όσο και στη Σουηδία, με έναν αναφερόμενο επιπολασμό του 1/500. Αυτά τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι στη Δανία προφανώς οι περισσότερες περιπτώσεις κοιλιόκακης ήταν προηγουμένως αδιάγνωστες, όπως φαίνεται εξαιτίας της έλλειψης των τυπικών γαστρεντερολογικών συμπτωμάτων. Παράγοντες όπως ο τύπος των μορφών του αγελαδινού γάλακτος, ο μητρικός θηλασμός, η ηλικία της εισαγωγής της γλουτένης, η ποσότητα της γλουτένης και η ποιότητα των δημητριακών και η ποσότητα της γλουτένης του σιταριού, μπορούν όλα να επιδράσουν στην κλινική εμφάνιση της νόσου. Στην Ελλάδα αναφέρονται ελαφρώς χαμηλότερα ποσοστά, περίπου 1,8:1000⁷.

2.2. Επιδημιολογία της κοιλιόκακης στις ΗΠΑ [1]

Στην αμερικανική επιστημονική κοινότητα πιστεύεται γενικώς ότι η κοιλιόκακη είναι μια σπάνια νόσος στις ΗΠΑ, γεγονός το οποίο ανακλάται και από τον περιορισμένο αριθμό των επιστημονικών εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί στη «νέα» ήπειρο σε μια τριακονταετή περίοδο από το 1965 έως το 1995. Μόνο δυο επιδημιολογικές μελέτες για την κοιλιόκακη έχουν δημοσιευθεί αυτή την περίοδο και οι δυο μεταξύ του 1993 και του 1994. Η πρώτη μελέτη εκπονήθηκε από τον Rossi και τους συνεργάτες του το 1993 σε ένα παιδιατρικό πληθυσμό από τη δυτική Νέα Υόρκη με συμπτώματα πιθανόν συσχετιζόμενα με την κοιλιόκακη, όπως η χρονία διάρροια, η αδυναμία ανάπτυξης, το κοντό ανάστημα και ο διαβήτης. Αν και ο επιπολασμός της κοιλιόκακης ανάμεσα σε ασθενείς με συμπτώματα πιθανώς σχετιζόμενα με τη νόσο ήταν χαμηλότερος από ότι στην

Ευρώπη, η σύμπτωση κοιλιοκάκης και ινσουλινοεξαρτωμένου σακχαρώδους διαβήτη ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε Ευρωπαϊκή μελέτη . Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν ότι άλλες άτυπες εκδηλώσεις της νόσου και ενδεχομένως η αργοπορημένη εμφάνιση της νόσου, μετά από μια ασυμπτωματική φάση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη χαμηλή εμφάνιση της κοιλιοκάκης, που αναφέρεται σε αυτή τη μελέτη.

Η δεύτερη αμερικανική επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1994, βασιζόταν σε μια ανασκόπηση της εκτίμησης (1960-1990) του επιπολασμού της κοιλιοκάκης ανάμεσα στον πληθυσμό του Olmsted Country και της Minnesota. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η κοιλιοκάκη είναι εξαιρετικά σπάνια στις ΗΠΑ (επιπολασμός $\approx 1:10.000$). Επικεντρώνοντας σε ειδικά συμπτώματα, οι ερευνητές ίσως απώλεσαν αυτό που ορίζεται ως το βυθισμένο τμήμα του αποκαλούμενου «παγόβουνου» της κοιλιοκάκης. Πρόσφατα, μια σειρά από επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι η κοιλιοκάκη είναι τόσο συχνή στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη, τόσο στις ομάδες αυξημένου κινδύνου, όσο και στον γενικό πληθυσμό. Ίσως μάλιστα οι νέες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο επιπολασμός στις ΗΠΑ μπορεί να είναι και υψηλότερος από τον ευρωπαϊκό.[1]

10.7. Επιδημιολογία της κοιλιοκάκης στον υπόλοιπο κόσμο

Είναι προφανές ότι ο υψηλότερος επιπολασμός της κοιλιοκάκης, παρατηρείται στην Ευρώπη, στη Βόρεια Αμερική και στην Αυστραλία, δηλαδή στη γηραιά ήπειρο και στις χώρες όπου έχουν μεταναστεύσει Ευρωπαίοι.

Η κοιλιοκάκη όμως παρατηρείται κατά τόπους στην Νότιο Αμερική, Βορειοδυτική Ινδία, Βόρεια Αφρική και Ασία. Είναι σπάνια στην Αφρική, στην Καραϊβική, στην Κίνα ή στην Ιαπωνία. Στις περισσότερες σειρές υπάρχει μια ελαφρά υπεροχή των γυναικών.[8]

Επειδή η κοιλιοκάκη είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών (γονιδίων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και μη ιστοσυμβατότητας αντιγόνων) και περιβαλλοντικών παραγόντων (τα περιέχοντα γλουτένη, δημητριακά), θα ήταν λογικό να γίνει μια προσπάθεια εκτίμησης της κατανομής των δύο αυτών συνιστωσών, ώστε να καθορισθούν οι περιοχές που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση κοιλιοκάκης. Η παρόμοια κατανομή περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων καθορίζουν την Ευρώπη ως περιοχή υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, οι δυο αυτές συνιστώσες συνυπάρχουν ακόμα και στις περιοχές όπου η νόσος είναι ιστορικά ορισμένη ως σπάνια. Το προφανές παράδοξο μπορεί να εξηγηθεί με τον περιορισμένο αριθμό των επιστημονικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε μερικές από αυτές τις χώρες, στις οποίες η κοιλιοκάκη είναι

αποδεκτή ως σπάνια νοσολογική οντότητα. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες που εκπονήθηκαν στη Νότιο Αμερική, Βόρειο Αφρική και Ασία, υποδεικνύουν ότι η κοιλιοκάκη έτυχε υψηλής υποδιάγνωσης. Συνδυασμένες μαζί, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η νόσος είναι ακόμη υποεκτιμημένη σε περιοχές όπου υπάρχει έλλειψη μεγάλων επιδημιολογικών μελετών. Η Ευρωπαϊκή εμπειρία μας δίδαξε ότι σε πείσμα των κοινών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η κλινική έκφραση της κοιλιοκάκης σε γειτονικές χώρες μπορεί να διαφοροποιείται και αυτό πιθανόν εξηγεί τον διαφορετικό επιπολασμό της νόσου που αναφέρθηκε προηγουμένως.

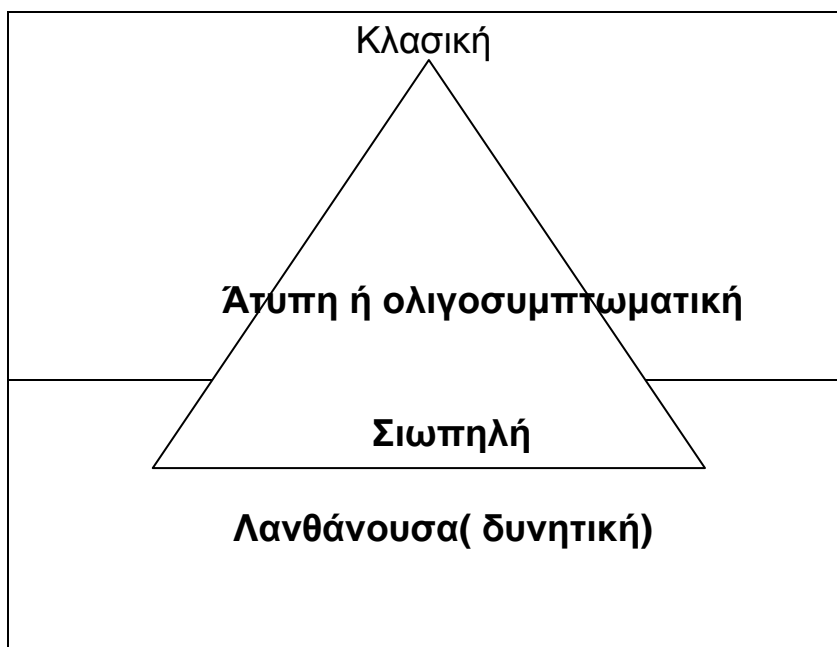
Μια σύγκριση μεταξύ του υπολογισμένου επιπολασμού (βασισμένου στην εμφάνιση των τυπικών συμπτωμάτων) και ορολογικών εξετάσεων του πληθυσμού, δείχνει ότι η νόσος είναι μια συνήθης οντότητα αλλά τα συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα είναι σπάνια. Παγκοσμίως, η κοιλιοκάκη «έξω από το έντερο» είναι 15 φορές περισσότερο συχνή από ότι η κοιλιοκάκη «μέσα στο έντερο», κάνοντας τη διάγνωση της εξαιρετικά δύσκολη.[1]

2.4. Η θεωρία του «παγόβουνου»

Οι επιδημιολογικές μεταβολές της κοιλιοκάκης αποτυπώνονται στη τη θεωρία του «παγόβουνου», που διατύπωσε ο Richard Logan το 1991. Οι διαστάσεις (διάγραμμα 1) αυτού του παγόβουνου, που σχετίζονται με τη συχνότητα των διαφόρων μορφών της νόσου, εξαρτώνται και από τον ορισμό της, αφού τα άτομα με την αποκαλούμενη αφανή ή δυναμική κοιλιοκάκη ή αυτά με την ευαισθησία στη γλουτένη και ήπια εντεροπάθεια «μετρώνται» ως πάσχοντες. Σε χώρες όπου μεγάλο μέρος του πληθυσμού τους είναι ευρωπαϊκής προέλευσης, ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να είναι πιο σταθερός από ότι αρχικά πιστεύονταν, πάνω-κάτω στο 0,5-1% του γενικού πληθυσμού. Αυτές οι περιπτώσεις δημιουργούν το ορατό μέρος του παγόβουνου της κοιλιοκάκης, σε ποσοτικούς όρους εκφραζόμενο με τον επιπολασμό της νόσου. Όμως, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι αθρόες πληθυσμιακές εξετάσεις έδειξαν ότι στις Δυτικές χώρες, για κάθε ένα διαγνωσμένο περιστατικό κοιλιοκάκης, ένα εύρος 5-10 περιστατικών παραμένει αδιάγνωστο (το βυθισμένο τμήμα του παγόβουνου). Η αποκαλούμενη «γραμμή του νερού», δηλαδή η σχέση διαγνωσμένου με μη διαγνωσμένων περιστατικών, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες: 1) ευαισθητοποίηση για την κοιλιοκάκη: «σκέψου για την κοιλιοκάκη και θα την βρεις». Είναι ένας αφορισμός πολύτιμα υπενθυμιζόμενος 2) η διαφορετικότητα στην ευαισθητοποίηση και επακολούθως οι διαφορετικές αφετηρίες για τις ορολογικές δοκιμασίες της κοιλιοκάκης, φαίνεται να εξηγούν ένα ουσιαστικό τμήμα

του τεραστίου εύρους επιπολασμού της νόσου ανάμεσα σε διάφορες χώρες, 3) διαθεσιμότητα διαγνωστικών μέσων, έλλειψη και των δυο, δηλαδή εργαστηριακού εξοπλισμού και προσωπικού εκπαιδευμένου στη διάγνωση της κοιλιοκάκης, είναι ένα μείζον πρόβλημα σε μεγάλες περιοχές του κόσμου όπως η Βόρειος Αφρική, η Μέση Ανατολή και η Ινδία όπου η συχνότητα της νόσου είναι και νόμιμα υποεκτιμημένη, 4) ποικιλία στην κλινική ένταση με την οποία εμφανίζεται η νόσος: και στα δύο επίπεδα ατομικό και πληθυσμιακό, όσο υψηλότερη είναι η ποσότητα της προσλαμβανόμενης γλουτένης, τόσο μεγαλύτερη είναι η βαρύτητα της κλινικής εικόνας και της νόσου, ως εκ τούτου αυξάνονται οι πιθανότητες η κοιλιοκάκη να διαγνωσθεί κλινικά . Αυτό είχε καθαρά φανεί με την «επιδημία» της κοιλιοκάκης που παρατηρήθηκε στη Σουηδία τη δεκαετία του '80 και στις αρχές της δεκαετίας του '90, σε σχέση με τη φόρτιση με γλουτένη που δέχθηκαν τα βρέφη με τα ακολουθούμενα στερεότυπα διατροφής . Εξαιτίας της μεταβλητής σχετικότητας αυτών των παραγόντων, η «γραμμή του νερού» είναι πολύ πιο ασταθής από το συνολικό μέγεθος του παγόβουνου, ως εκ τούτου εξηγώντας τις αναφερόμενες ευρείες διακυμάνσεις σε διάστημα και χρόνο του επιπολασμού της κοιλιοκάκης [1].

Γράφημα 1. Η θεωρία του παγόβουνου απεικονίζει τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης.



Όπως φαίνεται και στο παραπάνω γράφημα, στις μορφές της κοιλιοκάκης περιλαμβάνονται η κλασική μορφή, η άτυπη ή ολιγοσυμπτωματική, η σιωπηλή και , κάτω

από τη γραμμή νερού, η λανθάνουσα (ή δυνητική). Τέλος, σχετικά με την επιδημιολογία της νόσου, πρέπει να αναφερθεί ότι τα έναντι του ενδομυϊού αντισώματα έχουν διευκολύνει αρκετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά στους ενήλικες το ζενίθ του επιπολασμού είναι στην πέμπτη δεκαετία. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες και στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν τη νόσο στη γόνιμη ηλικία τους, μια αναλογία γυναικών προς ανδρών 3 προς 1, έχει παρατηρηθεί.

Αν και η κοιλιοκάκη είχε συσχετιστεί ισχυρά με την παιδική ηλικία, τώρα φαίνεται ότι η κοιλιοκάκη στην παιδική ηλικία γίνεται όλο και πιο σπάνια. Πολλοί παράγοντες συζητούνται ως υπεύθυνοι για αυτή τη μεταβολή. Η αλλαγή αυτή μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί με την εξαγωγή της γλουτένης από τη δίαιτα των βρεφών, μια πρακτική η οποία έγινε κοινός τόπος σε πολλές χώρες τη δεκαετία του '70. Υπάρχει επίσης η υπόθεση ότι τα παιδιά που έχουν τη δυναμική να αναπτύξουν κοιλιοκάκη μπορεί να το κάνουν αργότερα στη ζωή τους, όταν εκτεθούν στους κατάλληλους προδιαθεσικούς παράγοντες.[2]

3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενή, τη διάρκεια και την έκταση της νόσου και την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων. Εξαρτώμενη από τα ευρήματα την περίοδο της διάγνωσης, μαζί με τις ιστολογικές και ανοσολογικές ανωμαλίες την περίοδο της διάγνωσης, η κοιλιοκάκη μπορεί να υποδιαιρεθεί στις ακόλουθες κλινικές μορφές.

3.1. Κλασική (τυπική) μορφή

Η παρουσία των συμπτωμάτων της κλασικής μορφής διαπιστώνεται συνήθως μεταξύ του 6^{ου} και του 18^{ου} μήνα της ηλικίας του ατόμου. Αυτή η μορφή τυπικά χαρακτηρίζεται από χρόνια διάρροια, αδυναμία ανάπτυξης, ανορεξία, κοιλιακή διάταση και απώλεια μυϊκής μάζας. Το ύψος είναι συνήθως κανονικό κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής. Τα συμπτώματα εμφανίζονται μέσα σε εβδομάδες ή σε μήνες μετά την εισαγωγή τροφών που περιέχουν προλαμίνες και σύντομα προκαλείται μια προοδευτική ελάττωση στο ρυθμό απόκτησης σωματικού βάρους, που ακολουθείται από καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης. Στην εξέταση τα παιδιά είναι συνήθως ωχρά και εκσεσημασμένα λεπτόσωμα, με μια προεξέχουσα κοιλιά, μείωση του υποδόριου λίπους και ελάττωση της μυϊκής μάζας. Τα κόπρανα είναι χαρακτηριστικά ωχρά, μαλακά,

ογκώδη και οι κενώσεις εκρηκτικές εξαιτίας της δυσαπορρόφησης του λίπους. Στα πολύ νεαρά βρέφη με πρώιμη εμφάνιση των συμπτωμάτων, μπορεί να συνυπάρχει υδαρής διάρροια με αφυδάτωση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ένας μικρός αριθμός αυτών των βρεφών, έχουν επίσης υποπρωτεϊναιμία και οίδημα και μπορεί να εκδηλώσουν μια κατάσταση παρόμοια της καταπληξίας που έχει τον όρο «κρίση κοιλιοκάκης». Τα εργαστηριακά ευρήματα της δυσαπορρόφησης εμπεριέχουν σιδηροπενική αναιμία, υπολευκωματιναιμία, υπασβεστιαίμια και έλλειψη βιταμινών.[1]

Σε παιδιά με κοιλιοκάκη είναι σημαντικός ο επιπολασμός της αναιμίας. Ο πιο κοινός τύπος είναι η υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία που συνδυάζεται με την ανεπάρκεια σιδήρου. Η μεγαλοβλαστική αναιμία είναι σπανιότατη. Τα επίπεδα του φυλλικού οξέος γρήγορα ανεβαίνουν με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και μπορούν να υποχωρήσουν με επαναπρόκληση με γλουτένη. Τα επίπεδα του φυλλικού οξέος επίσης είναι ένας χρήσιμος τρόπος παρακολούθησης της προόδου της νόσου κατά τη διάρκεια διαίτας ελεύθερης γλουτένης.

Η υποπρωτεϊναιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε βαριές μορφές κοιλιοκάκης και οφείλεται σε εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεΐνης. Σε σοβαρές περιπτώσεις ένα παιδί μπορεί να εμφανίσει γενικευμένο οίδημα το οποίο μιμείται νεφρωσικό σύνδρομο. Το οίδημα απαντά σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η σοβαρή υπολευκωματιναιμία σε έναν ασθενή που βρίσκεται σε διαιτητική αγωγή μπορεί να υποδηλώνει επιπλοκές, όπως το εντερικό non-Hodgkin λέμφωμα και η ελκώδης νηστιδοειδίτιδα.

Χαμηλά επίπεδα στον ορό των ανοσοσφαιρινών IgA και IgM έχουν επίσης αναφερθεί, σε ποσοστό 2-3% των περιπτώσεων. Η ανεπάρκεια IgA δεν είναι αναστρέψιμη με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ενώ τα επίπεδα της IgM επανέρχονται στο φυσιολογικό. Τα άτομα τα οποία πάσχουν από κοιλιοκάκη και που δεν έχουν ανεπάρκεια σε IgA τείνουν να παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα IgA.

Παράταση του χρόνου προθρομβίνης λόγω της δυσαπορρόφησης της βιταμίνης K, μπορεί να εμφανιστεί στην κοιλιοκάκη και ο προσδιορισμός του χρόνου προθρομβίνης και άλλων παραμέτρων της πήξης πρέπει να προηγείται της βιοψίας λεπτού εντέρου. Η υποπροθρομβιναιμία γρήγορα απαντά σε ενδομυϊκές ενέσεις βιταμίνης K.[4]

Οι παθολογοανατομικές μεταβολές είναι πιο εκσεσημασμένες στο 12δάκτυλο και στην άπω νήστιδα, αλλά σε βαρύτερες περιπτώσεις επεκτείνονται ακόμα και σε ολόκληρο το λεπτό έντερο. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις στην κοιλιοκάκη έχουν εύρος από μια ελάχιστη άμβλυνση των λαχνών μέχρι υφολική ή ολική ατροφία των λαχνών, πτώση της αναλογίας του ύψους των λαχνών προς το βάθος των κρυπτών, υπερπλασία κρυπτών με

αύξηση της μίτωσης, αύξηση πλασματοκυτταρικής και λεμφοκυτταρικής διήθησης στη βασική στοιβάδα και σημαντική αύξηση στον αριθμό των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων.[1]

3.2. Ατυπες μορφές

Τελευταία έχει παρατηρηθεί μια σημαντική μεταβολή στην ηλικία της εμφάνισης των συμπτωμάτων και στην κλινική παρουσίαση της κοιλιοκάκης. Αναφορές από Σκωτία, Αγγλία, Καναδά και ΗΠΑ έχουν επίσης δείξει ότι περίπου 50% των ασθενών με πρώιμα διαγνωσμένη κοιλιοκάκη, δεν παρουσιάζουν συμπτώματα από το πεπτικό.

3.2.1. Ερπητοειδής δερματίτιδα

Η ερπητοειδής δερματίτιδα θεωρείται ένα «διάφορο είδος κοιλιοκάκης». Είναι μια φυσαλιδώδης δερματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από μια παθογνωμονική κοκκιώδη εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης Α σε μη διηθημένο δέρμα.[1]

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), εμπλέκονται στην ανάπτυξη των δερματικών βλαβών στην ερπητοειδή δερματίτιδα, όμως ο ακριβής ρόλος τους στην διεργασία αυτή, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Σύμφωνα με μια μελέτη, η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στις μεταλλοπρωτεϊνάσες και στους αναστολείς τους παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ερπητοειδούς δερματίτιδας.[9]

Οι περισσότεροι τυπικές εντοπίσεις του εξανθήματος είναι οι αγκώνες, τα γόνατα και οι γλουτοί. Το εξάνθημα είναι συνήθως συμμετρικό και εντοπίζεται στους αγκώνες, γόνατα, γλουτούς, ιερό οστό, στο πρόσωπο, λαιμό και περιστασιακά στο στόμα. Τα προεξάρχοντα συμπτώματα είναι κνησμός και καύσος, τα οποία μπορεί να είναι τόσο σοβαρά ώστε να προκαλούν πόνο. Η ρήξη των φυσαλίδων προκαλεί γρήγορα ανακούφιση από τα συμπτώματα. Η πιο ώριμη ανωμαλία περιέχει μια ερυθρηματώδη κηλίδα διαμέτρου 2-3mm, η οποία γρήγορα αναπτύσσεται σε βλατίδα. Μικρές κύστεις έπειτα συνενώνονται. Η εκδορά δικαιολογεί την ρήξη τους, ξηραίνονται και πιθανόν αφήνουν μια περιοχή κεράτωσης και οστρακιάς. Οι κύστεις εμφανίζονται τεταμένες και λαμπερές περιέχοντας ένα διαυγές υγρό, το οποίο «συννεφιάζει» όσο προοδεύει η βλάβη και μπορεί να χρωματιστούν με αίμα σε γρήγορα αναπτυσσόμενες φυσαλίδες. Οι βλάβες τείνουν να εμφανίζονται σταδιακά, μολονότι όλα τα στάδια μπορούν να είναι εμφανή οποιαδήποτε ώρα. Οι φυσαλίδες χρειάζονται 7-10 ημέρες για να αναπτυχθούν.

Τόσο οι δερματικές βλάβες, όσο και οι εκδηλώσεις από το πεπτικό υποχωρούν αργά, με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και υποτροπιάζουν όταν οι ασθενείς επανέρχονται

στην κανονική δίαιτα.[1] Περίπου 90% των περιπτώσεων έχουν μια τυπική ιστολογική εικόνα εντεροπάθειας από γλουτένη στη βιοψία του λεπτού εντέρου, ενώ ποσοστό κοντά στο 100% έχουν μερικές ιστολογικές ανωμαλίες, όταν λαμβάνονται βιοψίες από διαφορετικές θέσεις, υπογραμμίζοντας ότι η βλάβη είναι τμηματική. Μερικοί ασθενείς με «φυσιολογικά» δείγματα βιοψίας λεπτού εντέρου, έχουν μόνο μια αύξηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, ο αριθμός των οποίων επανέρχεται στο φυσιολογικό με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. IgA έναντι ενδομυίου αντισώματα έχουν ανιχνευθεί σε εντερικές εκκρίσεις σε ποσοστό περίπου 100% των ασθενών, ενώ τα αντισώματα δεν είναι πάντα ανιχνεύσιμα στον ορό. Είναι αποδεκτό ότι υπάρχει ένας κοινός βλεννογονικός μηχανισμός σύνδεσης της γλουτένης στην ανάπτυξη και των δύο (κοιλιοκάκης και ερπητοειδούς δερματίτιδος)(8). Τα συνοδά συμπτώματα της ερπητοειδούς δερματίτιδας είναι τα ίδια όπως και στην κοιλιοκάκη. Αυτά περιέχουν απώλεια βάρους, καταβολή, στοματικά έλκη, διάρροια, κοιλιακό πόνο και διάταση. Η διάγνωση εξαρτάται από την εναπόθεση της κοκκιώδους IgA στο δέρμα που δεν προσεβλήθη από την φυσαλίδα. Αυτή η κοκκιώδης εναπόθεση εμφανίζεται στη δερμο-επιδερμική συμβολή, η οποία ξεχωρίζει την ερπητοειδή δερματίτιδα από την γραμμική εναπόθεση IgA, μια ξεχωριστή κατάσταση που δεν συνδέεται με κοιλιοκάκη.

Στη θεραπεία της ερπητοειδούς δερματίτιδος σε μερικές περιπτώσεις προστίθεται δαψόνη στη δόση των 50-100 mg/24ωρο στους ενήλικες και αντίστοιχα λιγότερο για τα παιδιά. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η οποία σε 6-12 μήνες αναμένεται να περιορίσει τον κνησμό, οπότε είναι εφικτή η μείωση της δόσης της δαψόνης, που απαιτείται για τον έλεγχο του κνησμού. [4]

3.2.2. Σιδηροπενική αναιμία

Η σιδηροπενία μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Υπενθυμίζεται ότι η απορρόφηση του σιδήρου πραγματοποιείται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ στο υπόλοιπο λεπτό έτερο είναι μικρότερη. Η απορρόφηση του σιδήρου από τον αυλό του λεπτού εντέρου προς το αίμα πραγματοποιείται με ενεργητική μεταφορά διαμέσου των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου, η ακεραιότητα του οποίου είναι απαραίτητη για το σκοπό αυτό. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο μπορεί να παρουσιάζουν αιμορραγίες του δέρματος ή των βλεννογόνων ή να έχουν αιματουρία, επιστάξεις, μητρορραγίες ή αιμορραγίες από το πεπτικό σύστημα που επιδεινώνουν την κατάσταση.

3.2.3. Κοντό ανάστημα

Το κοντό ανάστημα είναι δυνατό να αποτελεί το μόνο σύμπτωμα της κοιλιοκάκης σε μερικά πιο μεγάλα παιδιά και εφήβους, ενώ πιστεύεται ότι περίπου 9-10% των παιδιών

με κοντό ανάστημα έχουν κοιλιοκάκη[10]. Μερικοί ασθενείς έχουν επίσης διαταραχή στη παραγωγή της αυξητικής ορμόνης[11]. Αυτή η παράμετρος επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά την εισαγωγή της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης.

3.2.4. Υποπλασία του οδοντικού σμάλτου

Έχει ανευρεθεί στο 30% των μη θεραπευθέντων ασθενών με κοιλιοκάκη [12].

3.2.5. Αρθρίτιδα και αρθραλγία

Η κοιλιοκάκη έχει περιγραφεί στο 1,5%-7,5% των ασθενών με αρθρίτιδα. και μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση σε εφήβους ασθενείς. Σε κάθε περίπτωση τα συμπτώματα υποχωρούν με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης[13].

3.2.6. Χρονία ηπατίτιδα και υπερτρανσαμινασαιμία

Η ιδιοπαθής χρονία ηπατίτιδα ως αρχική εκδήλωση της κοιλιοκάκης έχει αναφερθεί ευκαιριακά. Ο Vajro και συν. περιέγραψαν 3 παιδιά με κρυπτιγενή χρονία ηπατίτιδα οφειλόμενη σε κοιλιοκάκη[14]. Σε συνήθεις περιπτώσεις η δίαιτα ελεύθερης γλουτένης συνεπάγεται πλήρη υποστροφή των βιοχημικών και ιστολογικών μεταβολών της ηπατίτιδας.

3.2.7. Οστεοπόρωση

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη χαμηλής οστικής πυκνότητας και οστικής εναλλαγής. Σε ενήλικες ασθενείς ανταποκρινόμενους στη δίαιτα, η οστική πυκνότητα είναι συγκρίσιμη με αυτή των υγιών ατόμων[8]. Τα παιδιά επίσης, που ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης για τουλάχιστον 5 έτη, έχουν φυσιολογική οστική προσθήκη μεταλλικών ουσιών στο ανθρώπινο σώμα και οστική επαναφορά. Από 86 διαδοχικούς ασθενείς με κοιλιοκάκη, προσφάτως διαγνωσμένη με βιοψία, 40% είχαν οστεοπενία και 26% οστεοπόρωση. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών ή μεταξύ γονίμων και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ακόμα και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της οστικής πυκνότητας[15]. Σε αυτές τις περιπτώσεις ενδείκνυται η υποστηρικτική θεραπεία με βιταμίνη D και ασβέστιο.

3.2.7. Νευρολογικά προβλήματα

Η ευαισθησία στην γλουτένη είναι κοινή σε ασθενείς με νευρολογικές νόσους αγνώστου αιτιολογίας και μπορεί να είναι αιτιολογική ένδειξη. Ο Pellechia και συν. πρόσφατα ανέφεραν ότι 3 από 24 ασθενείς με ιδιοπαθή εγκεφαλική αταξία είχαν κοιλιόκακη[16].

3.2.8. Άλλα προβλήματα εκτός πεπτικού

Καθυστέρηση της εμμηναρχής οφειλόμενη σε κοιλιόκακη έχει περιγραφεί σε ένα αριθμό εφήβων ασθενών. Αποβολές και ελάττωση της γονιμότητας προκληθείσες από την κοιλιόκακη, αναφέρονται επίσης. Οι Ciacci και συν. διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο αποβολών στις γυναίκες που έχουν νοσήσει από κοιλιόκακη ,89 φορές υψηλότερο, από ότι σε υγιείς ασθενείς, και ότι η διαίτα ελεύθερη γλουτένης μειώνει τον κίνδυνο αποβολής[17].

3.3. Ασυμπτωματική (σιωπηλή μορφή)

Αυτή η μορφή χαρακτηρίζεται από την παρουσία των ιστολογικών αλλοιώσεων , συνήθως οριοθετημένων στο εγγύς έντερο, οι οποίες εμφανίζονται σε άτομα που είναι εμφανώς ασυμπτωματικά. Οι περισσότερες περιπτώσεις σε αυτή την κατηγορία έχουν αναγνωρισθεί μέσα από στατιστικές μελέτες που εμπλέκουν υγιείς μάρτυρες. Όμως, μια πιο προσεκτική λήψη του ιστορικού τυπικά αποκαλύπτει ότι πολλές από αυτές τις σιωπηλές περιπτώσεις είναι αυτές που έχουν νοσήσει από ήπιας βαρύτητας νόσο και συχνά συνοδεύονται από ελαττωμένη ψυχοφυσική ευφορία. Τα κοινά ευρήματα περιλαμβάνουν: 1) σιδηροπενία με ή χωρίς αναιμία, 2) διαταραχές συμπεριφοράς όπως τάση για κατάθλιψη, ευερεθιστότητα ή διαταραχές στη σχολική συμπεριφορά των παιδιών, 3) έκπτωση της ψυχικής κατάστασης ή αίσθημα μόνιμης κόπωσης και εύκολη κόπωση κατά τη διάρκεια της άσκησης και 4) ελαττωμένη πυκνότητα των οστών.

Μια μελέτη 24μηνια παρακολούθησης έδειξε ότι οι έφηβοι με ιστολογικά τεκμηριωμένη κοιλιόκακη, οι οποίοι έχουν εμφανή συμπτωματολογία κατά τη διάγνωση, συχνά αναφέρουν βελτιωμένη φυσική και ψυχική κατάσταση από την έναρξη διαίτας ελεύθερης γλουτένης.[1]

3.4.1. Κοιλιόκακη στα παιδιά

Κλασικά τα βρέφη με κοιλιόκακη εμφανίζουν ανάμεσα στην ηλικία των 4 και 24 μηνών έκπτωση της ανάπτυξης, διάρροια και κοιλιακή διάταση. Ο εμετός είναι κοινός σε

νεαρά βρέφη, όπως επίσης η ωχρότητα και το οίδημα. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι βαθμιαία και ακολουθεί την εισαγωγή των δημητριακών στη δίαιτα. Η ταχύτητα της απόκτησης βάρους αργά μειώνεται, προτού επακολουθήσει η απώλεια βάρους. Μερικά παιδιά παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα, αν και η διάρροια είναι πιο τυπική. Οι ασθενείς με σοβαρή κοιλιόκακη μπορούν να παρουσιάσουν κοντό ανάστημα, καθυστέρηση στην ήβη, έλλειψη φυλλικού και σιδήρου με αναιμία και ραχιτισμό. Η άτυπη κοιλιόκακη παρατηρείται γενικά σε μεγαλύτερα παιδιά ή εφήβους, οι οποίοι δεν έχουν εμφανή σημεία δυσαπορρόφησης.

Περιγράφονται επίσης κοιλιαλγία, υπερτρανσαμινασαιμία, αφθώδης στοματίτιδα, αρθραλγίες και βλάβες στην αδαμαντίνη των οδόντων. .

Τα παιδιά μπορεί να έχουν διαταραχές συμπεριφοράς όπως κατάθλιψη, ευερεθιστότητα και γενικώς «πτωχή» σχολική συμπεριφορά. [8]

Στα παιδιά η κοιλιόκακη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, είναι συχνά συσχετιζόμενα. Δυσαπορρόφηση, απορρυθμισμένος διαβήτης και ανεπάρκεια ανάπτυξης υπογραμμίζουν την πιθανή παρουσία κοιλιόκακης. Ο επιπολασμός της κοιλιόκακης ανάμεσα στα παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη υπολογίζεται σε 4,5%. [18]

3.4.2. Η κοιλιόκακη στους ενήλικες

Η διάγνωση της κοιλιόκακης αυξάνει στους ενήλικες τα τελευταία χρόνια. Μερικοί ασθενείς είναι κοντοί ή έχουν συμπτώματα τα οποία ανάγονται στην παιδική τους ηλικία. Όμως, πολλοί δεν έχουν ιστορικό συμπτωμάτων, υπογραμμίζοντας ότι η κοιλιόκακη μπορεί να αναπτυχθεί σε υγιείς ενήλικες. Η κοιλιόκακη μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή μετά την κύηση και η διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εγκύους γυναίκες στις οποίες αναπτύσσεται βαριά αναιμία.

Πολλοί ενήλικες εμφανίζουν επεισοδιακή ή νυκτερινή διάρροια, μετεωρισμό και απώλεια βάρους. Η στεατόρροια συνδυάζεται με σοβαρή εκτεταμένη εντεροπάθεια, αλλά είναι συχνά απύσα σε ασθενείς των οποίων η νόσος οριακά περιορίζεται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου. Η κοιλιακή δυσφορία και ο μετεωρισμός είναι κοινά και συχνά οδηγούν σε λανθασμένη διάγνωση συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Κακουχία και ατονία είναι επίσης κοινές αν και η αναιμία μπορεί να είναι απύσα. Η επαναλαμβανόμενη αφθώδης στοματίτιδα μπορεί να είναι το μόνο σύμπτωμα που παρουσιάζεται. Περίπου 50% των ενηλίκων ασθενών δεν έχουν κλινικά εκσεσημασμένη διάρροια. Η σιδηροπενική αναιμία είναι σήμερα η πιο κοινή κλινική εκδήλωση σε ασθενείς με κοιλιόκακη.[8] Η κοιλιόκακη, πρέπει οπωσδήποτε να μπαίνει στη διαγνωστική σκέψη του ιατρού, για

ασθενείς που έχουν αναιμία ή είναι κουρασμένοι συνεχώς, ειδικά όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου. [19] Άλλες εργαστηριακές ανωμαλίες περιλαμβάνουν μακροκυτταρική αναιμία σε συνάρτηση με το φυλλικό (ή σπανιότερα με την έλλειψη B₁₂), διαταραχές της πηκτικότητας ως αποτέλεσμα της έλλειψης βιταμίνης K, ή έλλειψη βιταμίνης D που οδηγεί σε υπασβεστιαμία και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης.

Άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν οστικά κατάγματα, αμηνόρροια, ψυχιατρικά σύνδρομα και ποικίλες νευρολογικές καταστάσεις που περιλαμβάνουν περιφερική νευροπάθεια και αταξία [8]

Οι περισσότεροι ενήλικες με κοιλιοκάκη έχουν μια υποκλινική μορφή της νόσου. Μόνο μια μειονότητα ενηλίκων ασθενών με κοιλιοκάκη εμφανίζουν τα κλασικά συμπτώματα της δυσαπορρόφησης, όπως η διάρροια και η απώλεια βάρους. Οι ασθενείς με άτυπη μορφή κοιλιοκάκης, παραπέμπονται συχνά σε άλλες ειδικότητες, και όχι σε γαστρεντερολόγους. Η ευαισθητοποίηση σχετικά με το ευρύ φάσμα των εκδηλώσεων της κοιλιοκάκης στους ενήλικες, ανάμεσα στους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και σε διάφορες ειδικότητες νοσοκομειακών ιατρών στη δευτεροβάθμια περίθαλψη, είναι αναγκαία για να αποφευχθεί η καθυστερημένη διάγνωση. Είναι απαραίτητο να περιλαμβάνονται ορολογικές δοκιμασίες για κοιλιοκάκη συστηματικά, στην εκτίμηση των ενηλίκων ασθενών με σιδηροπενική αναιμία ή με ανεξήγητα συμπτώματα από το πεπτικό και σε αυτούς που έχουν μια αυξημένη προδιάθεση για νόσηση. [20]

4. ΓΛΟΥΤΕΝΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η παγκόσμια γεωγραφία των ανοσολογικών νόσων αφορά πέντε οικογένειες:

α) σπάνιες μονογονιδιακές αντιφλεγμονώδεις νόσοι, β) πολυγονιδιακές φλεγμονώδεις νόσοι, γ) μεικτές νόσοι πρότυπα, δ) κλασικές πολυγονιδιακές αυτοάνοσες νόσοι, ε) σπάνιες μονογονιδιακές αυτοάνοσες νόσοι.

Η κοιλιοκάκη ανήκει στην τέταρτη κατηγορία των κλασικών πολυγονιδιακών αυτοάνοσων νόσων όπως η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, η αυτοάνοση ραγοειδίτις, η αυτοάνοση γαστρίτιδα, η αυτοάνοση θυροειδίτιδα, η νόσος του Addison, το πεμφιγοειδές, η βαριά μυασθένεια, η δερματομυοδίτιδα, η πολυμυοσίτιδα, το σκληρόδερμα, το σύνδρομο Goodpasture, η σχετιζόμενη με ANCA αγγειίτιδα, ο τύπου I διαβήτης, το σύνδρομο Sjögren και ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος. [21].

A. Καταστάσεις σχετιζόμενες με τη γλουτένη, είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυτοάνοση θυροειδίτιδα, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, το σύνδρομο Sjogren, το σύνδρομο Addison, η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η αυτοάνοση

ατροφική γαστρίτιδα και οι αυτοάνοσες αιματοκυτταροπενικές νόσοι. [22] Πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει υψηλός επιπολασμός ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στα αντιγλοιαδινικά και στα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης αντισώματα παραγόμενα από ήπαρ ινδικού χοιριδίου, σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο[23]. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό κοιλιοκάκης, σε απουσία κλινικής υποψίας, ο έλεγχος όλων των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση για κοιλιοκάκη, δεν πρέπει να αποτελεί μέθοδο ρουτίνας.[24]

Β. Καταστάσεις που είναι ανεξάρτητες της γλουτένης, είναι το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο Williams και η IgA ανεπάρκεια.[14] Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης των ενηλίκων και του καπνίσματος [25].

4.1. Επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ομάδες υψηλού κινδύνου[26] (Πίνακας 1)

Πίνακας 1.

Ερπητοειδής δερματίτιδα 100%
Πρώτου βαθμού συγγενείς 5%-20%
Σύνδρομο Down 4%-14%
Τύπου 1 διαβήτης 6%
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση 6%
Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα 4%
Σύνδρομο Sjogren 3%
Εκλεκτική IgA ανεπάρκεια 1%-3%

5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Γενικά

Το πρωταρχικό γεγονός στην παθογένεση της βλάβης της κοιλιοκάκης, είναι μια μη φυσιολογική διαπερατότητα που αφορά τα γλοιαδινικά πεπτίδια. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για να ερμηνευθεί η τοξικότητα της γλουτένης, όπως η ένδεια εντερικής πεπτιδάσης, που προκαλεί συσσώρευση μεταβολιτών της γλουτένης (μεταβολική θεωρία) ή ότι τα γλουτενικά προϊόντα παραβιάζουν τα εντεροκύτταρα με μηχανισμό ανάλογο με των φυτικών λεκτινών. Επικρατέστερη είναι η ανοσογενετική θεωρία, σύμφωνα με την οποία, όταν ευαισθητοποιημένα στην γλουτένη Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου αναγνωρίσουν το σύμπλεγμα γλιαδινικού αντιγόνου – μορίου HLA τάξης II, διεγείρουν αντιδράσεις επιβραδυνόμενης κυτταρικής υπερευαισθησίας. Στις θέσεις εισόδου του αντιγόνου συρρέουν ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα, που εκκρίνουν κυττοκίνες, δραστικές βιοαμίνες και πεπτίδια που παραβιάζουν άμεσα ή έμμεσα το εντερικό επιθήλιο. Συμμετέχουν επίσης μηχανισμοί χυμικής ανοσίας (υποεπιθηλιακή εναπόθεση IgG και συμπληρώματος). Το μέγεθος της ανοσολογικής απόκρισης στη γλιαδίνη ποικίλλει μεταξύ των ευαισθητοποιημένων ατόμων. Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ιστολογικά και κλινικά τυπική νόσο, ενώ άλλοι ήπιες μόνο ιστολογικές διαταραχές του εντερικού βλεννογόνου (λανθάνουσα κοιλιοκάκη). Η ευαισθητοποίηση στη γλουτένη ενός γενετικά προδιατεθειμένου ατόμου οφείλεται πιθανώς σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (ενοχοποιείται ο αδενοϊός 12), που διεγείρουν ενδεχομένως διασταυρούμενες ανοσολογικές αντιδράσεις [27].

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι πρωτεΐνες των δημητριακών σιτάρι, σίκαλη και κριθάρι είναι οι κυριότεροι γνωστοί – περιβαλλοντικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την ενεργοποίηση της νόσου. Οι πρωτεΐνες αυτές όσον αναφορά το σιτάρι ταξινομούνται σε τέσσερις τάξεις ανάλογα με τη διαλυτότητά τους, τις αλβουμίνες που είναι διαλυτές στο νερό, τις σφαιρίνες διαλυτές σε αλατούχο διάλυμα, τις γλοιαδίνες διαλυτές σε αλκοολικό διάλυμα, και τις γλουτενίνες αδιάλυτες σε ουδέτερο υγρό ή αλατούχο διάλυμα και αιθανόλη αλλά ιδιαίτερος διαλυτές σε όξινα ή αλκαλικά διαλύματα. Η νόσος προκαλείται από την τοξική δράση των προϊόντων διάσπασης της γλουτένης στον εντερικό βλεννογόνο. Η γλουτένη

είναι το αδιάλυτο στο νερό πρωτεϊνικό συστατικό του αλεύρου των δημητριακών και συνίσταται από γλουτενίνες και γλιαδίνες.

Μια πενταπλάσια έως δεκαπλάσια επίπτωση της κοιλιοκάκης στα παιδιά από τη Σουηδία σε σύγκριση με τα παιδιά από τη Δανία (δύο πληθυσμοί με όμοιο γενετικό υπόστρωμα) έχει θεωρηθεί απόδειξη της σημασίας των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια της κοιλιοκάκης. Μετέπειτα μελέτες βρήκαν έως και 40-πλάσια διαφορά στην συγκέντρωση της γλοιαδίνης στη βρεφική διατροφή των Σουηδών σε σύγκριση με αυτή των Δανών[28]. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η πρόιμη έκθεση του ανώριμου ανοσολογικού συστήματος σε σημαντικές ποσότητες της γλοιαδίνης είναι ένας κυρίαρχος συμπαράγοντας για την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης.

Πιο αναλυτικά :

Γενετικοί παράγοντες

Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια της κοιλιοκάκης, αρχικά εκτιμήθηκε από κλινικές παρατηρήσεις που έδειχναν έναν επιπολασμό της τάξης του 5-15% πολλαπλών περιπτώσεων κοιλιοκάκης μέσα σε οικογένειες, όπως επίσης ένα πολύ υψηλό ποσοστό νόσησης 70-75% μεταξύ των μονοωγενών διδύμων[29]. Είναι σαφές ότι η κοιλιοκάκη σχετίζεται ισχυρά με συγκεκριμένα γονίδια HLA τάξης II που εντοπίζονται στον DQ τόπο πάνω στο χρωμόσωμα 6p21.3. Η παρουσία ειδικών αλληλίων στον HLA-DQ τόπο φαίνεται να είναι απαραίτητη, αν και όχι ικανή, για την φαινοτυπική έκφραση της νόσου σε όλα τα άτομα με ελάχιστες έως καθόλου εξαιρέσεις. Τα HLA-DQ2 -DQ8 ετεροδιμερή είναι παρόντα σχεδόν σε όλα τα άτομα που έχουν διαγνωσθεί ότι πάσχουν από κοιλιοκάκη. Το DQ2 είναι παρόν στο 90-95% των ασθενών με κοιλιοκάκη. Από την άλλη πλευρά, η κοιλιοκάκη αναπτύσσεται μόνο σε ένα μικρό ποσοστό ατόμων που εκφράζουν τα DQ2. Τα HLA-DQ2 αλληλία είναι συνήθη στους Ευρωπαίους και εκφράζονται στο 25% έως 30% του φυσιολογικού πληθυσμού. Συνεπώς, η εκτιμώμενη HLA συνεισφορά στην ανάπτυξη της κοιλιοκάκης μεταξύ των αδελφών είναι μόνο 36% [30]. Ενδιαφέρουσα, αλλά και σύμφωνη με την γνωστή DQ γενετική της νόσου, είναι η παρατήρηση ότι η κοιλιοκάκη είναι σπάνια στους Ιάπωνες όπου και τα DQ αλληλία που σχετίζονται με τη νόσο είναι επίσης σπάνια, στον συγκεκριμένο πληθυσμό [31-33].

Τα HLA τάξης II μόρια εκφράζονται πάνω στην επιφάνεια των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων όπου μπορούν να συνδέσουν και ακολούθως να παρουσιάσουν «ξένα» πεπτίδια, που συναντούν στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Τα πεπτίδια που

συνδέονται με τα DQ2 ή DQ8 στην περίπτωση της κοιλιοκάκης θεωρείται ότι είναι τα πλούσια σε γλουταμίνη/ προλίνη πεπτίδια που απομένουν μετά την εντερική πέψη της διαιτητικής «γλουτένης». Ωστόσο, η οδός αυτή αποτελούσε ένα αίνιγμα για αρκετά χρόνια επειδή στα πεπτίδια «γλουτένης» γενικώς απουσιάζουν τα αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα τα οποία και προτιμώνται για σύνδεση με τα σχετιζόμενα με τη νόσο DQ2 και DQ8 ετεροδιμερή[34] και, όταν δεν υπάρχει σύνδεση, είναι απίθανο να ενεργοποιήσουν τα σχετιζόμενα με τη νόσο CD4 T κύτταρα. Το αίνιγμα αυτό λύθηκε μετά την ανακάλυψη ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν αυτοαντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης [35]. Οι ερευνητές γρήγορα αναγνώρισαν ότι η ιστική τρανσγλουταμινάση, έναντι της οποίας κατευθύνονται τα αντισώματα, μπορεί να απαμινώσει την γλουταμίνη, μετατρέποντας την στο αρνητικά φορτισμένο γλουταμικό οξύ, επιπρόσθετα προς την περισσότερο γνωστή της ιδιότητα της διασταυρούμενης σύνδεσης (cross-linking) των πρωτεϊνών σχηματίζοντας ισοπεπτιδικούς δεσμούς μεταξύ των καταλοίπων της γλουταμίνης και της λυσίνης. Άπαξ και ενωθούν με τα μόρια DQ2 ή DQ8, τα συμπλέγματα DQ - πεπτίδιο γλουτένης φαίνεται να ενεργοποιούν τα DQ2 ή DQ8 καθοριζόμενα T κύτταρα, αντιστοίχως, τα οποία απομονώνονται από το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου των ασθενών με κοιλιοκάκη. Τα ενεργοποιημένα T κύτταρα έχει βρεθεί ότι παράγουν κύρια Th1 τύπου κυτταροκίνες, με πιο αξιοσημείωτη την γ-ιντερφερόνη. Αξιοσημείωτο είναι, ότι τέτοια "T" κύτταρα δεν έχουν βρεθεί στον εντερικό βλεννογόνο ατόμων χωρίς κοιλιοκάκη τα οποία ωστόσο, επίσης έχουν το σχετιζόμενο με τη νόσο DQ ετεροδιμερές.

Ανοσολογικοί παράγοντες

Προσφάτως ένας μεγάλος αριθμός πεπτιδίων γλοιαδίνης έχουν απομονωθεί και έχουν εξεταστεί για την ανοσογονικότητά τους. Από τα ανοσογόνα πεπτίδια (ή επίτοποι) που έχουν προσδιοριστεί είναι αξιοσημείωτο ότι μερικά είναι ανοσοεπικρατικά, δηλαδή οι επίτοποι αυτοί έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν ισχυρή απόκριση από τα T κύτταρα. Επιπροσθέτως, έχει παρατηρηθεί ότι, μερικά πεπτίδια που μπορεί να ταυτοποιήθηκαν ως ανενεργά ή απλά ανοσογόνα στην αρχική τους μορφή γινόταν πολύ ισχυροί διεγέρτες των T κυττάρων μετά από επεξεργασία με την ιστική τρανσγλουταμινάση (tTG), μια διαδικασία που μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία νέων επιτόπων κατά την πορεία της νόσου. Η κύρια λειτουργία της ιστικής τρανσγλουταμινάσης είναι να καταλύει την μη αντιστρεπτή διασταυρούμενη σύνδεση (crosslinking) μιας γλουταμίνης των γλουταμινοδοτών πρωτεϊνών με μια λυσίνη των γλουταμινο-δεκτών πρωτεϊνών οδηγώντας στο σχηματισμό ενός ε-(γ-γλουταμύλ)-λυσίνη (ισοπεπτιδυλικού) δεσμού. Εκτός από την διασταυρούμενη

σύνδεση των υποστρωμάτων της, η ιστική τρανσγλουταμινάση μπορεί επίσης να υδρολύει την συνδεδεμένη στο πεπτίδιο γλουταμίνη προς γλουταμικό οξύ και αυτό συμβαίνει είτε όταν το pH είναι χαμηλό, είτε όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμες πρωτεΐνες – δέκτες, μια διαδικασία που οδηγεί σε αυξημένη ανοσογονικότητα των πεπτιδίων γλουτένης. Στην παθογένεια της κοιλιοκάκης φαίνεται να εμπλέκονται τόσο η χυμική όσο και η κυτταρική ανοσολογική απόκριση στην γλοιαδίνη και τις ανάλογες προλαμίνες. Υπάρχει μια διπλάσια έως εξαπλάσια αύξηση των B- κυττάρων που παράγουν ανοσοσφαιρίνες στο λεπτό έντερο των πασχόντων από κοιλιοκάκη. Επιπλέον, αντισώματα IgA και IgG έναντι κεκαθαρμένης γλοιαδίνης μπορεί να ανιχνευθούν στον ορό των περισσότερων ασθενών με κοιλιοκάκη. Ωστόσο, τα αντισώματα έναντι γλοιαδίνης (AGA) δεν φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια της νόσου και ίσως απλώς αποτελούν το αποτέλεσμα μιας μη ειδικής απόκρισης στην είσοδο διαμέσου ενός εντερικού επιθηλίου με διαταραγμένη διαπερατότητα πεπτιδίων γλουτένης που έχουν υποστεί ατελή πέψη. Εξάλλου, πολλά φυσιολογικά άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων ορού IgA ή IgG έναντι γλοιαδίνης[30,36-39].

Ιστοπαθολογία

Από μορφολογική άποψη, η βλεννογονική βλάβη του λεπτού εντέρου συμβαίνει ως ένα αποτέλεσμα βαθμιαίων μεταβολών από ένα φυσιολογικό βλεννογόνο σε μια εμφανή βλεννογονική ατροφία με υπερπλασία κρυπτών. Τουλάχιστον τρεις ευκρινείς τρόποι βλεννογονικών μεταβολών μπορούν να αναγνωρισθούν, όπως κλασσικά περιγράφηκαν από τον Marsch. Η διηθητική (τύπου 1) βλάβη, η οποία φαίνεται στην λανθάνουσα φάση, χαρακτηρίζεται από ένα μορφολογικά φυσιολογικό βλεννογόνο και δεν σχετίζεται συνήθως με γαστρεντερικά συμπτώματα.

Οι αρχικές αλλαγές περιλαμβάνουν μια αύξηση του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IEL), που ακολουθείται από τη διήθηση της βασικής στοιβάδας με πλασμοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Η υπερπλαστική (τύπου 2) αλλοίωση είναι παρόμοια με τον τύπο 1, αλλά με επιμήκυνση των κρυπτών που οφείλεται σε μια εκσεσημασμένη αύξηση των μη διαφοροποιημένων κυττάρων των κρυπτών. Η καταστροφική (τύπου 3) αλλοίωση είναι συνώνυμη με την ατροφία των λαχνών, την κλασσική βλάβη που περιγράφεται στην κοιλιοκάκη.

Όπως έχει αποδειχθεί με τα πειράματα σε εθελοντές ασθενείς με κοιλιοκάκη σε ύφεση, ενδοδωδεκαδακτυλική έγχυση γλιαδινών προκαλεί σε λίγες μόνο ώρες τις τυπικές ιστολογικές αλλοιώσεις της κοιλιοκάκης. Η βλαπτική επίδραση των γλιαδινικών πεπτιδίων

ασκείται στα επιθηλιακά εντεροκύτταρα που αποπίπτουν, με αποτέλεσμα μερική ή πλήρη επιπέδωση των λαχνών και μείωση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου. Παρά την ανιρροπιστική υπερπλασία των κρυπτών, το επιφανειακό επιθήλιο δεν αποκαθίσταται. Τα εντεροκύτταρα είναι άωρα και η δραστηριότητα των ενζυμικών συστημάτων τους μειωμένη, με αποτέλεσμα ανεπαρκή πέψη και απορρόφηση της τροφής. Η βαρύτητα των παθοφυσιολογικών διαταραχών εξαρτάται από την έκταση και τη βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων του λεπτού εντέρου[40].

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της κοιλιόκακης προϋποθέτει τη βιοψία του βλεννογόνου του εγγύς τμήματος του λεπτού εντέρου. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά δεικνύουν βράχυνση ή άμβλυνση των λαχνών, υπερπλασία των κρυπτών και αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων στη βασική στοιβάδα και μέσα στο επιθήλιο. Η ESPGHAN θεσπίζοντας τα κριτήρια για τη διάγνωση της κοιλιόκακης ουσιαστικά απαιτεί:

- ✓ Παρουσία συμπτωμάτων που συνάδουν με τη νόσο και περιγραφή μιας ουσιαστικής βλεννογονικής νηστιδικής βλάβης όταν λαμβάνεται μια δίαιτα που περιέχει γλουτένη.
- ✓ Κλινική απάντηση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.
- ✓ Τεκμηρίωση της βελτίωσης της δομής και μορφολογίας των λαχνών μετά από λήψη δίαιτας ελεύθερης γλουτένης επί ένα χρόνο.
- ✓ Εκφύλιση του βλεννογόνου και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από πρόκληση με γλουτένη.

Η ανάγκη της ευαισθητοποίησης του ιατρού στην «εμφάνιση» της συμπτωματολογίας στον ενήλικα, οι συσχετιζόμενες παθήσεις και η χρήση ορολογικών δοκιμασιών, μπορούν να περιορίσουν σημαντικά στην υποδιάγνωση της κοιλιόκακης [41].

6.1. Το παρελθόν

Μέχρι πριν μερικές δεκαετίες υπήρχε μια γενική αποδοχή ότι η κλινική εικόνα της νόσου ήταν εντελώς ομοιόμορφη. Η διάγνωση βασιζόταν ολοκληρωτικά στην ανίχνευση συμπτωμάτων όπως η χρονία διάρροια, η κοιλιακή διάταση και απώλεια βάρους (ή πτωχή πρόσληψη βάρους), εμφανιζόμενα σε νεαρά παιδιά μερικούς μήνες μετά την εισαγωγή στερεάς τροφής στη δίαιτά τους. Για να επιβεβαιωθεί η κλινική υποψία κοιλιόκακης, έχουν χρησιμοποιηθεί μη ειδικές δοκιμασίες οι οποίες πρόσθεσαν βοήθεια στην περιγραφή

των πεπτικών / απορροφητικών λειτουργιών του εγγύς λεπτού εντέρου (δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη, δοκιμασία D-ξυλόζης, λίπος κοπράνων).

Δεδομένης της δια βίου φύσης της νόσου, το 1970 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία της Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής διατύπωσε ειδικά κριτήρια για τον καθορισμό τριών διαγνωστικών φάσεων για την κοιλιοκάκη. Για τη πλήρωση των κριτηρίων της πρώτης φάσης, απαιτείται η παρουσία γαστρεντερολογικών συμπτωμάτων από το πεπτικό συμβατών με κοιλιοκάκη, τα θετικά αποτελέσματα των παθολογικών αθρόων πληθυσμιακών δοκιμασιών και η επιβεβαίωση της διάγνωσης με εντερική βιοψία που δεικνύει την ιστολογική παρουσία του επιπέδου βλεννογόνου, απαιτούνταν. Με την εισαγωγή μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης, τα κλινικά συμπτώματα θα έπρεπε να υποχωρήσουν, τα αποτελέσματα των αθρόων πληθυσμιακών δοκιμασιών έτειναν να επιστρέφουν στα φυσιολογικά όρια, και μια δεύτερη εντερική βιοψία, να δείξει παντελή επούλωση της ιστολογικής βλάβης. Η τρίτη φάση αρχίζει με πρόκληση γλουτένης με επακόλουθη επιστροφή των συμπτωμάτων, παθολογικά αποτελέσματα από τις δοκιμασίες σε αθρόες πληθυσμιακές εξετάσεις, και εντερική βιοψία. Η διάγνωση επιβεβαιωνόταν μόνο όταν όλα τα κριτήρια που αφορούσαν τις τρεις φάσεις είχαν πληρωθεί. [1]

6.2. Ορολογικές δοκιμασίες

Η ύπαρξη σήμερα ορολογικών δοκιμασιών υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας διευκολύνει τα μέγιστα τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Οι ορολογικές δοκιμασίες έχουν χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσουν ασθενείς με υπόνοια νόσου, να παρακολουθήσουν την συμμόρφωση και απάντηση στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και σαν αρχικός έλεγχος (screen) ασθενών με άτυπες, εκτός πεπτικού εκδηλώσεις.[8] Η προσφορά των ορολογικών δοκιμασιών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται τα αντιγλοιαδινικά [AGA], έναντι ρετικουλίνης [ARA], έναντι ενδομυίου [EMA-AEA] και έναντι ανθρώπινης ιστικής τρανσγλουταμινάσης αντισώματα [AtTG], είναι ιδιαίτερα σημαντική στη διάγνωση της κοιλιοκάκης. [10] Τα IgA αντισώματα έναντι ενδομυίου συνήθως ανιχνεύονται με έμμεσο ανοσοφθορισμό σε υπόστρωμα τομών ομφάλιου λώρου ή λιγότερο συχνά λείου οισοφαγικού μυός πιθήκου. Τα έναντι ενδομυίου αντισώματα περιγράφηκαν πρώτη φορά και συσχετίστηκαν με την κοιλιοκάκη το 1978. [42]

Η αναφερόμενη ευαισθησία και ειδικότητα των έναντι ενδομυίου αντισωμάτων είναι 85 έως 98% και 47 έως 100%, αντίστοιχα. Η ιστική τρανσγλουταμινάση είναι το αυτοαντιγόνο που αναγνωρίζει το έναντι του ενδομυίου αντίσωμα. Μια ευρείας χρήσης IgA ELISA, η οποία χρησιμοποιεί ινδικού χοιριδίου ιστική τρανσγλουταμινάση σαν

υπόστρωμα, φάνηκε να είναι πιο φτηνή, εύκολη στην εφαρμογή και πιο ευαίσθητη αλλά λιγότερο ειδική από ότι η μέθοδος με αντίσωμα έναντι ενδομυίου. Μια απλή δοκιμασία η οποία χρησιμοποιεί ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ιστική τρανσγλουταμινάση, θεωρείται πιο ειδική από την μέθοδο που χρησιμοποιεί ιστική τρανσγλουταμινάση ινδικού χοιριδίου. [8] Σε μελέτη σύγκρισης τρανσγλουταμινασών (ανθρώπινης έναντι ήπατος χοιριδίου- 13 εμπορικά ELISA kits), γενικώς, η ανθρώπινη βρέθηκε να υπερτερεί (ιδίως στην ειδικότητα) αυτής του χοιριδίου. [43] Αν και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι σπάνια, ψευδώς αρνητικά έναντι ενδομυίου και ιστικής τρανσγλουταμινάσης αντισωμάτων αποτελέσματα, μπορούν να εμφανιστούν σε μια ήπια εντεροπάθεια, σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών και ειδικά σε ασθενείς με IgA ανεπάρκεια.

Οι δοκιμασίες για τα IgA και IgG αντιγλοιαδινικά (AGA) αντισώματα έχουν μέτρια ευαισθησία, αλλά έχουν μακράν μικρότερη ειδικότητα από τις δοκιμασίες για IgA έναντι ενδομυίου αντισώματα. (EMA). [8] Τα IgA γλοιαδινικά αντισώματα έχουν φυσιολογικά όρια <25 για τα παιδιά και <34 για τους ενήλικες, ενώ τα IgG γλοιαδινικά αντισώματα έχουν φυσιολογικά όρια <46 για τα παιδιά και <42 για τους ενήλικες. [44] Τα αντιγλοιαδινικά αντισώματα περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1958 , οπότε και θεωρήθηκε ότι συσχετίζονται με την κοιλιοκάκη. [42]

Πολλά άτομα, όπως ασθενείς με φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα από άλλες αιτίες, έχουν θετικές δοκιμασίες για αντιγλοιαδινικά αντισώματα. Επακόλουθα η θετική προγνωστική αξία των δοκιμασιών με αντιγλοιαδινικά συμπτώματα στο γενικό πληθυσμό είναι πτωχή. Όμως, το IgA αντιγλοιαδινικό αντίσωμα είναι το πιο χρήσιμο ορολογικό στίγμα στα συμπτωματικά παιδιά που είναι μικρότερα των δύο ετών. Μια δοκιμασία για IgG αντιγλοιαδινικά αντισώματα είναι χρήσιμη για το 2 έως 3% των ασθενών με κοιλιοκάκη που έχουν συνύπαρξη ανεπάρκειας IgA. Τα επίπεδα του IgA αντιγλοιαδινικού, IgA έναντι ενδομυίου και IgA ιστικής τρανσγλουταμινάσης αντίσωμα, γίνονται μη ανιχνεύσιμα σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Οι δοκιμασίες για IgA αντιγλοιαδινικό αντίσωμα είναι χρήσιμες για τη διαπίστωση συμμόρφωσης στη δίαιτα, αφού τα επίπεδα αυτά του αντισώματος μπορούν εύκολα να μετρηθούν. Τα επίπεδα του IgA αντιγλοιαδινικού αντισώματος, βαθμιαία γίνονται μη ανιχνεύσιμα μέσα σε τρεις ως έξι μήνες αφότου η γλουτένη αποσύρεται από τη δίαιτα. [8]

Το 1997 ο Dieterich και συν. όρισαν την ιστική τρανσγλουταμινάση (tTG) ως το αυτοαντιγόνο της κοιλιοκάκης. Σε μια επακόλουθη μελέτη από την ίδια ομάδα, για τον προσδιορισμό με ELISA αντισωμάτων IgA-tTG ινδικών χοιριδίων βρέθηκε ευαισθησία 98% και ειδικότητα 94% στους ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη κοιλιοκάκη. Από

τότε πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία των αντισωμάτων tTG στη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Η ευαισθησία και η ειδικότητα μπορούν να βελτιωθούν περαιτέρω χρησιμοποιώντας το ανθρώπινο αντιγόνο αντί του ινδικού χοιριδίου. Μια απλή μη επεμβατική ανοσολογική μέθοδος βασισμένη στην αναγνώριση ανασυνδυσμένης ανθρώπινης ιστικής τρανσγλουταμινάσης έχει προταθεί ως μια πρακτικότερη εναλλακτική δοκιμασία σε σχέση με στον ανοσοφθορισμό (EMA) και την ELISA (tTG), για την διάγνωση της κοιλιοκάκης. Η καινούρια δοκιμασία, σύμφωνα με τους μελετητές, μπορεί να εκπληρωθεί σε 20 λεπτά στο ιατρείο κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης ρουτίνας. Η δοκιμασία είχε 100% ευαισθησία και 95% ειδικότητα. Στην ίδια μελέτη οι EMA δοκιμασίες είχαν 93% ευαισθησία και 100% ειδικότητα.

Συνοψίζοντας, αν και τα EMA εξακολουθούν ακόμα να θεωρούνται ιδιαίτερα αξιόπιστα, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι ορολογικές δοκιμασίες που βασίζονται στην ανθρώπινη tTG, έχουν γίνει ο ακρογωνιαίος λίθος, ως αδρή δοκιμασία ελέγχου εξέταση για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Προφανώς αντικαθιστούν τις ημι-ποσοτικές, ακριβές, εξαρτώμενες από τον παρατηρητή και χρονοβόρες έμμεσου ανοσοφθορισμού δοκιμασίες σε τομές οισοφάγου πιθήκου [27]. Τα EMA παρέχουν μια καλύτερη εργαστηριακή επαναληψιμότητα και υποθέτοντας ότι περίπου 60% των έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης θετικών αποτελεσμάτων, θα μπορούσε να είναι ψευδώς θετικά σε πληθυσμό με μέσο κίνδυνο κοιλιοκάκης, μία μελέτη έχει δείξει ότι η Elisa που χρησιμοποιεί αντιγόνο ανθρώπινης ανασυνδυσμένης τρανσγλουταμινάσης, δεν μπορεί να αντικαταστήσει την εκτίμηση με EMA, αλλά θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρώτου επιπέδου προσδιορισμός, στον μη επεμβατικό έλεγχο που συμπληρώνει το διαγνωστικό πάνελ της κοιλιοκάκης. [45]

Επιπροσθέτως, και άλλοι συγγραφείς προτείνουν αρχικά την χρήση anti-tTG ELISA' S σαν πρώτο βήμα ελέγχου, σε συμπτώματα ή καταστάσεις που σχετίζονται με κοιλιοκάκη, αντικαθιστώντας έτσι τα EMA σε αυτόν τον τομέα. [46] Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος προτείνεται προσδιορισμός των EMA. Αν και αυτός είναι θετικός τότε προτείνεται βιοψία για επαλήθευση. Αν το δεύτερο βήμα είναι αρνητικό, τότε ο ασθενής χρήζει περαιτέρω ελέγχου (π.χ. HLA DQ)[47,48]. Σε φυσιολογικά άτομα τα αντισώματα της τρανσγλουταμινάσης είναι αρνητικά (<20 ELISA UNITS) και τα αντισώματα του ενδομυίου είναι αρνητικά επίσης. [44]

Υπάρχει όμως και μελέτη που καταδεικνύει ότι τα IgA και IgG αυτοαντισώματα που κατευθύνονται έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης εμφανίζονται σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με αρνητικά έναντι του ενδομυίου αντισώματα, που πάσχουν από

καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου . Έτσι εξάγεται το συμπέρασμα ότι σε επιλεγμένες σειρές ασθενών, όπως αυτών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, ο προσδιορισμός της ιστικής διαγλουταμινάσης δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον προσδιορισμό των αντισωμάτων έναντι του ενδομυσίου, για τον ορολογικό έλεγχο της κοιλιοκάκης. [49] Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η χρήση μιας και μόνο ορολογικής παραμέτρου από τις προαναφερθείσες για τον προσδιορισμό της κοιλιοκάκης, είναι ανεπαρκής για να τεκμηριώσει τον πραγματικό επιπολασμό της νόσου, εάν δεν συνδυάζεται με τις υπόλοιπες και σίγουρα οδηγεί σε υποδιάγνωση. [50] Τέλος, είναι αξιοσημείωτο να τονισθεί ότι αρνητικά EMA ορού μπορούν σε ορισμένες περιπτώσεις να συνδυαστούν με προχωρημένου σταδίου κοιλιοκάκη. Τα αυτοαντισώματα στόχος TG2 έχουν ανιχνευθεί στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, ενώ ήταν απόντα από τον ορό. Αυτό το εύρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην διάγνωση της οροαρνητικής κοιλιοκάκης, όταν η ιστολογία είναι αμφίβολη. Φαίνεται επίσης ότι είναι χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση ανάμεσα σε αυτοάνοση εντεροπάθεια και κοιλιοκάκη. [51]

Η προϋπόθεση ύπαρξης θετικών αυτοαντισωμάτων στην εκδήλωση συμπτωματολογίας κατά την ανάπτυξη της νόσου, έχει διαπιστωθεί σε πολλές αυτοάνοσες νόσους, όπως είναι ο ΣΕΛ, ο ινσουλοεξαρτώμενος διαβήτης, αυτοάνοσα πολυενδοκρινή σύνδρομα, ρευματοειδή αρθρίτιδα και τέλος κοιλιοκάκη[52].

6.3. Αιματολογικές και βιοχημικές δοκιμασίες (53,54)

Ανεπάρκειες σε σίδηρο, φυλλικό, ασβέστιο και βιταμίνη D μπορούν να ανευρεθούν σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, που δεν λαμβάνουν αγωγή. Ο συνδυασμός ανεπάρκειας σε σίδηρο και φυλλικό, είναι ένα χαρακτηριστικό επακόλουθο της εντεροπάθειας του εγγύς τμήματος του λεπτού εντέρου, αλλά είναι λιγότερο συχνός από την σιδηροπενική αναιμία. Η έλλειψη B₁₂ είναι ασυνήθης, ενώ η εντεροπάθεια σπάνια εκτείνεται στον ειλεό, όπου υπάρχει μικρή ή καθόλου έκθεση σε γλουτένη. Ευρήματα υποσπληνισμού δεν είναι ασυνήθιστα σε υπερήλικες ασθενείς με κοιλιοκάκη. Ένας παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, λόγω της έλλειψης της βιταμίνης K είναι ασυνήθης, αλλά θα πρέπει να διορθωθεί πριν επιχειρηθεί βιοψία λεπτού εντέρου. Η κοιλιοκάκη θα πρέπει επίσης να μπει στη διαφοροδιάγνωση των ασθενών με εμμένουσα υπερτρανσαμινααιμία.

6.4. Δοκιμασίες εντερικής απορρόφησης

Μόνο ασθενείς με εκτεταμένη και σοβαρή εντεροπάθεια, θα έχουν παρουσία στεατόρροιας στη μικροσκοπική εξέταση κοπράνων ή μετά από ποσοτικό προσδιορισμό του λίπους κοπράνων 3ημέρου.

Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας D-ξυλόζης, μπορεί να είναι παθολογικά, σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που δεν είναι υπό αγωγή, αλλά η δοκιμασία δεν είναι ειδική και είναι φυσιολογική σε πολλούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια εντεροπάθεια από γλουτενη.

Με την έλευση των υψηλής ευαισθησίας ορολογικών δοκιμασιών, η μέτρηση του λίπους κοπράνων και της απορρόφησης της D- ξυλόζης δεν είναι πλέον σημαντικές παράμετροι στην διάγνωση της κοιλιοκάκης. [8]

6.5. Βιοψία λεπτού εντέρου

Η ιστολογική εξέταση ενός δείγματος βιοψίας του λεπτού εντέρου, παραμένει ο διαγνωστικός ακρογωνιαίος λίθος για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης . Εισήχθη στην ιατρική πρακτική το 1969. [42] Στην καθημερινή πρακτική οι περισσότερες βιοψίες σε παιδιά και ενήλικες εκτελούνται κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης ανώτερου πεπτικού. Η ενδοσκόπηση είναι περισσότερο αξιόπιστη από τις προηγούμενες τεχνικές βιοψίας με κάψουλα, γιατί επιτρέπει να λαμβάνονται πολλαπλά δείγματα βιοψίας, ελαττώνει τα δειγματοληπτικά σφάλματα και γιατί σε πολλές περιπτώσεις η εξέταση του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα δίνει χρήσιμες πληροφορίες. Τα δείγματα πρέπει να λαμβάνονται από την δεύτερη ή και τρίτη μοίρα του 12δακτύλου, για να αποφευχθεί η αρχιτεκτονική παραμόρφωση που παράγεται από τους αδένες του Brunner ή την πεπτική 12δακτυλίτιδα. Απούσες, επίπεδες η «κτενισμένες» 12δακτυλικές πτυχές, δεν είναι ειδικές για κοιλιοκάκη.

Η κλασική βλάβη σε ασθενείς με μη ιαθείσα κοιλιοκάκη, χαρακτηρίζεται ιστολογικά από εντυπωσιακές βλεννογονικές αλλοιώσεις, με απουσία λαχνών και υπερπλαστικές κρύπτες. Υπάρχει αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων, καθώς και λεμφοκυττάρων στην βασική στοιβάδα. Η βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων ποικίλλει εξαιρετικά. Οι ασθενείς που έχουν ήπιες, τμηματικές αλλοιώσεις στο εγγύς λεπτό έντερο έχουν λιγότερα συμπτώματα και λιγότερη δυσαπορρόφηση από αυτούς που έχουν σοβαρή, εκτεταμένη εντεροπάθεια. [8] Άλλα αίτια που προκαλούν επιπέδωση των πτυχών στην 2^η και 3^η 12δακτυλική μοίρα είναι η κολλαγονώδης στεατόρροια, η λαμβλίαση (*giardia lamblia*), το λέμφωμα, η τροπική στεατόρροια, η αλλεργία στο αγελαδινό γάλα, η υπερανάπτυξη μικροβίων, η ηωσινοφιλική εντερίτιδα, η ιογενής γαστρεντερίτιδα και το σύνδρομο Zollinger-Ellison [26].

Πίνακας 2. (Παραπομπή από κείμενο)

Η ταξινόμηση κατά Marsh είναι η παρακάτω:

	Τύπος 0	Τύπος 1	Τύπος 2	Τύπος 3a	Τύπος 3d	Τύπος 3c
IEL	< 40	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40
κρύπτες	φυσιολογικές	φυσιολογικές	υπερπλαστικές	υπερπλαστικές	υπερπλαστικές	υπερπλαστικές
λάχνες	φυσιολογικές	φυσιολογικές	φυσιολογικές	ατροφικές	πολύ ατροφικές	απουσίες

IEL= ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα

Οι αριθμοί δίνονται ως ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα /100 επιθηλιακά κύτταρα.[55]

6.6. Απεικόνιση

Ο ακτινολογικός έλεγχος του λεπτού εντέρου συχνά δεν είναι απαραίτητος. Όμως η απόφαση για την εκτέλεση διάβασης λεπτού εντέρου ή αξονικής τομογραφίας κοιλίας, ή και των δύο, πρέπει να λαμβάνεται στις περιπτώσεις, στις οποίες τίθεται υποψία για μια επιπλοκή όπως λέμφωμα, καρκίνωμα ή ελκώδης νηστιδοειλεΐτιδα. Οι ακτινολογικές μελέτες συνιστώνται σε ασθενείς που δεν έχουν την αναμενόμενη απάντηση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης ή σε ασθενείς με μεγάλη απώλεια βάρους, με κοιλιακή μάζα, κοιλιακό πόνο, υπολευκωματιναιμία και εντερική αιμορραγία ή απόφραξη. Τα τυπικά ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν διάταση του λεπτού εντέρου με πάχυνση ή εξάλειψη των βλεννογονικών πτυχών ή εξάλειψη των κυκλοτερών πτυχών και διάχυτη οστική απασβέστωση. Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία της κοιλιακής χώρας, μπορεί να βάλει την υποψία κοιλιοκάκης με την αποκάλυψη υποσπληνισμού, ασκίτη ή λεμφαδενοπάθειας, ενώ η πάχυνση του λεπτού εντέρου βάζει την υποψία λεμφώματος(56).

6.7. Διαγνωστική προσέγγιση

Όταν η κλινική υποψία είναι χαμηλή (όπως σε έναν ασθενή που έχει μόνο διάρροια), η αρνητική δοκιμασία για αντισώματα έναντι του ενδομυίου και ιστικής τρανσγλουταμινάσης έχει ιδιαίτερη σημασία καταργώντας την ανάγκη για βιοψία του λεπτού εντέρου. Επειδή οι ειδικότητες των δοκιμασιών για αντισώματα έναντι του ενδομυίου και ιστικής τρανσγλουταμινάσης προσεγγίζουν το 100%, η θετική προγνωστική τους αξία είναι υψηλή ακόμα και σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου. Όταν η υποψία είναι μέτρια έως υψηλή (όπως σε έναν ασθενή με συμπτώματα από το πεπτικό και οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης), προτείνονται και ορολογικές δοκιμασίες (έναντι του ενδομυίου αντισώματα και ιστικής τρανσγλουταμινάσης), καθώς και βιοψία λεπτού εντέρου. [8] Σχετικά με τους ασθενείς που πληρούν με βάση τα συμπτώματά τους τα κριτήρια του συνδρόμου ευερεθίστου εντέρου, δεν υπάρχει επαρκής ένδειξη για να πραγματοποιηθούν όλες οι διαγνωστικές δοκιμασίες ρουτίνας. Σε ασθενείς όμως με άτυπα κοιλιακά συμπτώματα για κοιλιοκάκη, η πραγματοποίηση των ορολογικών δοκιμασιών ρουτίνας για κοιλιοκάκη μπορεί να είναι χρήσιμη, αν και αυτός ο τομέας χρειάζεται περισσότερη μελέτη.[57]

6.8. Επαναλαμβανόμενη βιοψία και επαναπρόκληση με γλουτένη

Αν και η βιοψία του λεπτού εντέρου συνιστάται για την τεκμηρίωση της διαγνώσεως, το πλεονέκτημα των αξιόπιστων ορολογικών δοκιμασιών, ελάττωσε την ανάγκη για επαναληπτική βιοψία. Μια δεύτερη βιοψία συνιστάται τώρα για επιλεγμένους ασθενείς, οι οποίοι έχουν μια μη ικανοποιητική ή αμφίβολη κλινική απάντηση, σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Στην καθημερινή πρακτική, η επαναπρόκληση με γλουτένη, συνιστάται για τους λίγους ασθενείς στους οποίους η διάγνωση παραμένει αμφίβολη, μετά από μια περίοδο δίαιτας χωρίς γλουτένη. Επίσης μπορεί να συστηθεί, αν η διάγνωση της κοιλιοκάκης έγινε στην παιδική ηλικία, με βάση τη βιοψία λεπτού εντέρου, χωρίς θετική δοκιμασία για έναντι αντισώματα έναντι του ενδομυίου, με το δεδομένο ότι ένας αριθμός παροδικών εντεροπαθειών της παιδικής ηλικίας μπορεί να μιμηθεί την κοιλιοκάκη ιστολογικά. [8]

6.9. Γιατί η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική

Η καθυστέρηση στη διάγνωση της κοιλιοκάκης παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα, το οποίο σχετίζεται απευθείας με τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης. Η ανησυχία και η προσεκτική επιτήρηση συσχετιζομένων νοσολογικών οντοτήτων όπως η οστεοπόρωση και η θυρεοειδοπάθεια είναι βασική. Ο έλεγχος των πρώτου βαθμού συγγενών για κοιλιοκάκη είναι ένα άλλο σημαντικό ζήτημα.[58].

Η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της κοιλιοκάκης και η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσων νόσων και εντερικών λεμφωμάτων ανάλογα με το χρόνο έκθεσης στην γλουτένη, υπογραμμίζει ότι η έγκαιρη διάγνωση είναι καίρια για να ελαχιστοποιήσει ή για να προλάβει αυτές τις επιπλοκές. Εάν τα συμπτώματα είναι άτυπα ή απόντα, η διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι πιο δύσκολη και η διαιτητική αγωγή είναι ιδιαίτερα καθυστερημένη. Σε αυτά τα άτομα, η έκθεση στη γλουτένη θα συνεχιστεί για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα, με επακόλουθο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών. [1,59,60] .

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μόλις τεκμηριωθεί η διάγνωση της κοιλιοκάκης, οι ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθούν για γνωστές εκδηλώσεις και επιπλοκές. Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να θεραπευθεί με υποκατάσταση σιδήρου. Η οστεοπόρωση μπορεί να θεραπευθεί με ασβέστιο και υποστήριξη με βιταμίνη D.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστεί να λάβουν πολυβιταμινούχα σκευάσματα, σίδηρο, ασβέστιο, μαγνήσιο, ψευδάργυρο, σελήνιο, βιταμίνη D ή άλλα θρεπτικά στοιχεία.

Η πρωταρχική αγωγή για την κοιλιοκάκη είναι η εξαγωγή της γλουτένης και των σχετικών πρωτεϊνών από τη διαίτα. Η απόλυτη εξαγωγή της γλουτένης από τη διαίτα, γενικά έχει ως αποτέλεσμα μια γρήγορη και πλήρη επούλωση της φλεγμονής του λεπτού εντέρου. Η συμβολή ενός ειδικού διαιτολόγου είναι ουσιαστική για να γίνει μια διαιτητική προσέγγιση.

Η γλουτένη, είναι η κύρια πρωτεΐνη του σιταριού. Έτσι, το σιτάρι και οι τροφές που περιέχουν σιτάρι πρέπει να αποφεύγονται. Το κριθάρι και η σίκαλη περιέχουν παρόμοιες πρωτεΐνες και πρέπει να αποφεύγονται επίσης. Η βρώμη αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας. Μολονότι η βρώμη από μόνη της μπορεί να μην είναι τοξική σε περιορισμένες ποσότητες, τα εμπορικά προϊόντα βρώμης είναι συχνά σημαντικά μολυσμένα με σιτάρι. [61] Πάντως πρέπει να επισημανθεί, ότι ενώ γενικά ένα καθαρό

προϊόν βρώμης δεν δημιουργεί κίνδυνο στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών , υπάρχει μια πολύ μικρή μάδα ασθενών που εμφανίζουν κλινικές και ανοσολογικές απαντήσεις με τη λήψη βρώμης[6] Έχει εξαχθεί το συμπέρασμα ότι μερικοί ασθενείς με κοιλιόκακη, έχουν αντιδρώντα της αβενίνης βλεννογονικά T-κύτταρα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν βλεννογονική φλεγμονή. Η μη ανοχή στη βρώμη, μπορεί να είναι μια αιτία για ατροφία των λαχνών και φλεγμονή σε ασθενείς με κοιλιόκακη, που σιτίζονται με βρώμη, αλλά κατά τα άλλα είναι προσκολλημένοι σε μια «αυστηρή» δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η κλινική επιτήρηση της κοιλιόκακης σε ασθενείς που τρώνε βρώμη, είναι σκόπιμη [62]. Η πατάτα, το ρύζι, το καλαμπόκι, ο αμάρανθος και άλλα υποκατάστατα δημητριακών είναι ασφαλή όπως τα κουκιά και τα καρύδια.

Υπάρχουν πολλά εμπορικά προϊόντα ελεύθερα γλουτένης, τα οποία περιλαμβάνουν ψωμάκια, κούκισ, τσιπς και δημητριακά, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να δημιουργηθεί μια πλούσια και ενδιαφέρουσα δίαιτα. Τα κρέατα, τα λαχανικά, τα φρούτα και πολλά άλλα καθημερινά προϊόντα είναι τα περισσότερα ελεύθερα γλουτένης.

Ένας μεγάλος αριθμός βιομηχανιών έχει περιλάβει στις λίστες του προϊόντα ελεύθερα γλουτένης. Πληροφορίες για προϊόντα ελεύθερα γλουτένης είναι επίσης διαθέσιμες από τοπικά ή διεθνή γκρουπ υποστήριξης, όπως η Παγκόσμια Εταιρεία Κοιλιόκακης[61].

Σαφώς οι πρόσφατες πρόοδοι στην διερεύνηση της κοιλιόκακης έχουν βελτιώσει την κατανόηση μας στους παράγοντες που προκαλούν την νόσο, αλλά μπορεί αυτό να μεταφραστεί σε μια καλύτερη πρόληψη ή στην ανάπτυξη μιας αγωγής για τη νόσο; Η ανίχνευση των γονιδίων παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην κοιλιόκακη και τελευταία ανοίγει νέους δρόμους για τη διάγνωση, πρόγνωση, πρόληψη και θεραπεία της νόσου. Η ανάπτυξη μιας εναλλακτικής θεραπείας, όμως, έχει ακόμη πολύ δρόμο εμπρός της. Γενικά, θα είναι πολύ δύσκολο να επηρεάσει την ανοχή στην από του στόματος λήψη γλουτένης, όταν η από του στόματος ανοχή δεν θα μπορούσε να καθιερωθεί στο πρώτο μέρος.

Άλλες δυνητικές επεμβάσεις μπορεί να είναι πιθανές, όμως μόνο όταν πρόσθετα γονίδια έχουν εξακριβωθεί ότι παίζουν ένα ρόλο στην ανάπτυξη της κοιλιόκακης.

Οι προσδοκίες για καλύτερη πρόληψη είναι πιο ελπιδοφόρες. Προφανώς, με την εξακρίβωση των γλουτεϊνικών πεπτιδίων που διεγείρουν τα T-κύτταρα, θα είναι πιθανό να αναπτυχθούν απόγονοι-γέννη σιταριού ελεύθεροι αυτών των επακολούθων, αν και αυτή η αλλαγή μπορεί να βλάψει τις ιδιότητες της γλουτένης και να μοιάζει το σιτάρι λιγότερο «γλυκό» για τις φυσιολογικές εφαρμογές του. Η εξακρίβωση των πρόσθετων παραγόντων κινδύνου, θα βοηθήσει για να γίνει διάκριση μεταξύ των ατόμων σε κίνδυνο και αυτών

που δεν είναι σε κίνδυνο, ειδικά σε οικογένειες με ιστορικό κοιλιόκακης, πληροφορία η οποία θα έχει ένα σοβαρό αποτέλεσμα στην πρόληψη [63].

Συνοψίζοντας, η ενδεδειγμένη γνώση της παθογένειας της κοιλιόκακης θα μας επιτρέψει να παρεισφύσουμε σε διάφορες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις της ελεύθερης γλουτένης διαίτας. Επειδή η κοιλιόκακη είναι στις περισσότερες περιπτώσεις μια καλοήθης νόσος, η οποία θεραπεύεται πλήρως με μια ασφαλή διαίτα, κάθε εναλλακτική θεραπεία πρέπει να έχει υψηλά στάνταρντ απόδοσης και ασφαλείας. Για περισσότερα από 50 χρόνια η θεραπεία της κοιλιόκακης εξακολουθεί να είναι η διαίτα ελεύθερη γλουτένης. Τα συχνά ολισθήματα στην συγκατάθεση για την αποδοχή της διαίτας ελεύθερης γλουτένης, είναι ένα μείζον αίτιο, για να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία της κοιλιόκακης και να αναπτυχθούν εύστοχες θεραπείες [64]. Η αυξανόμενη γνώση των ανοσοδιεγερτικών πεπτιδίων έχει εισαγάγει διάφορες στρατηγικές. Η γενετική μεταβολή του σιταριού ώστε να αποβάλλει τα τοξικά πεπτίδια, είναι επιπλεγμένη από τον μεγάλο αριθμό των επιτόπων των T-κυττάρων και από την περιπλοκή της γενετικής του σιταριού. Στα ποντίκια, μια εμβόλιμος στρατηγική βασισμένη στην ενδορινική παροχή της όλης γλοιαδίνης ή ενός ισοτύπου της, τμηματικά αναχαίτησε την συστηματική απάντηση των T-κυττάρων στην παρεντερική πρόκληση ολοκλήρου της γλοιαδίνης. Όμως αυτή η προσέγγιση δεν είναι εύκολο να μεταφερθεί στους ανθρώπους. Έχει καταδειχθεί από μελέτη, ότι η επιθηλιακή MLCK (myocin light chain Kinase) είναι βασική για τη δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού, και ότι αυτή η δυσλειτουργία του φραγμού είναι κριτική για την παθογένεια της διαρροϊκής νόσου. Η μελέτη αυτή επίσης κατέδειξε ότι η αναστολή της επιθηλιακής MLCK μπορεί να έχει μια αποτελεσματική μη-ανοσοποστηρικτική αρωγή στη θεραπεία των ανοσο-εξαρτώμενων εντερικών νόσων, όπως η κοιλιόκακη [65]. Μια άλλη στρατηγική η οποία εισήχθη από τον Mairigi είναι ο αποκλεισμός των σηματοδότην που δημιουργούνται από την κυτοτίνη IL-15. Τέλος, έχει γίνει πρόσφατα από τον Shan η υπόθεση, με την οποία πρότεινε ότι χρησιμοποιώντας μια ενδοπροτεάση βακτηριακής προέλευσης, θα διασχύσει τα γλοιαδινικά πεπτίδια, τα οποία θα παραμείνουν ανέπαφα από τα πεπτικά ένζυμα.[66].

8. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η δυνητική θνησιμότητα σε άτομα που δεν εφαρμόζουν δίαιτα ελεύθερης γλουτένης κυμαίνεται μεταξύ 10% και 30%. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε, ότι με τη συμμόρφωση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης η πρόγνωση είναι καλή, αλλά εάν η συμμόρφωση είναι πτωχή, η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη, με υπερβολικά υψηλή θνητότητα σχετιζόμενη με την ανάπτυξη non-Hodjkin λεμφώματος.

Περαιτέρω, η πρόωμη εισαγωγή μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης μπορεί να προφυλάξει τον ασθενή από τον αυξημένο κίνδυνο αυτοάνοσων νόσων και ειδικότερα του σακχαρώδους διαβήτη. [4]

9. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

9.1. Οστεοπόρωση

Η δυσαπορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και οστεομαλακίας στους ασθενείς με εντεροπάθεια από γλουτένη. Οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη, έχουν κάποιο βαθμό οστεοπενίας και οστεοπόρωσης. Ευτυχώς, το ασβέστιο και η βιταμίνη D, σε συνδυασμό με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, συχνά έχουν ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση του σκελετού. [61, 67]

Η οστική πυκνότητα πρέπει να εκτιμάται σε όλους τους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη κοιλιοκάκη. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να συμβουλευονται για τις ωφέλειες από τα συμπληρώματα οιστρογόνων. Η χρήση αντιαπορροφητικών παραγόντων (αλδενδρονάτη → Fosamax), δεν έχει ευρέως μελετηθεί, αλλά αυτά τα φάρμακα μπορεί να έχουν όφελος.

9.2. Νευρολογικές εκδηλώσεις

Εγκεφαλικές αποτιτανώσεις και επιληψία έχουν συνδεθεί με κοιλιοκάκη και δεν μπορούν να λυθούν πάντοτε με την εισαγωγή μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Περιφερική νευροπάθεια, αστάθεια θέσεως, «αταξία γλουτένης» και άλλες παρασυμπαθητικές νευρολογικές ανωμαλίες, μπορούν να είναι η μόνη εκδήλωση της εντεροπάθειας από ευαισθησία στη γλουτένη(68).

9.3. Ανθεκτική ιδιοπαθής στεατόρροια

Σε ασθενείς με ανθεκτική ιδιοπαθή στεατόρροια, η φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα συνεχίζεται, παρά τη διατήρηση δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Η μη διαιτητική συμμόρφωση, είναι το πιο κοινό αίτιο για μια μόνιμη φλεγμονή, όμως προϋπάρχουσες καταστάσεις όπως υπερθυρεοειδισμός και κολλαγονώδης κολίτιδα, μπορεί επίσης να συντελούν.

Οι ασθενείς που πράγματι έχουν νόσο που ανθίσταται στα διαιτητικά μέτρα, ίσως έχουν λέμφωμα των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων του εντέρου. Όλοι οι ασθενείς που υποτροπιάζουν ενώ βρίσκονται σε δίαιτα, πρέπει να εκτιμηθούν από γαστρεντερολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση της κοιλιοκάκης. Τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη) μπορούν να αντιμετωπίσουν την ανθεκτική κοιλιοκάκη, αλλά μελέτες για την ωφέλεια τους είναι σπάνιες.

Εντερικές στενώσεις και απόφραξη μπορούν να αναπτυχθούν σε ασθενείς με ανθεκτική κοιλιοκάκη, η οποία είναι, σε μερικές περιπτώσεις, μη θεραπεύσιμη [61].

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι στις σημαντικές επιπλοκές περιλαμβάνεται και η ελκώδης νηστιδοειλεΐτιδα. [8]

9.4. Λέμφωμα και εντερικό αδενοκαρκίνωμα

Το λέμφωμα είναι μια επιπλοκή της χρόνιας μη ευρισκομένης υπό αγωγή κοιλιοκάκης, προέρχεται από εντερικά ενδοεπιθηλιακά T-κύτταρα, και συνήθως έχει ταχεία θανατηφόρο κατάληξη. Ανήκει στην οικογένεια των non-Hodgkin λεμφωμάτων, που είναι συσχετιζόμενα με τον βλεννογόνο, μαζί με τα MALT λεμφώματα, τα οποία συνήθως προκαλούνται από αντίδραση στο *Helicobacter pylori* και ακολουθούν μια ήπια κλινική διαδρομή [69]

Το συνδεδεμένο με την εντεροπάθεια T-κυττάρων λέμφωμα, έχει συσχετιστεί με την μη θεραπεύσιμη κοιλιοκάκη καθώς και με την ανθεκτική κοιλιοκάκη. Το λέμφωμα μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που έχουν επίσης ερπητοειδή δερματίτιδα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η διατήρηση δίαιτας ελεύθερης γλουτένης για μακρό χρονικό διάστημα, ελαττώνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού.

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν εντερικό αδενοκαρκίνωμα σε διάφορες θέσεις του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός σε ασθενείς με μακρά περίοδο νόσου [61].

10. Η ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

10.1. Οι νοσολογικές οντότητες που έχουν συσχετιστεί με κοιλιοκάκη είναι πολλές και αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

10.1.1. Συσχετιζόμενες παθήσεις

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

(Απόλυτες συσχετίσεις)

- IgA ανεπάρκεια
- Τύπου I διαβήτης
- Σύνδρομο Sjögren
- Μικροσκοπική κολίτιδα
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Down σύνδρομο

(Πιθανές συσχετίσεις)

- IgA νεφροπάθεια [5]
- Αυτοάνοση θυροειδική νόσος
- Συγγενής καρδιοπάθεια
- Υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Κυστική ίνωση
- Ινώδης κυψελίτιδα
- Πνευμονικές κοιλότητες
- Πνευμονική αιμοσιδήρωση
- Ευερέθιστο έντερο
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Νόσος του Addison
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- Αγγειίτιδα
- Πολυμοδίτιδα
- Μυασθένεια gravis
- Σχιζοφρένεια [4]

10.2. Κοιλιοκάκη και τύπου I ινσουλινοεξαρτώμενος ή αυτοάνοσος σακχαρώδης διαβήτης (T₁Δ)

10.2.1. Εισαγωγή

Ο τύπου I σακχαρώδης διαβήτης (T₁Δ) είναι μία ενδοκρινοπάθεια στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού καταστρέφει τα ινσουλινοπαραγωγά Β-κύτταρα στο πάγκρεας, οδηγώντας σε απώλεια της έκκρισης ινσουλίνης και υπεργλυκαιμία. Η πρόοδος από το προ-κλινικό στάδιο της αυτοανοσίας των Β-κυττάρων, γνωστής ως ινσουλινίτιδας, μέχρι να εγκατασταθεί ο διαβήτης μπορεί να πάρει ως και μια δεκαετία [70]

Ο διαβήτης τύπου I σχετίζεται τόσο με τη χυμική, όσο και με την κυτταρική ανοσία. Οι αυτοάνοσες απαντήσεις στον τύπου I διαβήτη δεν περιορίζονται στα παγκρεατικά αντιγόνα, αλλά μπορούν επίσης να κατευθυνθούν ενάντια σε άλλα αυτοαντιγόνα ενυπάρχοντα στον θυρεοειδή και στα επινεφρίδια [71]

Στην υφήλιο, ο T₁Δ, προσβάλλει συνολικά ανάμεσα στα δέκα με είκοσι εκατομμύρια άτομα. 40% των πασχόντων εκδηλώνουν τη νόσο, πριν από την ηλικία των 20, κάνοντάς την μία από τις πιο κοινές σοβαρές χρόνιες παθήσεις [70]. Ο τύπου I διαβήτης πρωταρχικά επηρεάζει τα παιδιά και αφορά ένα ποσοστό 10%-15% των ασθενών με διαβήτη. Στις ΗΠΑ, ένα σύνολο περίπου 120.000 ατόμων πάσχουν από διαβήτη τύπου I. [71] Ο T₁Δ είναι η πρωταρχική αιτία της τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, τύφλωσης και ακρωτηριασμού σε πολλές κοινωνίες, και είναι η μείζων αιτία της καρδιαγγειακής νόσου και των θανάτων πρόωρων βρεφών στο γενικό πληθυσμό [70].

Το αποκαρβοξυλιωμένο γλουταμινικό οξύ, το πρωτεϊνικό μόριο τυροσίνη – φωσφατάση, η IA-2 και η ινσουλίνη είναι τα κύρια αυτοαντιγόνα στον τύπου I διαβήτη.

Τελευταία, όλο και περισσότερο ο διαβήτης τώρα διαχωρίζεται ως αυτοάνοσος ή μη αυτοάνοσος, κυρίως με βάση την παρουσία ή μη αυτοαντισωμάτων. Πάνω από το 90% των αρχικά μη απαιτούντων ινσουλίνη, αλλά θετικών στα αυτοαντισώματα, διαβητικών ασθενών, οδεύουν σε μια εξάρτηση από την ινσουλίνη μέσα σε 6 έτη. Ο έλεγχος αυτοαντισωμάτων χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα στη διάγνωση δυνητικά διαβητικών υποκειμένων σε θεραπευτικές προσπάθειες [72].

Από μεγάλες σειρές των Notkins και Lernmark, αυτά τα αυτοαντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να μελετήσουν την ενεργότητα της νόσου, καθορίζουν την πρόοδο της νόσου, και βοηθούν στην ταξινόμηση, καθώς και στον προσδιορισμό της επικείμενης νόσου. Η παρουσία των αυτοαντισωμάτων σε νεαρά παιδιά οδηγεί στην υπόθεση, ότι ο τύπου I διαβήτης αρχίζει στην πρώιμη ζωή. Μελέτες των αυτοαντισωμάτων κατά τη

διάρκεια της προδιαβητικής περιόδου, έδειξαν ποικιλία στην εξέλιξη προς κλινικό διαβήτη βασισμένο στον τίτλο και τον αριθμό των αυτοαντισωμάτων. Για παράδειγμα, από 3.578 πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με τύπου I διαβήτη, 105 επακολούθως ανέπτυξαν διαβήτη και όλοι, εκτός από 7 είχαν αντισώματα στους IA-2, GAD, ή ινσουλίνη, πολλά χρόνια πριν την ανάπτυξη της νόσου, δίνοντας μια ευαισθησία της πρόβλεψης 92%. Περαιτέρω, όλες οι μελέτες σε συγγενείς με ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου I, έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων, δίνει μια υψηλότερη θετική προγνωστική αξία από ότι ένα μοναδικό αυτοαντίσωμα. Οι θετικές προγνωστικές αξίες σε ασθενείς με ένα, δύο ή τρία αυτοαντισώματα ήταν 2%, 25% και 70% αντίστοιχα σε μια μελέτη και 15%, 44% και 100% αντίστοιχα σε άλλη μελέτη [73].

Δεν είναι σαφές τι προκαλεί την έναρξη του «αυτοάνοσου καταρράκτη» οδηγώντας στον T₁Δ, αλλά είναι βέβαιο ότι τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στον κίνδυνο νόσησης. Η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας του T₁Δ έχει περιπλακεί με το μεγάλο αριθμό (>20) των εμπλεκόμενων γονιδίων[74].

10.2.2. Παθοφυσιολογία T₁Δ [76,77]

Η γενετική προδιάθεση στον τύπου I διαβήτη έχει αποδοθεί σε περισσότερα από ένα γονίδια. Η μέγιστη επίδραση στην προδιάθεση στον τύπου I διαβήτη, οφείλεται σε γονίδια τα οποία χαρτογραφούνται στο σύστημα HLA.

Ο HLA τόπος χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 6 στους ανθρώπους – ειδικά στο βρ 21.3, όπου ανευρίσκεται μια περιοχή του DNA με περίπου 3.000.000 ζεύγη βάσεων. Αυτή η περιοχή περιέχει γονίδια για τις δύο μείζονες κατηγορίες των HLA μορίων C τάξη I και τάξη II): για τις συνιστώσες του συμπληρώματος C₂, C₄, παράγοντας B, και 21-υδροξυλάση και για τον TNF (A & B). Τα HLA A,B και C ελέγχουν την έκφραση των επιφανειακών αντιγόνων εκπροσωπώντας τα γονίδια τάξης I. Αυτά τα μόρια ανευρίσκονται σε όλα τα εμπύρηννα κύτταρα και γιγάντια αιμοπετάλια. Η περιοχή της τάξης II κωδικοποιεί γονίδια τα οποία καλύπτουν περίπου 1.000.000 ζεύγη βάσεων του MHC. Αυτή η περιοχή διαιρείται σε τρεις βασικές ζώνες DR, DQ και DP, όπου η καθεμιά κωδικοποιεί τουλάχιστον ένα ζεύγος των α και β αλύσεων. Αμφότερες οι τάξεις I και II μορίων είναι πολυμορφικές. Αυτός ο πολυμορφισμός είναι περαιτέρω υπερτιμημένος από τους συνδυασμούς που παράγονται από τη μίξη α και β αλύσεων γονιδίων εντός του ίδιου απλοτύπου. ένα τρίτο επίπεδο της διάχυσης του HLA συστήματος αποκτάται με

ανασύνθεση αλληλομόρφων γονιδίων, αναμειγνύοντας τα HLA προϊόντα των αλληλόμορφων γονιδίων εντός ενός ατόμου. Για παράδειγμα, η DQ α αλυσος του κάθε απλοτύπου μπορεί να ζευγαρώσει με την DQ β αλυσος από τον ίδιο απλότυπο ή από τον αντίθετο κωδικοποιημένο απλότυπο.

Η προκύπτουσα υπερμεταβλητότητα είναι κυριαρχούσα στην ανάπτυξη της ανοσιακής προστασίας ενός ζωντανού οργανισμού ενάντια σε λοιμώδεις παράγοντες.

Καθεμιά από τις εισηχθείσες μεταβλητές σε αυτά τα μόρια είναι σχεδιασμένη να επιλέγει, να μεταφέρει και να εκφράζει πεπτιδία σε όλο το ανοσοποιητικό σύστημα για μέγιστη επίδραση στην επακόλουθη αντίδραση.

Αφού η αντιγονική έκφραση για τα T-βοηθητικά κύτταρα και η αντισωματική παραγωγή μεσολαβείται από τα τάξης II HLA μόρια, δεν είναι έκπληξη ότι τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της προδιάθεσης των διαφόρων αυτοάνοσων νόσων χαρτογραφήθηκαν σε διάφορα αλληλόμορφα γονίδια αυτών των γονιδίων. Στην περίπτωση του τύπου I διαβήτη, που θεωρείται αυτοάνοσο νόσημα με κληρονομικό υπόβαθρο, πιθανόν προκληθέν από ιογενή λοίμωξη, περίπου 60% της γενετικής προδιάθεσης συσχετίζεται με το HLA γονίδιο, ενώ το άλλο 40% δεν συσχετίζεται με το HLA. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί σε ποικίλλες εθνικές κοινότητες που μελετήθηκαν για τη γενετική τους συσχέτιση με τον τύπου I διαβήτη. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της προδιάθεσης του τύπου I διαβήτη σχετίζεται με το DR₃ μόριο με την DRB₁ * 0301 B αλυσος και το DQ₂ μόριο με την DQA₁ * 0501 α αλυσος και την DQB₁ * 0201 B αλυσος. Πρόσθετα, μολονότι αρχικά ήταν αποδεκτό ότι το DR₃ ήταν το μείζον μόριο που επιδρούσε στην προδιάθεση του τύπου I διαβήτη, ανευρέθηκε ότι είναι τα DQ₂ α και B γονίδια. Δίπλα στην τάξη II γονιδίων, είναι τώρα σαφές ότι υπάρχουν άλλα ελάσσονα γενετικά συστατικά έξω από το HLA σύστημα τα οποία επιδρούν στην προδιάθεση του τύπου I διαβήτη. Περίπου δύο τρίτα των ασθενών με τύπου I διαβήτη έχουν ένα ειδικό επικρατούν HLA αλληλόμορφο γονίδιο, μολονότι μερικά από αυτά τα αλληλόμορφα γονίδια μπορεί να μην έχουν πλήρη διαπερατότητα. Άτομα με τα επικρατούντα αλληλόμορφα γονίδια DQ₈ ή DQ₂ με ένα οικογενειακό ιστορικό τύπου I διαβήτη, έχουν πιθανότητα 25% να πάσχουν από αυτή τη νόσο. Πιο ενδιαφέρον είναι ότι, το ίδιο DQ₂ μόριο συσχετίζεται με την προδιάθεση στην κοιλιοκάκη, υπογραμμίζοντας την πιθανότητα ένα άτομο να έχει προδιάθεση τόσο στην κοιλιοκάκη, όσο και στον τύπου I διαβήτη, που οφείλεται στην κληρονομικότητα ενός μοναδικού HLA απλοτύπου.

Οι συσχετίσεις των αλληλομόρφων γονιδίων των HLA γονιδίων και τα προϊόντα των γονιδίων έχουν ήδη μελετηθεί για την προδιάθεση σε αυτές τις νόσους. Οι

πολυμορφισμοί των γονιδίων DRα και DQα ευθύνονται για την ετερογένεια των HLA DR₃, DRw₆, και DR₇, και HLA DR₂ και DRw₆, αντίστοιχα. Έχει διαπιστωθεί αυξημένη συχνότητα του γονοτύπου DXα_U και σε τρεις νόσους (ερπητοειδής δερματίτιδα (IDDM) 59%, σακχαρώδης διαβήτης (DM) 45%, κοιλιοκάκη (CD) 48%, συγκριτικά με 21% της ομάδας ελέγχου), γεγονός που δεν εξηγείται απλώς και μόνο από την αυξημένη συχνότητα των DR₃-DXα_U. Περαιτέρω εξάγεται το συμπέρασμα ότι μέρος της γενετικής προδιάθεσης για αυτές τις τρεις νόσους κωδικοποιείται από γονίδια εντός της DQ-DX υποπεριοχής. [60]. Εάν υπάρχει διασταυρούμενη υπερευαισθησία, η συνύπαρξη του τύπου I διαβήτη και της κοιλιοκάκης μπορεί να εξηγηθεί με τη «μοριακή μίμηση». Εξωτερικά ερεθίσματα που μπορεί να προάγουν τέτοια μοριακή μίμηση παρουσιάζονται με ποικίλες ιογενείς πρωτεΐνες όπως η πρωτεΐνη IE2 του HCMV και η πρωτεΐνη gp110 του EBV, οι οποίες μπορεί να συσχετίζονται την έναρξη αυτοάνοσων νόσων.

10.2.3. T₁D και κοιλιοκάκη

Η συσχέτιση μεταξύ T₁D και κοιλιοκάκης εμπλέκεται με τους διαιτητικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του T₁D και συνδέεται με τη γλουτένη του σιταριού. Μέχρι πρόσφατα, ήταν αποδεκτό, ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στους διαβητικούς ήταν όμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού, αλλά με την έλευση των περισσότερο ευαίσθητων μεθόδων ελέγχου, όπως η μέτρηση των αυτοαντισωμάτων έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάνης (ITTG), έχει γίνει σαφές ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με T₁D μπορεί να φτάσει στο ποσοστό του 2%[78]. Περαιτέρω, οι Bao και συν παρατήρησαν ότι το 33% των ομοζυγωτών ασθενών για DR₃-DQ₂ που πάσχουν από T₁D παράγουν ITTG αυτοαντισώματα[79]. Αφού οι επιπλοκές της κοιλιοκάκης περιλαμβάνουν την ανάπτυξη λεμφώματος και οστεοπόρωσης, και ο κίνδυνος νόσησης μπορεί να καταργηθεί με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ο έλεγχος για κοιλιοκάκη των παιδιών με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να είναι σημαντικός.

Μελέτες σε πειραματόζωα (ποντίκια), στα οποία η γλουτένη ή η πρωτεϊνική γλοιαδίνη του σιταριού προστέθηκαν στη δίαιτα, έχουν δείξει έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Οι περισσότερες μελέτες, υποστηρίζουν έναν αιτιολογικό ρόλο για τη γλουτένη, με αυξημένο επιπολασμό της νόσου που συσχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση, και την προστασία που συσχετίζεται με την εξαγωγή της γλουτένης από τη δίαιτα. Αντίθετα, οι Hummel και συν σίτισαν με μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης ασθενείς που ήταν θετικοί για τουλάχιστον δύο T₁D συσχετιζόμενα αυτοαντισώματα, αλλά δεν

βρήκαν κάποια μεταβολή στους τίτλους αυτών των αντισωμάτων σε μια περίοδο άνω των 12 μηνών. Έτσι, συμπέραναν ότι η γλουτένη δεν οδηγεί άμεσα σε παραγωγή αυτοαντισωμάτων στους T₁D, όπως το κάνει για τα TTG αυτοαντισώματα στην κοιλιοκάκη[80].

Στη μελέτη των Pocecco και Ventura συμπεριελήφθησαν 4.500 ασθενείς με τύπου I διαβήτη από 19 διαφορετικά κέντρα στην Ιταλία με σκοπό την ανίχνευση «σιωπηλής κοιλιοκάκης» σε ασθενείς με τύπου I διαβήτη, χρησιμοποιώντας ειδικές για την κοιλιοκάκη ορολογικές δοκιμασίες, οι οποίες συνοδεύτηκαν από επιβεβαίωση νηστιδικής βιοψίας. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς πρωταρχικά ενέπιπταν σε 2 κατηγορίες: η ομάδα I που αποτελείτο από ασθενείς στους οποίους είχε διαγνωσθεί διαβήτης τύπου I και οι οποίοι αργότερα διαγνώστηκαν ως ασθενείς με «σιωπηλή κοιλιοκάκη» και η ομάδα II που αποτελείτο από ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένη κοιλιοκάκη στους οποίους αργότερα εμφανίστηκε τύπου I διαβήτης. Η ομάδα I περιείχε το 88% της ολότητας των δυαδικών – διαγνωσμένων περιπτώσεων με ελάχιστα προβλήματα από το πεπτικό, οι οποίοι είχαν μια ηλικία από 11 έως 17 ετών όταν διαγνώσθηκε η κοιλιοκάκη. Η ομάδα II περιείχε το 12% των δυαδικών – διαγνωσμένων περιπτώσεων και η κύρια ηλικία των ατόμων στη διάγνωση ήταν νεότερη από ότι η ηλικία των ατόμων στην ομάδα I (6 με 10 έτη), ενώ αυτές οι περιπτώσεις είχαν μείζονα προβλήματα από το πεπτικό. Ενώ η αυξημένη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του τύπου I διαβήτη οδηγεί στην γρηγορότερη διάγνωση του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, η έλλειψη της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της σιωπηλής κοιλιοκάκης καθυστερεί τη διάγνωσή της [81].

Η κοιλιοκάκη, περαιτέρω, συσχετίστηκε εξίσου ισχυρά με τον T₁D, το σύνδρομο Down και την IgA ανεπάρκεια, στην παιδική ηλικία. Επειδή τα παιδιά που πάσχουν από T₁D έχουν ισχυρή πιθανότητα να νοσήσουν από κοιλιοκάκη σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, καλό είναι να ελέγχονται για την παρουσία αυτοαντισωμάτων που χρησιμοποιείται στη διερεύνηση της κοιλιοκάκης δηλαδή τα AGA, ARA και EMA αυτοαντισώματα. Η ανίχνευση αυτών των αυτοαντισωμάτων προτείνεται και στις άλλες ομάδες παιδιών που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν από κοιλιοκάκη (πρώτου βαθμού συγγενείς πασχόντων από κοιλιοκάκη, παιδιά με ανεξήγητα κοντό ανάστημα, και παιδιά με σύνδρομο Down). Επειδή εκλεκτική IgA ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κοιλιοκάκης, μπορεί επίσης να μετρηθεί και η ολική IgA ορού. [82]

10.3. Λεμφοκυτταρική και κολλαγονώδης κολίτιδα και κοιλιόκακη

Υπάρχει αναγνωρισμένη συσχέτιση μεταξύ των «μικροσκοπικών» τύπων κολίτιδας και κοιλιόκακης. Υπάρχει μια ποικιλία δυσδιάκριτων μεταβολών του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με «λανθάνουσα» υπερευαισθησία στη γλουτένη, δηλαδή υψηλές μετρήσεις ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IEL), ανώμαλη βλεννογονική διαπερατότητα, και υψηλά επίπεδα των εκκριτικών IgA και IgM αντισωμάτων στη γλοιαδίνη. Αυτές οι αλλαγές δεν έχουν εξακριβωθεί στη μικροσκοπική κολίτιδα. Η κοιλιόκακη συσχετίζεται κλασικά με τους τύπους HLA B8 και DQw₂, αλλά η λεμφοκυτταρική κολίτιδα συσχετίζεται με τους τύπους HLA A₁ και Drw₅₃, ενώ δεν υπάρχει μια αναγνωρισμένη συσχέτιση του HLA με την κολλαγονώδη κολίτιδα. Περαιτέρω υπάρχει μια οριακή υπεροχή του γυναικείου φύλου στην κολλαγονώδη κολίτιδα, γεγονός που δεν παρατηρείται στην κοιλιόκακη ή στην λεμφοκυτταρική κολίτιδα. Είναι επίσης γεγονός, ότι η κολλαγονώδης κολίτιδα και η λεμφοκυτταρική κολίτιδα σχετίζονται, αν και αποτελούν ξεχωριστά σύνδρομα και ότι άλλοι παράγοντες και όχι η ευαισθησία στη γλουτένη εμπλέκονται στην παθογένειά τους. [83]

10.4. Σχιζοφρένεια και κοιλιόκακη

Σύμφωνα με τον Dohan , μια κληρονομούμενη βλάβη, υπό την επίδραση ενός εξωτερικού παράγοντα , όπως η γλουτένη , επισπεύδει την έλευση της σχιζοφρένειας σε ορισμένους ασθενείς. Μερικές κλινικές μελέτες καθώς και μεμονωμένα περιστατικά έδειξαν ότι η δίαιτα ελεύθερη δημητριακών αποτρέπει την εμφάνιση της σχιζοφρένειας.

Έχει επίσης υποστηριχτεί ότι ένα ατομικό ιστορικό κοιλιόκακης είναι παράγοντας κινδύνου για την σχιζοφρένεια. [84]. Αντίθετα , δεν έχει βρεθεί σχέση κοιλιόκακης και αυτισμού[85].

10.5. Χορεία και κοιλιόκακη

Ποικίλες νευρολογικές ανωμαλίες έχουν αναγνωριστεί στην κοιλιόκακη. Οι πιο κοινές είναι η αταξία και η επιληψία. [86].

10.6. Συστηματική σκλήρυνση και κοιλιόκακη

Η συστηματική σκλήρυνση (SSc) είναι μια κλινικά ετερογενής βλάβη που αφορά στο δέρμα και στα εσωτερικά όργανα όπως το πεπτικό , οι πνεύμονες , η καρδιά και τα

νεφρά. Η νόσος του λεπτού εντέρου μπορεί να παρουσιαστεί με ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, όπως μετεωρισμό, κοιλιακά άλγη, χρόνια διάρροια και σπάνια δυσσαπορρόφηση.

Μελέτες επίσης περιέγραψαν ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ του συνδρόμου Sjögren και της κοιλιοκάκης, η οποία εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί με ένα παρόμοιο γενετικό υπόστρωμα, ειδικά με τον απλότυπο HLA DR₃ – DQ₂. Οι ασθενείς με χρόνια διάρροια και δυσσαπορρόφηση, που έχουν σύνδρομο Sjögren, πρέπει να επιτηρούνται προσεκτικά όχι μόνο με αντιγλοιαδινικά και έναντι του ενδομυίου αντισώματα, αλλά επίσης σε μερικές περιπτώσεις και με βιοψία λεπτού εντέρου [87].

10.7 Ασταθής διαβήτης στους υπερήλικες και κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη θεωρείται ότι συμβάλλει στην αστάθεια του διαβήτη των ηλικιωμένων ασθενών, με αποτέλεσμα την πλημμελή ρύθμισή του και τα συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Τα τελευταία ελαττώνονται με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης[88].

10.8. Κοιλιοκάκη και πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) είναι μια χρόνια χολοστατική ηπατική νόσος αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ίνωση του χοληφόρου δένδρου. Η κύρια ηλικία διάγνωσης είναι αυτή των 40 ετών και οι άνδρες προσβάλλονται 2 φορές συχνότερα από τις γυναίκες. Περιγράφεται ένας επιπολασμός της τάξεως του 8,5-13,6/100.000 πληθυσμού στη σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάρκεια της διαγνώσεως ή έχουν ήπια συμπτώματα μόνο, όπως καταβολή, κοιλιακή δυσφορία και κνησμό.

Σε πιο προχωρημένα στάδια μπορεί να εμφανιστούν σπληνομεγαλία και ίκτερος. Στους περισσότερους η νόσος εξελίσσεται σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια, ενώ χολαγγειοκαρκίνωμα αναπτύσσεται σε 8-30% των περιπτώσεων. Η πρώτιστη συσχέτιση της ΠΣΧ είναι με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ), ενώ άλλες συσχετίσεις περιγράφονται με την κοιλιοκάκη, τον διαβήτη τύπου I, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren, τη συστηματική σκλήρυνση, τη χρόνια παγκρεατίτιδα, την κυστική ίνωση, την ινωτική μεσεντερίτιδα, την σαρκοείδωση, την θυρεοειδίτιδα, τον Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο, την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, την ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, την ιστοκυττάρωση, την μεμβρανώδη νεφροπάθεια, την νόσο του Peyronie και την αγγειίτιδα. Επιπλοκές της είναι ο ορθοκολικός καρκίνος και το χολαγγειοκαρκίνωμα.

Η αιτιολογία και η παθογένεια της ΠΣΧ είναι ακόμη άγνωστες. Στον τομέα του ανοσιακού συστήματος πρέπει να αναφερθεί ότι αυτοάνοσες νόσοι είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΠΣΧ από ότι σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, που δεν έχουν ΠΣΧ. Οι πιο κοινές είναι ο διαβήτης τύπου I, η κοιλιοκάκη και η νόσος του Graves, όπως και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Έχουν διαπιστωθεί συσχετίσεις με HLA απλοτύπους και αυτοαντισώματα. Άλλες ανοσολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν μείωση των κυκλοφορούντων T κυττάρων και αύξηση του κλάσματος CD₄ προς CD₈ κυττάρων [89].

10.9. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση(ΠΧΚ) και κοιλιοκάκη

Ένας αυξημένος επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με ΠΧΚ έχει αναφερθεί παλαιότερα. Όμως, σε άλλες μελέτες αυτή η συσχέτιση δεν έχει επαληθευτεί. Σε μια μελέτη που έγινε στην Κρήτη, τα αποτελέσματα κατέδειξαν έναν υψηλό επιπολασμό ψευδώς θετικών αντιγλοιοαδινικών και συνδεδεμένων με ήπαρ ινδικού χοιριδίου αντισωμάτων έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης αντισωμάτων, σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο [15].

10.10. Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου(ΣΕΕ) και κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη μπορεί να εμφανιστεί με τυπικά συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, με την απουσία της απώλειας βάρους ή άλλων προφανών ευρημάτων. Λόγω του κόστους των διαγνωστικών εξετάσεων για κοιλιοκάκη, χρειάζεται περαιτέρω εργασία για το μέγεθος του προβλήματος σε όσους ασθενείς εκπληρώνουν τα κριτήρια της Ρώμης για το ΣΕΕ [90].

10.11. IgA ανεπάρκεια και κοιλιοκάκη

Η ανεπάρκεια IgA εμφανίζεται περισσότερο συχνά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, παρά στο γενικό πληθυσμό, και μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς – αρνητικά αποτελέσματα για τα IgA αντισώματα έναντι ενδομυίου(EMA). Η εκλεκτική IgA ανεπάρκεια εμφανίζει μερικές φορές οικογενειακή κατανομή, αλλά ο τρόπος κληρονομικότητας δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Η εμφάνιση της σε ένα μονο από δυο μονογονεείς διδύμους προϋποθέτει ότι η περιβαλλοντική επίδραση είναι σημαντική είτε στην έναρξη, είτε στην διαβίου παραμονή της ανεπάρκειας σε μερικούς ανθρώπους [91] [92]

10.12. Ιδιοπαθής IgA νεφροπάθεια (σύνδρομο Berger) και κοιλιόκακη

Η νόσος Berger είναι ένας από τους κοινούς τύπους χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας σε πολλές χώρες του κόσμου και χαρακτηρίζεται από τις εναποθέσεις υλικού που περιέχει IgA, στην περιοχή του έσω πετάλου του Βωμανείου Ελύτρου των νεφρικών σπειραμάτων. Στους ασθενείς με προδιάθεση για νόσηση από σύνδρομο Berger ακόμα και πανταχού παρόντα αντιγόνα όπως τα διαιτητικά αντιγόνα, θα μπορούσαν να προκαλέσουν συνεχή παραγωγή των συμπλεγμάτων IgAIC τα οποία παγιδεύονται στο νεφρικό έσω πέταλο του Βωμανείου ελύτρου και προκαλούν σπειραματική βλάβη. Αυτή η υπόθεση υποστηρίχθηκε περαιτέρω από την εμφάνιση συσσωρευμένων αποθεμάτων IgA στο έσω πέταλο του Βωμανείου ελύτρου, σε γενετικά προδιατεθειμένα ποντίκια, μετά από πρόκληση με διατροφικά αντιγόνα, με ποικίλες πρωτεΐνες. Τα διαιτητικά αντιγόνα τα οποία θα μπορούσαν να ενισχύσουν αυτή την επίδραση, περικλείουν αυτά που σχετίζονται με την κατάποση γλουτένης, ενώ σποραδικές περιπτώσεις IgA νεφροπάθειας έχουν περιγραφεί σε ασθενείς που είχαν κοιλιόκακη ή ερπητοειδή δερματίτιδα[93].

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης έδειξαν ότι τα IgA – αντιγλοιοαδινικά αντισώματα δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου του Berger. Όμως η μελέτη αυτή επίσης έδειξε ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών που υποτίθεται ότι έχουν IgA νεφροπάθεια, πάσχουν στην πραγματικότητα από εντεροπάθεια από γλουτένη, παρότι υπάρχει μια πλήρης απουσία των κλινικών συμπτωμάτων της κοιλιόκακης. Τέτοιο εύρημα έχει σημαντικές θεραπευτικές εμπλοκές. Δύο μελέτες που έγιναν, έδειξαν ότι οι υποκλινικές μορφές της κοιλιόκακης είναι πιθανόν πιο συχνές από ότι πιστευόταν στο παρελθόν και ότι σε προδιατεθειμένους ασθενείς, η νεφρική νόσος μπορεί να είναι η μόνη της κλινική εκδήλωση [94].

10.13. Στοματικά έλκη, άφθες και κοιλιόκακη

Η κοιλιόκακη αποτελεί μια από τις τρεις γαστρεντερολογικές νόσους μαζί με την ν. Crohn και την ελκώδη κολίτιδα που αποτελούν αίτιο για παρουσία αφθών και ελκών στην στοματική κοιλότητα. Τα άλλα αίτια είναι μικροβιακές νόσοι, κακοήθη νεοπλασμάτα, δερματικές νόσοι, βλάβες του αιμοποιητικού συστήματος, ρευματικά νοσήματα, φάρμακα και ακτινοθεραπεία. [95].

10.15. Κοιλιοκάκη και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι συχνή και αναφέρεται σε μια εμφανή άνοση αντίδραση που κατευθύνεται ενάντια στα αυτοαντιγόνα του θυρεοειδούς. Τρεις θυρεοειδικές νόσοι έχει υποστηριχτεί ότι έχουν αυτοάνοση αιτιολογία: Η Hashimoto θυρεοειδίτιδα, το ιδιοπαθές μυξοίδημα και η νόσος του Graves. Τα αντιγόνα ενάντια στα οποία οι αυτοάνοσες αντιδράσεις κατευθύνονται για να παράγουν θυρεοειδική αυτοάνοση νόσο περιλαμβάνουν την θυρεοσφαιρίνη CTg, την θυρεοειδική περοξειδάση (TPO) και τον TSH υποδοχέα. Αυτά τα αυτοαντισώματα προκαλούν θυρεοειδική δυσλειτουργία, όπως στη νόσο του Graves που προκαλείται από αντισώματα στον TSH υποδοχέα, ή μια καταστροφική διεργασία όπως στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και στο ιδιοπαθές μυξοίδημα[96].

Η κοιλιοκάκη και οι αυτοάνοσες θυρεοειδικές νόσοι έχουν μια κοινή γενετική προδιάθεση, συγκεκριμένα το DQ₂ αλληλόμορφο γονίδιο. Αυτό το κοινό προδιαθεσικό γενετικό υπόστρωμα θα μπορούσε να εξηγήσει τον υψηλό επιπολασμό των αυτοάνοσων θυρεοειδικών νόσων στην κοιλιοκάκη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αυτή η συσχέτιση έχει γίνει το αντικείμενο πολλών μελετών. Αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν την εμφάνιση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια, ενώ άλλοι έλεγχοι επικεντρώθηκαν στον επιπολασμό της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Για παράδειγμα οι Collin και συν. μελέτησαν 83 ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο για την παρουσία στον ορό αντισωμάτων έναντι του ενδομυίου και βρήκαν ότι ήταν πέντε ασθενείς θετικοί για κοιλιοκάκη. Τέσσερις από αυτούς τους πέντε ασθενείς που είχαν θετικά έναντι του ενδομυίου αντισώματα, είχαν, στην πραγματικότητα και ατροφία των λαχνών του λεπτού εντέρου. Από 275 μάρτυρες που περιελήφθησαν στη μελέτη, δύο ήταν θετικοί για τα αντισώματα έναντι του ενδομυίου: ένας με δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένος και ένας υγιής αιμοδότης. Και τα δύο περιστατικά είχαν επίσης ατροφία λαχνών συμβατή με κοιλιοκάκη [97]. Μία μελέτη που καταδεικνυε τον επιπολασμό της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας στην κοιλιοκάκη, εκπονήθηκε από τους Velluzi και συν. Αυτοί εκτέλεσαν δοκιμασίες θυρεοειδικών αντισωμάτων και υπερηχογράφημα θυρεοειδούς σε 47 ασθενείς με κοιλιοκάκη και 91 υγιείς μάρτυρες και βρήκαν ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη που ήταν θετικοί για DQ*1 0502/DQa1*0102 είχαν αυξημένο επιπολασμό θυρεοειδικής αυτοανοσίας. Εφόσον ο αυξημένος επιπολασμός του DQB1 *0502 έχει επίσης συσχετιστεί με την κοιλιοκάκη, είναι πιθανό ότι μια γενετική ομοιότητα μπορεί να υποβόσκει στη συσχέτιση της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας με την κοιλιοκάκη [98].

10.16. Κοιλιοκάκη και υποπαραθυροειδισμός

Ο ιδιοπαθής υποπαραθυροειδισμός είναι μια αυτοάνοση δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων ενάντια στα αντιγόνα των παραθυροειδών και τη συσχέτιση του με άλλες αυτοάνοσες νόσους. Ο ιδιοπαθής υποπαραθυροειδισμός όταν εμφανίζεται στην παιδική ηλικία συσχετίζεται συχνά με την υπολειτουργία άλλων ενδοκρινών οργάνων. Αυτό συνδυάζεται με την παρουσία αυτοαντισωμάτων ενάντια στα αντιγόνα των οργάνων που προσβάλλονται, περισσότερο τεκμηριώνοντας τη διάγνωση του αυτοάνοσου πολυαδενικού τύπου I συνδρόμου το οποίο περιλαμβάνει τα επινεφρίδια, το πάγκρεας, τις γονάδες, την υπόφυση και τον θυρεοειδή αδένα. Διάφορες μελέτες έχουν υποστηρίξει τη συσχέτιση μεταξύ του ιδιοπαθούς υποπαραθυροειδισμού και της κοιλιοκάκης[71].

Η κοιλιοκάκη έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με αμφοτέρους υπό και υπερπαραθυροειδισμό. Η κοιλιοκάκη έχει συσχετιστεί με εκσεσημασμένη οστική απώλεια και υπασβεστιαμία. Οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη με οστική απώλεια και υπασβεστιαμία έχουν δευτεροπαθή υποπαραθυροειδισμό. Η διαίτα ελεύθερη γλουτένης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και δευτεροπαθή υποπαραθυροειδισμό αναφέρθηκε ότι είχε ως αποτέλεσμα την επαναφορά της οστικής πυκνότητας στο φυσιολογικό. Έχει επίσης προταθεί οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπό- και υπερπαραθυροειδισμό να υποβάλλονται σε έλεγχο ρουτίνας για αυτοάνοση πολυενδοκρινιπάθεια και είναι δεδομένο ότι η ομοιόσταση του ασβεστίου θα πρέπει να ελέγχεται στενά μετά την εισαγωγή της διαίτας ελεύθερης γλουτένης για κοιλιοκάκη[71].

10.17. Κοιλιοκάκη και νόσος του Addison

Η νόσος του Addison είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων στα αντιγόνα του επινεφριδικού άξονα. Τα αντισώματα του επινεφριδικού άξονα κατευθύνονται ενάντια στο στεροειδογονικό ένζυμο 21-υδροξυλάση. Σχεδόν όλα τα υγιή άτομα με θετικά επινεφριδικά αντισώματα ασθενείς θα αναπτύξουν σε κάποια φάση νόσο του Addison, και η πρόοδος της νόσου συσχετίζεται θετικά με τον τίτλο των αντισωμάτων. Μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ νόσου του Addison και της κοιλιοκάκης έχει περιγραφεί [71]. Αφού η νόσος του Addison είναι μάλλον σπάνια, η συσχέτιση κοιλιοκάκης και νόσου Addison μπορεί να μην είναι συμπτωματική. Σε μια μελέτη, οι Heneghan και συν. βρήκαν δύο περιστατικά με νόσο Addison που είχαν και εκλεκτική IgA ανεπάρκεια. Ο αναφερόμενος επιπολασμός της νόσου του Addison στην Ευρώπη, σε επιδημιολογικές μελέτες ανέρχεται σε 3-6 περιπτώσεις σε 100.000

πληθυσμό , οπότε το εύρημα δύο περιστατικών με νόσο Addison ανάμεσα από 700 ασθενείς με κοιλιοκάκη (σχετική αύξηση εκατονταπλάσια) είναι δυνατό να υποδηλώνει συσχέτιση. Περαιτέρω προτάθηκε ότι οι ασθενείς με νόσο Addison μπορεί να είναι επιρρεπείς για υποκλινική κοιλιοκάκη και πρέπει να ελέγχονται με ορολογικές μεθόδους[99].

Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν γενετική εμπλοκή στην ανάπτυξη της νόσου του Addison. Αυτές οι μελέτες ασχολήθηκαν με την συσχέτιση της νόσου του Addison, με την παρουσία των αυτοαντισωμάτων της 21-υδροξυλάσης και DQ₂ ή DQ₈ τάξεως II μόρια. Αποδείχθηκε ότι οι DQ₈⁺ ασθενείς με αυτό αντισώματα 21-υδροξυλάσης είχαν κλινική νόσο Addison. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα μόρια DQ₈ έχουν ομοιότητες στη δομή τους με τα DQ₂ μόρια. [71].

10.18. Πολυαδενική αυτοανοσία

Το αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο είναι μια σπάνια ενδοκρινής νόσος που αφορά τουλάχιστον δύο από τις εξής 5 αυτοάνοσες νόσους : νόσος του Addison, αυτοάνοση θυροειδίτιδα, υποπαραθυροειδισμός, τύπου I διαβήτης, και πρωτοπαθής γοναδιακή ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, μη ενδοκρινείς νόσοι που έχουν περιγραφεί στο αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο περιλαμβάνουν βλεννογονοδερματική καντιντίαση, λεύκη, αλωπεκία, κακοήγη αναιμία, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση και εντερική δυσαπορρόφηση. Το αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις διαφορετικές ομάδες. Η δυσαπορρόφηση συσχετίζεται με μία από αυτές (τύπου I αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο). Η συσχέτιση της δυσαπορρόφησης με τους τύπους II και III δεν έχει σαφώς καθοριστεί. Υπάρχει η άποψη ότι η δυσαπορρόφηση που συσχετίζεται με τύπου I αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο ανάγεται στην κοιλιοκάκη. Βασισμένη πάνω στην ανάλυση του απλοτύπου του συστήματος HLA (υπεροχή του DQ₈), η συσχέτιση μπορεί να αποτελεί γενετικής αρχής αιτιολογική συσχέτιση [71].

10.19. Κοιλιοκάκη και στειρότητα

Η κοιλιοκάκη έχει συσχετιστεί με στειρότητα και αποβολές, ενώ η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης σε τέτοιες περιπτώσεις σχετίζεται με μείωση των αποβολών, μείωση της συχνότητας των βρεφών με χαμηλό βάρος γεννήσεως και αύξηση της διάρκειας του μητρικού θηλασμού. Η κοιλιοκάκη είναι ένας παράγοντας κινδύνου για στειρότητα λόγω του ότι έχει προηγηθεί : I) έλλειψη μικροστοιχείων, βιταμινών κ.τ.λ. II) αύξηση της

συχνότητας των ενδοκρινολογικών και αυτοάνοσων νόσων και ΙΙΙ) βράχυνση της αναπαραγωγικής περιόδου, με καθυστερημένη εμμηναρχή και πρόωμη εμμηνόπαυση. Επιπρόσθετα, γυναίκες με ανεξήγητη στειρότητα θα πρέπει να ελέγχονται για κοιλιοκάκη. Επίσης, έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα επιτυχών τοκετών μετά από την έναρξη δίαιτας ελεύθερης γλουτένης σε τέτοια περιστατικά. Συμπερασματικά, υπόνοια κοιλιοκάκης πρέπει να τίθεται σε γυναίκες, με αυτόματες αποβολές, χαμηλό βάρος γέννησης νεογνών, και βραχύ ή καθόλου θηλασμό, ακόμη και αν η δυσασπορρόφηση είναι κλινικά απύσα. [71].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη περιελήφθησαν 203 ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (AN), 90 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια (IgAN) και 512 υγιείς μάρτυρες. Οι τελευταίοι χρησιμοποιήθηκαν για τη συγκριτική αξιολόγηση των συγκεντρώσεων της ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στο δείγμα της έρευνας αξιολογήθηκε σε σύγκριση με ένα δείγμα των 2230 ατόμων, επιλεγμένων τυχαία από το γενικό πληθυσμό της Θεσσαλίας, που είχαν λάβει μέρος σε προγενέστερη έρευνα (πρωτεύιας) του Παν/μίου Θεσσαλίας [76]. Οι ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια εντάχθηκαν σταδιακά στη μελέτη, με την ευκαιρία της εισαγωγή τους στο νοσοκομείο για ποικίλες χειρουργικές επεμβάσεις. Στα πλαίσια του προεγχειρητικού τους ελέγχου πραγματοποιείτο και έλεγχος της θυρεοειδικής τους λειτουργίας, ενώ ζητείτο παράλληλα και προσδιορισμός των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, μετά από προφορική συγκατάθεση των ασθενών για την υπαγωγή τους στο πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης. Από τους 210 ασθενείς από τους οποίους ζητήθηκε συμμετοχή ανταποκρίθηκαν 203 (ποσοστό ανταπόκρισης 96,7%). Όσον αφορά την ηλικία των ασθενών, περιλήφθησαν άτομα ηλικίας από 18 έως και 80 ετών, που κατοικούν μόνιμα στο γεωγραφικό διαμέρισμα της Θεσσαλίας με μέση ηλικία τα $45,6 \pm 6$ έτη. Όσον αφορά στο σκέλος των ασθενών με νεφροπάθεια, μελετήθηκε ο ορός 90 ασθενών με νεφροπάθεια IgA (62 άντρες και 28 γυναίκες μέση ηλικία διάγνωσης $48,7 \pm 4$, εύρος 14-78 έτη) των οποίων η νόσος εμφανίστηκε με εμφανείς μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA σε ανοσοφθορισμό σε ιστό νεφρικής βιοψίας. Όλοι οι ασθενείς είχαν μη φυσιολογικά κλινικά ευρήματα κατά τη διάγνωση: οι 28 είχαν μικροσκοπική αιματοουρία και πρωτεϊνουρία, 9 είχαν μόνο μικροσκοπική αιματοουρία και 16 πρωτεϊνουρία χωρίς αιματοουρία. Το εύρος της κρεατινίνης και ουρίας κατά τη διάρκεια της μελέτης για αυτούς τους ασθενείς ήταν 0,69 – 15,3 mg/dl και 16 – 310 mg/dl αντίστοιχα. Το δείγμα των υγιών μαρτύρων επελέγη με συστηματική τυχαιοποίηση με τη χρήση λίστας τυχαίων αριθμών από ένα στατιστικό πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή, με βάση τα μητρώα του Ληξιαρχείου της Θεσσαλίας. Αρχικά είχαν προσκληθεί για να συμμετάσχουν 630 άτομα και από αυτά συναίνεσε και συμμετείχε ποσοστό 81,2%, χωρίς αυτό να αλλάζει τη σύσταση του πληθυσμού ως προς το φύλο και την ηλικία. Και στο δείγμα των υγιών ατόμων περιλήφθησαν άτομα ηλικίας από 18 έως και 80 ετών, που κατοικούν μόνιμα στο γεωγραφικό διαμέρισμα της Θεσσαλίας, με μέση ηλικία τα $46,5 \pm 4$ έτη (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Φύλο	Ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια	Ασθενείς με IgA νεφροπάθεια	Υγιείς μάρτυρες	Σύνολο
Άνδρες	95 (47%)	62 (69 %)	230 (45%)	387 (48%)
Γυναίκες	108 (53%)	28 (31%)	282 (55%)	418 (52%)
Σύνολο	203 (100%)	90 (100%)	512 (100%)	805 (100%)
Ηλικία (ΜΟ±ΤΑ, μεγ-ελαχ)	45,6 ± 6 έτη 18-80 έτη	48,7 ±4 14-78 έτη	46,5 ± 4 έτη 18-80 έτη	

Απαραίτητη και στην περίπτωση αυτή ήταν η προφορική συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη, αφού είχε περιγραφεί σαφώς ο σκοπός της μελέτης. Η επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας ενέκρινε το πρωτόκολλο μελέτης.

Από κάθε άτομο που συμμετείχε στη μελέτη, συλλέχθηκε δείγμα ορού το οποίο και αποθηκεύτηκε σε θερμοκρασία -20°C , μέχρι και το χρόνο του εργαστηριακού ελέγχου. Αρχικά, σε όλα τα δείγματα πραγματοποιούνταν νεφελομετρικός προσδιορισμός της συγκέντρωσης της ανοσοσφαιρίνης IgA του ορού με σκοπό την ανίχνευση ατόμων με εκλεκτική ανεπάρκεια IgA. Επί φυσιολογικής IgA ανοσοσφαιρίνης, ακολουθούσε προσδιορισμός των IgA αντισωμάτων έναντι κεκαθαρμένης ιστικής τρανσγλουταμινάσης από ανθρώπινα ερυθροκύτταρα (αντί – hTg) με την μέθοδο ELISA. (INOVA ELISA QUANTA Lite™ h-tTG IgA).

Αναφορικά με τις τιμές αναφοράς, κάθε εργαστήριο έχει καθορίσει τις δικές του τιμές αναφοράς βάσει των τεχνικών, ελέγχων, πληθυσμού κ.λ.π. Το Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας έχει προσδιορίσει τις δικές του τιμές αναφοράς (cutoff values) ως εξής για τη δοκιμασία προσδιορισμού h-tTG IgA [77]:

Αρνητικό < 25,4 μονάδες

Θετικό > 25,4 μονάδες

Αναφορικά με τον προσδιορισμό των αντιθυροειδικών αντισωμάτων, αντιμικροσωμακών και αντιθυρεοσφαιρινικών, χρησιμοποιήθηκε η ανοσοενζυμική μέθοδος QUANTA Life™ Thyroid M ELISA για τον ποσοτικό προσδιορισμό αυτοαντισωμάτων έναντι της θυροειδικής υπεροξειδάσης (Αντι-TPO) και έναντι της θυρεοσφαιρίνης (Αντι-TG) στον ανθρώπινο ορό. Οι αναμενόμενες τιμές στο φυσιολογικό πληθυσμό, όσον αφορά τα αντι-TPO, τοποθετούνται στις 17 μονάδες για τους άνδρες και 36 μονάδες για τις γυναίκες. Η σχετική ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται στο 90,8%, με την ειδικότητα στο 100%. Αντίστοιχα, η σχετική ευαισθησία για τα αντι-TG ανέρχεται σε 96,8%, με την ειδικότητα στο 94,7%. Η μεση τιμή του φυσιολογικού πληθυσμού τοποθετείται $0,186 \pm 0,087$.

Στατιστική ανάλυση

Αρχικά έγινε περιγραφική στατιστική και δημιουργήθηκαν πίνακες συχνοτήτων για τις διάφορες μεταβλητές. Ακολουθήθηκε η παρουσίαση με εκατοστιαίες θέσεις και σε box plot μορφή. Πρόκειται για έναν τρόπο παρουσίασης δεδομένων σε μορφή πλαισίου. Τα όρια του πλαισίου συνιστούν την 25 και 75. εκ θέση, ενώ οι ακίδες αντιστοιχούν στις ακρότατες τιμές. Η έντονη γραμμή εντός του πλαισίου αντιστοιχεί στη μέση τιμή. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Η δοκιμασία χ^2 και το Fischer test χρησιμοποιήθηκαν για τις ποιοτικές μεταβλητές-το τελευταίο σε μικρό αριθμό παρατηρήσεων, ενώ για τετράπτυχο πίνακα χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Yates. Η δοκιμασία Mann-Whitney-U test εφαρμόστηκε στις ποσοτικές μεταβλητές, λόγω μη κανονικής κατανομής τους. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p=0.05$. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 13.0

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι αριθμοί των ασθενών με θετικά τα αντι-TPO, αντι-TG ή και τα δυο αντισώματα. Αντισώματα αντι-TPO ήταν παρόντα σε 190 ασθενείς, αντι-TG σε 85 ασθενείς, ενώ θετικά και τα δυο είδη αντισωμάτων ήταν σε 72 ασθενείς. Όπως προκύπτει από τα στοιχεία του πίνακα 13 ασθενείς (85-72) είχαν μόνο τα αντι-TG θετικά.

Πίνακας 2. Τίτλοι αντισωμάτων, h-tTG-Ig A και αριθμός ατόμων με αντι-TPO, αντι-TG θετικά αντισώματα σε ασθενείς με ΑΘ

	N	ΜΟ(ΤΑ)	25 ^H -50 ^H -75 ^H ΕΚ ΘΕΣΗ
Αντι-TPO (+)	190		
Αντι-TG (+)	85		
Αντι-TPO & TG (+)	72		
Ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια	203		
Υγιείς	512		
Σύνολο	715		
h-tTG-IgA		8,61 (6,58)	5,33-7,36-10,15

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι παραμετροί της κατανομής των h-tTG-IgA αντισωμάτων.

Πίνακας 3. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test, δοκιμασία κανονικότητας για την κατανομή των h-tTG-IgA αντισωμάτων.

			h-tTG-IgA
Υγιείς	N		512
	Παράμετροι κανονικότητας	Μέσος όρος	8,6626
		Σταθερή απόκλιση	6,6590
	Kolmogorov-Smirnov Z		3,678
	Asymp. Sig. (2-tailed)		,000
Ασθενείς με ΑΘ	N		203
	Παράμετροι κανονικότητας	Μέσος όρος	8,4774
		Σταθερή απόκλιση	6,4023
	Kolmogorov-Smirnov Z		2,646
	Asymp. Sig. (2-tailed)		,000

Και στις δυο περιπτώσεις οι κατανομές δεν ήταν κανονικές, γεγονός που οδήγησε στην επιλογή μη παραμετρικών μεθόδων για τις συγκρίσεις μεταξύ των υποομάδων.

Πίνακας 4. Κατανομή ανά εκατοστημόρια των τίτλων των αντισωμάτων h-tTG-IgA σε υγιείς και ασθενείς με ΑΘ

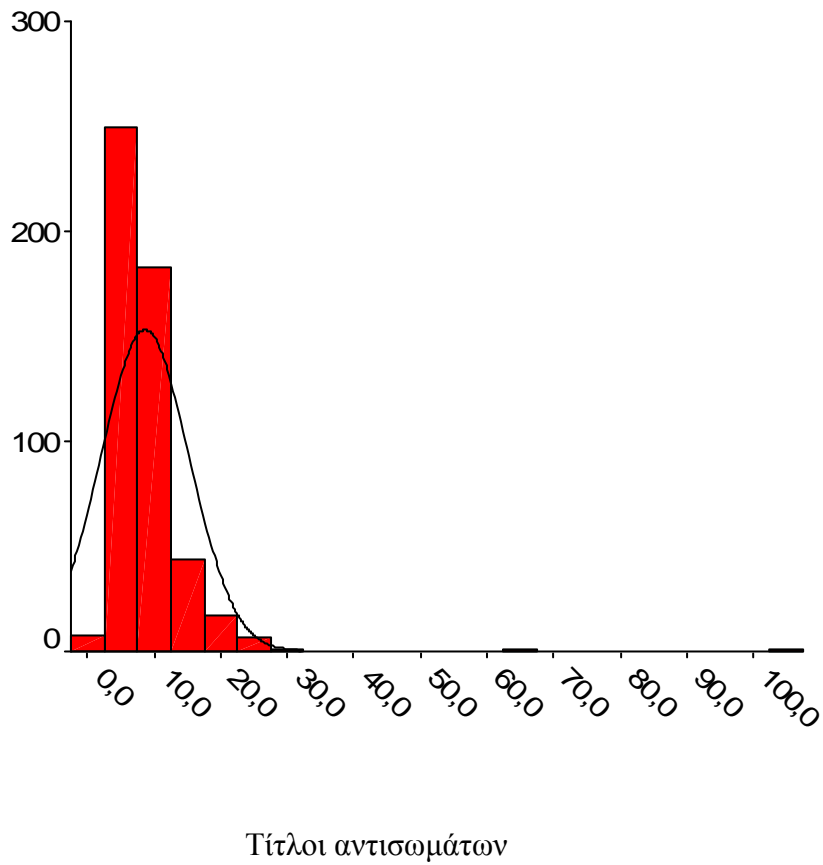
Υγιείς	N	512
Διάμεσος τιμή		7,4830
Ελάχιστη		1,56
Μέγιστη		106,23
Εκ. Θέσεις		
	25	5,4660
	50	7,4830
	75	10,2708
	97	20,1305
Ασθενείς με ΑΘ	N	203
Μέσος όρος		8,4774
Διάμεσος τιμή		6,9310
Σταθερή απόκλιση		6,4023
Ελάχιστη		2,26
Μέγιστη		57,27
Εκ. Θέσεις		
	25	4,9970
	50	6,9310
	75	9,6980
	97	23,4960

Διαφορές παρουσιάζονται στις ακραίες εκατοστηαίες θέσεις, όπου οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερους τίτλους .

Στα παρακάτω διαγράμματα απεικονίζεται η κατανομή των τίτλων των αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης σε υγιείς και ασθενείς (διαγρ 1&2). Παρατηρεί κανείς το μεγαλύτερο εύρος κατανομής στους ασθενείς.

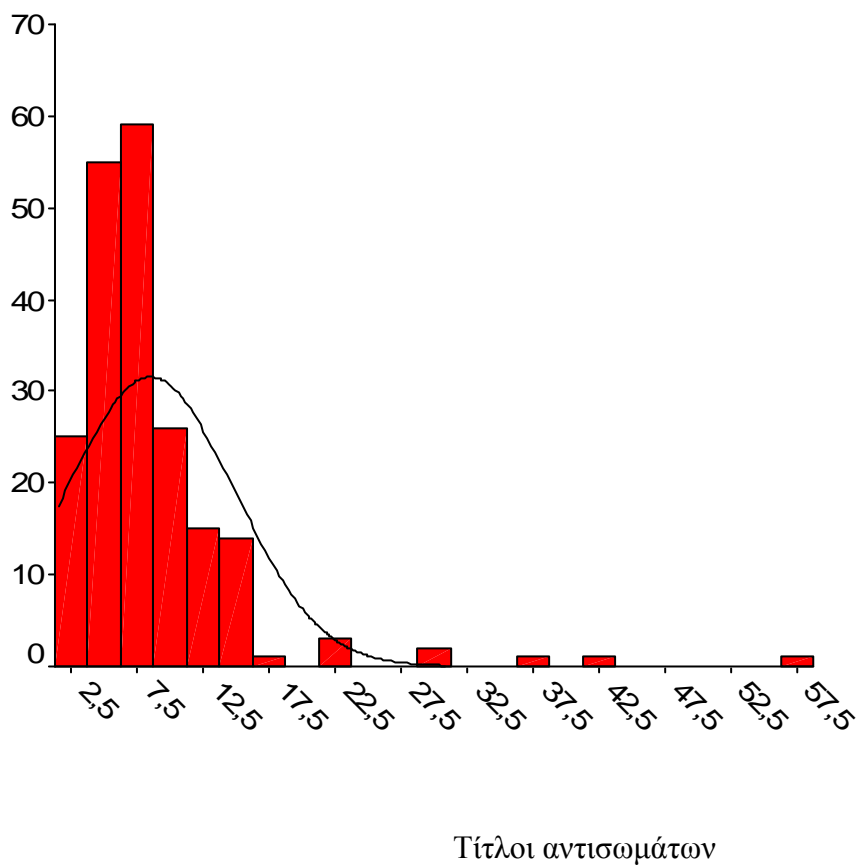
Διάγραμμα 1.

Υγιείς (N)



Διάγραμμα 2.

Ασθενείς (N) με ΑΘ

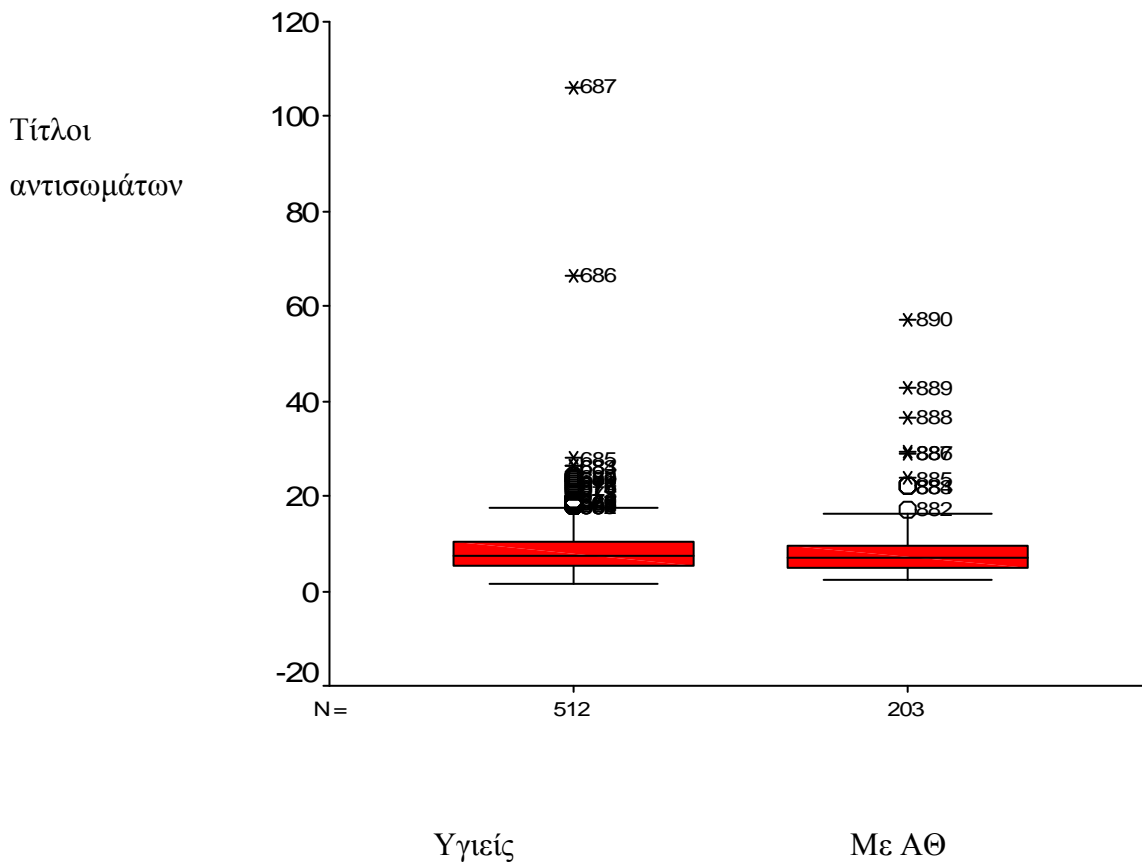


Πίνακας 5. Σύγκριση μεταξύ υγιών και ασθενών με ΑΘ σε σχέση με τους τίτλους των h-tTG-IgA αντισωμάτων.

Mann-Whitney U-test	N	Mean Rank Τίτλοι αντισωμάτων	P
Υγιείς	512	364,65	0,171
Ασθενείς με ΑΘ	203	341,22	
Σύνολο	715		

Οι ασθενείς είχαν συνολικά μικρότερους τίτλους, χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική.

Διάγραμμα 3. Κατανομή των αντισωμάτων h- tTG-IgA σε υγιείς και πάσχοντες από ΑΘ σε box-plot μορφή.



Παρά τον υψηλότερο μέσο ορό των υγιών, περισσότεροι ασθενείς με ΑΘ παρουσιάζουν τίτλους αντισωμάτων άνω του ορίου 30, γεγονός, που εξηγεί και την παρατηρηθείσα διαφορά στις ακραίες θέσεις, υπέρ των ασθενών.

Πίνακας 6. Σύγκριση των ποσοστών θετικής δοκιμασίας IgA-tTG αντισωμάτων σε ασθενείς με ΑΘ και υγιείς, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο cut –off όριο.

Cut-off τιμή	Σύνολο IgA-tTG θετικών(N)	Υγιείς (N=512)	Με ΑΘ (N=203)	P
25,4	10	5 (1 %)	5 (2,5%)	0,127, X ² test
28	8	3 (0,6 %)	5 (2,5%)	0,045 (Fischer's exact test)
29	7	2 (0,4%)	5 (2,5 %)	0,022 (Fischer's exact test
36	5	2 (0,4%)	3 (1,5 %)	0,142(Fischer's exact test

Στην περίπτωση που το όριο είναι το 25,4 το 1% των υγιών και το 2,5% των ασθενών εμφανίζει θετικά αντισώματα (5/512 και 5/203 άτομα αντίστοιχα). Αν και το ποσοστό θετικής δοκιμασίας είναι υψηλότερο στους ασθενείς με ΑΘ, η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, αν το όριο μετατοπιστεί στα 28 ή 29 η διαφορά γίνεται στατιστικά σημαντική, ενώ στο 36 η διαφορά περιορίζεται στο ένα άτομο. Ο πολύ μικρός αριθμός των ατόμων στο επίπεδα αυτό καθιστά πρακτικά απογορευτική τη στατιστική σύγκριση.

Πίνακας 7. Σύγκριση της συχνότητας ανεύρεσης θετικών IgA-tTG στην παρούσα εργασία σε σχέση με προγενέστερη εργασία στη Θεσσαλία.

Μελετες	Σύνολο IgA-tTG θετικών(N)	Υγιείς (N)	Σύνολο
Προγενέστερη μελέτη	12	2218	2230
Παρούσα μελέτη	5	507	512
Σύνολο	17	2725	2742

$\chi^2 = 2,1$, $p = NS$

Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ανάμεσα στις δυο μελέτες.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ο αριθμός των αντισωμάτων σε ασθενείς με Ig A νεφροπάθεια. Σε κανέναν από τους 90 ασθενείς νεφροπάθειας IgA (0/90) δε προέκυψαν επίπεδα αντισωμάτων τρανσγλουταμινάσης IgA πάνω από το όριο του 25,4 Ωστόσο, σε 4 ασθενείς βρέθηκαν τίτλοι αντι-tTG IgA, κάτω από το όριο αυτό, μεταξύ 23-25,3 (πίνακας 8). Τα δεδομένα αυτών των ασθενών έχουν ως εξής : ένας 55 χρονος άνδρας (Ht : 37%, ΑΠ : 120/70mmHg, Κρεατινίνη : 1.41mg/dl, Ουρία: 60mg/dl), ένας 60 χρονος άνδρας (Ht: 12.5%, ΑΠ: 179/90mmHg, Κρεατινίνη: 4.6mg/dl, Ουρία: 167mg/dl), ένας 32 χρονσο άνδρας (Ht: 38%. ΑΠ: 150/100mmHg, Κρεατινίνη: 1.2mg/dl, Ουρία:35mg/dl) και μια 60 χρονη γυναίκα (Ht : 45.9%, ΑΠ130/80mmHg, Ουρία:56 mg/dl). Σε τρεις ασθενείς βρέθηκαν anti-tTG IgG οριακά χαμηλοί τίτλοι.Επρόκειται για έναν ανδρα 71 ετών (Ht: 26.6%, ΑΠ140/80mmHg, Ουρία 10,6 mg/dl), έναν άνδρα 60 ετών (Ht: 12.5%, ΑΠ179/90mmHg, Ουρία: 167mg/dl) και έναν επίσης άνδρα 53 ετών (Ht: 36.2%, ΑΠ145/105mmHg, Ουρία : 29mg/dl). Ένας ασθενής είχε αυξημένους τίτλους αντισωμάτων τόσο anti-tTG IgA όσο και IgG.

Πίνακας 8. Αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης σε ασθενείς με Ig-A νεφροπάθεια .

	IgAN
ELISA IgA αντι-tTG	4/90 (4.44%)
ELISA IgG αντι-tTG	3/90 (3.33%)

Αντι-tTG = αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, η πιθανολογούμενη με βάση τον προσδιορισμό των h-tTG IgA αντισωμάτων συχνότητα της κοιλιοκάκης στο γενικό πληθυσμό, ήταν 1%. Η συχνότητα της κοιλιοκάκης στον ενήλικα γενικό πληθυσμό της Θεσσαλίας, όπως προκύπτει από πρόσφατη μελέτη ομαδικού ελέγχου (περιελάμβανε 2230 άτομα), η οποία περιελάμβανε και διενέργεια βιοψίας λεπτού εντέρου είναι 1,8 ανά 1.000 άτομα (0,18% ή 1: 558). Στην ίδια εκείνη μελέτη ο προσδιορισμός των h-tTG IgA αντισωμάτων ανέβαζε την εκτιμώμενη συχνότητα στο 0,5% [100]. Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε γενικούς μη επιλεγμένους πληθυσμούς της Βόρειας Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης, όπως έχει εκτιμηθεί κυμαίνεται ευρέως από 1,52 ανά 1.000 άτομα (0,152% ή 1:658) έως 26,7 ανά 1.000 (2,67% ή 1:37)[101]. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των μελετών οφείλονται αφενός στον διαφορετικό σχεδιασμό, στις χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες, στην ηλικιακή σύνθεση του πληθυσμού, αν αποτελείται δηλαδή μόνο από ενήλικες ή μόνο από παιδιά ή από συνδυασμό αυτών, από το μέγεθος του πληθυσμού και επίσης εάν η διάγνωση έχει επιβεβαιωθεί ή όχι από βιοψία λεπτού εντέρου[102,103].

Η συχνότητα ανεύρεσης θετικών h-tTG IgA αντισωμάτων στους ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερη, χωρίς ωστόσο η διαφορά με την ομάδα των υγιών μαρτύρων να αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική. Ας σημειωθεί ότι το δείγμα ασθενών με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια είναι από τα μεγαλύτερα στη διεθνή βιβλιογραφία, αφού στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών ο αντίστοιχος αριθμός δεν υπερβαίνει τα 100 άτομα. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει το συσχετισμό μεταξύ της κοιλιοκάκης και της αυτοάνοσης δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς. Η κοιλιοκάκη φέρεται να έχει στενή συσχέτιση με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και τη νόσο Graves για τα HLA-DQ2 και HLA-DQ8 αντιγόνα [97, 105-106]. Αυτό το κοινό γενετικό υπόβαθρο έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και την έκφραση κύριων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τύπου-II τόσο στην κοιλιοκάκη όσο και σε αυτοάνοσες νόσους του θυρεοειδούς. Από τη μία πλευρά, αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς βρέθηκαν στο 7,5% (εύρος τιμών μεταξύ 3,5-14%) των ασθενών με κοιλιοκάκη, και το υψηλότερο ποσοστό κατείχε η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (5,35%, εύρος τιμών 2,2-10,3%) παρά η νόσος Graves (2,1%, εύρος τιμών μεταξύ 1,2-3,7%) [96,107]. Οι Collin et al. ανίχνευσαν 4 ασθενείς με κοιλιοκάκη (4,8%) μεταξύ 83 υπό εξέταση ατόμων με αυτοάνοση δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (2 στους 52 ασθενείς έπασχαν από νόσο Graves και 2 στους 31 από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα)[97,108], ενώ η εντεροπάθεια από γλουτένη σε αυτούς τους

ασθενείς, που αναφέρθηκε πιο πρόσφατα από 3 Ιταλικές μελέτες, ήταν αντιστοίχως 3,3, 3,4 και 4,3%, με μια πιο συχνή ανίχνευση σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα παρά νόσο Graves [107,109,110]. Όλες αυτές οι μελέτες είχαν διεξαχθεί με IgA αντισώματα έναντι του ενδομυίου (EMA). Πρόσφατα, μετά την ταυτοποίηση της τρανσγλουταμινάσης των ιστών (tTG) ως το επικρατέστερο ενδομυϊκό αντιγόνο έχουν διαμορφωθεί διάφορες δοκιμασίες ανοσοαπορρόφητων συσχετιζόμενων με ένζυμα (ELISAs) για αντι-tTG αντιγόνα [111]. Με τη χρήση των IgA αντι-tTG φάνηκε μια συχνότητα για κοιλιοκάκη (κλινική-υποκλινική) της τάξης του 3,6 %, τριπλάσιας του γενικού πληθυσμού [109,111,112]. Σε άλλες μελέτες, όπου χρησιμοποιούνται περισσότερες της μιας ορολογικές δοκιμασίες, τα ποσοστά είναι ακόμα μεγαλύτερα, όπως στη μελέτη των Hadithi και συν, όπου το ποσοστό της θετικών ασθενών, για τουλάχιστον μια από τις τέσσερις ορολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν, προσδιορίστηκε στο 15%, ενώ μετά τη βιοψία η νόσος εντοπίστηκε στο 4,8% των ασθενών [106]. Αντίστροφα, και στην ίδια μελέτη, βρέθηκε ότι ανάμεσα σε 184 ασθενείς με κοιλιοκάκη, οι 39 (ποσοστό 21%) παρουσίασαν υψηλές συγκεντρώσεις αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (είτε έναντι TG είτε έναντι TPO). Το 16% περίπου αυτών εμφάνιζε υποκλινικό ή κλινικό υποθυρεοειδισμό. Ακόμα μεγαλύτερα ποσοστά anti-TPO ανιχνεύτηκαν σε ασθενείς με κοιλιοκάκη στη Σαρδηνία, μαρτυρώντας πιθανόν ένα ιδιαίτερο γενετικό υπόβαθρο του πληθυσμού αυτού [98]. Γενικά, η χρησιμοποίηση περισσότερων του ενός ορολογικών δεικτών περιορίζει την υποεκτίμηση της νόσου. Έτσι, στη μελέτη των Shamir και συν από 59 άτομα (3,8% του υπό μελέτη πληθυσμού) ζητήθηκε να υποβληθούν σε βιοψία με βάση θετικές ορολογικές δοκιμασίες και 30 άτομα δέχθηκαν. Κοιλιοκάκη διαγνώστηκε σε 10 ασθενείς προσδιορίζοντας τη συχνότητα της νόσου στο 1:157 του γενικού πληθυσμού (0,6 %) Αν είχε χρησιμοποιηθεί ένας μόνο ορολογικός δείκτης η συχνότητα πιθανόν θα είχε υποεκτιμηθεί, καθώς σε 7 ασθενείς ήταν θετικά μόνο τα ELISA- EMA, σε 6 τα αντισώματα έναντι της τρανσγλουταμινάσης και σε 2 τα αντισώματα ανοσοφθορισμού έναντι του ενδομυίου[113].

Τα άτομα που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη είχαν μέση ηλικία τα 46 έτη. Όπως διαπιστώθηκε από τη στατιστική ανάλυση, η μετατόπιση των τιμών αναφοράς για τα h-tTG IgA αντισώματα σε υψηλότερα όρια, οδηγούσε σε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές μεταξύ των υγιών και των ασθενών με θυρεοειδοπάθεια.. Οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν πολύ νεαρότερα άτομα. Η πιθανότητα να αυξάνεται η παραγωγή των h-tTG IgA αντισωμάτων με την ηλικία και η σχέση αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας να περιορίζεται στις μεγαλύτερες ηλικίες έχει απασχολήσει τους ερευνητές [114-116].

Πράγματι υπάρχει η γενικότερη τάση παραγωγής ειδικών και μη ειδικών αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων οργάνων στο γενικό πληθυσμό με την πρόοδο της ηλικίας, και το γεγονός αυτό έχει επαρκώς τεκμηριωθεί [115]. Δεν είναι ωστόσο σαφές, αν αυτά τα αυτοαντισώματα αντιπροσωπεύουν το υποκλινικό φάσμα συγκεκριμένων αυτοάνοσων νόσων ή απλά αντανακλούν μια επίδραση της ηλικίας στο σύστημα αυτοανοσοποίησης. Η κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση νοσολογική οντότητα, της οποίας η έναρξη πυροδοτείται από τη γλουτένη ωστόσο η πλειονότητα των μελετών μέχρι σήμερα χρησιμοποιεί δεδομένα νεαρών ηλικιακών ομάδων και τα αντίστοιχα όρια τιμών για τη διάκριση της οροθετικότητας με βάση τα αντισώματα έναντι της τρανσγλουταμινάσης προέρχονται από τις ομάδες αυτές [115-117]. Ωστόσο φαίνεται πως υπάρχει μια αύξηση των παραγομένων αντισωμάτων με την πρόοδο της ηλικίας. Διαπιστώνεται μια εντυπωσιακή αύξηση των αντισωμάτων στις ηλικίες 21-40. Στη συνέχεια οι τίτλοι αυξάνονται με βραδύτερο ρυθμό, για να σταθεροποιηθούν στις ηλικίες άνω των 60 ετών [115]. Στη μελέτη των Ravaglia και συν, οροί από 514 ασθενείς με ΑΘ ηλικίας <65 ετών (46 ± 12), 223 ασθενείς >65 ετών (71 ± 5) και 300 άτομα της ομάδας ελέγχου ηλικίας >65 έτη (71 ± 6) εξεταστηκαν για την παρουσία Ig A anti-tTG αντισωμάτων, καθώς και EmA. Σε περίπτωση θετικότητας ενός από τα δυο ακολουθούσε η διενέργεια βιοψίας νήστιδας. Η συχνότητα της κοιλιοκάκης σε ασθενείς άνω των 65 ετών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (3,6%) σε σχέση με την αντίστοιχη στους ασθενείς με ΑΘ και ηλικία κάτω των 65 (0,6%) ή με την ομάδα ελέγχου (0,3%) [118].

Η πρώτη άμεση συνέπεια της παραπάνω παρατήρησης είναι η αναπροσαρμογή των ορίων που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα για τον πληθυσμό των ενηλίκων και τον παιδικό πληθυσμό. Επίσης επιτρέπει να αγνοηθούν δείγματα στα οποία παρουσιάζεται μια ελαφρά αύξηση τιμών. Η χρήση των νέων ορίων αναμένεται να βελτιώσει την ειδικότητα της εξέτασης, καθώς περιορίζονται τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Αν μάλιστα τα προτεινόμενα όρια βρίσκονται κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση των ασθενών (χωρίς θεραπεία) με κοιλιοκάκη, τότε η ευαισθησία της μεθόδου δεν επηρεάζεται. Συστήνεται συνεπώς τα όρια να υπολογίζονται με βάση τις ηλικιακές ομάδες τόσο για κλινικούς διαγνωστικούς σκοπούς, όσο και για προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου.

Με βάση τις ορολογικές δοκιμασίες, δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της νεφροπάθειας IgA. Παλαιότερες μελέτες έχουν φτάσει σε αντιφατικά συμπεράσματα. Τόσο οι Fornasieri et al. [94], που βρήκαν ατροφία των λαχνών σε 2 από τους 141 ασθενείς, όσο και οι Stevens et al. [119], που από τους 31 ασθενείς τους με νεφροπάθεια IgA που υποβλήθηκαν σε εντερική βιοψία, βρήκαν μερική ατροφία μόνο σε

1 ασθενή, επιβεβαίωσαν την απουσία ισχυρής συσχέτισης μεταξύ κοιλιοκάκης και νεφροπάθειας IgA. Άλλες μικρότερης έκτασης μελέτες έχουν δώσει ακόμη και αρνητικά αποτελέσματα [120,121]. Από την άλλη πλευρά, οι Sato et al. [122] βρήκαν ότι υπήρχαν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλόκων σε IgAN μετά από του στοματος χορηγήση γάλατος αγελάδας. Οι Pierucci et al. βρήκαν μία αυξημένη συχνότητα αντισωμάτων έναντι των μυϊκών ινών, κυρίως τύπου IgGI σε IgAN [123]. Οι La Villa et al. ανέφεραν μία περίπτωση πολλαπλών ανοσολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης και της IgAN σε μη ταυτοποιημένη κοιλιοκάκη που εξαφανίστηκαν ή βελτιώθηκαν μετά την εφαρμογή μίας διατροφής-χωρίς γλουτένη [124]. Οι Collin P et al βρήκαν κοιλιοκάκη στο 3,6% από 223 ασθενείς με IgAN, και σε μία πρόσφατη έρευνα στη Σουηδία, η επικράτηση της κοιλιοκάκης στον πληθυσμό εκτιμήθηκε ότι ήταν 1/200, υποδηλώνοντας μία αυξημένη συχνότητα κοιλιοκάκης σε IgAN [125,126].

Πιστεύουμε ότι ο συσχετισμός που βρέθηκε σε αυτές τις προηγούμενες μελέτες είναι τυχαίος και αποδίδεται κυρίως στα αυξημένα ποσοστά επιπολασμού της κοιλιοκάκης σε αυτούς τους πληθυσμούς. Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στον ενήλικο πληθυσμό της Ελλάδας, όπως έχει εκτιμηθεί σε μία από τις προηγούμενες μελέτες μας, είναι 1:558 ή 1,8 ανά 1000 [7]. Η κοιλιοκάκη είναι σχετικά σπάνια στη χώρα μας και ένα υψηλό ποσοστό της μεταξύ των ασθενών με IgAN δε προβλέφθηκε ως πιθανό. Όντως, η υποθεσή μας επιβεβαιώθηκε, καθώς δε βρήκαμε κοιλιοκάκη σε κανέναν από τους 90 ασθενείς με IgAN που εξετάσαμε.

Περιορισμοί της μελέτης

Η σχετικά χαμηλή συχνότητα της νόσου στο γενικό πληθυσμό δημιουργεί την ανάγκη για μεγάλες σειρές υγιών μαρτύρων, ώστε να είναι δυνατή η δημιουργία συγκρίσιμων υποομάδων, ανάλογα με την ηλικία και το γονότυπο τους, ειδικά αν στο ερευνητικό πρωτόκολλο περιλαμβάνεται η διενέργεια βιοψίας, αφού η τελευταία αποκαλύπτει το πραγματικό μέγεθος της επίπτωσης της νόσου στον πληθυσμό, ποσοστό συνήθως μικρότερο εκείνου που προσδιορίζεται με τις ανοσολογικές δοκιμασίες.

Στην έννοια της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας περιλαμβάνονται τόσο η νόσος Hashimoto, όσο και η Graves, αλλά και κάποιες αταξινόμητες μορφές, ενώ η ύπαρξη μόνο αντισωμάτων έναντι της TG, (χωρίς αντίστοιχα TPO) δεν αποδεικνύει απαραίτητα την ύπαρξη Hashimoto[127], με αποτέλεσμα να υπάρχει ένας μικρός βαθμός ετερογένειας όσον αφορά τις υποομάδες της θυρεοειδοπαθειας , που πιθανόν οδηγεί σε διαφορετικές εκτιμήσεις για το ποσοστό της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια. Επιπλέον δεν υπήρχε διαχωρισμός ηλικιακών ομάδων , ώστε να προσδιοριστεί τυχόν

ηλικιακή υποομάδα με αυξημένα ποσοστά αντισωμάτων, ενώ δε διενεργήθηκαν ιστολογικές εξετάσεις.

Η συμβολή της παρούσας μελέτης στη βιβλιογραφία έγκειται κυρίως στα ακόλουθα.: Χρησιμοποιώντας έναν μεγάλο αριθμό ασθενών με θυρεοειδοπάθεια και υγιών μαρτύρων (ίσως ο μεγαλύτερος που αναφέρεται στη βιβλιογραφία) αμφισβητείται η σχεδόν παγιωμένη αντίληψη για τη συνύπαρξη αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας και κοιλιοκάκης, ενώ θέτει και το ζήτημα της αλλαγής των ορίων θετικότητας (cut-off) για τις χρησιμοποιούμενες ορολογικές δοκιμασίες. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και σχολαστική ταυτοποίηση των ομάδων ασθενών ώστε να καθοριστεί, αν τελικά υπάρχει συσχέτιση αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας ή IgA νεφροπάθειας και κοιλιοκάκης και σε ποιες ηλικιακές ομάδες παρατηρείται αυτή.

Συνοψίζοντας,

Η συχνότητα της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (με βάση την ορολογική δοκιμασία για IgA αντι-TG αντισώματα) ήταν υψηλότερη σε σχέση με την αναμενομένη για το γενικό πληθυσμό, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται, αν τα όρια (cut – off για h-tTG IgA αντισώματα) μετακινηθούν προς τα άνω. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προτεινόμενες τιμές αναφοράς θα πρέπει αναπροσαρμόζονται προς τα άνω, ανάλογα με την πρόοδο της ηλικίας.

Η σχέση της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας, όπως και εκείνης της IgA νεφροπάθειας με την κοιλιοκάκη δε θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη. Το είδος της θυρεοειδοπαθειας και η ηλικία του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνονται σημαντικά υπόψιν.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γενικά : Στη βιβλιογραφία αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της νεφροπάθειας IgA, αλλά και της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας.

Σκοπός : Ήταν η διερεύνηση της ύπαρξης αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης σε πληθυσμό νοσοκομειακών ασθενών με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και IgA νεφροπάθεια, και η σύγκρισή τους με εκείνα των υγιών μαρτύρων, με στόχο να διαπιστωθεί κατά πόσο η κοιλιοκάκη συνυπάρχει με τις άλλες δυο προαναφερθείσες νοσολογικές οντότητες.

Υλικό και μέθοδοι : Περιελήφθησαν 203 ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, 90 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και 512 υγιείς μάρτυρες. Πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των IgA αντισωμάτων έναντι κεκαθαρμένης ιστικής τρανσγλουταμινάσης από ανθρώπινα ερυθροκύτταρα (αντί – h-tTG) με την μέθοδο ELISA. (INOVA ELISA QUANTA Lite™ h-tTG IgA). Χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες χ^2 και Fischer test για τις ποιοτικές μεταβλητές, ενώ η δοκιμασία Mann –Whitney-U test εφαρμόστηκε στις ποσοτικές μεταβλητές, λόγω μη κανονικής κατανομής τους. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p= 0.05$. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 13.0.

Αποτελέσματα: Γυναίκες ήταν το 55 % του δείγματος (393 άτομα). Ο μέσος όρος ηλικίας των ατόμων του δείγματος ήταν τα $46 \pm 4,5$ έτη. Αντισώματα αντι-TPO ήταν παρόντα σε 190 ασθενείς, αντι –TG σε 85 ασθενείς, ενώ θετικά και τα δυο είδη αντισωμάτων ήταν σε 72 ασθενείς. Στην περίπτωση που το όριο για τις τιμές των αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης τεθεί στο 25,4, το 1 % των υγιών και το 2,5 % των ασθενών εμφανίζει θετικά αντισώματα (5/512 και 5/203 άτομα αντίστοιχα). Σε περίπτωση μεταβολής του ορίου προς τα άνω (30), η διαφορά γίνεται στατιστικά σημαντική υπέρ των ασθενών 2 (0,4 %) και 5 (2,5%) αντίστοιχα. Σε κανέναν από τους 90 ασθενείς νεφροπάθειας IgA (0/90) δε προέκυψαν επίπεδα αντισωμάτων τρανσγλουταμινάσης IgA πάνω από το όριο του 25,4 Ωστόσο, σε 4 ασθενείς βρέθηκαν τίτλοι αντι-tTG IgA μεταξύ 23 και 25,3.

Συμπεράσματα : Η σχέση της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας , όπως και εκείνης της IgA νεφροπάθειας με την κοιλιοκάκη δε θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη. Σε πληθυσμούς με χαμηλό επιπολασμό κοιλιοκάκης, όπως ο Ελληνικός, δεν είναι απαραίτητη η διερεύνηση των ασθενών με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια ή IgA νεφροπάθεια για πιθανή συνύπαρξη κοιλιοκάκης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προτεινόμενες τιμές αναφοράς για τα αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης θα πρέπει αναπροσαρμόζονται προς τα άνω, ανάλογα με την πρόοδο της ηλικίας.

PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN HIGH-RISK POPULATIONS

ABSTRACT

Background: A correlation between coeliac disease, IgA nephropathy, and also autoimmune thyroid disease is reported in the literature.

Purpose: This research investigates the prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in a population of inpatients with an autoimmune thyroid disease and IgA nephropathy, and compares these antibodies with the antibodies of healthy subjects, in order to find out whether or not coeliac disease co-occurs with the two aforementioned immunological entities.

Material and methods: This research included 203 patients with autoimmune thyroid disease, 90 patients with IgA nephropathy and 512 healthy subjects; purified human red cell tTG antibodies were detected by a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Quanta Lite; INOVA Diagnostics, San Diego, California, USA). A Fischer exact test and χ^2 test were used to assess the qualitative variables, whereas a Mann-Whitney-U test was used for the quantitative variables, because of their not normal distribution. The level of statistical significance was $p=0.05$. The statistical package SPSS 13.0 was used in this research.

Results: 55% of the sample was women (393 subjects). The average age of the people of the sample was 46 ± 4.5 years. Anti-TPO antibodies were found in 190 patients, anti-tTG in 85 patients, and 72 patients were positive for both antibodies. When the cut-off for the anti-tissue transglutaminase antibodies was set on 25.4, 1% of the healthy subjects and 2.5% of the patients had positive antibodies (5/512 and 5/203 people respectively). When the limit is set upwards (30), the difference becomes statistically significant for the patients – 2 (0.4%) and 5 (2.5%) respectively. IgA transglutaminase antibody levels over the cut-off of 25.4 were found in none of the 90 patients with IgA nephropathy (0/90). However, anti-tTG IgA titres between 23-25 were detected in 4 patients.

Conclusions: The association between autoimmune thyroid disease, as well as IgA nephropathy, and coeliac disease should not be taken for granted. In populations with low prevalence of coeliac disease, like the Greek one, testing for coeliac disease in patients with either autoimmune thyroid disease or IgA nephropathy is not necessary. There is evidence that the suggested report values for anti-tissue transglutaminase antibodies should be readjusted upwards, depending on the advance of age.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alessio Fasano, Carlo Catassi. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease. An evolving Spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-651.
2. Ciclitira PJ, Moodie SJ. Coeliac disease *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 181-195.
3. Conleth Feighery. Coeliac disease *BMJ* 1999; 319: 236-239.
4. Prasad S, Thomas P, Nicholas DS, Sharer NM, Snook JA. Adult endomysial antibody – negative celiac disease and cigarette smoking . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 667-671.
5. Jönsson T, Olsson S, Ahrén B, Bøg – Hansen TC, Dole Slindeberg A. Agrarian diet and diseases of affluence – Do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance *BMC Endocrine Disorders* 2005; 5:10.
6. Van Heel DA, West J. Recent advances in celiac disease *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
7. Roka V, Potamianos SP, Kapsoritakis AN, Yiannaki EE, Koukoulis GN, Stefanidis I, Koukoulis GK, Germentis AE. Prevalence of coeliac disease in the adult population of central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19 (11):982-7.
8. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
9. Zebrowska A, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A, Kobos J, Waszczykowska E. The Imbalance Between Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors Is Involved in The Pathogenesis of Dermatitis Herpetiformis . *Mediators Inflamm* 2005; 6: 373-379.
10. Savilahti E, Kolho KL, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M. Clinics of coeliac disease in children in the 2000s. *Acta Paediatr.* 2010 (in press)
11. Nemet D, Raz A, Zifman E, Morag H, Eliakim A. Short stature, celiac disease and growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 ;22(10):979-83
12. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(3):163-8.
13. Auricchio S, Greco L, Troncone R. Gluten-sensitive enteropathy in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35(1):157-87.
14. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, De Vincenzo A, Terracciano L M, D'Armiento M, Vecchione R. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr.* 1993;122(3):416-9.
15. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, Di Stefano M, Isaia GC. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone

- metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(1):35-43
16. Pellecchia MT, Scala R, Filla A, De Michele G, Ciacci C, Barone P. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(1):32-5.
 17. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(4):718-22.
 18. Holmes GK. Screening for celiac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002; 87(6): 495-499.
 19. Hin H, Bird G, Fisher P, Matix N, Jewell D. General practice Coeliac disease in primary care: case Finding Study *BMJ.* 1999; 318: 164-167.
 20. Jones S, Souza CD, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult celiac disease in a rural setting *Nutrition Journal.* 2006; 5:24.
 21. D Mc Gonagle DMc, Dermott MF Mc. A Proposed Classification of the Immunological Diseases *PLOS Med.* 2006; 3(8):1242-1248.
 22. Drago S, Pierro MD, Catassi C, Fassano A. Recent developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of celiac disease *Expert Opin. Ther. Patents.* 2002; 12(1):45-51.
 23. Villalta D, Crovatto M, Stella S, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent. *Clin Chim Acta.* 2005 ;356(1-2):102-9
 24. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Drygiannakis D, Niniraki M, Tzardi M, Koulentaki M, Dimoulios P, Mouzas I, Couromalis E. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis are not associated with celiac disease in Crete *BMC Gastroenterology.* 2002; 2:5.
 25. Austin AS, Logan RF, Thomason K, Holmes GKT. Cigarette Smoking and Adult Coeliac Disease *Scand J Gastroentevol.* 2002; 37: 978-892.
 26. Gasbarrini G, Miele L, Malandrino N, Grieco A, Addolorato G, Gasbarrini A, et al. Celiac disease in the 21st century: issues of under- and over-diagnosis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009
 27. Guandalini S, Gupta P. Celiac disease A diagnostic challenge with many Facets *Clinical and Applied Immunology Reviews.* 2002; 2: 293-305.
 28. Traherne JA, Horton R, Roberts AN, Miretti MM, Hurles ME, Stewart CA, PJ, et al. Genetic Analysis of Completely Sequenced Disease – Associated MHC Haplotypes

- Identifies Shuffling of Segments in Recent Human History PLOS Genet 2006; 2(1): eg: 0081-0092
29. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. Gut. 2002;50(5):624-8.
 30. Nollevaux G, Deville C, Moualij BE, Zorzi W, Deloyer P, Jacques et al. Development of a serum – free co-culture of human intestinal epithelium cell-lines (Caco – 2 / HT29 – 5M21) BMC Cell Biology. 2006; 7:20
 31. Liu J, Hang Juo S, Holopainen P, Jerwilliger J, Tong X, Grunn A, et al. Genomewide Linkage Analysis of Celiac Disease in finnish Families Am J Hum Genet 2002; 70: 51-59
 32. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, Beri R, et al. In Celiac Disease a Subset of Autoantibodies against Transglutaminase Binds Toll – Like Receptor 4 and Induces Activation of Monocytes PLOS Medicine. 2006; 3(9): 1637-1653
 33. Shan L, Wanq Qiao S, Arentz – Hansen H, Molberg, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Identification and Analysis of Multivalent Proteo-lycically Resistant Peptides From Gluten: Implications for Celiac Sprue. J Proteome Res. 2005; 4: 1732-1741
 34. Sabatino AD, D' Alo S, Milliamaqqi D, Ciccocioppo R, Parroni R, et al. Apoptosis and peripheral blood lymphocyte depletion in colliac disease .Immunology 2001; 103: 435-440
 35. Eaton AD, Xu D, Garside P. Administration of exogenous interlenkin – 18 and interlenkin – 12 prevents the induction of oral tolerquce. Immunology. 2003; 108: 196-203
 36. Núñez C, Alecsandru D, Varade J, Polanco I, Maluenda C, Feruandez – Arquero M, Concha EG, et al. Interlenkin – 10 haplotypes in Celiac Disease in the Spanish population BMC Medical Genetics. 2006; 7:32
 37. Rueda B, Zhernakova A, Loper-Nevot MA, Martin J, Koeleman: Association study of functional genetic variants of innate immunity velated genes in celiac disease BMC Medical Genetics. 2005; 6:29
 38. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease J. Clin. Invest. 2007; 117: 41-49
 39. Sollid LM. COELIAC DISEASE: DISSECTING A COMPLEX INFLAMMATORY DISORDER Nature Reviews / Immunology. 2002; 2: 647-655
 40. Freed DLJ. Do dietary lectins cause disease? BMS 1999; 318: 1023-1024

41. Zipser RD, Furid M, Baisch D, Patel B, Patel D. Physician Awareness of Celiac Disease. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 644-646
42. Bürgin – Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ. Antibodies Against Human Tissue Transglutaminase and Endomynium in Diagnosing and Monitoring Coeliac Disease *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 685-691
43. RCW WONG, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 quinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA Kits *J Clin Pathol*. 2002; 55: 488-494
44. Reeves G, Lemmert K. Coeliac Disease and Gluten Sensitivity Syndrome HAPS Education Resources – Newletters. 2000; 1-5
45. Martini S, Mengorri G, Aimo G, Giorda L, Pagni R, Guidetti CS. Comparative Evaluation of Serologic Tests for Celiac Disease Diagnosis and Follow-Up *Clinique Chemistry* 2002; 48: 960-963
46. Fabiani E, Catassi C, I W G on Eu-+TG. The serum 1qA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of celiac disease. Results of an international multi-centre study . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 659-665
47. Carrocio A, Vitale G, Prima LD, Chifari N, Napoli S, La Russa C, GGulotta G, et al. Comparisson of Anti-Transglutaminase ELISA and an Anti-Endomysial Antibody Assay in the Diagnosis of Celiac Disease. A Prospective Study *Clinical Chemistry* 2002; 48: 1546-1550
48. Horvath K, Hill ID. Anti-Tissue Transglutaminase Antibody as the First Line Screening for Celiac Disease. Good-Bye Antiqliadin Tests? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2702-2704
49. Peracchi M, Trovato C, Longhi M, Gasparin M, Conte D, Tarantino C, Prati D, Bardella MT. Tissue Transglutaminase Antibodies in Patients With End-Stage Heart Failure . *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2850-2854
50. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, Kerner H et al. The Use of a Single Serological Marker Underestimates the Prevalence of Celiac Disease in Israel. A study of Blood Donors . *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2589-2594
51. Salmi TT, Collin P, Korponay-Srabo IR, Lanrila K, Partanen J, Huhtala H, Kiraly R, et al. Endomysial antibody-negative celiac disease. Clinical characteristics and intestinal autoqutibody deposits. *Gut* 2006; 1-12
52. Dörner H. Auto antibodies in normals – the value of predicting rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 282-284

53. Ciclitira PJ. Celiac disease. In. Yamada T, Alpers D, Laine L, Owyang C, Powell D, eds. *Textbook of Gastroenterology*. (3rd edition). Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins 1999: 1660-1676.
54. 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, 87:132.
55. Holtmeier W, Gaspary WF. Celiac disease *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:3
56. Rubesin SE, Herlinger H, Saul SH, et al. Adult celiac disease and its complications. *Radiographics* 1989, 9:1045- 66.
57. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The Utility of Diagnostic Tests in Irritable Bowel Syndrome Patients. A Systematic Review *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2812-2819
58. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C. The Canadian celiac health survey – the Ottawa chapter pilot *BMC Gastroenterology* 2003; 3:8
59. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2002; 168-169
60. Bingley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, Jones RW. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study *BMJ* 2004; 328: 322-323
61. Nelsen DA. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease). More Common Than You Think *Am Fam Physician* 2002; 66: 2259-2266
62. Azentz-Hansen H, Fleckenstein B, Moberg Ø, Scott H, Köning F, Jung G, et al. The Molecular Basis For Oat Intolerance in Patients with Celiac Disease *PLOS Medicine* 2004; 1: 084-091
63. Papadopoulos GK, Wijmenga C, Koning F. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *J Clin Invest* 2001; 108: 1261-1266
64. Merchant JL. Tales from the crypts: regulatory peptides and cytokines in gastrointestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 6-12
65. Clayburgh DR, Barrett TA, Tang Y, Meddings JB, Van Eldik LJ, Martin Watterson D, Clarke LL, et al. Epithelial myosin light chain kinase – dependent barrier dysfunction mediates T cell activation – induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115: 2702-2715

66. Cerf – Beussusan N, Cellier C, Heyman M, Brousse N, Schmitz J. Coeliac Disease: An Update on Facts and Questions Based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr 2003; 34: 412-421
67. Allen SC, Rant S. Biochemical recovery time scales in elderly patients with osteomalacia J R Soc Med 2004; 97: 527-530
68. Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Sensitivity of serum tissue transglutaminase antibodies for endomysial antibody positive and negative celiac disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 511-14.
69. Campo E, Chott A, Kinney MC, Leoncini L, Meijer CJLM, Papadimitriou CS, et al. Update on extranodal lymphomas Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the S H in Thessaloniki, Greece The Authorsjournal complication, Histopathology 2006; 48: 481-504
70. Biros E, Jordan MA, Baxter AG. Genes Mediating Environment Interactions in Type 1 Diabetes. Rev Diabet Stud. 2005; 2: 192-207
71. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac Disease – Associated Autoimmune Endocrinopathies. Clin Diagn Lab Immunol Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2001; 8: 678-685
72. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease J Clin Invest 2001; 108: 1417-1422
73. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. J Clin Invest 2001;108(10):1417-22
74. Notkins AL, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. J Clin Invest 2001;108(9):1247-52.
75. Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Vaccination Strategies for Mucosal Immune Responses Clinical Microbiology Reviews 2001; 14: 430-445
76. Hitman GA, Niven MJ, Festenstein H, Cassell PG, Awad J, Walker-Smith J, Leonard JN, et al. HCA Class II Alpha Chain Gene Polymorphisms in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus, Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease. J Clin Invest 1987; 79: 609-615
77. Bertini M, Sharbati A, Valletta E, Pinelli L, Tató L. Incomplete gastric metaplasia in Children with Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease. An ultrastructural study BMC Clinical Pathology 2001; 1:2
78. Page SR, Lloyd CA, Hill PG, Peacock I, Holmes GK. The prevalence of coeliac disease in adult diabetes mellitus. QJM. 1994 ;87(10):631-7.

79. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, Eisenbarth GS. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 1999 Aug;13(1):143-8.
80. Hummel M, Bonifacio E, Naserke HE, Ziegler AG. Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25 (7):1111-6.
81. Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association? *Acta Paediatr*. 1995;84(12):1432-3.
82. Grodzinsky E, Ivarsson A, Juto P, Olcém P, Fälth-Magnusson K, Persson LA, Hernell O. New Automated Immunoassay Measuring Immunoglobulin A Antigliadin Antibodies For Prediction of Celiac Disease in Childhood. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 564-570
83. Moayyedi P, O' Mahony S, Jackson P, Lynch DAF, Dixon MF, Axon ATR. Small intestine in lymphocytic and collagenous colitis: mucosal morphology, permeability, and secretory immunity to gliadin. *J. Clin. Pathol* 1997; 50: 527-529
84. Eaton WW, Mortensen PB, Agerbo E, Byrne M, Mors O, Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers *BMJ* 2004; 328: 438-439
85. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the Vic General Practice Research Database *BMJ* 2002; 325: 419-421
86. Kitiyakara T, Jackson M, Gotard DA. Refractory coeliac disease, small – bowel lymphoma and chorea *J R Soc Med* 2002; 95: 133-134
87. Gómez-Puerta JA, Gil V, Cervera R, Miguel R, Jimenez S, Ramos-Casals M, Font J. Coeliac disease associated with systemic sclerosis *Antheumdis* 2004; 63: 104-105
88. Jolobe OMP, Khin N. Brittle diabetes in the elderly *J R Soc Med* 2002; 95: 55-58
89. Worthington J, Chapman R. Primary Sclerosing Cholangitis *OJRD* 2006; 1: 41
90. Talley NJ. Irritable bowel Syndrome *Intern Med J* 2006; 36: 724-728
91. Prince HE, Norman GL, Binder WC. Immunoglobulin A (IgA) Deficiency and Alternative Celiac Disease – Associated Antibodies in Sera Submitted to a Reference Laboratory for Endomysial IgA Testing. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 192-196
92. Lewkonja RW, Gairánez D, Doe NF. IgA Deficiency in one of identical twins *BMJ* 1976; 1: 311-313

93. Helin H, Mustonen J, Reunala T, Pasternack A. IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch Pathol Lab Med.* 1983 ;107(6):324-7.
94. Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P, Bernasconi P, Vegni M, D' Amico G. IgA – Antigliadin Antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease) *BMJ* 1987; 295: 78-80
95. Scully C, Shotts R. Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain *BMJ* 2000; 321: 162-165
96. Counsel CE, Taha A, Ruddell WS. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994, 35: 844-46
97. Collin P, Salmi J, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130(2):137-40.
98. Velluzzi F, Caradonna A, Boy M et al. Thyroid and celiac disease: clinical, serological, and echographic study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:976–979
99. Heneghan MA, McHugh P, Stevens FM, McCarthy CF. Addison's disease and selective IgA deficiency in two coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(5):509-11.
100. Ροκά Β. Ορολογικός ομαδικός έλεγχος για την κοιλιοκάκη στον ενήλικα πληθυσμό της Θεσσαλίας. Διδακτορική Διατριβή , Λάρισα 2006.
101. Yiannaki EE, Zintzaras E, Analatos A, Theodoridou C, Dalekos GN, Germenis AE. Evaluation of a microsphere-based flow cytometric assay for diagnosis of celiac disease. *J Immunoassay Immunochem* 2004;25(4):345-57.
102. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 1999 ;245(1):63-8.
103. Kolho KL, Färkkilä MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(12):1280-3.
104. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, Brossa C: Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10: 927–931.
105. Carroccio A, Custro N, Montaldo G, Giannitrapì L, Soresi M, Notarbartolo A. Evidence of transient IgA anti-endomysial antibody positivity in a patient with Graves' disease. *Digestion* 1999;60:86–88.

106. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, Peña AS, Stehouwer CD, Mulder CJ. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2007 ;13(11):1715-22.
107. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Cittò A, Neri E, Geatti O, Giammarini A, Ventura A, Not T: Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000;45:403–406.
108. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A: Coeliac disease, associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215–1218
109. Biagi F, Ellis HJ, Yiannakou JY, Brusco G, Swift GL, Smith PM, Corazza GR, Ciclitira PJ: Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2187– 2192.
110. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:283–287.
111. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari M, Tommasini A, Bradbury A, Fasano A, Ventura A, Not T: Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: An innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1253–1257.
112. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:797– 801.
113. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, Kerner H, Eliakim R. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2589-94.
114. Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, Pinchera A. Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol* 1998;33:535-541.
115. Baldas V, Not T, Tommasini A et al. Anti-Transglutaminase Antibodies and Age . *Clinical Chemistry* 2004;50:1856-1860.
116. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Children with Celiac Disease and Effect of Gluten Withdrawal. *J Pediatr* 2009 (in press)
117. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54(4):830-2.

118. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Volta U, Arnone G, Pantieri G, Talerico T, Muscari A, Zoli M. Increased prevalence of coeliac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients. *Exp Gerontol* 2003 ;38(5):589-95.
119. Stevens FM, Lavelle E, Kearns M, Fottrell PF, Duffy B. Is IgA nephropathy (Berger's disease) dermatitis herpetiformis of the kidney? International coeliac symposium. London 4th-6th September 1988, Abstract Book P14, 32.
120. Sategna-Guidetti C, Ferfaglia G, Bruno M, et al. Do IgA antigliadin and IgA antiendomysium antibodies show there is latent coeliac disease in primary IgA nephropathy? *Gut* 1992; 33:476–8.
121. Rostoker G, Laurent J, Andre C, et al. High levels of IgA antigliadin antibodies in patients who have IgA mesangial glomerulonephritis but not coeliac disease. *Lancet* 1988;1: 356–7.
122. Ots M, Uibo O, Metskula K, et al. IgA-antigliadin antibodies in patients with IgA nephropathy: The secondary phenomenon. *Am J Nephrol* 1999;19:453–8.
123. Sato M, Takayama K, Wakasa M, Koshikawa S. Estimation of circulating immune complexes following oral challenge with cow's milk in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1987;47: 43–8.
124. Pierucci A, Fofi C, Bartoli B, Simonetti BM, Pecci G, Sabbatella L et al. Antiendomysial antibodies in Berger's disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1176–82.
125. La Villa G, Pantaleo P, Tarquini R, Cirami L, Perfetto F, Mancuso FG. Multiple immune disorders in unrecognized celiac disease: a case report. *World J Gastroenterol*. 2003;9: 1377–80.
126. Collin P, Syrjandén J, Partanen J, Pasternack A, Kaukinen K, Mustonen J. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2572–6.
127. Hallert C. New insights in the riddles of celiac disease (swedish). *Lakartidningen* 2003; 100:139.
128. Αβραμίδης Α. Ενδοκρινολογία –τόμος Α. Θυρεοειδής, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2000