

Rys historyczny badań nad chorobą trzewną

The historical overview of research on coeliac disease

Magdalena Andrzejewska¹

Poznań

Streszczenie: Celiakia, inaczej choroba trzewna, jest chorobą jelita cienkiego, spowodowaną nadwrażliwością na gluten. Jej historia sięga czasów, kiedy zaczęto uprawiać zboża. Pierwsze zapiski na temat celiakii sporządził Areteusz z Kapadocji na przełomie I i II w. W 1888 r. Samuel Gee dokonał pierwszego pełniejszego opisu choroby, zaproponował leczenie dietetyczne skorupiakami. W 1950 r. Wim Dicke odkrył, że eliminacja z diety pszenicy, żyta i owsa prowadzi do poprawy klinicznej w celiakii. Z kolei jego współpracownicy, Weijers i Van de Kamer zauważyli, że gluten i jego frakcja zawarta w pszenicy – gliadyna, odpowiadają za chorobę. Pierwszy opis zmian histologicznych w celiakii w jelicie cienkim sporządził Paulley w 1954 r., natomiast endoskopowa technikę biopsyjną opisał Royer w 1955r. MacDonald dowiódł tła genetycznego choroby w 1965 r., a jego następcy w latach 80-tych i 90-tych odkryli układ genów HLA-DQ2/DQ8 predysponujący do celiakii. W 1983 r. Tadeusz Chorzelski opisał autoimmunologiczny charakter choroby i odkrył przeciwciała endomozyjalne służące do dziś w diagnostyce. Obecnie wiele ośrodków naukowych na świecie prowadzi dalsze badania, celem coraz lepszej diagnostyki i opieki nad chorymi.

Abstract: Coeliac disease is a small intestine disorder caused by gluten intolerance. It has a long history and had developed when the humans started to cultivate grains. The first written records of coeliac disease come from the 1st and 2nd centuries AD, given by Aretaeus of Cappadocia. Samuel Gee gave the first clear description of this condition in 1888 and suggested dietary treatment with shellfish. In 1950 Wim Dicke proved that the exclusion of wheat, rye and oats from the diet led to improvement in coeliac patients. His colleagues, Weijers and Van de Kamer stated that gluten is responsible for the disease, especially one of its fractions – gliadin. First description of histological abnormalities of the lining of the small intestine were presented by Paulley in 1954 and first description of per-oral biopsy technique was published in 1955 by Royer. In 1965 MacDonald established the hereditary nature of the disease. His followers in the 80's and 90's discovered the predisposing genes HLA-DQ2/DQ8. In 1983 Tadeusz Chorzelski described the immunological mechanism of coeliac disease and discovered the anti-endomysial antibodies, that serve as an immunological marker of the disease till present. Nowadays many research centres are performing studies aimed to facilitate the diagnosis and improve the dietary treatment.

Słowa kluczowe: celiakia, choroba trzewna, gluten, enteropatia, rys historyczny, historia badań, dieta, genetyka, immunologia

Keywords: Coeliac disease, celiac disease, gluten, enteropathy, historical overview, history of research, diet, genetics, immunology

Choroba trzewna, zwana inaczej celiakią, to jedna z najczęściej występujących nietolerancji pokarmowych. Jest przewlekłą enteropatią jelita cienkiego, wywołaną

¹ Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

nadwrażliwością na gluten. Charakteryzuje się trwałą nietolerancją glutenu (kompleksu wody oraz białek: gliadyny i gluteiny), który występuje w pszenicy, a także homologicznych do glutenu składników: sekaliny – występującej w życie i hordeiny – obecnej w jęczmieniu.

Mimo że celiakia znana jest od dawna, w ostatnich latach poświęca się jej szczególnie wiele uwagi, ponieważ stanowi istotny problem zdrowotny w wielu krajach. Dawniej uznawana była za chorobę wieku dziecięcego, natomiast obecnie diagnozowana jest u ludzi w każdym wieku. Cały czas rośnie jej rozpoznawalność – nie tylko ze względu na większą świadomość społeczeństwa oraz dostępność narzędzi diagnostycznych. Istnieją także dowody na ogólny wzrost częstości występowania tej choroby na całym świecie².

Historia choroby trzewnej związana jest z rozwojem rolnictwa i rozpoczęciem przez człowieka uprawy zbóż. Pierwsze zapiski dotyczące celiakii sporządził Areteusz z Kapadocji, grecki lekarz żyjący na przełomie I i II wieku. Opisał tę chorobę pod nazwą „*koiliakos*”, od greckiego słowa *koilia* – brzuch, definiując ją jako zespół niedożywienia z chroniczną biegunką³. Przypuszczał, że organem zajęтым przez celiakię jest żołądek, który nie trawi prawidłowo pokarmu, a pacjent dotknięty tym schorzeniem cierpi przewlekłe, oddając luźny stolec o nieprzyjemnym zapachu i nieprawidłowym kolorze, jednocześnie tracąc siły witalne i zdolność do pracy. Samą chorobę przedstawił jako zespół niedożywienia z chroniczną biegunką. Jako terapię zalecał: odpoczynek, post i masaże, a w przypadku gdy te metody zawodziły, proponował zwiększanie spożycia płynów przed posiłkami, które miałyby rozcieńczyć chleb i uczynić go lekkostrawnym. W roku 1856 zapiski Areteusza zostały przetłumaczone na język angielski i opublikowane przez Francisa Adamsa, angielskiego lekarza⁴.

Kolejne wzmianki o celiakii pochodzą z roku 1888, kiedy to Samuel Gee, pediatra angielski, w pracy „*On the coeliac affection*” opisał obraz kliniczny choroby. Zwrócił uwagę na jej przewlekły przebieg, występowanie biegunek, wzdętego brzucha, wyniszczenie i spadek siły mięśniowej. Zauważył, że choroba może występować w każdym wieku⁵. Wykazał też podobieństwo celiakii do spruce tropikalnej, pisząc, że podobna choroba występuje również u Anglików powracających z Indii⁶. Jako leczenie proponował dietę opartą na owocach morza, która przypadkowo zawierała elementy diety bezglutenowej⁷. Nie udało się jemu jednak wyodrębnić substancji odpowiedzialnej za występowanie choroby.

Na początku XX wieku badania Samuela Gee kontynuował Christian Archibald Herter, amerykański pediatra. W 1908 roku wydał książkę, w której umieścił opisy swoich pacjentów – dzieci cierpiących na chorobę trzewną. Zwrócił uwagę na zahamowanie wzrostu jako typowy objaw u chorych na celiakię. Ponadto słusznie zauwa-

² A. Dąbrowski, *Wielka Interna*. Wyd. I. Tom 8: *Gastroenterologia; cz. II*, Warszawa 2011, s. 216- 231.

³ M. S. Losowsky, *A history of coeliac disease*, „*Dig. Dis.*” 2008, 26, s. 112-120.

⁴ W. F. Paveley, *From Areteus to Crosby: a history of coeliac disease*, „*BMJ*” 1988, 297, s. 1646-1649.

⁵ B. Dowd, J. Walker-Smith, Samuel Gee, *Areteus, and the coeliac affection*, „*BMJ*” 1974, 2, 45-47.

⁶ M. S. Losowsky, dz. cyt.

⁷ K. Govind Makharia, *Current and emerging therapy for celiac disease*, „*Front. Med.*” 2014, 1, s. 6.

żył, że pacjenci ci rozwijają objawy chorobowe po spożyciu węglowodanów, natomiast dobrze tolerują produkty tłuszczowe⁸. Na cześć powyższych dwóch uczonych, do połowy XX wieku choroba trzewna nazywana była chorobą Gee- Hertera⁹.

Wkrótce pojawiły się kolejne prace dotyczące leczenia żywieniowego w celiakii. W roku 1918 Still zwrócił uwagę na nietolerancję pieczywa u tych chorych, natomiast 2 lata później Howland pisał, że pacjenci z celiakią nie tolerują węglowodanów¹⁰.

Nieco inne poglądy na leczenie dietetyczne choroby trzewnej miał Sidney V. Haas, pediatra amerykański. Zakwestionował opisywaną przez swoich poprzedników szkodliwość węglowodanów w celiakii. Zastąpił natomiast dzięki diecie bananowej, którą stosował z ogromnym powodzeniem u swoich pacjentów. Jak wiadomo, banany bogate są w węglowodany, a mimo to były dobrze tolerowane przez chorych na celiakię. Swoje zaskakująco dobre wyniki dotyczące pozytywnego wpływu diety bananowej na obraz kliniczny w chorobie trzewnej opublikował w roku 1924¹¹. Haas nie był jeszcze świadomy, co jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za chorobę. Obecnie wiemy, że banany sprawdziły się jako remedium na celiakię, ponieważ są produktem bezglutenowym.

Przełomowego odkrycia dokonał holenderski pediatra – Wim Dicke. W 1950 roku zaprezentował wyniki swojej pracy doktorskiej na Uniwersytecie w Utrechcie. Dowiódł, że eliminacja pszenicy, żyta i owsa z diety osób cierpiących na celiakię powoduje spektakularną poprawę ogólnego stanu klinicznego tych chorych i przyczynia się do zahamowania biegunek¹². Do jego odkrycia przyczynił się niedobór produktów zbożowych w czasie II wojny światowej. Dicke słusznie zauważył, że gdy dostarczane do szpitala zapasy żywności nie zawierały pieczywa ani produktów mącznych, jego pacjenci z celiakią zgłaszali lepsze samopoczucie i ustępowanie objawów chorobowych. Zjawisko to można było zaobserwować przede wszystkim w czasie „głodu holenderskiego” w 1944 r., kiedy to w całym kraju brakowało mąki¹³.

Po wojnie Dicke wraz ze swoim zespołem kontynuował badania nad chorobą trzewną u dzieci. W badaniach pomagali mu koledzy z pracy, Weijers i van de Kamer. Dokonywali pomiarów objętości oddawanego stolca oraz zawartości tłuszczu w stolcu u chorych na celiakię i szukali zależności od stosowanej diety¹⁴. Doszli do wniosku, że w grupie dzieci, którym wyeliminowano z pożywienia pszenicę, żyto, jęczmień i owies, malała zarówno objętość oddawanego stolca, jak i zawartość tłuszczu w stolcu, a jednocześnie dochodziło do poprawy klinicznej. Udowodnili również,

⁸ S. J. Gee, *On the coeliac affection*, St Bartholomew's Hospital Report, 1888, s. 17-20.

⁹ A. Dąbrowski, dz. cyt.

¹⁰ M. S. Losowsky, dz. cyt.

¹¹ S. V. Haas, *The value of the banana in the treatment of coeliac disease*, "Am. J. Dis. Child." 1924 (4), s. 421-437.

¹² W. K. Dicke, *Coeliakie: een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie*. [*Celiac disease: a study of the adverse effect of some cereals in the sufferer from celiac disease; PhD thesis*]. Utrecht, the Netherlands: University of Utrecht 1950; M. S. Losowsky, dz. cyt.

¹³ D. Schuppan, M. D. Dennis, C.P. Kelly, *Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and nutritional management*, "Nutr. Clin. Care" 2005, 8(2), s. 54-55.

¹⁴ M. S. Losowsky, dz. cyt.

że to właśnie gluten jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za chorobę, a największą toksyczność wykazuje gliadyna – jego frakcja zawarta w pszenicy¹⁵.

Kilka lat później French z zespołem powtórzył powyższe badania w grupie dorosłych. W roku 1957 opisał obserwacje prowadzone na 22 dorosłych z biegunką tłuszczową, która ustąpiła po zastosowaniu diety bezglutenowej¹⁶. Obecnie niezwykle rzadko stosuje się takie metody badawcze jak ważenie stolca lub ocenę zawartości tłuszczu w kale, w tamtych czasach jednak takie badania uważano za nowatorskie i przyszłościowe.

Aktualnie złotym standardem w diagnostyce celiakii jest endoskopowa biopsja dwunastnicy, a następnie mikroskopowa ocena kosmków jelitowych oraz krypt. Pierwsze obserwacje dotyczące zaniku kosmków jelita cienkiego pochodzą już z początku XX w., prowadził je Rudolf Bennecke z Marburga. Przypuszczał jednak, że jest to skutek pośmiertnej autolizy. Natomiast dopiero w 1954 r. John W. Paulley, lekarz brytyjski, opisał atrofię kosmków jelitowych i rozrost krypt jelitowych jako objawy histologiczne typowe dla celiakii¹⁷. Badania prowadził na materiale tkankowym od żywych osobników, pobranym śródoperacyjnie.

Klasyfikacja i ocena biopłatów została już wtedy dopracowana przez Marsha¹⁸, który zaproponował czterostopniową skalę histopatologiczną nasilenia zmian chorobowych. W takiej postaci funkcjonowała do roku 2000, kiedy to opublikowano zmodyfikowaną skalę Marsha-Obenhubera, obowiązującą do ustalenia w 2012 r. obecnych kryteriów rozpoznania celiakii¹⁹.

Naśladowcy Pauley'a zaczęli pobierać biopsje z dwunastnicy w sposób mniej inwazyjny niż chirurgia, a mianowicie za pomocą wziernika doustnego. Pierwszy był Royer z zespołem z Argentyny (1955 r.)²⁰, a rok później taką metodę zastosował i opisał Margot Shiner w Anglii²¹. Zaczęto zwracać uwagę nie tylko na remisję objawów klinicznych w odpowiedzi na dietę bezglutenową, ale także na remisję histopatologiczną – cofanie się zmian w obrębie kosmków i krypt jako pozytywną odpowiedź na leczenie dietetyczne²².

Dziedziczny charakter choroby trzewnej po raz pierwszy udowodnił angielski lekarz MacDonald wraz z zespołem, opisując w 1965 r. badania nad rodzinami dotkniętymi celiakią²³. Głównym narzędziem diagnostycznym była biopsja z jelita cienkiego.

¹⁵ W. K. Dicke, H. A. Weijers, J. H. van de Kamer, *Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease*, "Acta Paediatr." 1953, 42, s. 34-42.

¹⁶ J. M. French, C. F. Hawkins, N. Smith, *The effect of wheat – gluten free diet in adult idiopathic steatorrhea – a study of 22 cases*, "Quart. J. Med." 1957, 26, s. 481-499.

¹⁷ J. W. Paulley, *Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea*, "BM J" 1954, 2, s. 1318-1321.

¹⁸ D. Schuppan, M. D. Dennis, C. P. Kelly, dz. cyt.

¹⁹ A. Dąbrowski, dz. cyt.

²⁰ M. Royer, O. Croxatto et al., *Biopsia duodenal por aspiración bajo control radioscópico [Duodenal aspiration biopsy under fluoroscopy]*, "Prensa Med. Argent." 1955, 42, s. 2515-2519.

²¹ S. Shuster, J. Marks, *Dermatogenic enteropathy*, "Lancet" 1965, 1, s. 1367-1368.

²² M. S. Losowsky, dz. cyt.

²³ W. C. MacDonald, W. O. 3rd Dobbins, C. E. Rubin, *Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine*, "N. Eng. J. Med." 1965, 272, s. 448-456.

Zwrócono uwagę na rodzinne występowanie choroby trzewnej, przede wszystkim u bliźniąt monozygotycznych (współwystępowanie choroby w tej grupie wynosi 75-100%), ale także, choć w mniejszym stopniu, u rodzeństwa lub rodziców i dzieci. Wraz z rozwojem genetyki, na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych, odkryto obecność genów predysponujących do celiakii w układzie zgodności tkankowej: HLA-DQ2 i HLA-DQ8²⁴. Występują u 99% osób z celiakią, ale szacuje się, że są obecne również u 25-30% zdrowej populacji.

W latach sześćdziesiątych przyjrano się również współwystępowaniu opryszczkowego zapalenia skóry (łac. *Dermatitis herpetiformis*), czyli choroby Duhringa, z chorobą trzewną. W 1965 r. Shuster i Marks opisali korelację pomiędzy tą chorobą skóry a zmianami w śluzówce jelita cienkiego typowymi dla celiakii²⁵. Udowodnili także, że zmiany skórne w przebiegu choroby Duhringa ustępują po wprowadzeniu diety bezglutenowej²⁶.

Swoją rolę w badaniach nad chorobą trzewną odegrał również Polak, Tadeusz Chorzelski, który w 1983 r. jako pierwszy opisał przeciwciała przeciwendomyszalne, będące markerem immunologicznym celiakii. Tym samym udowodnił autoimmunologiczny charakter choroby²⁷. Metoda oznaczania przeciwciał przeciw endomyszum do dziś funkcjonuje jako jeden z testów serologicznych stosowanych w diagnostyce celiakii.

W 1997 r. odkryto kolejny autoantygen celiakii – transglutaminazę tkankową²⁸. Do dziś służy on jako marker diagnostyczny choroby. Oznaczany jest metodą ELISA, która jest w obecnych czasach łatwo dostępna.

Obecnie w wielu ośrodkach na świecie prowadzi się badania nad kolejnymi nowymi narzędziami pomocnymi w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu celiakii. Również też świadomość społeczeństwa na temat tej choroby. Leczenie pozostaje wciąż takie samo – dieta bezglutenowa. Nie ma możliwości leczenia farmakologicznego. Jeszcze kilkanaście lat temu całkowita eliminacja glutenu z diety była trudna – ze względu na wysoko przetworzoną żywność na rynku, utrudniona była identyfikacja glutenu w poszczególnych produktach. Obecnie coraz częściej informacja o zawartości glutenu pojawia się na opakowaniach produktów żywnościowych. Na rynku pojawia się coraz więcej firm oferujących szeroką gamę produktów bezglutenowych, nad których składem pracują sztaby technologów żywności. Coraz większa powszechność celiakii na świecie skłania naukowców nad kolejnymi badaniami nad tą chorobą. Niewątpliwie pozostaje jeszcze wiele do odkrycia.

²⁴ A. Dąbrowski, dz. cyt.

²⁵ S. Shuster, J. Marks, *Dermatogenic enteropathy*, "Lancet" 1965, 1, s. 1367-1368.

²⁶ S. Shuster, A. J. Watson, J. Marks, *Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis*, "Lancet" 1968, 1, s. 1101-1106.

²⁷ T. P. Chorzelski, J. Sulej et al., *IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease*, "Ann. NY Acad. Sci." 1983, 420, s. 325-334.

²⁸ W. Dieterich, T. Ehnis et al., *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease*, "Rev. Med. Childh." 2003, 131, s. 31-36.

Piśmiennictwo:

1. Chorzelski T.P., Sulej J. et al., *IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease*, "Ann. N.Y. Acad. Sci." 1983, 420, s. 325-334.
2. Dąbrowski A., Wielka Interna. Wyd. I. T. 8: *Gastroenterologia, cz. II*, Warszawa 2011, s. 216-231.
3. Dicke W.K., *Coeliakie: een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie*. [Celiac disease: a study of the adverse effect of some cereals in the sufferer from celiac disease; PhD thesis]. Utrecht, the Netherlands: University of Utrecht 1950.
4. Dicke W.K., Weijers H.A., van de Kamer J.H., *Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease*, "Acta Paediatr." 1953, 42, s. 34-42.
5. Dieterich W., Ehnis T., et al., *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease*, "Rev. Med. Childh." 2003, 131, s. 31-36.
6. Dowd B., Walker-Smith J., Gee S., *Areataeus, and the coeliac affection*, "BMJ" 1974, 2, s. 45-47.
7. French J.M., Hawkins C.F., Smith N., *The effect of wheat- gluten free diet in adult idiopathic steatorrhea- a study of 22 cases*, "Quart. J. Med." 1957, 26, s. 481-499.
8. Gee Samuel J., *On the coeliac affection*, St Bartholomew's Hospital Report 1888, 24, s. 17-20.
9. Govind K., Makharia. *Current and emerging therapy for celiac disease*, "Front. Med." 2014, 1, s. 6.
10. Haas S.V., *The value of the banana in the treatment of coeliac disease*, "Am. J. Dis. Child." 24 (4), s. 421-437.
11. Losowsky M.S., *A history of coeliac disease*, "Dig. Dis." 2008, 26, s. 112-120.
12. MacDonald W.C., Dobbins W.O. 3rd, Rubin C.E., *Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine*, "N. Eng. J. Med." 1965 Mar, 272, s. 448-456.
13. Paulley J.W., *Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea*, "BMJ" 1954, 2, s. 1318-1321.
14. Paveley W.F., *From Areataeus to Crosby: a history of coeliac disease*, "BMJ" 1988, 297, s. 1646-1649.
15. Royer M., Croxatto O. et al., *Biopsia duodenal por aspiración bajo control radioscópico [Duodenal aspiration biopsy under fluoroscopy]*, "Prensa Med. Argent." 1955, 42, s. 2515-2519.
16. Schuppan D., Dennis M.D., Kelly C.P., *Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and nutritional management*, "Nutr. Clin. Care" 2005 Apr-Jun; 8(2), s. 54-55.
17. Shuster S., Marks J., *Dermatogenic enteropathy*, "Lancet" 1965, 1, s. 1367-1368.
18. Shuster S., Watson A.J., Marks J., *Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis*, "Lancet" 1968, 1, s. 1101-1106.
19. Van de Kamer J.H., Weijers H.A., Dicke W.K., *Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease*, "Acta Paediatr." 1953, 42, s. 223-231.