

REFRAKTER COELIAKIA

**Dr. Birtalan Krisztián¹, Dr. Csikós Dóra¹, Dr. Izer János¹, Dr. Takács Eszter¹, Dr. Kelemen Dóra²,
Dr. Timár Botond³, Dr. Taller András¹**

¹ Budapesti Uzsoki utcai Kórház, II-es Belgyógyászati Osztály

² Budapesti Uzsoki utcai Kórház, Patológia

³ Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A 33 éves nő két olyan betegség miatt járt rendszeresen szakambulanciára, amelyek fogyáshoz is vezethetnek, de mindkét betegsége megfelelően kezeltnek látszott. A szerzők a kivizsgálás buktatóira és a tünetek újraértékelésének fontosságára hívják fel a figyelmet, de egyben bemutatják a refrakter coeliakia diagnosztikájának nehézségeit is.*

Kulcsszavak: *malabsorptio, coeliakia, refrakter coeliakia*

Birtalan K, Csikós D, Izer J, Takács E, Kelemen D, Timár B, Taller A: REFRACTORY CELIAC DISEASE

SUMMARY: *The 33-year-old woman regularly visited specialist clinics for two diseases that can also lead to weight loss, but both diseases seemed to be adequately treated. The authors highlight the pitfalls of the diagnostic work-up and the importance of re-evaluating symptoms as well as the difficulties of diagnosing refractory celiac disease.*

Keywords: *malabsorption, celiac disease, refractory celiac disease*

Magy Belorv Arch 2025; 78: 158–162.

Levelező szerző: Dr. Birtalan Krisztián
Budapesti Uzsoki utcai Kórház, II-es Belgyógyászati Osztály
1145 Budapest, Uzsoki utca 29–41.
e-mail: birtalan.krisztian@uzsoki.hu

DOI: 10.59063/mba.2025.78.3.4

A 33 éves nőbeteg 12 éve fennálló szorongás és depresszió miatt rendszeres pszichiátriai gondozás alatt áll, többször szorult kórházi felvételre is. Négy éve vashiányos vérszegénység, hasmenés és fogyás háttérében szerológiával, duodenumbiopsziával (Marsh 3b) és genetikával (HLA-DQ2.5 /transz/mutáció) lisztérzékenységet vélelmeztek. Gluténmentes diétával állapota rendeződött. Három éven át tünet- és panaszmentes volt, majd 2023 novemberében hasmenés miatt fordult orvoshoz; immunhyperthyreosist találtak, thiamazolkezelést kezdtek. Egy hónap múlva a nem szűnő hasmenés, a társuló hasi fájdalom és fogyás (BMI 16,4) miatt kórházba került. Hyperamylasaemiát és CT-vel Balthasar-D stádiumú pancreatitisre utaló eltérést találtak, biztos kiváltó ok nélkül. Pancreatitis iránydiagnózissal kezelését megkezdték, a hasi panaszok javultak, a labor- és a CT-eltérések normalizálódtak. Clostridioides difficile antigén és toxin pozitivitást igazoltak, de a hasmenés sem vancomycinre, sem metronidazolra, sem rifaximinre, sem tigecyclinre nem

javult. A coeliakia szerológia és IgG4 szérumszint is meghatározásra került negatív eredménnyel. Kolonoszkópiát végeztek, makroszkóposan ép viszonyokat találtak, szövettan nem történt. Sulphasalazinkezelést indítottak és hazabocsátották.

Esetismertetés

Egy hónappal később, 2024. január végén további állapotromlás, súlyosbodó hasmenés és fogyás miatt utalták osztályunkra. Fizikális vizsgálattal cachexiát (BMI 12,8) és sápadt, anaemiára utaló kültakarót észleltünk. A laboratóriumi és vérkémiai vizsgálatok normocytaer anaemiát (Hgb: 105 g/l, MCV: 98 fl), emelkedett transzamináz- és cholestasis enzimszinteket (GOT: 80 U/l, GPT: 122 U/l, ALP: 183 U/l, GGT: 122 U/l), nephrotikus mértékű proteinuriát (TPCR: 309,6 mg/mmol) és hypoproteinemiát (albumin: 36 g/l, össz fehérje: 56 g/l) igazoltak. A székletből sem vírus (adeno-, rota-, calici), sem baktérium (*Clostridioides difficile*, *Yersinia spp.*,

Vibrio spp., *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*) nem tenyésztett ki. A kétirányú mellkasröntgenen és hasi ultrahangvizsgálattal kórjelző eltérést nem találtunk. Gasztroszkópia során makroszkóposan ép viszonyokat és hypomotilitást találtunk, a duodenum biopsziában totális boholyatrophia (Marsh 3c) igazolódott jelentős fokú intraepithelialis lymphocytosissal (IEL). Kolonoszkópia során makroszkóposan ép viszonyokat találtunk, mikroszkópos colitis gyanúval sorozatbiopszia történt negatív eredménnyel. MR enterográfián a bélrendszerben kóros nem igazolódott. A vizsgálat mesenterialisan néhány, nem patológiás méretű, reaktív nyirokcsomót mutatott ki. A biológus végzettségű beteg a lisztmentes diétát szigorúan tartotta.

A kórismét kereső vizsgálatokkal fertőző betegség (Giardia, EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV, Whipple-kór, hemokultúra, vizelet- és széklettenyésztés), daganatos betegség (neuroendokrin tumor /kromogranin-A, szérum VIP/, lymphoma /tápcsatorna szövettan, képalkotók, laboratóriumi vizsgálatok/), szisztémás immunbetegség (ANA, ds-DNS, ANCA, SMA, AMA-M2) és autoimmun enteropathia (enterocita ellenes antitest) kizárható volt. A coeliakia szerológia ismételten negatív lett. A vesebiopszia IgA nephropathiát igazolt.

Kórisme

Refrakter coeliakia 1. típus. A duodenumban a boholyatrophia mellett emelkedett intraepithelialis lymphocyta- (IEL) szám volt észlelhető, szabályos fenotípusú T-sejtekkel (CD3+, CD8+, CD5+), amely igazolta a refrakter coeliakia (RCeD) fennállását (1. ábra). A mintán elvégzett molekuláris vizsgálat poliklonális T-sejt receptor génátrendeződésre (TCR) jellemző mintázatot mutatott, ami a T-sejtek reaktív jellegét igazolta.

Budesonidterápiát indítottunk, amelyre a hasmenés 6 hét alatt fokozatosan megszűnt; a testsúly gyarapodásnak indult, 12 hét múlva a BMI 12,8-ról 19,2-re emelkedett; és megszűnt a proteinuria is. Fél év múlva a kontroll gasztroszkópia során a bolyhok szerkezete javulást mutatott, az intraepithelialis lymphocyták eltűntek.

Megbeszélés

A coeliakia a magyar népesség kb. 1%-át érinti, bármely életkorban megjelenhet. A betegség genetikájából a HLA-DQ2 és HLA-DQ8 mutációja emelhető ki, de egyéb HLA locusok vagy nem HLA alapú genetikai eltérések is ismertek.^{1, 2} A leggyakoribb heterozigóta eltérés a nagy kockázatot jelentő HLA-DQ2.5 (esetünkben is ez a genetikai eltérés volt igazolható). A gluténre kialakult immunválasz elsorvasztja a vékonybél bolyhait, de jól tartott gluténmentes diétára a szövettani eltérések rendeződnek. Refrakter coeliakiában (RCeD) a boholyatrophia fenntartó intraepithelialis lymphocyták a diéta ellenére is aktívak maradnak, az immunszuppresszív terápia azonban hatásos kezelés lehet.³

A RCeD ritka, a coeliakiások 1-2%-át jelenti.¹ Elsődleges a RCeD, ha a diéta ellenére tartósan megmaradnak a panaszok, és másodlagos – mint esetünkben –, ha a diétára panaszmentessé vált beteg panaszai visszatérnek. A RCeD 50 éves kor felett gyakoribb.¹ Az IEL fenotípusa alapján két csoport különíthető el.⁴ Az 1-es típus esetén az IEL-k glutén nélkül is aktívak maradnak, de kóros immunfenotípussal vagy klonális TCR génátrendeződéssel nem rendelkeznek. A 2-es típusban az IEL-k kóros fenotípust és/vagy monoklonális TCR génátrendeződét mutatnak. A RCeD 2-es típus akár praelymphomának is tekinthető annyira nagy az EATL (EATL = enteropathia asszociált T-sejtes lymphoma) transzformáció kockázata.

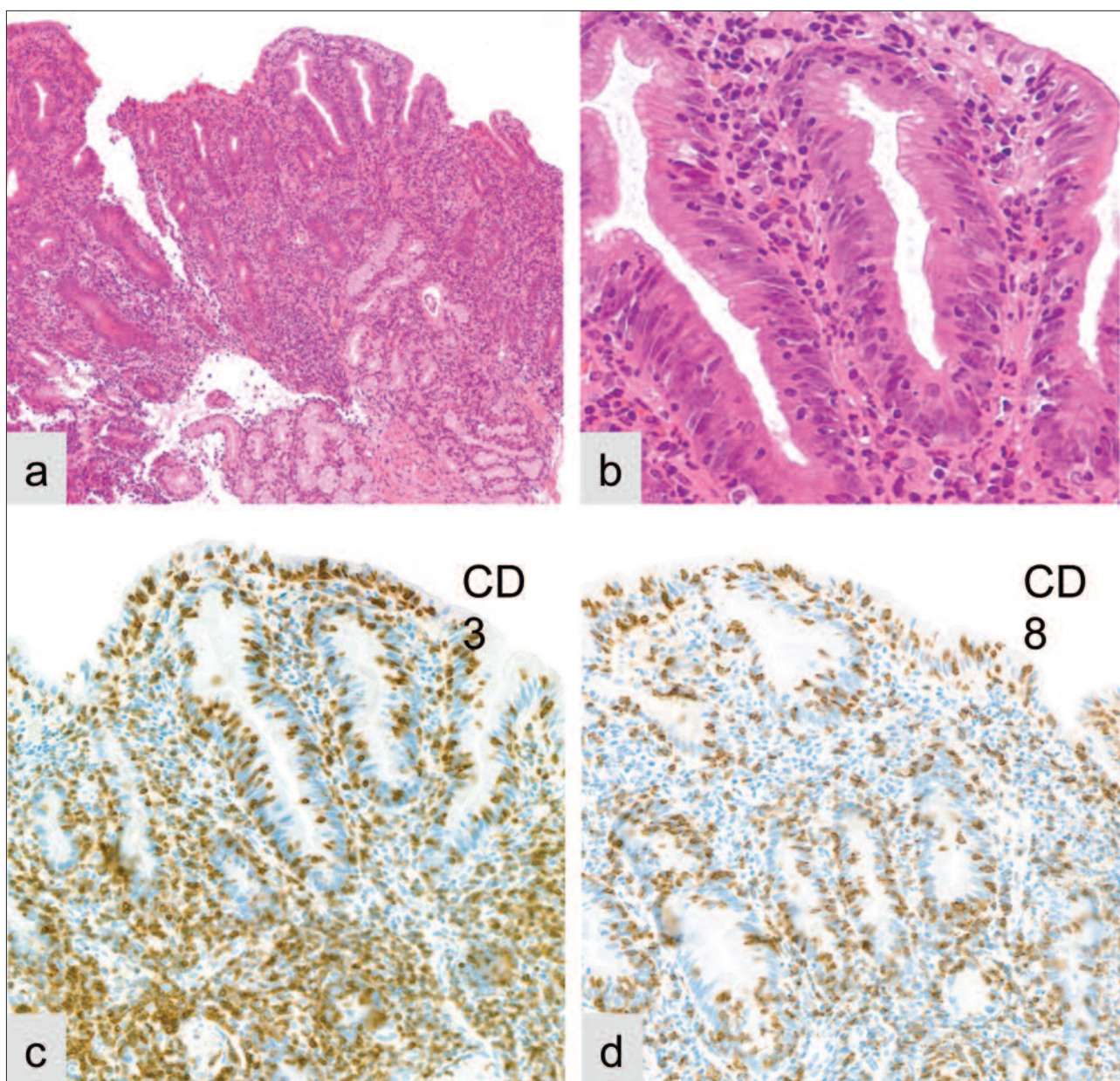
A pontosan betartott diéta ellenére fennálló panaszok esetén mérlegelni kell egyéb boholyatrophia, malabsorptiót, malassimilatiót okozó betegségek lehetőségét.⁴⁻⁹ A RCeD-hez hasonló tünettel, panasszal járnak az immunmediált enteropathiák, de boholyatrophia ezen túl egyéb fertőző, hematológiai, onkológiai és allergiás betegségek is okozhatnak (1. táblázat).

A coeliakiának lehetnek atípusos és bélrendszeren kívüli tünetei, társulhat számos egyéb betegséggel és vannak betegségek, amelyek a lisztérzékenységhoz hasonló tünetekkel járnak. Esetünkben az osztályos felvételt megelőzően véleményezett pancreatitis megítélése igényelt megfontolást. A hasnyálmirigy endokrin és exokrin funkciója is károsodhat. Utóbbi heveny hasnyálmirigy-gyulladás, exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség vagy idült tünetmentes pancreas hyperenzymaemia (chronic asymptomatic pancreatitis hyperenzymaemia, CAPH) képében jelentkezhet.¹⁰ Carroccio szerint a lisztérzékenyek 25%-ánál igazolható CAPH.¹¹ Exokrin hasnyálmirigy-elégtelenséget csak diétát nem tartóknál írtak le. Coeliakiában az akut pancreatitis kockázata megháromszorozódik, leggyakrabban a dohányzó fiatal nőket érinti. A kóreredet tisztázatlan, a malnutritiónak, a fokozott bélpermeabilitásnak, a mikrocirkuláció és a perisztaltika zavarának és az idült gyulladásos folyamatnak a szerepét vetik fel. Egyes szerzők szerint a coeliakiás betegben a (nem típusos) felső hasi fájdalomhoz társuló hyperamylasaemiát nem akut pancreatitis okozza, hanem a megváltozott bélpermeabilitás miatt fokozott amilázabszorpció.

A coeliakia leggyakoribb bőrmanifesztációja a dermatitis herpetiformis (Duhring-betegség), amely viszkető, szimmetrikusan elhelyezkedő, hólyagos-vörhetyes elváltozások formájában jelenik meg leginkább a könyökön, térdén, fartáján és fejbőrön. A háttérben IgA-depozíció mutatható ki a dermalis papillák csúcsain.

Az IgA-nephropathia egyike a gyakori vesebetegségeknek, amely coeliakiában háromszor gyakoribb, mint a nem lisztérzékeny betegek körében.¹² Több mint 200 IgA-nephropathiában szenvedő betegben a coeliakia prevalenciát 3,6%-nak találták.

A coeliakia kezelése a szigorú gluténmentes diétából áll. Immunszuppresszív terápia gluténmentes diétával.



1. ábra. Duodenum biopszia: Az átnézeti képen (a) komplett boholyatrophia (Marsh 3c) látható (H&E festés, 150X nagyítás), jelentősen emelkedett intraepithelialis lymphocytákkal (b) (H&E festés, 400X nagyítás). Az intraepithelialis lymphocyták érett morfológiájú CD3 pozitív T-sejtek (c), jelentős részüket CD8 pozitív (d) (300X)

tára nem gyógyuló RCeD esetén válik szükségessé. Az első vonalbeli gyógyszer a budesonid kapszula, amelynek alkalmazását nyitott kapszula formájában javasolják.¹³ Másodvonalbeli kezelési lehetőség az azathioprin/mercaptopurin, tioguanin alkalmazása.⁴ Terápiarezisztencia és 2-es típusú RCeD esetén felvetik infliximab, autológ őssejt-transzplantáció és interleukin-15 (IL-15) gátlás lehetőségét is.⁸ Betegünk esetében a budesonidterápia elegendőnek bizonyult.⁵

A RCeD elkülönítő kórisméje során számos immunbetegséget, hasmenést okozó, illetve boholyatrophiához vezető és coeliakiához társuló betegséget ki-

kell zárni. Az ismertetett eset arra is rávilágít, hogy számos olyan betegség létezik, amely önmagában is fokozott coeliakiarizikót jelent, ezért ezen betegségek fennállása esetén indokolt lehet lisztérzékenység irányában történő szűrővizsgálat. Esetünkből kiemelhetjük a vashiányos vérszegénységet, a hasmenést, a transzaminázszint növekedést, az autoimmun pajzsmirigybetegeket, az IgA-nephropathiát és a hasnyálmirigy-betegségeket, de szűrni javasolt ezen felül többek között számos neurológiai betegségre utaló tünet, tápcsatorna- és bőrbetegség, triszómia szindrómák, illetve menstruáció- és fertilitászavar esetén is.

1. táblázat. Boholyatropiát okozó betegségek

Betegség		Gyakori HLA-asszociáció	Antitest	Szövetten (vagy egyéb diagnosztikus vizsgálat)	Kezelés
IMID	CeD	DQ2.5 és/vagy DQ8	TGA, EMA	IEL, kripta hyperplasia, boholyatropia	gluténmentes étrend
	RCeD 1-es típus	DQ2.5 és/vagy DQ8	nincs	mint CeD-ben; normális IEL immun-fenotípus (CD3 ⁺ , CD8 ⁺)	gluténmentes étrend, budenosid, thiopurin
	RCeD 2-es típus	DQ2.5 homo-zigóta	nincs	mint CeD-ben, de kóros lymphocita fenotípussal (CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD ⁺), TCR átrendeződés	gluténmentes étrend, budenosid, összejt transz-plantáció
	AIE	DQ2.5 hetero-zigóta	AEA	aktív krónikus enteritis vagy coeliakiaszerű, vagy GVHD-szerű vagy vegyes szövettani kép	budenosid, prednisolon, thiopurin
	Crohn-betegség		ASCA	granuloma, transzmurális gyulladás	szteroid, thiopurin, biológiai kezelés stb.
	CVID	–	–	plazmasejthiány	budenosid, immunglobulin pótlása
	GVHD	–	–	epithelsejt apoptózis	szteroid, anti-TNF, kalcineurin-gátlók
Gyógyszer okozta (részben IMID mechanizmus)	olmesartan (és egyéb ACEI)	DQ2 vagy DQ8	AEA	Paneth-, kehelysejt és intra-epithelialis lymphocytaszám csökken vagy eltűnik, apoptózis, felszaporodott subepithelialis kollagén	gyógyszer elhagyása, budenosid
	ICI	–	–	neutrophil villitis, IEL, cryptatályog, apoptózis	szteroid
	NSAID	–	–	lamina propriában neutrophil és plazmasejtes és enyhe IEL infiltráció, erózió, fekély	gyógyszer elhagyása
	MMF	–	–	apoptózis, lamina propria oedema, kriptatágulat	gyógyszer elhagyása
Infiltratív	kollagén sprue	–	–	vaskos (>20 µm) subepithelialis kollagén	gluténmentes étrend, helyileg kortikoszteroid, immunszuppresszív kezelés
	amyloidosis	–	–	Kongó-vörös festés (subcutan hasfali zsírszövet vizsgálata)	AL: myeloma mutliplex kezelése, proteosomagátló. AA: alapbetegség kezelése. TTR: tafamidis, inotersen, patisiran
	eosinophil enteritis	–	–	submucosában sok eosinophil sejt	eliminációs diéta, budenosid, kortikoszteroid, thiopurin
Fertőző	Whipple-kór	–	–	PAS-festés, intracellularis kórokozó, PCR	antibiotikum (ceftriaxon, trimethoprim/sulfamethoxazole)
	AIDS-enteropathia	–	–	alacsony CD4 szám	antiretroviralis kezelés
	giardiasis	–	–	széklet Giardia antigén	metronidazol, tinidazol
	SIBO	–	–	H ₂ -kilégzési teszt	antibiotikum, rifaximin
	virális enteritis	–	–	tünet és panasz alapján	szupportív kezelés
	tbc	–	–	Ziehl-Neelsen-festés, tenyésztés	antituberkulotikumok
	<i>Helicobacter pylori</i> -fertőzés	–	–	biopszia, ureakilégzési teszt	antibiotikumok és PPI
	trópusi sprue	–	–	folsav és B ₁₂ -hiány	tetracyclin, folsav

1. táblázat. Boholyatrophíát okozó betegségek (folytatás)

Betegség		Gyakori HLA-asszociáció	Antitest	Szövetten (vagy egyéb diagnosztikus vizsgálat)	Kezelés
Hemato-onkológiai betegség	indolens T-sejtes lymphoproliferatív betegség	–	–	nagy számban CD4 ⁺ vagy CD8 ⁺ T-sejtek	budenosid, kemoterápia
	Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBC)	–	–	immunfestés	kemoterápia
	EATL (enteropathia asszociált T-sejtes lymphoma)	–	–	immunfestés	kemoterápia
	Waldenström-betegség	–	–	immunfenotipizálás	kemoterápia
Étkezés	ételallergia	–	–	IgE, bőrteszt	eliminációs diéta
	malnutritio	–	–	hiánytünetek	táplálásterápia
Vérkeringési ok	vékonybél ischaemia	–	–	CTA	fájdalomcsillapítás, keringéstámogatás, antikoagulán kezelés, antibiotikum, műtét
Röntgensugárzás	radiációs enteritis	–	–	endoszkópos eltérések (halvány és sérülékeny mucosa, teleangiectasia)	táplálásterápia, hasfogó, műtét

Rövidítések: ACEI = angiotensin II jelfogó gátló, AEA = anti-enterocita antitest, AIE = autoimmun enteropathia, ANA = antinukleáris antitest, ASCA = anti-Saccharomyces cerevisiae antitest, CTA = komputertomográfia-angiográfia, CVID = common variable immunodeficiency syndrome, EMA = antiendomysium antitest, GVHD = graft versus host disease, HLA = humán leukocita antigén, ICI = immzellenőrzőpont-gátló, IEL = intraepithelialis lymphocytosis, IMID = immun mediated inflammatory disease, MMF = mikofenolát-mofetil, PPI = protonpumpa-gátló, TGA = tissue (szöveti) transzglutamináz antitest, TNF = tumornekrózis faktor, TTR = transthyretin amyloidosis

Irodalom

1. **Al-Toma A, Volta U, Auricchio R és mtsai:** European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J 2019; **7**: 583-613. doi: 10.1177/ 2050640619844125.
2. **Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C:** The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. J Autoimmun. 2015; **64**: 26-41. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.003.
3. **Machado MV:** Refractory celiac disease: What the gastroenterologist should know. Int J Mol Sci 2024; **25(19)**: 10383. doi: 10.3390/ijms25191038.
4. **Green PHR, Paski S, Ko CW:** AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review. Gastroenterology 2022; **163**: 1461-1469. doi: 10.1053/j.gastro.2022.07.086.
5. **Malamut G, Cellier C:** Refractory Celiac Disease. Gastroenterol Clin North Am 2019; **48**: 137-144. doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.010.
6. **Hujoel IA, Murray JA:** Refractory Celiac Disease. Curr Gastroenterol Rep 2020; **22**: 18. doi: 10.1007/s11894-020-0756-8.
7. **van Wanrooij RLJ, Bontkes HJ, Neefjes-Borst EA:** Immune-mediated enteropathies: From bench to bedside. J Autoimmun 2021; **118**: 102609. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102609.
8. **Owen DR, Owen DA:** Celiac disease and other causes of duodenitis. Arch Pathol Lab Med 2018; **142**: 35-43. doi: 10.5858/arpa.2016-0608-RA.
9. **Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, Alberto Rubio-Tapia A és mtsai:** Not all that flattens villi is celiac disease: a review of enteropathies. Mayo Clin Proc 2018; **93**: 509-517. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.025.
10. **Conti Bellocchi MC, Crinò SF, De Marchi G és mtsai:** A clinical and pathophysiological overview of intestinal and systemic diseases associated with pancreatic disorders: causality or casualty? Biomedicine 2023; **11**: 1393. doi: 10.3390/biomedicine11051393.
11. **Carroccio A, Di Prima L, Scalici C és mtsai:** Unexplained elevated serum pancreatic enzymes: a reason to suspect celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; **4**: 455-9. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.027.
12. **Welander A, Sundelin B, Forde M és mtsai:** Increased risk of IgA nephropathy among individuals with celiac disease. J Clin Gastroenterol 2013; **47**: 678-83. doi: 10.1097/MCG.0b013e318284792e.
13. **Mukewar SS, Sharma A, Alberto Rubio-Tapia A és mtsai:** Open-capsule budesonide for refractory celiac disease. Am J Gastroenterol 2017; **112**: 959-967. doi: 10.1038/ajg.2017.71.