

Streszczenie pracy doktorskiej

Beata Maciążek- Chyra

Występowanie celiakii u pacjentów z wybranymi układowymi chorobami tkanki łącznej oraz spondyloartropatiami zapalnymi

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland

Wstęp: Celiakia należy do kręgu chorób autoimmunologicznych. Występuje z częstością średnią 1% ogółu populacji. Obecnie jest coraz częściej rozpoznawana u dorosłych. Podobieństwo pozajelitowych manifestacji celiakii i objawów chorób reumatycznych powoduje, że ich pojawienie się u osób z chorobą reumatyczną, nie nasuwa podejrzania współistnienia choroby trzewnej. Wyniki dotychczasowo opublikowanych prac skłaniają do zastanowienia nad zagadnieniem: czy częstość występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej (UchTŁ) w tym reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i spondyloartropatie zapalne (SpZ) przewyższa częstość w populacji ogólnej? Badania przesiewowe w kierunku celiakii nie są zalecane. Wskazane jest aktywne poszukiwanie objawów celiakii i na tej podstawie kwalifikowanie chorych do badań diagnostycznych. Nie zostały jeszcze precyzyjnie określone kryteria kliniczne wyznaczające chorych, u których należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku celiakii.

Cel: Celem pracy była ocena częstości występowania celiakii u chorych na wybrane UCHTŁ i SpZ oraz zwiększenie wykrywalności celiakii w tej grupie chorych poprzez aktywne poszukiwanie objawów. Ponadto ocena częstości występowania objawów mogących sugerować celiakię u chorych na wybrane UCHTŁ i SpZ. Podjęto się próby ustalenie czynników ryzyka występowania celiakii w badanej grupie chorych. Dodatkowo ocena częstości współwystępowania kilku chorób autoimmunologicznych.

Materialy i metody

Badaniem objęto 285 dorosłych osób, w tym 214 chorych na wybrane UCHTŁ i SpZ pacjentów Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych USK we Wrocławiu w latach 2019-2021 i 71 zdrowych ochotników. Grupa badana została podzielona na 3 podgrupy: RZS (n=61), UChTŁ (n=81, inne niż RZS, takie jak toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa i pierwotny zespół suchości) i SpZ (n=72). Wyodrębniono grupę chorych z wcześniej ustalonym rozpoznaniem celiakii. W grupie badanej, na podstawie zgłaszanych

objawów kwalifikowano chorych do diagnostyki w kierunku celiakii. Badanie TG IgA wykonywano u chorych niestosujących diety bezglutenowej i bez niedoboru IgA. Badanie TG IgG przeprowadzano u chorych z niedoborem IgA, niestosujących diety bezglutenowej. Chorym z dodatnim wynikiem TG zalecano wykonanie biopsji jelita cienkiego. Celiakię rozpoznawano na podstawie wyniku histopatologicznego Marsh II lub III. Postać potencjalną celiakii rozpoznawano u chorych z dodatnim wynikiem TG IgA i obecnym HLA DQ 2.5/DQ2.2/DQ8, którzy nie mieli przeprowadzonej biopsji lub z jej negatywnym wynikiem. Porównano częstość występowania objawów celiakii w grupach badanej i kontrolnej. Metodą regresji wieloczynnikowej analizowano zgłaszane objawy w celu ustalenia predyktorów wystąpienia celiakii. Porównano częstość współwystępowania chorób autoimmunologicznych w grupie badanej i kontrolnej. Za istotną statystycznie uznano wartość $p < 0,05$.

Wyniki

W grupie badanej występowało 1,8% (4/214) chorych na celiakię rozpoznaną przed rozpoczęciem badania. Na podstawie zgłaszanych objawów i przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano 1 przypadek celiakii (dodatni wynik TG IgA i dodatni wynik biopsji - Marsh III) oraz 2 przypadki postaci potencjalnej celiakii (dodatni wynik TG IgA i obecny HLA DQ 2.5). Biorąc pod uwagę w grupie badanej, wyłącznie przypadki celiakii potwierdzone histopatologicznie, $n = 5$ (2,3%) przeprowadzony test chi-kwadrat dobroci dopasowania nie wykazał istotnej różnicy, w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną a populacją ogólną, choć była to różnica na poziomie tendencji statystycznej ($p = 0,056$). Uwzględniając wszystkie rozpoznane postacie celiakii (3,3%; 7/214) przeprowadzony test chi-kwadrat dobroci dopasowania wykazał istotność różnicy ($p = 0,001$) w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną a populacją ogólną (1%). Częstość występowania celiakii różniła się istotnie od częstości występowania celiakii w populacji ogólnej (1%) wśród chorych na RZS (4,9%; 3/61; $p = 0,002$) oraz uwzględniając postać potencjalną wśród chorych w podgrupie UChTŁ (4,9%; 4/81; $p < 0,001$). Nie wykazano różnicy w częstości występowania wśród chorych na SpZ (0/72, $p = 0,394$). Analizą regresji wieloczynnikowej wykazano, że zmęczenie o VAS ≥ 50 mm było predyktorem wystąpienia celiakii (OR 17,61; 95% CI: 2,61–348,09; $p = 0,011$). Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie objawów jelitowych celiakii w grupie badanej niż w kontrolnej. Zaobserwowano istotnie częstsze współwystępowanie chorób autoimmunologicznych w podgrupie RZS i UChTŁ w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$).

Wnioski

1. W badaniu wykazano statystycznie częstsze występowanie celiakii (uwzględniając postać potencjalną choroby) wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w populacji ogólnej (3,3% vs 1%).
2. Biorąc pod uwagę w grupie badanej, wyłącznie przypadki celiakii potwierdzone histopatologicznie $n=5$ nie wykazano istotnej różnicy ($p = 0,056$) w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną (2,3%) a populacją ogólną (1%), choć była to różnica na poziomie tendencji statystycznej ($p = 0,056$).
3. Zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii stwierdzono wśród chorych na RZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%).
4. Wykazano zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii (uwzględniając postać potencjalną) w podgrupie UChTŁ chorych na TRU, TU i PZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%).
5. Nie wykazano zwiększonej częstości występowania celiakii w podgrupie chorych na SpZ w stosunku do populacji ogólnej (1%).
6. Diagnostyka celiakii oparta na analizie zgłaszanych objawów i czynników ryzyka (aktywnym poszukiwaniu podejrzanych przypadków) zwiększyła w grupie badanej liczbę rozpoznanych przypadków choroby z 4 (1,8%) do 7 (3,3%) uwzględniając postać potencjalną choroby.
7. Występowanie objawów zaliczanych do jelitowej manifestacji celiakii, takich jak biegunka, bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia było istotnie częstsze wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w grupie kontrolnej.
8. Odczuwanie przez chorych na układowe choroby tkanki łącznej przewlekłego zmęczenia o nasileniu wg VAS co najmniej 50 mm wydaje się być predyktorem współistnienia celiakii. Wykazano metodą regresji wieloczynnikowej, że szanse wystąpienia celiakii w przypadku obecności nasilonego zmęczenia o VAS ≥ 50 mm były 17,61 razy większe niż w przypadku braku zmęczenia.
9. Częstość współwystępowania dwóch i trzech chorób autoimmunologicznych była istotnie większa w grupie chorych na układowe choroby tkanki łącznej (podgrupy RZS i UChTŁ łącznie) niż w grupie kontrolnej. To potwierdza tezę, że chorzy na choroby autoimmunologiczne częściej chorują z powodu kolejnego schorzenia z tego kręgu.

10. Wyniki wskazują na celowość zachowania czujności w kierunku współistnienia celiakii, której objawy mogą być maskowane wśród chorych na zapalne choroby reumatyczne, a szczególnie na RZS, TRU, TU i PZS i potrzebę dalszych badań wielośrodkowych.

Abstract

Beata Maciążek- Chyra

The occurrence of celiac disease in patients with selected systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthropathies

Background:

Celiac disease belongs to the group of autoimmune diseases. It occurs with an average frequency of 1% of the general population. It is now increasingly diagnosed in adults. The similarity of extraintestinal manifestations of celiac disease and symptoms of rheumatic diseases means that their appearance in people with rheumatic disease does not raise the suspicion of coexistence of celiac disease. The results of the studies published so far give rise to the question of whether the prevalence of celiac disease among patients with systemic connective tissue diseases (SCTD) and spondyloarthropathies (SPA) exceeds the frequency in the general population? Screening for celiac disease is not recommended. It is advisable to actively search for celiac disease symptoms and, on this basis, qualify patients for diagnostic tests. Clinical criteria determining patients who should be diagnosed with celiac disease have not yet been precisely defined.

Aim:

1. Evaluation of the incidence of celiac disease in patients with selected systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthropathies.
2. Assessment of the frequency of symptoms suggestive of celiac disease in patients with selected systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthropathies.
3. Increasing the detection of celiac disease.
4. Determining risk factors for celiac disease.
5. Assessment of the frequency of coexistence of several autoimmune diseases

Materials and methods:

285 people participated in the study, including 214 patients with SCTD and SPA (study group) and 71 sex- and age-matched healthy controls, (control group). The study group was divided into 3 subgroups: RA (n=61), SCTD (n=81) and SPA (n=72). A group of patients with a previously established diagnosis of celiac disease was selected. In the study group, patients were qualified for diagnosis of celiac disease on the basis of reported symptoms. The TG IgA test was performed in patients not following a gluten-free diet and without IgA

deficiency. The TG IgG test was performed in patients with IgA deficiency not following a gluten-free diet. Patients with a positive TG result were recommended to perform a biopsy of the small intestine. Celiac disease was diagnosed based on histopathological results (Marsh II or III score). Potential celiac disease was diagnosed in patients with a positive TG IgA result and the presence of HLA DQ 2.5/DQ2.2/DQ8, who had not undergone a biopsy or with a negative result. The incidence of celiac disease symptoms in the study and control groups was compared. Reported symptoms were analyzed using multivariate regression to determine predictors of celiac disease. The frequency of coexistence of autoimmune diseases in the study and control groups was compared.

Results:

In the study group, there were 1.8% (4/214) patients with celiac disease diagnosed before the start of the study. Based on the reported symptoms and performed diagnostics, 1 case of celiac disease was diagnosed (positive TG IgA result and positive biopsy result - Marsh III) and 2 cases of potential celiac disease (positive TG IgA result and current HLA DQ 2.5). Taking into account in the study group, only cases of celiac disease confirmed histopathologically $n=5$, no significant difference ($p = 0.056$) in the incidence of celiac disease was found between the study group (2.3%) and the general population (1%), only significance at the level of statistical trend. Taking into account all diagnosed forms of celiac disease (3.3%; 7/214), the chi-square test of goodness of fit showed the significance of the difference ($p = 0.001$) in the incidence of celiac disease between the study group and the general population (1%). The incidence of celiac disease differed significantly from the incidence of celiac disease in the general population (1%) among patients with RA (4.9%; 3/61; $p = 0.002$) and among patients in the subgroup of SCTD included cases of potential celiac disease (4.9%; 4/81; $p < 0.001$). There was no difference in incidence among patients with SP (0/72, $p = 0.394$). Multivariate regression analysis showed that fatigue with a VAS ≥ 50 mm was a predictor of celiac disease (OR 17.61; 95% CI: 2.61–348.09; $p = 0.011$). Significantly more frequent occurrence of celiac disease intestinal symptoms was observed in the study group than in the control group. Significantly more frequent coexistence of autoimmune diseases was observed in the subgroup of RA and TB compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusions:

The study showed a statistically higher incidence of celiac disease (taking into account the potential form of the disease) among patients with systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthropathies than in the general population (3.3% vs. 1%). Taking

into account in the study group, only cases of celiac disease confirmed histopathologically $n=5$, no significant difference ($p = 0.056$) in the incidence of celiac disease was found between the study group (2.3%) and the general population (1%), only significance at the level of statistical trend. A statistically significantly increased incidence of celiac disease was found among patients with RA (4.9%) compared to the general population (1%). A statistically significant increase in the incidence of celiac disease (taking into account the potential form) was found in the subgroup of SCTD (4.9%) compared to the general population (1%). There was no increased incidence of celiac disease in the subgroup of SPA patients compared to the general population (1%). Diagnosis of celiac disease based on the analysis of reported symptoms and risk factors (active search for suspected cases) increased the number of diagnosed cases in the study group from 4 (1.8%) to 7 (3.3%), taking into account the potential form of the disease. The occurrence of symptoms included in the intestinal manifestation of celiac disease, such as diarrhoea, abdominal pain, bloating, constipation, was significantly more frequent among patients with systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthropathies than in the control group. The feeling of chronic fatigue in patients with systemic connective tissue diseases with a VAS severity of at least 50 mm seems to be a predictor of the coexistence of celiac disease. Multivariate regression showed that the odds ratio of developing celiac disease in the presence of severe fatigue with a VAS ≥ 50 mm were 17.61 times greater than in the absence of fatigue. The frequency of coexistence of two and three autoimmune diseases was significantly higher in the group of patients with systemic connective tissue diseases (RA and SCTD subgroups combined) than in the control group. This confirms the thesis that patients with autoimmune diseases are more likely to suffer from another disease from this circle. The results indicate the desirability of being vigilant towards the coexistence of celiac disease, the symptoms of which may be masked, among patients with inflammatory rheumatic diseases, especially RA, SLE, TU and PZS and the need for further multicenter studies.