

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Krono liga ir derinyje su celiakija. Atvejo aprašymas

Crohn's Disease in Conjunction with Coeliac Disease. A Case Report

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Augustė Varkalaitė** VI kursas, 1 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos
instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos, chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Dr.doc. Goda Sadauskaitė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

pro. habil. dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-03-19

Studento elektroninio pašto adresas - auguste.varkalaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Krono ligos ir celiakijos klinikinis atvejis, tai nėra reta ligų kombinacija. Šios ligos turi bendrą genetinę predispoziciją ir dalį bendrų aplinkos rizikos faktorių. Svarbus Krono ir celiakijos ligų patogenezės suvokimas, tokiu būdu galima gerinti ligų gydymo ir priežiūros metodikas.

RAKTAŽODŽIAI

Krono liga, celiakija, uždegiminės žarnų ligos, komplikacijos

SUMMARY

Crohn's disease and celiac disease clinical case, which is not a rare combination. These diseases have a common genetic predisposition and a part of common environmental risk factors. It is important to understand the pathogenic mechanism of Crohn's disease and celiac disease, in order to improve outcomes.

KEY WORDS

Crohn's disease, celiac disease, inflammatory bowel disease, complications

ĮVADAS

Uždegiminės žarnyno ligos ir celiakija yra multifaktorinės ligos, kurių etiologija nėra iki galo žinoma. Jų išsivystymui įtakos turi sudėtinga sąveika tarp genetinių ir aplinkos faktorių. Galiausiai išsireguliuoja įgimtas ir įgytas imunitetas, aktyvuojasi uždegimo kaskados ir tai veda prie chroniško žarnų uždegimo bei ligos pasireiškimo(1). Krono liga ir celiakija yra pasikartojantis reiškinys tarp šeimų, tai rodytų esamą bendrą genetinę riziką . Sutampantys genai, siejami su šiomis ligomis, buvo atrasti atskirai – *IL18RAP* (angl.: Interleukin 18 Receptor Accessory Protein) ir *PTPN2* (angl.:Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2). Taikant viso genomo analizę atrasti dar du genai, siejami su padidinta rizika sirgti abejomis ligomis – *TAGAP* (T Cell Activation RhoGTPase Activating Protein) ir *PUS10* (Pseudouridine Synthase 10) (2). Pasitelkus šiuolaikines technologijas patvirtinta sąsaja tarp uždegiminių žarnos ligų ir celiakijos, kurią pirmą kartą aprašė Salem ir Truelove 1965 m. Jie pastebėjo 14 pacientų su dvylikapirštės žarnos epitelio gaurelių atrofija iš 60-ties pacientų sergančių opiniu kolitu (3).

Šiais laikais Krono ligos paplitimas Europoje priklauso nuo regiono ir yra matomas geografinis gradientas tarp vakarų/rytų bei pietų/šiaurės. Vakarų Europoje bendras Krono ligos paplitimas 136,6 atvejai/100000 gyventojų, rytų Europoje šiek tiek mažesnis paplitimas 104,5 atvejai/100000 gyventojų (4). Higienos instituto duomenimis Lietuvoje 2020m. Krono ligos paplitimas buvo 33 atvejai/100000 gyventojų (iš viso 914 atvejų), šie duomenys gauti

suskaičiavus esamus diagnozuotus atvejus, o ne atlikus epidemiologinį tyrimą. Taigi yra tikimybė, kad paplitimo skaičius nėra tikslus ir per mažai diagnozuojama atvejų kiekvienais metais.

Celiakijos paplitimas Europoje, tiriant biopsijos mėginius, yra nustatytas 0,8% paplitimas populiacijoje (5). Tačiau skirtingose Europos šalyse paplitimas, nustatytas tiriant serumo mėginius, stipriai skiriasi: Suomijoje fiksuojamas 1,5-2% paplitimas, Lenkijoje, Vokietijoje bei Estijoje 0,2 – 0,8 % paplitimas(6). Lietuvoje tokių duomenų neturime, tačiau Higienos instituto duomenimis 2020 metais asmenų sergančių celiakija buvo 354, tai atitiktų 0,013% populiacijos. Susidaro didelis skirtumas tarp diagnozuotų pacientų ir kiek teoriškai turėtų būti diagnozuotų pacientų pagal populiacinius duomenis Europoje.

Imuninių reakcijų medijuojamos ligos dažniau pažeidžia moteriškos lyties individus, skaičiuojant visas autoimunines ligas 8 iš 10 pacientų yra moterys (7). Toks lyčių pasiskirstymas stebimas ir uždegiminių žarnų ligų epidemiologijoje, ypač Krono ligos atveju. Moterys patiria 40% didesnę riziką susirgti Krono liga 25-29 m ir ypač vyresnės nei 35 metų, nei to paties amžiaus vyrai. Paauglės (10-14 metų) susiduria su 20% mažesne rizika susirgti Krono liga, nei to paties amžiaus paaugliai. Tokie lyčių skirtumai yra svarbūs klinikinėje praktikoje ir gali lemti diagnostikos pavėlavimą, ypač kalbant apie paaugles, todėl labai svarbu atsižvelgti į esamą kliniką ir atsargiai vertinti ligos paplitimą tam tikrose amžiaus grupėse. Pavėluota diagnostika yra siejama su padidėjusiu uždegiminių žarnos ligų komplikacijų dažniu bei padidėjusiu operacinio gydymo poreikiu (8). Panašus pasiskirstymas tarp lyčių pastebimas ir celiakijos atveju, moterys serga dažniau nei vyrai. Populiacinės studijos Švedijoje ir Italijoje nurodo lyčių santykį 2:1 (M:V), Š. Amerikoje irgi gaunami tokie rezultatai. Padidėjusi santykinė rizika sirgti celiakija moterims išlieka ir tiriant dar nediagnozuotų individų kraujo serumą – SR 1,3 (95% PI, 1.05–1.61; P =0.02; I²=32%)(9).

Įvertinus šiuos faktorius – Krono ligos ir celiakijos genetinį sąryšį, didėjantį paplitimą visuomenėje ir padidėjusią riziką šioms ligoms dažiau išsivystyti moterims, pristatomas klinikinis atvejis. Šių abiejų ligų kombinacijos ir ligų eigos per 33-jus metus.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė, moteris, 53-jų metų, serga Krono liga, celiakija, reaktyviniu artritu, bei turi situs inversus viscerum. Krono ligos nustatymo metu (1989 m.) pacientė buvo 20-ties metų, celiakija nustatyta 2003 metais, pacientei esant 34 metų. Krono liga diagnozuota po operacijos 1989 m – paraproktito gydymo, po metų atsikartojo šis susirgimas. Nuo 1990 metų iki 2006 metų pacientė skundėsi viduriavimu, kartais su gleivėmis, maždaug po 8-12 kartų per

dieną. 2006 metais diagnozuotas reaktyvinis artritas. Po šios diagnozės nustatymo ištiko Krono ligos paūmėjimo epizodas, pasireiškęs karščiavimu iki 40°C, pilvo skausmu aplink bambą bei dar padažnėjusiu viduriavimu. Šio epizodo gydymui ir diagnostikai atsiųsta į VUL SK Konsultacijų polikliniką.

Atlikti diagnostiniai tyrimai : 2006.03.28 retrogradinis storosios žarnos kontrastinis tyrimas – užpildyta storoji žarna nuo rectum iki cecum kontrastine medžiaga be kliūčių, matoma situs inversus, colon sigmoideum prasiplėtusi, visos žarnos ilgyje stebima kaustacija, dvigubas kontrastavimas ir gleivinės apžiūrėjimas neatlikti dėl pacientės jaučiamo skausmo. 2006.04.25 – koprograma – raumeninių skaidulų daug, nesuvirškinto maisto daug, leukocitų 1-2 regėjimo lauke (r.l.), eritrocitų 1-2 r.l., žarnų epitelio 0-1 r.l. 2006.08.24 – atlikta videoezofagogastroduodenoskopija (VEGDS), paimtos biopsijos iš 12-ka pirštės žarnos celiakijos ištyrimui ir kolonoskopija Krono ligos ištyrimui, paimtos biopsijos iš storosios žarnos. Biopsijos rezultatai : Storosios žarnos gleivinės paviršius yra nelygus, papiliarizuotas. Liaukų architektūra difuziškai netaisyklinga, sutrumpėję kriptos, sumažėjęs liaukų kiekis, vidutinio gausumo lėtinė uždegiminė/eozinofilinė difuzinė infiltracija lamina propria. Difuzinė bazalinė plazmacitozė. Liaukų ir paviršiniame epitelyje yra vietomis sumažėję taurinių ląstelių. Yra Paneto ląstelių metaplazija. Šie pakitimai būdingi esant uždegiminei žarnyno ligai (UŽL) ir celiakijai, tačiau žinant anamnezę UŽL atmesti negalima. Dvylikapirštės žarnos bioptatuose gaurelių ir kriptų santykis yra pakitęs: hiperplazavusios kriptos, gaureliai atrofiški. Pagausėję intraepitelinii limfocitų >40 šimtui epitelio. Morfologiniai pokyčiai būdingi atrofinei stadijai, pagal Marsh II. Lamina propria - gausi lėtinė uždegiminė infiltracija. Vaizdas būdingas celiakijai.

Diagnozavus Krono ligą ir celiakiją, paskirtas gydymas : tab. Mesalazini 500 mg po 2x2/d; tab. Prednizoloni 5mg po 4 tab./10d, po to 1 tab kas 5d.; Kreon 10 000 VV po x 3/d; tab. Diclofenaci 100 mg x3, dieta be gliuteno. Pacientė toliau gydoma ambulatoriškai.

2006.10.10 – kūno masė padidėjo 3 kg, pacientė skundžiasi tebesitęsiančiu viduriavimu 3-4k/d, be patologinių priemaišų, savijauta geresnė. Tęsiamas tas pats gydymas. 2006.11.09 – pacientė tuština 3-4 k/d, ryte jaučia skausmus dešiniojoje klubinėje srityje, nekarščiuoja. Palpuojant skausminga dešinioji klubinė sritis. Gydymas : tęsiamas mesalazinas, nutraukiamas prednizolonas, pridedamas tab. Alverini/Simeticoni 60 mg/300mg 0,5 h prieš valgį; tab. Omeprazoli 40 mg x 1 k./ ryte 0,5h prieš valgį.

2007.01.18 – kūno masė 53,4 kg, pacientė skundžiasi pilvo skausmais, viduriuoja 6k/d, su gleivėmis, buvo nesilaikoma dietos be gliuteno. Čiuopiant pilvas jautrus visame plote, ypač kairioje klubinėje srityje, apatinėje pilvo dalyje. Atlikta ezofagogastroduodenoskopija, 12-ka

pirštės žarnos biopsija. Biopsinėje medžiagoje matoma : hiperplazavusios kriptos, gaureliai atrofiški, santykis pakitęs, pagausėję intraepitelinų limfocitų iki 30 šimtui epiteliocitų, lamina propria gausi lėtinė limfocitinė infiltracija. Morfologiniai pokyčiai būdingi celiakijos atrofinei stadijai, pagal Marsh II. Gydytas tęsiamas, dieta be gliutimo atnaujinama.

2007.02.08 – pacientė skundžiasi viduriavimu 3-4 k/d, su gleivių priemaiša, kūno masė 51 kg, palpuojant pilvas skausmingas, ypač abejuose klubinėse srityse. Koreguojamas gydymas, prie pagrindinio pridedama Prednisoni 5mg 2 tab x 2/d. 2007.03.20 – pacientės kūno masė padidėjo 54 kg, tuština 3k/d, pilvo skausmas sumažėjęs. Atliktas gliadino IgA kiekio tyrimas siekiant nustatyti agliuteninės dietos režimo laikymąsi, rastas nedaug padidėjęs jo kiekis - 1,309 OT, norma 1,27 OT. Gydytas : tab. Mesalazini 500 mg po 2 tab. x 2 k/d , Prednisoni 15 mg/d, po 5mg mažinti kas 10d.; tab. Kreon 10000 VV x 2 k/d.

2007.05.10– pacientės kūno masė 56 kg, tuština 2-3k/d, be patologinių priemaišų, vargina tenezmai, pasituštinus skausmas išnyksta. Atliktas koprologinis tyrimas, rasta Entamoeba coli cistos. Gydytas : Mesalazini 500 mg po 2 tab. x 2 k/d, Kreon 10000 VV x3, Metronidazoli 500 mg x3 k/d, 10 d. 2007-09-06 – pacientė tuština 4-5 k/d, vandeningai, su kraujo priemaišomis, kūno masė nepakito, pakartotas koprologinis tyrimas, Entamoeba coli sėkmingai eradikuota. Gydytas : tęsiamas Mesalazini 500 mg po 2 tab. x 2 k/d.

2007-10-04 – pacientė tuština 2-3 k/d, be patologinių priemaišų, skundžiasi deginančiu skausmu krūtinkaulio projekcijoje, atlikta VEGDS dėl refluksezofagito ir celiakijos stebėjimo, tyrimo metu matoma : slankiojanti hiatinė išvarža, refluksezofagitas (A klasės), tulžies refluksas, celiakija (stebima išlyginta, nupoliruota dvylikapirštės žarnos gleivinė). Gydytas - Mesalazini 500 mg po 2 tab. x 3k/d, Omeprazoli 40 mg x 1k/d.

Pacientės simptomai nekito ir liga nepaūmėjo laikotarpyje nuo 2007m pabaigos iki 2011m., buvo prižiūrima ambulatoriškai. 2011-08-24 pacientė kreipėsi į reumatologą dėl 5 metų skaudančių sąnarių, skausmas trunka tiek pat kaip ir diagnozuota Krono liga. Objektyviai nustatoma : skausmingi plaštakų sąnariai, I piršto lenkimas. Diagnozė : reaktyvinė enterogeninė artropatija, stuburo osteochondrozė. Gydytas : pagrindinės ligos, esant dideliame skausme – tab. Meloksikami 7,5mg x1/d, reabilitacinės procedūros.

2012-01-10 – pacientės skundai : tuštinimasis 3k/d, be patologinių priemaišų, svoris nekinta. Atlikus C-reaktyvinio baltymo tyrimą – padidėjęs 15,3 g/l ir bendrame kraujo tyrime (BKT) padidėjęs leukocitų kiekis, monocitų sąskaita. Gydytas : Mesalazini 500 mg x 2 tab. 2k/d, tab. Ciprofloksacini 500 mg x 2 k/d (7d.). 2012-07-04 profilaktiškai atlikta VEGDS, stebima I laipsnio hiatinė skrandžio išvarža, situs viscerum inversum. Tęsiamas gydymas Mesalazini 500 mg x2 tab./2d, bei pridedamas tab. Omeprazoli 40 mg x 1k./d.

2012-10-18 – pacientė skundžiasi pablogėjusia būkle, tuštinasi 6k/d, su gleivių priemaišomis. Tęšiamas ligą modifikuojantis gydymas. Paskirta reumatologo konsultacija. Pacientė skundžiasi sąnarių skausmu, objektyviai stebima: patinęs I kairės plaštakos pirštas, skausmingi sakroileiniai sąnariai, kelių ir klubų sąnariai neskausmingi. Diagnozė: enterogeninė artropatija. Diagnozės patikslinimui ir gydymo korekcijai hospitalizuojama į reumatologijos skyrių.

2013-09-13 – pacientė skundžiasi viduriavimu 3k/d, objektyviai nustatomas - I laipsnio mitybos nepakankamumas. Tęšiamas ligą modifikuojantis gydymas : Mesalazini 500 mg x 2 tab., 2 k/d.

Toliau pacientė stebima ambulatoriškai, bendros būklės pablogėjimų nebuvo iki 2015 metų. 2015-09-21 – pacientė skundžiasi sąnarių skausmais, objektyviai stebima : pilvas neskausmingas, nepapūstas, kepenys nepadidėję. Atliktas tyrimas nustatyti antikūnų prieš audinių transglutaminazę IgA kiekį (tTGlgA) -76 U/ml - teigiamas rezultatas.

Atliekama VEGDS su biopsija celiakijos eigai patikslinti : normali stemplės, skrandžio ir 12-ka pirštės žarnos gleivinė, nestebima reflukso, paimta biopsija iš duodenum. Biopstatuose matoma - gleivinėje išreikšta intraepitelinė limfocitozė su židinine gaurelių atrofija - B1 laipsnio pažeidimas pagal Corazza ir Villanacci klasifikaciją. Po plonosios žarnos biopsijos nustatomas malabsorbcijos sindromas, gydymas tęšiamas, padidinama dozė Mesalazini 500 mg x 2 tab. 3k/d. Toliau prižiūrima ambulatoriškai.

2016-07-22 – atliekama kolonoskopija su biopsija Krono ligos stebėjimui. Rezultatai : visose žarnos dalyse spindis laisvas, gleivinė kiek noduliariška, kraujagyslinis piešinys paveltas, tačiau aktyvaus uždegimo nestebima (eritemos, erozijų/opų nėra). Biopsija : reaktivūs pokyčiai plonosios ir storosios žarnų gleivinėje, suderinama su Krono ligos remisija.

Pacientės būklė laikotarpyje nuo 2016m. iki 2018m. neturėjo neigiamos dinamikos, pacientė lankėsi pas gastroenterologą ambulatoriškai.

2018-03-02 – pacientės savijauta vidutinė, naujų skundų neturi. Tęšiamas gydymas tab. Mesalazini 0,5g 2 tab x 3 d.

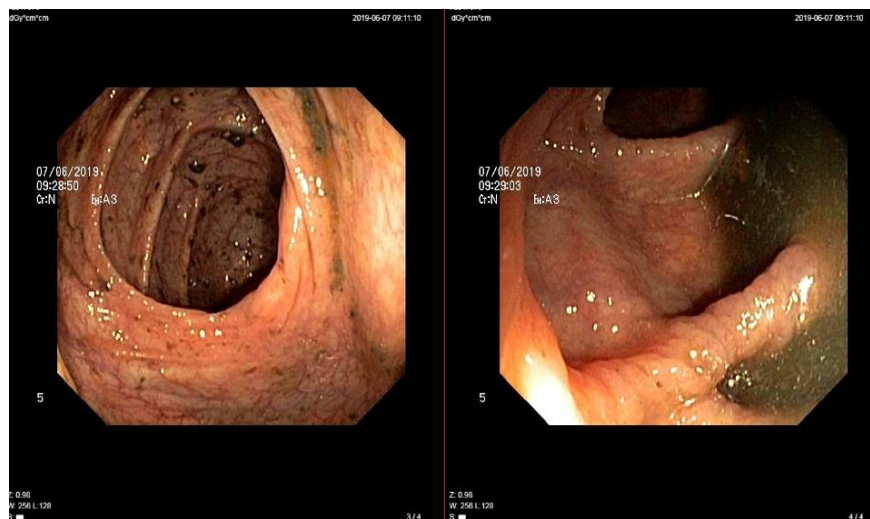
Reumatologo konsultacija – pacientė skundžiasi alkūnių, riešų, plaštakų sąnarių skausmu, rytiniu sukaustymu apie 30 min. kelių, pėdų, pirštų, sąnarių skausmais. Šie skausmai sustiprėjo nuo 2017m. Objektyviai stebima : periferinio artrito nėra, skausmingi riešai, sternokostalinės jungtys, kryžmeninių klubų sąnarių palpacija, riboti stuburo juomeninės dalies judesiai, skausmingi metatarsofalanginiai sąnariai abipus. Paskirti tyrimai antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą (anti-CCP) – neigiamas (<2). Plaštakų ir kryžmeninių klubų

šarnarių rentgenograma, išvados: galimas sakroileitas dešinėje derinti su klinika. Abiejų riešų STT (scaphoideus, trapezius, trapezoideus), CMC (karpometakarpinis), DIF (distaliniuose interfalanginiuose) šarnariuose artroziniai pakitimai. Gydytas tęsiamas tab. Mesalazini 500 mg 2 tab. x 3k/d., nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo pagal reikalą, pvz., tab. Meloxicami 15 mg x 1 k./d. Rekomenduojama reabilitologo konsultacija dėl nemedikamentinio gydymo galimybių.



Pav. 1 Kryžmeninių klubų šarnarių ir plaštakų rentgenograma, 2018-03-02

2019-06-07 - pacientė atvyko tolimesniam stebėjimui, jos būklė vidutiniška, paskirta VEGDS Krono ligos stebėjimui. Apžiūrėta tiesioji žarna, riestinė, nusileidžiančioji, skersinė, kylančioji ir akloji gaubtinės žarnos dalys, ileum terminale. Žarnynas tyrimui paruoštas patenkinamai, spindyje yra nedaug skysto turinio. Visose žarnų dalyse spindis laisvas, gleivinė ileum terminale nepakitusi, visose storžarnos dalyse nepakitusi - lygi, žvilganti, su gerai matomu pogleivio kraujagyslių piešiniu, vietomis nežymiai paburkusi. Patologinių darinių nestebėta. Išvados: Krono liga, remisija.



Pav. 2 Kolonoskopija 2019-06-07

2019-09-20 - pacientė atvyko tolimesniam stebėjimui, objektyviai : būklė vidutiniška, paskirti tyrimai BKT,CRB, kalprotektinas. Kalprotektinas 138,6 mg/g – teigiamas, rezultatas intervale nuo 100 iki 250 mg/g, indikuoja pacientę esant remisijoje/žemo aktyvumo ligos periode (10).

2020m. taikytas nuotolinis konsultavimas dėl pandemijos ir esant galimybei konsultavimas gyvai : pacientės būklė patenkinama, naujų skundų neišsakė, klinikiniai tyrimai būklei sekti atlikti pagal gyvenamąją vietą. Tęsiamas pagrindinės ligos gydymas tab. Mesalazini 500 mg x 2 tab., 3 k/d. 2021-02-02 – gyvos konsultacijos metu pacientė naujų skundų neišsako, savijauta vidutinė, atlikti kraujo tyrimai be neigiamos dinamikos. Tęsiamas gydymas mesalazinu.

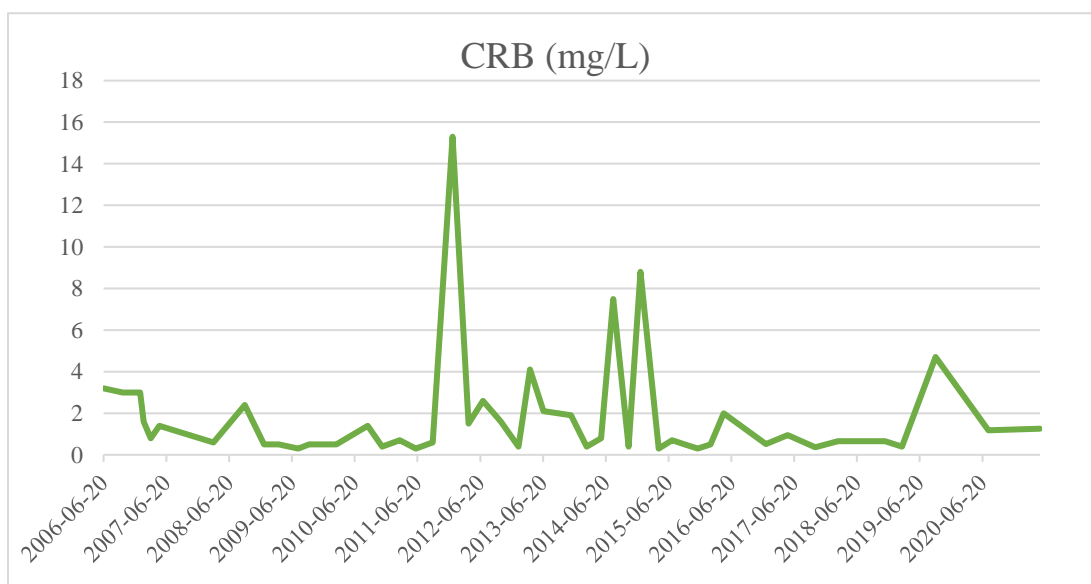
Pacientės stebėjimo metu nuo 2006m. iki 2021m. buvo stebima banguojanti Krono ligos eiga, tačiau nepasiektas ligos toks ligos suaktyvėjimas, kuris reikalautų keisti ligą modifikuojantį gydymą į kitą vaistą, pavyzdžiui biologinę terapiją ar būtų reikalingas operacinis gydymas. Krono ligos diagnozavimo metu storojoje žarnoje stebėta morfologija būdinga aktyviai ligai, paskutinės biopsijos metu 2016 m. nustatyta morfologija suderinama su remisija. Taigi yra pasiekta remisija kliniškai, endoskopiškai ir morfologiškai. Tačiau pacientė visiškai neišvengė Krono ligos komplikacijų, jai diagnozuota reaktyvinė enterogeninė artropatija, jos sąnarių būklė yra prastėjanti ir pacientė nevartoja NVNU dėl galimo Krono ligos išprovokavimo, skrandžio gleivinės būklės pabloginimo. Išlieka pagrindinė artrito valdymo strategija - geras Krono ligos valdymas mesalazinu. Celiakijos diagnozavimo metu 2006m. pradinė morfolginė plonosios žarnos gleivinės būklė buvo vertinama Marsh II, 2007 metais taip pat, o 2015 m. nustatyta B1 laipsnio pažeidimas pagal

Corazza ir Villanacci klasifikaciją, kuris atitinka Marsh 3a. Taigi plonosios žarnos gleivinės būklė šiek tiek pablogėjo.

Toliau pateikiama viso stebėjimo laikotarpio hemoglobino ir CRB kitimo grafikai. Šiame laikotarpyje HgB kiekis išliko normos ribose, vidurkis 132,3 g/L, mediana 133 g/L, išskyrus vieną sumažėjimo iki 119 g/L epizodą 2013 metais. Pacientei nestebėta lėtinėms ligoms būdingos anemijos.

Lentelė nr. 1. HgB koncentracija

CRB kiekis išliko normos didžiąją daugumą laiko, išskyrus vieną epizodą 2012m, kai derinant su klinika ir kitais tyrimais nustatyta bakterinė infekcija, taikytas antibakterinis gydymas. Kitais dviem atvejais (2014m. ir 2015m.) numanomas ligos paūmėjimas ir pagrindinio gydymo fone susinormalizavo. Nors ir CRB nėra ligai specifiskas rodiklis tačiau žinant diagnozę tinkamas nustatyti uždegiminę būklę. Laikoma, kad CRB koncentracija <10mg/L rodo esančią uždegiminės žarnų ligos remisiją (11).



Lentelė nr. 2. CRB koncentracija

Prieš pacientei pradėjus lankytis VUL SK Konsultacijų poliklinikoje, keletą metų pacientę vargino viduriavimas apie 8-12k/d.. Dalis priežasčių gali būti nesamas medikamentinis gydymas, kita dalis – nepakankama edukacija apie begliuteninę dietą. Nustačius celiakijos diagnozę, gyvenimo su liga pradžioje, tuo laikotarpiu Lietuvos rinkoje buvo sunkiai pasiekiami specialūs įvairių maisto produktų pakaitalai be gliuteno, taigi pacientė tiesiog nevartojo jokių maisto produktų turinčių gliuteno. Pritaikius dietą be gliuteno ir tinkamą Krono ligos gydymą pacientės viduriavimas sumažėjo nuo 8-12k/d iki 2-3 k/d.

LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūroje aprašomi atvejai kuomet celiakija ir uždegiminės žarnos ligos pasireiškia vienu metu. Šios ligos turi bendrus simptomus : dažnas viduriavimas, pilvo skausmas, pūtimas, lėtinė anemija, kūno svorio kritimas arba sunkus svorio priaugimas. Krono ligai gali pažeisti bet kurią virškinamojo trakto dalį. Uždegimo pažeisti plotai pasireiškia su tarpais, bet linę skverbtis per žarnos sienelę, tai sąlygoja žarnų striktūras ir fistulių formavimąsi (12). Celiakija yra imuninių reakcijų medijuojama būklė, kuri gali išsivystyti į visišką plonosios žarnos gleivinės sunaikinimą dėl uždegiminės reakcijos sąlygotos žmogaus suvalgomo gliuteno, aplinkos faktorių bei esant genetiškai predisponuotam pacientui (13).

Krono ligos ir celiakijos rizika

Tyrimuose išskiriama rizika susirgti celiakija turint Krono ligą ir atvirkščiai. 2019 metais atlikta meta – analizė ištyrė, kad pacientų sergančių UŽL ir kurie serga celiakija paplitimas yra 1110/ 100,000 (95% PI, 1010-1210/100,000) palyginus su paplitimu bendrojoje populiacijoje 620/100,000 (95% PI, 610-630/100,000). Matomas dvigubas padidėjimas celiakijos paplitimo tarpe UŽL sergančiųjų. Pacientų su celiakija ir sergančių UŽL paplitimas buvo 2130/100,000 (95% PI, 1590-2670/100,000), bendrojoje populiacijoje, kuri atitinka tiriamųjų demografinį profilį randamas UŽL paplitimas 260/100,000 (95% PI, 250/100,000-270/100,000). Celiakijos atveju randamas UŽL paplitimas dar didesnis negu atvirkštiniu variantu. Rizika sirgti celiakija ir Krono liga buvo nustatyta, šansų santykis :10.38, 95% PI, 4.53-23.80. (1) Sergantiesiems celiakija iškyla didesnė rizika sirgti uždegiminėmis žarnų ligomis, atvirkštinis ryšys irgi yra matomas, tik ne toks ryškus.

Pacientai sergantys Krono liga ir celiakija patiria didesnę riziką taip pat gauti pirminio sklerozuojančio cholangito (PSC) diagnozę, dažniau patirti hospitalizacijas ir Krono ligos paūmėjimams gydyti dažniau prireikia didelių dozių kortikosteroidų. Retrospektyvinė atvejų kontrolės studija, atlikta 2018 m. šiaurės Amerikos tretinio lygio centre, parodė, kad pacientai

turintys Krono ligą ir celiakiją po 0 laiko susidūrė su rizika susirgti PSC (HR 9.751 95% CI: 0.9, 107.6; p=0.06), palyginus su Krono liga sergančiais. Jautrumo analizėje, kuri atmetė celiakijos pacientus, kurie yra kliniškai diagnozuoti, rizika PSC taip pat buvo didesnė tarp UŽL-celiakija sergančiųjų nei UŽL kontrolinės grupės (HR 4.1; 95% CI 1.1, 15.6; p=0.04).

Tyrimo metu nustatyta, kad nuo 0 laiko iki 5 metų po to hospitalizacijų dažnis buvo didesnis tarp Krono liga ir celiakija sergančiųjų rizikos santykis (HR) 3.3 (95% PI, 1.1, 9.6, p=0.03), lyginant su kontroline grupe - sergančias tik Krono liga. Jokių skirtumų nebuvo rasta operacijų dažnio dėl UŽL (46.9% ir 50.0%; HR, 0.9; 95% PI: 0.5, 1.6; p=0.8) tarp pacientų su UŽL ir celiakija bei kontroline grupe. Šie duomenys taip pat atspindėjo Krono ligos-celiakijos grupėje palyginus su kontrole, nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp operacinio gydymo poreikių. Didelių dozių kortikosteroidų poreikis gydant UŽL –celiakijos derinio paūmėjimo epizodą buvo mažesnis nei gydant paūmėjimo epizodą sergantiesiems tik UŽL (15.4% prieš 40.5%; HR, 0.3; 95% PI: 0.1, 0.9; p=0.025). Tokis ligos eigos pobūdis nebuvo stebėtas tiriant Krono ligos ir celiakijos pacientus ir palyginus su Krono ligos pacientais (14).

Krono ligos ir celiakijos rizikos faktoriai

Krono ligos rizikos faktoriai yra įvairūs : aplinka, paciento persirgtos infekcijos, mikrobiota, genetinė predispozicija. Šie faktoriai sąlygoja patogenezinio mechanizmo pradžią – imuninių reakcijų išsiregulavimą ir sutrikusią žarnyno barjerinę funkciją. Kai kurie celiakijos rizikos faktoriai yra sutampantys, tai yra - ankstyva žarnyno infekcija, genetinė predispozicija (HLA - DQ8 ir HLA – DQ2 haplotipai), kiti išsiskiria - gliuteno vartojimas, aukštesnis socialinis sluoksnis. Aptarsiu abiejų ligų rizikos faktorius , siekiant iliustruoti panašų rizikos profilį.

Krono ligai įtaką darantys aplinkos faktoriai. Rūkymas itin paplitęs Vakarų šalyse ir yra vienintelis modifikuojamas Krono ligos rizikos faktorius, kuris padidina riziką sirgti 2 kartus. Šis efektas ypač pasireiškia moterims ir yra priklausomas nuo amžiaus. Rūkymas taip pat susijęs su ankstesne ligos pradžia, imunosupresijos poreikiu, padidėjusiu chirurginės intervencijos poreikiu bei didesniu pooperacinės ligos atsikartojimo dažniu.

Vartojama dieta ir jos pokyčiai yra aplinkos faktorius, dietos pasikeitimas (vesternizacija) keičia mikrobiotos sudėtį. Disbiozė yra vienas iš Krono ligos požymių. Labiausiai šeiminingo ir žarnų mikrobiotos santykis pasikeitė dėl pasikeitimų maisto sudėtyje - mažiau suvartojama maisto turinčio daug skaidulų ir mažai riebalų ir daugiau apdoroto maisto, kuris turi maisto priedų. Sumažėjęs skaidulų kiekis dietoje ir dažnas mitybos keitimasis nuo daug skaidulų

turinčio maisto prie mažai skaidulų turinčio maisto lemia sumažėjusią žarnyno mikrobiotos įvairovę, tai yra siejama su Krono ligos išsivystymu. Vartojama dieta turi praeinantį efektą mikrobu sudėčiai, todėl dietos pasikeitimas ir pakitusi mikrobiotos sudėtis yra vis dar diskusijų objektas. Viduržemio jūros dieta gali būti siejama su sumažinta rizika patirti vėlyvos pradžios Krono ligą, tokius rezultatus pateikia dvi kohortinės prospektyvinės studijos Švedijoje (15)

Vartojami vaistai, tokie kaip antibiotikai gali padidinti riziką susirgti Krono liga. Ypač aktualu vaikystėje vartoti antibiotikai. Taip pat kontraceptinės tabletės, aspirinas ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo didina Krono ligos susirgimo riziką. Gyvenimas urbanizuotoje aplinkoje, apendektomija ir tonzilektomija taip pat siejami su padidėjusia rizika sirgti Krono liga. Kiti aplinkos faktoriai, kurie susiję su sumažinta Krono ligos rizika, tai yra maitinimas krūtimi, statinų vartojimas, fizinis aktyvumas, lovos dalinimasis, didelė vitamino D koncentracija kraujyje (16).

Siekiant moderuoti Krono ligos susirgimo riziką yra reikalinga mažinti rūkymo paplitimą, atsakingai vartoti antibiotikus, propaguoti maitinimą krūtimi ir reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant išsiaiškinti kokie dietos pokyčiai ar eliminacinė dieta galėtų efektyviausiai padėti kontroliuoti Krono ligą ar išvengti komplikacijų (17). Pasaulyje didėjant urbanizacijos lygiui yra svarbu nustatyti kokie konkrečiai urbanizacijos faktoriai lemia ligos atsiradimą ir siekti jų išvengti arba paruošti besivystančių šalių sveikatos apsaugos sistemas padidėsią Krono ligos atvejų skaičiui ir gydymo poreikiui.

Celiakijos rizikos aplinkos faktoriai yra nustatyti tyrimuose tokie kaip : mažas gimimo svoris, pasirenkama, bet ne skubi cezario pjūvio operacija (šiam rodikliui yra nekonkretūs rezultatai), mikroorganizmų sukeltos infekcijos, kaip antai rota viruso, *Campylobacter* spp. ar reoviruso infekcijos gali iššaukti celiakiją, vakcinacija prieš rota virusą turi apsauginį poveikį. Skrandžio aplinkos aspektai, pavyzdžiui *Helicobacter pylori* kolonizacijos nebuvimas ir protonų pompos inhibitorių vartojimas yra asocijuoti su didesne celiakijos diagnozės rizika, nors ši asociacija gali būti susijusi su socioekonominiais faktoriais ir dažnu lankymusi pas gydytojus, kas lemia platesnę diagnostiką. Nerūkymas ir socioekonominiai faktoriai, pavyzdžiui aukštasis mamos išsilavinimas, buvo susieti su didesne celiakijos rizika, tačiau konkretus mechanizmas dar nežinomas.

Pagrindinis rizikos faktorius yra gliuteno vartojimas. Siekiant sumažinti šią riziką buvo atliekamos studijos kada reikėtų vaikams įvesti gliuteno produktus, kad nepasireikštų celiakija. Atliktas multicentrinis tyrimas Italijoje, 533 kūdikiai buvo atsitiktinai paskirstyti į grupes, kurių vienoje gliutenas įvedamas į mitybą 12 mėnesių amžiaus, o kitai grupei 6

mėnesių amžiaus. Kai vaikams buvo 10 metų, 16,8% tiriamųjų turėjo celiakiją. Nebuvo reikšmingo skirtumo tarp grupių ligos išsivystymo, išskyrus nedidelį ligos pradžios laiko skirtumą 12 mėnesių grupėje. Kitame multicentriname randomizuotame tyrime, 944 kūdikiai buvo randomizuotai priskirti į grupes, kurių vienai buvo duodama maža dozė gliuteno, o kitai placebo nuo 4 mėnesių amžiaus. Tada sekė pilnas gliuteno įvedimas 6 mėnesių amžiaus. Celiakijos paplitimas suėjus tiriamiesiems 5-keriems metams buvo 12,1%, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Šie rezultatai paskatino atsisakyti nuomonės, paremtos stebėsenos studijomis, kad gliuteno įvedimo laikas į mitybą kaip nors daro įtaką celiakijos išsivystymo rizikai.(18)

Genetiniai faktoriai yra daug labiau ištyrinėti nei aplinkos faktoriai, kurie lemia Krono ligos pasireiškimą. Šeiminis paveldėjimas yra stebimas, konkordacija tarp monozygotinių dvynių Krono ligos atveju siekia 50%. Po esminio atradimo 2001 m. apie kodavimo variacijas NOD2 (angl. nucleotide binding oligomerization domain containing 2) receptoriaus gene, kuris yra selektyviai susijęs su Krono ligos rizika, atlikus viso genomo asociacines studijas daugiau kaip 70 000 individų, rasta daugiau kaip 200 lokusų asocijuotų su Krono ligos rizika. Kaip ir kitų ligų atveju, didžioji dauguma Krono ligos rizikos lokusų pavieniui tik labai nedaug padidina santykinę riziką, tipiškas šansų santykis yra 1,1 -1,2. Šie variantai daugiausiai randami reguliuojančiuose genomo regionuose (19).

Daugelis mažos rizikos Krono ligos lokusų yra sutampantys su plačiu spektru kitų imuniteto medijuojamų ligų – ankilozuojančiu spondilitu, psoriaze, opinium kolutu ir pirminiu sklerozuojančiu cholangitu. Svarbu pabrėžti, kad žymi dalis agreguojamos paveldimos rizikos yra paaiškinama variacija keliuose lokusuose, įskaitant NOD2 ir autofagijos geną ATG16L1 (abu specifiški Krono ligai), taip pat IL-23 receptoriaus genas IL23R (kuris padidina riziką Krono ligai ir opiniam kolutui) (19) (20). Kai kurių variantų atradimas leido identifikuoti naujus patogenezės mechanizmus, pavyzdžiui NOD2 c.3019–3020insC ir ATG16L1 p.Thr300Ala implikuoja pažeistą bakterijų atpažinimą ir autofagiją atitinkamai Krono ligos patogenezėje. Viso genomo asociacijos studijos parodė, kad NOD2 genas yra vienas iš svarbiausių genetinių faktorių asocijuotų su rizika sirgti Krono liga pasireiškančia ileum. Žarnų epitelio ląstelės pelėse, kurios neturi NOD2, turėjo sutrikusią bakterijų žudymo funkciją, kuri lėmė sutrikusią sąveiką tarp ileum mikrobiotos ir gleivinės imuniteto (21).

Celiakijos išsivystymui reikalinga ir gliuteno vartojimas ir genetinės predispozicijos. Genetinė predispozicija yra įrodoma tuo faktu, kad vidutinis paplitimas tarp pirmos eilės giminaičių yra gerokai viršijantis populiacinį skaičių, apie 8 % (22). Genetiniai faktoriai identifikuoti iki šios dienos yra haplotipai HLA-DQ2 ir HLA-DQ8 suteikia didžiausią riziką.

Šie variantai prisideda prie 25-40% genetinės rizikos. Pažymima, kad apie 40% Šiaurės Amerikos ir Europos populiacijų yra šių haplotipų nešiotojai, bet didžioji šių žmonių dalis niekuomet nesuserga celiakija. Todėl HLA-DQ2 arba HLA-DQ8 yra reikalingi ligos išsivystymui tačiau vieni nepakankami jos atsiradimui (23). HLA-DQ2 ir HLA-DQ8 yra dimerinės II klasės pagrindinio audinių suderinamumo komplekso molekulės ekspresuojamos ant antigenų pristatančių ląstelių. Jos susidaro iš alfa grandinės ir beta grandinės, kurios yra koduojamos atitinkamai specifinių variantų HLA-DQA1 ir HLA-DQB1 genų. Daugiau nei 90% pacientų yra HLA-DQ2 teigiami, o likę yra nešiotojai HLA-DQ8. Kiti HLA-DQ variantai, kurie yra retai asocijuoti su celiakija, tai HLA-DQ2.2 ir HLA-DQ7.5. Įdomu tai, kad geno HLA-DQ dozė yra susijusi su celiakijos rizika, individai, kurie yra homozigotos HLA-DQ2.5 atžvilgiu, turi didžiausią ligos riziką. Taip pat kiti 42 ne-HLA regionai yra asocijuoti su celiakija. Tačiau šių ne-HLA variantų rizika yra ganėtinai švelni, yra apskaičiuota, kad šie variantai atsakingi už maždaug 15% genetinės celiakijos rizikos. Kartu šie iki šios dienos atrasti genetiniai HLA variantai paaiškina tik 50% viso genetinio celiakijos variabilumo ir papildomi paveldimi faktoriai gali egzistuoti. (24) (23)

Bendri genetiniai rizikos faktoriai Krono ligos ir celiakijos išsivystymui yra atrasti keli, šių genų lokusai yra nustatyti pasitelkus viso genomo asociacijos tyrimą, kurie yra tiek Krono ligai, tiek celiakijai. Šie nustatyti genų lokusai yra PTPN2, IL18RAP, TAGAP ir PUS10. TAGAP lokusas buvo pirmiau identifikuotas kaip celiakijos rizikos lokusas. Šis genas yra ekspresuojamas T-ląstelėse ir atrodo esantis svarbus moduluojanti citoskeleto pasikeitimus. Nėra daug žinoma apie tikslią TAGAP imuninę funkciją, tačiau buvo rasta, jog jis yra ko-reguliuojamas su IL-2 ir tikimasi, kad turi įtakos T-ląstelių aktyvavime. PUS10 – pseudouridino sintazės 10 genas atsakingas už uridino izomerizaciją į pseudouridiną, tai pati dažniausia posttranskripcinė nukleotidų modifikacija randama RNR. Atlikta meta analizė identifikuoja šį lokusą esant bendrą rizikos lokusą tarp Krono ligos, celiakijos ir opinio kolito. IL18RAP genas – interleukino 18 receptoriaus papildomo baltymo genas, jo koduojamas baltymas yra papildomas subvienetas IL-18 receptoriaus. Šis baltymas pagerina IL-18 prisijungimo aktyvumą ir turi funkciją IL-18 signaliniame kelyje, mutacijos šiame gene yra susijusios su Krono liga ir celiakija. PTPN2 – baltymo tirozino fosfatės ne-receptoriaus tipo 2 genas, atsakingas už neigiamą pro-uždegiminių kaskadų reguliavimą. Jo veikimas pastebėtas plačiame imuninių ląstelių spektre ir žarnų epitelio ląstelėse. Veikia T-ląstelių funkciją – veikia kaip anti - uždegimo reguliatorius, jo delecija lemia T-ląstelių aktyvaciją, kuri lemia sisteminės pro ir auto-uždegimines reakcijas. PTPN2 praradimas lemia uždegiminių citokinų išsiskyrimą ir sutrikdo barjerinę epitelio funkciją (2)(25).

Krono ligos ir celiakijos patogenezės mechanizmai

Krono ligos patogenezėje svarbus žarnyno epitelio barjerinės funkcijos praradimas.

Žarnyno epitelis, svarbus vienasluoksnis stulpinis epitelis, kuris gamina gleives ir antibakterinius faktorius, tokius kaip REG3- γ , taip sukuriama buferinė zona tarp spindžio turinio ir žarnos sienelės. Šios buferinės zonos sunaikinimas emulsikliais, kurių gaus vakarietiškoje dietoje arba mutacijomis MUC2 gene gali paskatinti bakterijų translokaciją. Epitelinės ląstelės vykdo autofagiją ir tuo būdu nepageidaujami citoplazmos elementai yra nukreipiami į lizosomas taip užkertant kelią invazinių bakterijų diseminacijai, tačiau Krono ligos metu autofagija yra sutrikusi ir šis procesas neįvyksta normaliai. Taip pat defektai tarp epitelio ląstelių glaudziųjų jungčių yra susiję su Krono liga. Sveikame žarnyne epitelis ir IgA dimerai veikia kartu, kad reguliuotų ir atskirtų liuminalinę mikroflorą nuo gleivinės imuninės sistemos. Žarnų epitelis taip pat turi specialias ląsteles, pavyzdžiui Paneto ląsteles, kurios gamina antimikrobinius peptidus ir M ląsteles, kurios ima mėginius iš žarnos spindžio. M ląstelės yra gaudžiamose kontakte su dendritinėmis ląstelėmis. Kontaktas su antigenais lemia dendritinių ląstelių subrendimą ir antigeno pateikimą T ir B ląstelėms. Dendritinės ląstelės (DL) yra automatiškai indukuojamos į tolerantišką fenotipą gleivinėje, nebent yra pavojaus signalai tokie, kaip bakterinis lipopolisacharidas, indukuoja persijungimą į uždegiminį ar imunizuojantį DL fenotipą. Žarnų DL irgi imprintuoja T ir B limfocitus, kad šie skleistų molekules ($\alpha 4\beta 7$ ir CCR9) pritraukiančias ląsteles į žarnų sienelę. Gastrointestiniame trakte imprintuoti limfocitai patenka į sisteminę kraujotaką. Kai pasiekia žarnų endotelines venules, žarnose imprinuoti $\alpha 4\beta 7$ ekspresuojantys limfocitai susijungia su vietiškai ekspresuotomis MAdCAM molekulėmis ir išeina iš cirkuliacijos, kad patektų į žarnos lamina propria. Lamina propria turi daug T ląstelių šeimų: Th1, Th17 ir Treg. Ramioje būsenoje Treg reguliuoja Th1 ir TH17 aktyvumą ir sustabdo uždegimą, kad neišsiūbuotų. Kai gleivine yra pažeista Krono ligos metu, tai epitelinis barjeras yra pažeistas kaip pirminis ar antrinis įvykis ir liuminalinė mikroflora stimuliuoja prouždegiminį atsaką vykdomą DL ir uždegiminių M ϕ . Reguliacinės Treg galimybės yra pralenktos Th1 ir Th17. Taip pat įgimtos limfoidinės ląstelės prisideda prie citokinų gamybos, taip užvedamas patologinis ratas nenutraukiamo uždegimo. Žarnyno gleivinės pažeidimas taip pat susijęs su disbioze, kuri galbūt palaiko uždegiminę kaskadą.(26)

Žarnų mikrobiotos vaidmuo Krono ligos patogenezėje. Žarnų mikrobinė disbiozė skatina žarnų uždegimą eksperimentiniuose modeliuose. Sumažėjusi Firmicutes ir Bacterioides reprezentacija ir per didelis kiekis enterobakterijų mikrobiotoje yra aprašytas Krono ligos pacientų tarpe. Be to, invazyvios E.coli ir Faecalibacterium prausnitzii yra asocijuotos su Krono ligos skatinimu (kolonizuoja epitelines ląsteles) ir apsauga nuo Krono ligos (gamina

butirata) atitinkamai. Šiai dienai nėra klinikinių tyrimų duomenų, kad būtų galima išsiaiškinti išmatų mikrobiotos transplantacijos efektyvumą gydant Krono ligą. Studijos identifikavo specifinius taksonus, kurių gausumas yra pakitęs (padidėjęs ar sumažėjęs) pacientams, kurių prasta prognozė, nėra terapinio atsako į įprastinį ar biologinį gydymą, prastas gyvenimo būdas ar didelė ligos atsikartojimo rizika po operacijos. Pacientams sergantiems aktyvia Krono liga, buvo rasta pakitusi mikrobu bendruomenė palyginus su sveikais individualais ar net sergančiaisiais, bet su neaktyvia ligos faze, mikrobiota buvo praturtinta *Escherichia spp* ir sumažėjęs kiekis Firmicutes. Tai greičiausiai galima susieti su padidėjusiu kraujagysliniu ir ląsteliniu pralaidumu. Pažymima, kad *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* ir *Veillonella spp.* buvo identifikuoti kaip daug žadantys, specifiški, kelias susijusias ligas (tulžies latakų obstrukcija, gastrointestinio trakto uždegimas) galintys nustatyti markeriai (27).

Celiakijos patogenezė. Gliuteno peptidai, kurie yra rezultatas nepilno suvirškinimo žarnos gleivinėje, gauna prieigą prie lamina propria per epitelinį barjerą, pro transceliulinį ar paraceliulinį kelią. Pacientai su celiakija, šie žalingi peptidai pradeda įgyto ir įgimto imuniteto aktyvaciją. Generuojamas gliutenui specifinių T-ląstelių atsakas. Įgytas imuninis atsakas celiakijos atveju charakterizuojamas mažomis žarnyno gleivinės specifinėmis gliutenui CD4+ T ląstelių atsaku, ir antikūnais kurie nukreipti prieš kviečių gliadiną ir fermentą TG2. 1997 metais atrastas TG2 kaip pagrindinis auto-antigenas įgalino geresnį celiakijos patogenezės supratimą ir sukūrimą itin specifiškų serologinių diagnostinių tyrimų. Natyviniai gliuteno peptidai turi amino rūgštį glutaminą svarbiausiose pozicijose ir jos gali būti selektyviai deaminintos fermento TG2. Ši biocheminė modifikacija lemia, kad gliutamino likučiai yra pakeičiami glutamo rūgšties, kuri padidina jungimosi galimybes gliuteno peptidų prie HLA-DQ2 ar HLA-DQ8 molekulių, kurios yra ant antigeną pateikiančių ląstelių. Prie HLA prijungti peptidai toliau prezentuojami gliutenui specifiniams CD4+ T helperiams. Istoriskai buvo manoma, kad pro-uždegiminės DL, kurios jau ekspresuoja HLA-DQ molekules, yra pagrindinės antigenus pateikiančios ląstelės celiakijoje. Tačiau yra pasiūlyta, kad gliadinui specifinės ir TG2 specifinės B ląstelės gali atlikti panašią funkciją. Gliutenui specifinės CD4+ T ląstelės atpažįsta HLA prezentuotus gliadino peptidus naudodamos ląstelės paviršiaus T-ląstelės receptorius. Tokios ląstelės su išskirta funkcija atpažinti gliadino epitopus randamos tik pas pacientus sergančius celiakija. Kadangi T ląstelių receptoriai gali būti generuojami tik atsitiktinio proceso metu, didelio afiniškumo T ląstelių receptoriai specifiniai gliadinui gali būti pagaminti tik mažumoje individų turinčių HLADQ2 ar HLA-DQ8-haplotipus, tokiu būdu paaiškinama kodėl tik dalis šių individų susergera celiakija. Kai aktyvuojamos gliutenui

specifiškos CD4+ T ląstelės, jos išskiria įvairius citokinus, tame tarpe IFN γ ir IL-21, taip sukurdamos uždegiminę aplinką plonosios žarnos lamina propria, kuri savo ruožtu lemia audinių pažeidimą.

Toliau celiakijos patogenezėje svarbus autoantikūnų sukūrimas. Gliutenui specifinės CD4+ ląstelės ne tik sukuria pro-uždegiminę aplinką, tačiau yra ir susijusios su antikūnų atsaku, kuris yra būdingas celiakijai. Kai susitinka gliadiną susijungusį su HLA ant antigeną pateikiančios ląstelės ir patapusios aktyvuotomis CD4+ ląstelės gali padėti signalizuoti abiem: gliutenui specifiškomis ir TG2 specifiškomis B ląstelėms, taip skatindami jų aktyvaciją ir diferenciaciją į plazmines ląsteles, kurios išskiria antikūnus prieš deaminuotus gliadino peptidus ir TG2. Abi antikūnų populiacijos gali būti randamos pacientų sergančių celiakija kraujyje. TG2 antikūnai yra randami ir plonosios žarnos gleivinėje, nusėdę subepitelinėje bazalinėje membranoje ir aplinkui gleivinės kraujagysles. Istoriskai buvo manoma, kad abu ir cirkuliuojatys ir žarnų sienelėse deponuoti TG2 antikūnai buvo gaminami plonojoje žarnoje vietinių plazminių ląstelių. Tačiau nauji duomenys rodo, kad serumo TG2 antikūnai yra sekretuojami plazminių ląstelių, kurios yra kloniškai susijusios su žarnų TG2 specifinėmis plazminėmis ląstelėmis.

Citokinių gamyba žarnų gleivinės imuniniame atsake. Rinkinys citokinių, tokių kaip IFN γ ir IL-21 yra gaminami gliutenui specifinių CD4+ T ląstelių ir kaip rezultatas įgyto imuniteto aktyvacijos, tarnauja kaip sąryšis tarp įgimto ir įgyto imuniteto. Celiakijoje įgimtas imunitetas yra pažymėtas padidėjusio žarnyno IL-15, IL-18 ir I tipo interferonų ekspresijos, kurie kaip manoma yra gaminami patiriančių stresą žarnų epitelio ląstelių ar/ir dendritinių ląstelių. Iš šių citokinių IL-15 yra žinomas, jog prisideda prie ligos vystymosi įvairiais būdais, pavyzdžiui inhibuoja reguliacinius efektus T reguliacinių ląstelių ir taip skatina oralinės tolerancijos praradimą ir imuninės reguliacijos praradimą ir įgalindamas intraepitelinius limfocitus žudyti žarnų epitelines ląsteles. (6)

Krono ligos ir celiakijos gydymas medikamentais ir dieta

Krono ligos gydymas yra labai įvairialypis procesas, reikalinga įvertinti paciento mitybinius poreikius, fizinį aktyvumą, patarti mesti rūkyti. Tuomet ateina eilė medikamentinio gydymo pasirinkimui. Dažnai naudojami 5-aminosalicilio rūgšties preparatai. Jų efektyvumas gydant Krono ligą išlieka kontroversiškas. Šiame tyrime apžvelgta pacientė ir visą gydymo laikotarpį vartojo mesalaziną. Kiti šios grupės vaistai sulfasalazinas, peroralinis mesalazinas, rektalinis mesaliminas, olsalazinas ir balsalazidas. Šie medikamentai pristato 5-ASA į įvairias gastrointestinalinio trakto vietas, priklausomai nuo formos. Tikslus 5-ASA junginių veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau jie parodė galintys inhibuoti

ciklooksigenazę ir lipoksigenazę, kurios yra arachidoninės rūgšties metabolizmo kelyje ir taip sumažinama pro-uždegiminių prostaglandinų ir leukotrienų gamybą. Maždaug 20-25% pacientų vartojančių 5-ASA vaistus nutraukia juos dėl pašalinių poveikių. Šie medikamentai gali sukelti tiek su doze susijusius pašaliniu poveikius, tiek idiosinkrazines reakcijas. Nuo dozės priklausomi pašaliniai poveikiai yra galvos skausmas, epigastriumo skausmas, vėmimas, bėrimas, o idiosinkrazinės reakcijos apima hepatitą, karščiavimą, autoimuninę hemolizę, aplastinę anemiją, agranulocitozę ir pankreatitą. Kai kuriems pacientams 5-ASA vaistai gali sukelti paradoksinį pablogėjimą ir tai lemia vaistų nutraukimą. Šie pacientai manoma, kad turi hiperjautrumo reakciją į 5-ASA vaistus. Dažniausiai mesalaminas, olsalazinas ir balsalazidas yra geriau toleruojami nei sulfasalazinas. Remiantis meta- analize 22 randomizuotų tyrimų 5-ASA vaistų vaidmuo indukcijoje ir remisijos palaikyme išliek neaiški. (28)

Gydymas sisteminiais kortikosteroidais plačiai naudojamas Krono ligos gydymui jau nuo 1950-tųjų. Tačiau nėra duomenų palaikančių jų naudojimą remisijos išlaikymui, ypač žinant jų blogą pašalinių poveikių profilį naudojant ilgą laiką. Kortikosteroidai atakuoja imuninę sistemą iš įvairių pusių : inhibuoja adhezijos molekules, indukuoja aktyvuotų limfocitų apoptozę ir sumažina uždegiminių citokinų ekspresiją. Budezonido sukūrimas davė saugesnę ir efektyvią priemonę gydyti lengvo ir vidutinio sunkumo Krono liga. Budezonidas turi ilgą pirmo pasąžo metabolizmą, kas lemia mažesnę sisteminių bioprieinamumą ir mažesnius šalutinius poveikius palyginus su prednizolonu. Tačiau budezonidas nėra toks efektyvus kaip standartiniai kortikosteroidai norint indukuoti remisiją.

Esant itin sunkiai ligos eigai galima pereiti prie paskutinio gydymo laiptelio – biologinės terapijos. Tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai padarė revoliuciją medikamentiniame Krono ligos gydyme. Dabar pasiekiami TNF inhibitoriai yra infliksimabas, adalimumabas, certolizumabo pegolis ir golimumabas. Anti- TNF agentai inhibuoja ligos aktyvumą ir veda prie gleivinės gijimo. 1998 m. infliksimabas buvo pirmas biologinis agentas patvirtintas UŽL gydymui. Tai chimerinis imunoglobulinas, antikūnas, kuris jungiasi su TNF. Adalimumabas ir golimumabas yra humanizuoti IgG1 antikūnai, kurie jungiasi prie TNF. Certolizumabo pegolis yra pegiliuotas Fab fragmentas, anti-TNF monokloninis antikūnas. Infliksimabas turi būti suleidžiamas intraveniškai, o kiti TNF inhibitoriai gali būti leidžiami į poodį. TNF inhibitoriai yra labai efektyvūs siekiant indukuoti ir palaikyti remisiją. Pacientai vartojantys infliksimabą ir kuriems pasigamina anti- infliksimabo antikūnai turi 2 kartus padidėjusią riziką greitų infuzijos reakcijų, kurios išsivysto per 1-2 valandas nuo suleidimo. Dažniausias pasireiškimas yra niežėjimas,

paraudimas, dispnėja, diskomfortas krūtinėje, hipertenzija, mialgijos, pykinimas, bėrimas, ir galvos svaigimas.. Pavėlavusi hiperjautrumo reakcija įvyksta 1-3% pacientų daugiau kaip 24 valandos po infuzijos. Reakcijos valdomos trumpu peroralinių kortikosteroidų kursu.

Dauguma studijų praneša, kad yra 2-4% rizika sunkios infekcijos vartojant TNF inhibitorius. Privaloma testuoti pacientus dėl hepatito B ir tuberkuliozės prieš pradėdant TNF inhibitorius.

Kitos retesnės šalutinės reakcijos gali būti vaistų sukelta vilkligė ir polineuropatija.(29)

Celiakijos gydymas šiuo metu nėra kitoks nei nuo jos atradimo laikų, nevartoti gliuteno turinčių produktų. Šiai laikais populiarėjant begliuteninei dietai rinkoje daugėja įvairių produktų skirtų pakeisti produktus, kurie paprastai turėtų gliuteno. Kylant šiam susidomėjimui ir žmonės sergantys Krono liga domisi, ar nebūtų pravartu ir jiems nebevertoti gliuteno turinčių produktų. Kadangi Krono liga ir celiakija turi persidengiančių rizikos faktorių bei genetinio pagrindo, galima būtų tikėtis būklės pagerėjimo vartojant agliuteninę dietą. Tyrimų kurie aiškiai parodytų klinikinės būklės pagerėjimą Krono ligos pacientams, kurie neturi celiakijos nėra. Tačiau pacientai patys praneša apie patiriamą jautrumą maistui ir atsisako tam tikrų produktų, tame tarpe ir gliuteno. Viename tyrime 65% (iš 244 dalyvavusių) pacientų taip koregavo savo mitybą ir 7% manė, kad gliuteno nevartojimas padės sumažinti simptomus. Patarimas pacientams su Krono liga nevartoti gliuteno, nes gali pagerėti bendra savijauta yra remiamas 4 studijomis kurios yra atliktos apklausų principu. Taigi reikalingas tolimesnis šios temos ištyrimas. (30)

IŠVADOS

Krono liga ir celiakija – tai ligos susijusios genetiniu pagrindu, panašia autoimuninėms ligoms būdinga patogenezė ir ganėtinai dažnai pasireiškia kartu. Kaip ir tiriamos pacientės atveju, abiejų ligų derinys lėmė ilgą kelią iki galutinės diagnostikos. Pagerinus šių ligų pažinimą kartu būtų galima sumažinti diagnostikos uždelsimą.

Bibliografija

1. Shah A, Walker M, Burger D, Martin N, von Wulffen M, Koloski N, et al. Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Aug;53(7):514–22.
2. Festen EAM, Goyette P, Green T, Boucher G, Beauchamp C, Trynka G, et al. A Meta-Analysis of Genome-Wide Association Scans Identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 As Shared Risk Loci for Crohn's Disease and Celiac Disease. *PLoS Genet.* 2011 Jan 27;7(1):e1001283.
3. Salem SN, Truelove SC. Small-intestinal and Gastric Abnormalities in Ulcerative Colitis. *Br Med J.* 1965 Mar 27;1(5438):827–31.

4. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021 Sep 1;15(9):1573–87.
5. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Jun;16(6):823-836.e2.
6. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 10;5(1):1–18.
7. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 12(5):e8094.
8. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L, on behalf of Swiss IBDnet an official working group of the SS of G. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *DIG*. 2020;101(1):98–104.
9. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Sep 1;17(10):1954-1968.e13.
10. Turvill J, Rook L, Rawle M, Robins G, Smale S, Kant P, et al. Validation of a care pathway for the use of faecal calprotectin in monitoring patients with Crohn's disease. *Frontline Gastroenterol*. 2017 Jul;8(3):183–8.
11. Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M, et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 19];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00123>
12. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
13. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol*. 2020 Jul 8;11:1374.
14. Tse CS, Deepak P, De La Fuente J, Bledsoe AC, Larson JJ, Murray JA, et al. Phenotype and Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease With Co-existent Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jul 30;12(8):973–80.
15. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut*. 2020 Sep 1;69(9):1637–44.
16. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):647-659.e4.

17. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):E947.
18. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan 1;160(1):63–75.
19. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658209/>
20. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119–24.
21. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS. Nod2: A Critical Regulator of Ileal Microbiota and Crohn's Disease. *Front Immunol*. 2016;7:367.
22. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1539–48.
23. Sollid LM. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics*. 2017 Aug;69(8–9):605–16.
24. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011 Nov 6;43(12):1193–201.
25. Hering L, Katkeviciute E, Schwarzfischer M, Busenhardt P, Gottier C, Mrdjen D, et al. Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2 Function in Dendritic Cells Is Crucial to Maintain Tissue Tolerance. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 20];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01856>
26. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
27. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 2;6(1):22.
28. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):617–29.
29. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. 2018 Feb 1;64(2):20–57.
30. Weaver KN, Herfarth H. Gluten-Free Diet in IBD: Time for a Recommendation? *Molecular Nutrition & Food Research*. 2021;65(5):1901274.

