

**Univerzita Karlova v Praze**

**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Preventivní medicína



**MUDr. Kateřina Jůzlová**

**Prevalence zánětlivých gastrointestinálních chorob  
u psoriaticů a možnosti jejich včasné diagnostiky**

**The Prevalence of gastrointestinal inflammatory diseases  
in psoriatic patients with a possibility of an early diagnosis**

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

Konzultant: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Praha, 2015

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15. 6. 2015

Kateřina Jůzlová

Podpis

## **IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM:**

JŮZLOVÁ, Kateřina. Prevalence střevních zánětů u psoriatických pacientů a možnosti jejich včasné diagnostiky. [*The Prevalence of gastrointestinal inflammatory diseases in psoriatic patients with a possibility of an early diagnosis*]. Praha, 2015. 102 s. Disertační práce (Ph.D). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav epidemiologie. Vedoucí závěrečné práce doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala doc. MUDr. D. Göpfertové a prof. MUDr. J. Hercogové za pomoc při vedení práce, za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích. Mé poděkování patří též MUDr. Z. Šmerhovskému za pomoc při statistickém vyhodnocení dat, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích.

## **ABSTRAKT:**

Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění, jehož prevalence se v Evropě pohybuje mezi 1,5-4,7 %. Podle posledních poznatků se psoriáza manifestuje nejen typickými kožními projevy, ale také mnoha dalšími nemocemi, které výrazně zhoršují kvalitu života psoriatiků.

Mezi tyto choroby patří zánětlivé gastrointestinální choroby: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida a celiakie. V zahraničí byla provedena řada studií, které dokazují, že prevalence zánětlivých střevních nemocí je u psoriatiků výrazně vyšší než v běžné populaci. Podobné studie nebyly v ČR dosud provedeny, proto jsme iniciovali tuto studii. Na základě poznatků ze zahraničních studií předpokládáme přítomnost specifických markerů celiakie, Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy u pacientů s psoriázou.

Pro studii ověřující tuto asociaci jsme zvolili design případů a kontrol. Do skupiny případů jsme zařazovali pacienty s chronicky stacionární formou psoriázy a do kontrolní skupiny pacienty s jinými dermatózami. Do studie nebyli zařazeni pacienti a kontroly trpící autoimunitními a chronickými onemocněními z důvodu minimalizace confounding. Výběr kontrolní skupiny respektoval distribuci věku a pohlaví pacientů zařazených do skupiny případů. Kontroly byly vybírány pomocí frekvenčního párování v poměru 1:2. U všech subjektů bylo provedeno sérologické vyšetření protilátek ASCA (proti *Saccharomyces cerevisiae*, typické pro Crohnovu chorobu) a p-ANCA (perinukleární protilátky proti komponentě cytoplazmy neutrofilních granulocytů, vyskytující se při ulcerózní kolitidě). Dále jsme se zaměřili na průkaz sérových protilátek proti endomyziu (EMA), proti tkáňové transglutamináze (tTG), gliadinu (AGA) a retikulínu (ARA), které se vyskytují u pacientů s celiakií. U každého subjektu jsme vyšetřovali také nespecifické ukazatele střevních zánětlivých nemocí jako je CRP, hladina leukocytů, trombocytů, erytrocytů, hemoglobinu, celkové bílkoviny a železa. Statistická významnost rozdílů sledovaných parametrů mezi skupinou případů a kontrol byla testována pomocí Chí-kvadrátu nebo pomocí Mann-Whitney U testu. Dále jsme

používali binární logistickou regresi k testování asociace mezi psoriázou a markery gastrointestinálních chorob.

Z výsledků studie jsou patrné rozdíly mezi skupinou případů a kontrol v několika sledovaných parametrech, v případě ARA, tTG IgA, ASCA, p-ANCA, hladiny leukocytů, hemoglobinu, celkové bílkoviny a CRP dosahují rozdíly hladiny statistické významnosti. Z modelu binární logistické regrese vyplývá, že u pacientů s psoriázou se ASCA a p-ANCA vyskytují 4,5 krát častěji než u kontrolních subjektů a AGA IgG 1,9 krát častěji.

Výsledky studie prokázali, že u pacientů s psoriázou je prevalence markerů celiakie a idiopatických střevních nemocí signifikantně vyšší než v kontrolní skupině. Detekcí těchto markerů je možné odhalit subklinická stadia střevních chorob, včas zahájit účinnou prevenci v podobě dietních opatření a tím zabránit manifestaci střevních chorob a rozvoji komplikací.

**Klíčová slova:** Psoriáza, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, celiakie

## **ABSTRACT:**

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, the prevalence of which is around 1.5 % to 4.7 % in Europe. According to recent findings, psoriasis is associated with multiple other diseases, which aggravate the patient's future quality of life. Gastrointestinal inflammatory diseases, such as Crohn's disease, ulcerative colitis and coeliac disease are included in psoriasis comorbidities.

Many foreign studies have already demonstrated that the prevalence of gastrointestinal inflammatory diseases is significantly higher in psoriatic patients than in the common population. No similar study has been performed yet in the Czech Republic. We therefore initiated a project aimed at identifying the presence of specific markers and early stages of autoimmune gastrointestinal diseases in patients with psoriasis. The study was designed as a hospital-based case-control study. Patients with chronic plaque psoriasis were enrolled as cases. The control group, selected based on a ratio of 1:2, consists of patients with other skin diseases. The cases and controls were subject to the same selection criteria: all persons suffering from chronic and autoimmune diseases were excluded. The selection of control group respects the age and gender distribution of cases. A comparison of the prevalence of specific antibodies (ASCA, AEP, p-ANCA, AGC, EMA, ARA, t-TG, AGA) and non-specific signs of gastrointestinal diseases was carried out between cases and controls.

The statistical significance of the differences between cases and controls was tested by means of the Chi-squared test or Mann-Whitney U test. We utilized binary logistic regression for the multivariate modelling of the associations between psoriasis and the aforementioned indicators. The results of the study revealed significant differences between the cases and controls in several studied parameters: in case of ARA, tTG IgA, ASCA, p-ANCA, leucocyte count, haemoglobin, total protein and CRP reached the level of statistical significance ( $P < 0.05$ ). The binary logistic model revealed that the occurrence of ASCA and p-ANCA is 4.5 times more frequent in cases than in controls and the occurrence of AGA IgG 1.9 times more frequent in patients with psoriasis.

The results of the study showed that the prevalence of specific markers of coeliac disease and inflammatory bowel diseases is significantly higher in patient with psoriasis than in controls. The detection of specific markers may reveal the subclinical stages of gastrointestinal autoimmune diseases and an early prevention by dietary recommendations may prevent the manifestation and complications of these diseases.

**Key words:** Psoriasis, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Coeliac disease

## **OBSAH:**

1 Úvod.....	12
2 Současný stav.....	13
2.1 Psoriáza.....	13
2.1.1 Historie.....	13
2.1.2 Epidemiologie.....	14
2.1.3 Genetika.....	14
2.1.4 Spouštěcí faktory.....	15
2.1.5 Etiopatogeneze.....	15
2.1.6 Klasifikace a klinické projevy.....	17
2.1.7 Závažnost psoriázy.....	20
2.1.8 Léčba psoriázy.....	20
2.1.9 Komorbidity psoriázy.....	25
2.2 Idiopatické střevní záněty.....	27
2.2.1 Historie.....	28
2.2.2 Crohnova nemoc.....	28
2.2.3 Ulcerózní kolitida.....	29
2.2.4 Diagnostika ISZ.....	29
2.2.5 Endoskopický obraz.....	30
2.2.6 Léčba CN.....	31
2.2.7 Léčba UK.....	34
2.2.8 Mimostřevní manifestace ISZ.....	34
2.3 Celiakie.....	37
2.3.1 Historie.....	37
2.3.2 Epidemiologie.....	38
2.3.3 Etiopatogeneze.....	38

2.3.4 Klinický obraz.....	40
2.3.5 Diagnostika .....	41
2.3.6 Klasifikace .....	45
2.3.7 Komplikace .....	46
2.3.8 Asociace s jinými autoimunitními nemocemi .....	48
2.3.9 Léčba.....	49
3 Cíle práce a hypotézy.....	51
4 Metodika .....	52
5 Výsledky .....	55
6 Diskuze .....	68
6.1 Psoriáza a celiakie.....	68
6.2 Závažnost psoriázy a sérologické markery celiakie .....	74
6.3 Psoriáza a idiopatické střevní záněty .....	75
6.4 Závažnost psoriázy a sérologické markery ISZ .....	81
6.5 Nespecifické ukazatele zánětlivých střevních nemocí.....	81
6.6 Závažnost psoriázy a léčba .....	83
6.7 Možné zavádějící faktory a bias .....	83
7 Závěr .....	84
Použitá literatura .....	88
Seznam zkratek:.....	11

### **Seznam zkratek:**

ISZ - idiopatické střevní záněty

ASCA – protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae* IgA (Crohnova choroba)

AEPA - protilátky proti exokrinní části pankreatu IgG (Crohnova choroba)

P-ANCA – perinukleární protilátky proti komponentě cytoplazmy neutrofilních granulocytů IgA (ulcerózní kolitida)

AGCA - protilátky proti pohárkovým buňkám IgA (ISZ)

EMA – protilátky proti endomyziu IgA, IgG (celiakie)

ARA – protilátky proti retikulinu IgA (celiakie)

t-TG - protilátky proti tkáňové transglutamináze IgA, IgG (celiakie)

AGA – protilátky proti gliadinu IgA, IgG (celiakie)

CRP – C-reaktivní protein

PASI- psoriasis area and severity index

BSA – body surface area

CN – Crohnova nemoc

UK – ulcerózní kolitida

PUVA – 8 metoxypsoralen + UVA záření

OR – odds ratio

CI - interval spolehlivosti

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

TNF – tumor nekrotizující faktor

MHC – hlavní histokompatibilní komplex

IFN- $\gamma$  – interferon-  $\gamma$

IL - interleukin

## 1 Úvod

Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění, jehož prevalence se pohybuje průměrně mezi 1,5-4,7 % v Evropě i USA. (1, 2). Podle posledních poznatků se psoriáza manifestuje nejen typickými kožními projevy a kloubním postižením, ale také řadou dalších onemocnění (1, 3, 4). Mezi tyto choroby patří zánětlivé gastrointestinální choroby: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida a celiakie. Jedná se o autoimunitní nemoci, na jejichž etiopatogenezi se podílí genetická predispozice a vlivy vnějšího prostředí. Tyto nemoci výrazně zhoršují kvalitu života pacientů s psoriázou. V poslední době výskyt idiopatických střevních nemocí i celiakie stoupá.

V zahraničí byla provedena řada studií, které dokazují, že prevalence jednotlivých chorob je výrazně vyšší než v běžné populaci. Podobné studie zabývající se prevalencí zánětlivých střevních nemocí u psoriatiků nebyly v ČR dosud provedeny, ani nebyl sestaven doporučený postup pro vyšetřování jednotlivých onemocnění. Proto jsme iniciovali tuto studii. Na základě poznatků ze zahraničních studií předpokládáme přítomnost specifických markerů celiakie, Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy u pacientů s psoriázou (5). Předpokládáme, že detekcí těchto markerů, by bylo možné včas odhalit subklinická stadia střevních chorob a včasnou diagnostikou tak zabránit rozvoji komplikací a přispět ke zlepšení kvality života psoriatiků.

## **2 Současný stav**

### **2.1 Psoriáza**

Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění, které se manifestuje nejen typickými kožními projevy a kloubním postižením, ale také řadou dalších onemocnění (1, 3, 4). V současné době je řazena mezi autoimunitní choroby, na jejichž etiopatogenezi se podílí lokální aktivace T lymfocytů zprostředkovaná antigen prezentujícími buňkami následovaná sekrecí prozánětlivých cytokinů. Předpokládá se existence mnoha autoantigenů v epidermis a papilární dermis, jejichž expresivita koreluje se stupněm zánětu a hyperproliferace ve smyslu pozitivní zpětné vazby. (6, 7).

#### **2.1.1 Historie**

Z dějin lékařství zjišťujeme, že psoriáza byla pozorována již před 4 tisíci lety. Vědci objevili typické psoriatické plaky na mumifikovaných tělech z počátku křesťanské éry. Řecký lékař Hippokrates (460 - 377 př. n. l.) byl prvním, který se o tomto onemocnění zmínil. Hippokrates a jeho žáci popsali psoriatické plaky pod pojmem „lopoi“, do této skupiny patřila kromě psoriázy také lepra. Termín „psora“ pochází z řečtiny a znamená „svrbění“ nebo také „šupina“ a poprvé ho zřejmě použil Galén (129-99 př. n. l.). Po dlouhá staletí byl tento pojem používán pro většinu kožních nemocí jako například pro malomocenství. Až na počátku 19. století popsal lupénku jako samostatné kožní onemocnění anglický lékař Robert Willan (1757 - 1812). Pojmenoval ji „Willanova lepra“ (8, 9). Teprve vídeňský profesor Ferdinand von Hebra uvedl r. 1841 přehled druhů psoriáz a specifikoval ji jako samostatnou nosologickou jednotku. Roku 1879 definoval Heinrich Köbner izomorfní fenomén. Došlo tedy k diferencování od dalších kožních chorob a k vývoji histopatologie v souvislosti s popisem druhů psoriáz. Za první léčbu psoriázy je považováno slunění. Ve druhé polovině 19. století začalo léčit pomocí dehtu, pyrogalolu, beta-naftolu, chrysarobinu a aplikovala se do svalu injekčně síra. V první polovině 20. století byla do léčby psoriázy zařazena fototerapie, dále se místně začal aplikovat arzén, kyselina salicylová, výtažky z kůry nadledvin a doporučovalo se omezení lipidů ve stravě. Ve druhé polovině 20.

století došlo k zásadním změnám v léčbě lupénky, začaly se postupně zavádět jednotlivá externa a systémové léky dnešní doby a došlo k rozvoji fototerapie. Od roku 2005 se v léčbě psoriázy používají biologické preparáty. Stále se bádá po etiologii choroby a další poznatky v etiopatogenezi přináší pokroky v nových možnostech biologické léčby. (8, 10).

### **2.1.2 Epidemiologie**

Psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, jehož prevalence se pohybuje okolo 1,5-4,7 % v Evropě i USA. (1,2). Nejmenší výskyt byl zaznamenán u asijské populace, naopak nejvyšší výskyt ve Skandinávii. Muži i ženy jsou postiženi stejně (11). Na základě genetických a epidemiologických faktorů rozlišujeme dva typy psoriázy. Typ I představuje 75 % všech nemocných, u kterých dochází k první manifestaci choroby do 40 let věku. U tohoto typu psoriázy je silná vazba na HLA antigeny (Cw6, A30, B13, B57/17) a je typický familiární výskyt. Dále se udává zvýšená rezistence ke kožním infekcím a častější výskyt Koebnerova fenoménu. Typ II je typický pozdějším nástupem choroby zpravidla po 40. roce věku, není u něj vazba na HLA antigeny a nebývá familiární výskyt. (7, 11).

### **2.1.3 Genetika**

Psoriáza je multifaktoriální polygenně dědičné onemocnění, na jehož manifestaci se podílí vlivy vnějšího a vnitřního prostředí (10).

V případě postižení jednoho rodiče psoriázou existuje 25 % riziko vzniku choroby u dítěte, při postižení obou rodičů dosahuje riziko pro dítě až 75% (12).

Za hlavní genetickou determinantu psoriázy je považován lokus nazvaný PSOR1 v oblasti hlavního histokompatibilního systému (MHC) chromozomu 6p21.3 (11). Antigen HLA Cw6 je typický pro časný nástup onemocnění, je častěji asociován s gutátní formou psoriázy, s častějším výskytem Koebnerova fenoménu a se závažnějším průběhem onemocnění. U žen s pozitivitou HLA- Cw6 dochází v graviditě

k remisi onemocnění (11). Recentně provedená studie potvrdila, že pozitivita HLA-Cw6 a zvýšený body mass index představují zvýšené riziko vzniku psoriázy (13).

Při dalších genomových analýzách byly na různých chromozomech objeveny další lokusy PSOR 2-9, které se nacházejí v oblastech kódujících dráhy zánětu (14).

#### **2.1.4 Spouštěcí faktory**

Provokujícími faktory mohou být zevní- fyzikální (tření, tlak, trauma), chemické (iritace kůže detergenty), jsou známy dermatózy, které mohou vést ke vzniku lupénky (alergická kontaktní dermatitida na rukou a nohou). Vnitřní provokující faktory mohou zahrnovat infekční nemoci (tonzilitida, faryngitida, osteomyelitida, infekce HIV), metabolické vady (obezita, hyperlipidémie, hypokalcémie), vnitřně užívané léky (beta-blokátory, nesteroidní antiflogistika, lithiové soli, chlorochin, interferony, inhibitory ACE), dále alkohol, nikotin, některé lokální faktory (otoky na dolních končetinách) a stres (2, 7).

#### **2.1.5 Etiopatogeneze**

Je složitý proces, který je předmětem neustálého zkoumání, neboť hlubší znalost patogenetických mechanismů vede k dalším možnostem léčby. V etiopatogenezi psoriázy hraje roli mnoho autoantigenů, jejichž expresivita koreluje se stupněm zánětu a hyperproliferace. Jedná se proces, který je navozen a udržován T- lymfocyty (Th1 a Th17) a jejich zánětlivými produkty.

Imunopatologický proces odehrávající se v psoriatické kůži probíhá na několika úrovních. Předpokládá se iniciální aktivace nezralých dendritických buněk, především Langerhansových buněk v epidermis, navozená antigenem. Následně dojde k migraci těchto buněk do příslušných lymfatických uzlin. Dále následuje aktivace a diferenciaci T lymfocytů s expanzí příslušných T buněčných klonů. Díky adhezivním molekulám se pak dostávají tyto T lymfocyty do místa zánětu v kůži. Následně dojde k rozvoji hyperproliferace v epidermis. Keratinocyty produkují IL-8, který způsobuje chemotaxi

neutrofilů z cév do epidermis a tím další rozvoj zánětlivé reakce. V patogenezi psoriázy se uplatňuje nejen specifická imunita (T lymfocyty), ale také vrozená imunita. Mezi součástí vrozené imunity podílející se na vzniku psoriázy řadíme NK T lymfocyty, dendritické buňky, neutrofile, keratinocyty, chemokiny, cytokiny nespecifické imunity, antimikrobiální peptidy a toll-like receptory (TLR) (10).

Klíčovým dějem pro vznik psoriázy je považována aktivace naivních CD45RA+ T lymfocytů. V procesu aktivace T lymfocytů je nezbytná interakce receptoru T lymfocytů (TCR) s antigenem hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) (tzv. první signál) a další kostimulační signály (tzv. druhý signál) např. vazba glykoproteinu CD28 na povrchu lymfocytů na molekuly CD80 a CD86 na povrchu antigen prezentujících buněk, dále interakce adhezivních molekul CD40 a CD40L, LFA3 a CD2 nebo interakce ICAM-1 a LFA-1. Během procesu aktivace T dochází k diferenciaci dendritických buněk.

Aktivované T lymfocyty produkují mnoho cytokinů především IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  a IL-2. Díky těmto cytokinům dochází k proliferaci a diferenciaci T lymfocytů v CD45RO+ 1. typu efektorových a centrálních paměťových buněk, tedy o subpopulaci Th1 lymfocytů. Mezi hlavní cytokiny Th1 lymfocytů patří IFN- $\gamma$  a IL-2.

V poslední době byla u pacientů s psoriázou prokázána Th17 subpopulace T lymfocytů, k jejichž proliferaci a diferenciaci dochází díky působení cytokinu IL-23 produkovanému dendritickými buňkami. Th17 lymfocyty pak produkují další cytokiny IL-17, IL-6 a IL-22. Tato cesta prostřednictvím Th17 buněk je známá u řady autoimunitních nemocí.

Efektorové paměťové T lymfocyty jsou vybaveny tzv. CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen neboli skin homing receptorem), který umožňuje vazbu na E selektin endoteliálních buněk kožních cév a tím selektivní průnik do kůže. Efektorové paměťové buňky jsou reaktivovány APC buňkami a produkují více cytokinů (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ...). Tím dochází k další proliferaci keratinocytů. Keratinocyty produkují chemokin IL-8, který atrahuje neutrofile z cév do epidermis (nejvíce vyjádřeno u

pustulózní formy). Dochází tak k zesílení zánětlivé imunitní reakce, stálé poškozování oblasti zóny bazální membrány a spojů mezi keratinocyty (1, 10).

Z posledních výzkumů vyplývá, že v etiopatogenezi psoriázy se uplatňují kromě Th17 také Th22 buňky a že k udržení aktivity psoriázy nejvíce přispívá interleukin IL-23, který je v psoriatickém plaku exprimován více než IL-22. Kromě CD4-pozitivních Th17 a Th22 se v psoriatické kůži vyskytují i CD8-pozitivní lymfocyty, označované jako cytotoxické buňky: Tc17 a Tc22. (15, 16).

Keratinocyty exprimují antimikrobiální proteiny (beta-defenzin), dále inhibitor sekrečních proteáz leukocytů, toll-like receptory a interleukiny Il-1, Il-8, TNF- alfa. (8).

### **2.1.6 Klasifikace a klinické projevy**

Psoriázu lze klasifikovat z klinicko-morfologického hlediska, podle distribuce eflorescencí, nebo podle průběhu onemocnění. Dle primárních eflorescencí rozlišujeme psoriázu vulgární neboli typickou, kdy základní eflorescencí je papula nebo plak, a psoriázu pustulózní, kdy primární eflorescencí je pustula. Podle distribuce onemocnění můžeme rozlišovat psoriázu lokalizovanou, diseminovanou nebo generalizovanou. Dle průběhu lze rozlišovat psoriázu akutně exantematickou nebo chronicky stacionární (8).

Psoriasis vulgaris je nejčastější formou psoriázy. Představuje přibližně 80% případů. Tento typ je charakterizován výskytem ostře ohraničených polokulovitých vyvýšených růžových až červených plaků na kůži, které jsou na povrchu kryty bílými nebo stříbřitými lesklými šupinami. Predilekční lokalizací jsou lokty, kolena, bederní oblast a bérce. Často bývá postižena vlasatá část hlavy a nehty. U většiny pacientů je přítomnost plaků provázena svěděním (17, 18).

Pro eruptivně- exantematickou formu psoriázy jsou typické menší plaky velikosti semene až čočky (cca 3 - 7 mm, psoriasis punctata či psoriasis guttata. Tato forma tvoří cca 10 - 15% případů a postihuje mladší jedince. Nejčastěji vzniká po streptokokové tonzilitidě či jiné infekci. Příznaky přetrvávají několik týdnů a později mohou přejít do klasické ložiskové formy.

Podle velikosti primární eflouescence rozlišujeme: psoriasis punctata, guttata, nummularis, geographica. Závažný stav, kdy dochází k výsevu psoriázy téměř na celém povrchu těla je označován jako psoriasis erythrodermica. Psoriatické plaky se mohou hojit přechodnou depigmentací (leukoderma) nebo hyperpigmentací. Někdy se psoriatické plaky zhojí ad integrum a po uplynutí určité doby mohou recidivovat (19, 20).

Při pokusu o odstranění bělavé šupiny nehtem či ostrým předmětem (přirovnává se ke škrábání voskové svíčky), se objeví velmi ztenčená epidermis s hnědou lesklou ploškou, která při poranění bodovitě krvácí - Auspitzův fenomén („fenomén krvavé rosy“, poranění vrcholů kapilár), ve své podstatě jde o ověření histologické struktury psoriázy. Köbnerův izomorfní fenomén je principem vzniku nových plaků při podráždění pokožky (poranění koria) např. tlakem, UV zářením, říznutím, píchnutím, rentgenem, chemicky.

Až v 80 % případů dochází k postižení kštice (psoriasis capilitii), které se projevuje ostře ohraničenými erytematoskvmózními plakami s pevně Inoucími šupinami (8).

Postižení nehtů (psoriasis unguium) se vyskytuje u 10- 80 % nemocných a častěji doprovází artropatickou formu nemoci. Může se vyskytnout jako jediný příznak onemocnění (latentní psoriáza). Častěji bývají postiženy palce rukou nebo nehty na nohou. Psoriáza postihuje nehtovou matrix, nehtové lůžko a hyponychium. Ložiska parakeratózy v proximální části nehtové matrix vedou k dolíčkování nehtu, které připomíná náprstek. Leukonychie a ztráta průhlednosti nehtové ploténky jsou následkem postižení střední části matrix. V případě postižení celé nehtové matrix je nehet bělavý, drolivý. Postižení nehtového lůžka se projevuje žlutě hnědými skvrnami pod nehtovou ploténkou (tzv. olejové skvrny), jež jsou výrazem exostózy leukocytů pod nehtovou ploténkou. Jsou patognomické pro psoriázu. Vzhledem ke značné fragilitě kapilár se mohou objevit také třískovité hemoragie. Subungvální hyperkeratóza a distální onycholýza odráží parakeratózu distálního nehtového lůžka (8).

Psoriasis inversa (flexurální psoriáza) se manifestuje v místech kožních záhybů tzn. v intertiginózních oblastech, nejčastěji perianálně, perigenitálně a pod prsy. Vyskytuje se asi u 6 % nemocných s psoriázou. Působením tepla a vlhka nejsou psoriatické plaky kryté šupinami, ale jsou přítomny živě červené, ostře ohraničené tenké plaky s ragádami v centru. Pacienti si stěžují na svědění. Tato forma bývá často komplikována mykotickou či bakteriální superinfekcí. Asi u 30 % pacientů probíhá současně s psoriasis vulgaris. Vzácněji je onemocnění viditelné na sliznici jazyka (psoriasis mucosae) a genitálu (psoriasis genitalis) (8, 10, 19).

Psoriasis pustulosa patří mezi vzácnější formy psoriázy, vyskytuje se asi u 3% nemocných s psoriázou. Onemocnění se projevuje pustulami o průměru 2-5 mmna zánětlivé spodině, hluboce zanořených, postupně se měnících v temně červené eroze kryté krustami. Pustulózní psoriáza se může vyskytovat ve formě lokalizované v palmoplantární oblasti (Barberova) a v generalizované formě tzv. von Zumbusch (8, 19).

Palmoplantární psoriáza obvykle začíná mezi 50. – 60. rokem, je 4krát častější u žen a probíhá chronicky. Palmoplantární psoriáza může být asociována se sterilními zánětlivými lézemi kostí označovanými různými termíny: chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, pustulózní arthroosteitida nebo SAPHO syndrom (Synovitida, Acne, Pustulosis, Hyperostosis a Osteitis). Zánět sternoklavikulárního kloubu je nazýván jako arthroosteitis pustulosa (Sonozakiho syndrom). Acrodermatitis continua (suppurativa) je výsev pustul na distálních partiích prstů rukou a nohou, kdy může dojít i k trvalé ztrátě nehtů (8, 19).

Do obrazu psoriasis pustulosa generalisata patří oboustranný, symetrický a generalizovaný. Existuje několik provokujících faktorů: gravidita, rychlé vysazení systémových léků (kortikoidů), hypokalcémie a infekce. Onemocnění může mít i infaustní průběh (8, 19).

### **2.1.7 Závažnost psoriázy**

Nejrozšířenějším a obecně uznávaným objektivním hodnocením závažnosti kožních změn je PASI skóre (Psoriasis Area and Severity Index; jeho hodnota se může pohybovat v rozmezí 0-72). PASI skóre je matematické vyjádření aktivity onemocnění. Psoriatické léze jsou hodnoceny podle 3 kritérií: 1. červenaní (R), 2. tloušťka (T), 3. šupiny (S). Ohodnocení závažnosti pro každé kritérium je od 0 do 4. Tělo je rozděleno do 4 oblastí: hlava (h), horní končetiny (r), trup (t) a dolní končetiny (n). U každé oblasti je škála postiženého povrchu obodována od 0 do 6 (A). Aktivita onemocnění se počítá podle vzorce:  $PASI = 0,1 * (R_h + T_h + S_h) * A_h + 0,2 * (R_r + T_r + S_r) * A_r + 0,3 * (R_t + T_t + S_t) * A_t + 0,4 * (R_n + T_n + S_n) * A_n$ . PASI využívá bodového hodnocení od 0 - 72 (98). PASI větší než 10 obvykle značí závažné onemocnění, které vyžaduje hospitalizaci či systémovou léčbu.

Dále se používá hodnocení BSA (Body Surface Area 0-100 %. Kdy je 1 % znamená postižení v rozsahu pacientovy ruky). Závažné onemocnění je definováno hodnotou větší než 10 %. Ale i při menším rozsahu lze považovat onemocnění za závažné (např. při postižení rukou, genitálu, obličeje či kštice) neboť může způsobit značné snížení kvality života. K hodnocení subjektivního vnímání kvality života se používá index DLQI (Dermatology Life Quality Index, rozmezí 0-30), kdy pro závažné ovlivnění kvality života svědčí hodnota DLQI vyšší než 10 (21).

Dále lékař objektivně posuzuje, jestli se jedná o mírnou nebo velmi těžkou formu psoriázy pomocí tzv. PGA Physicians Global Assessment.

Kolem 80 % pacientů má mírnou až středně těžkou formu psoriázy (22).

### **2.1.8 Léčba psoriázy**

Místní léčba je základem léčby psoriázy, používá se v monoterapii, ale v také v kombinaci s fototerapií či celkovou léčbou. Vzhledem k tomu, že asi 80 % pacientů s psoriázou trpí lokalizovanou formou s postižením méně než 5% povrchu těla, je místní léčba logickou volbou (8).

### ***Topická léčba a fototerapie***

Místní léčba je závislá na typu psoriázy. Akutní exantematická psoriáza bývá obvykle dráždivou formou, kdy pacienti obtížně tolerují různá externa. V léčbě tohoto typu psoriázy většinou volíme emolienca, tekutý pudr, zinkovou či ichtamolovou pastu. V léčbě chronicky stacionární formy psoriázy začínáme obvykle s keratolytiky k odšupení plaků. Mezi nejčastěji používaná keratolytika patří kyselina salicylová od 5% koncentrace či urea od 10% koncentrace. Po odšupení plaku teprve přistupujeme k samotné léčbě. Mezi nejmodernější skupinu místních léčiv patří analoga vitamínu D - kalcipotriol, kalcitriol a takalcitol. Pro indukční fázi léčby psoriázy je vhodné je kombinovat s místními kortikoidy. Mezi další místně používané léky kromě kortikoidů patří dehty, cignolín, ichtamol, tazaroten či kalcineurinové inhibitory. Pokud je místní léčba neúčinná, přistupujeme k fototerapii. V léčbě psoriázy se používá ultrafialové světlo UVB a UVA. Nejúčinnější je vlnová délka v rozmezí od 308-313 nm, tzn. úzkopásmové UVB. K léčbě psoriázy je možno použít fotochemoterapii tzv. PUVA terapii, využívající kombinace 8- metoxypsoralenu a UVA záření.(8).

### ***Systémová léčba***

Při neúspěchu lokální léčby a fototerapie přichází v úvahu systémová léčba. Máme k dispozici tři preparáty: cyclosporin, metotrexát a acitretin.

Cyklosporin je kalcineurinový inhibitor, který byl objeven v roce 1973 a poprvé použit v transplantační medicíně. V dermatologii je využíván především ke krátkodobé léčbě psoriázy nereagující na lokální terapii či fototerapii. Dlouhodobá léčba je spojena s mnoha riziky. Mechanismus účinku spočívá v inhibici transkripce a proteosyntézy aktivačních cytokinů jako je interleukin-2, 3, 4, interferon gama (IFN-gama), tumor nekrotizující faktor (TNF-alfa) a granulocytární a makrofágový stimulační faktor. Užívá se v dávce 2,5 - 5mg/kg/den (maximálně 300mg). Výhodou je rychlý nástup účinku, který se pozorován již od třetího týdne užívání.

Nežádoucí účinky cyclosporinu bývají závislé na dávce a při snížení dávky či vysazení obvykle vymizí. Mezi nežádoucí účinky cyclosporinu patří především hypertenze (nad 160/90 mm Hg ve 2 měřeních), nefrotoxicita a hyperlipidémie. V průběhu terapie cyclosporinem se může objevit hypomagnezémie, hyperkalémie, hyperplazie dásní, hirsutismus, horečka, třes, gynekomastie, hepatotoxicita, hyperbilirubinémie, diabetes, bolesti hlavy, akneiformní erupce, parestézie, lymfomy, nemelanomové kožní nádory, pankreatitida, nauzea až zvracení či průjem. Vzhledem k tomu, že se metabolizuje přes cytochrom P450 má mnohočetné interakce.

Mezi léky zvyšující jeho hladinu patří blokátory kalciového kanálu, makrolidy, doxycyklin, gentamycin, ciprofloxacin, trimetoprim, statiny, orální kontraceptiva, ranitidin, cimetidin, azolová antimykotika, grepfruit.

Při léčbě cyclosporinem je potřeba dávat pozor na léky, které posilují nefrotoxicitu cyclosporinu. Do této skupiny léků patří acyclovir, trimetoprim v kombinaci se sulfametoxazolem a nesteroidní antirevmatika jako diklofenak či naproxen.

V průběhu léčby cyclosporinem se doporučuje kontrolovat krevní tlak, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, Na, K, Cl, Mg, glykémii, ureu, kreatinin, clearance kreatininu, kyselinu močovou, jaterní enzymy, lipidy, vyšetření moči chemicky a sedimentu a především u problematických pacientů hladinu cyclosporinu.

Z dalších možností celkové léčby máme k dispozici metotrexát. Je to analog kyseliny listové, který se používá k léčbě časných neoplazií a aktivně proliferujících tkání neonkologického původu. Účinek nastupuje během několika týdnů. Metotrexát působí antiproliferativně a imunomodulačně díky inhibici syntézy nukleových kyseliny v aktivovaných T- buňkách a v keratinocytech. Výhodou metotrexátu je to, že působí také na klouby.

Mezi kontraindikace v zahájení léčby metotrexátem řadíme graviditu, kojení, plánované početí, onemocnění jater, ledvin, abúzus alkoholu, hematologické onemocnění, závažná infekce, žaludeční vřed, gastritidu či malignitu v anamnéze.

V průběhu léčby metotrexátem se může objevit elevace jaterních testů, myelosuprese, plicní fibróza ev. snížení renálních funkcí. Vzhledem k mutagennímu a teratogennímu účinku musí pacienti metotrexát vysadit minimálně 3 měsíce před plánovaným početím.

Metotrexát vykazuje četné interakce např. se salicyláty, nesteroidními antirevmatiky, sulfonamidy, penicilinem, tetracykliny, chloramfenikolem, trimetoprimem, barbituráty, probenecidem, cyklosporinem atd.

Metotrexát se užívá pouze jednou týdně. Obvykle se začíná dávkou 5 mg týdně a po týdnu od zahájení se při nezměněném krevním obraze navyšuje na 10 mg. Dávku je možno navýšit až na 25 mg týdně. Metotrexát se užívá většinou perorálně. Při gastrointestinální intoleranci je vhodná subkutánní aplikace. Za 24-48 hod po užití metotrexátu se doporučuje užívat kyselinu listovou.

V průběhu léčby jsou doporučeny pravidelné kontroly krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, bilirubinu, jaterních testů, urey, kreatininu, CRP, albuminu a moči chemicky a sedimentu. U dlouhodobé léčby je vhodné jednou ročně provést RTG vyšetření srdce a plic, ev. Quantiferon TB Gold.

V rámci systémové léčby psoriázy se také používá acitretin. Patří mezi retinoidy, deriváty vitamínu A. Acitretin moduluje epidermální proliferaci a diferenciaci a vede k inhibici produkce VEGF keratinocyty a k inhibici Th17.

Léčba acitretinem se zahajuje obvykle v dávce 0,3-0,5mg/kg/den. Po 3-4 týdnech může být navýšena v závislosti na účinnosti a toleranci až na maximální denní dávku 1mg/kg/den. Acitretin volíme především u pustulózní psoriázy a erythrodermie. Kombinace acitretinu s fototerapií UVB či PUVA terapií umožní snížení dávky acitretinu a tím snížení rizika vzniku nežádoucích účinků.

Mezi nežádoucí účinky acitretinu patří hypervitaminóza A projevující se cheilitidou či xerózou kůže, výpad vlasů, konjunktivitida, elevace sérových lipidů, hepatotoxicita, fotosenzitivita, bolest svalů, kloubů, kostní změny, intrakraniální hypertenze, zhoršené barevné a noční vidění, paronychium a periungvální granulace.

Systémová léčba acitretinem má mnohé kontraindikace jako je závažné postižení jater a ledvin, hepatitida. Acitretin je kontraindikován u alkoholiků, dárců krve a u gravidních a kojících žen. Plánování gravidity u žen léčených acitretinem se doporučuje nejdříve za 2 roky po jeho vysazení.

Při celkové léčbě acitretinem je potřeba pamatovat na možné interakce s tetracykliny (riziko intrakraniální hypertenze), vitamínem A, s metotrexátem, azoly atd. V případě současné léčbě hypolipidemiky existuje zvýšené riziko svalové toxicity a při kombinaci s nízkodávkovanou progesteronovou kontracepcí může dojít ke snížení kontraceptivního účinku.

Před zahájením a v průběhu celkové léčby je doporučováno vyšetření krevního obrazu, glykémie, bilirubinu, jaterních testů, urey, kreatininu, triglyceridů, cholesterolu, moči chemicky a sedimentu a test gravidity. Test gravidity by měl být prováděn u žen ve fertilním věku vždy 1x měsíčně v průběhu léčby a ještě 2 roky po jejím ukončení (8).

### ***Biologická léčba***

Alternativou ke klasické celkové léčbě jsou biologika. Jedná se o selektivně působící preparáty zasahující v konkrétním patogenetickém kroku psoriázy. Díky této selektivitě jsou také bezpečnější než konvenční preparáty. V léčbě psoriázy se v současné době používají inhibitory TNF-alfa (infiximab, etanercept, adalimumab) a modulátory T-buněk ovlivňující podjednotku p40 (ustekinumab) (23). Indikací k zahájení biologické léčby v České Republice je těžká forma psoriázy postihující více než 10 % tělesného povrchu nebo PASI více než 10 a zároveň platí jedno z následujících kritérií:

- a) nelze použít nebo je riskantní jiná celková léčba z důvodů vzniku nežádoucích účinků či toxicity, intolerance či kontraindikace
- b) pacient nereaguje na klasickou celkovou léčbu, tj. po 3 měsících terapie není dostatečný efekt

c) onemocnění nebylo v posledních 3 letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby (8, 24, 25).

### **2.1.9 Komorbidity psoriázy**

Psoriáza již není považovaná pouze za kožní nemoc. V poslední době se intenzivně studuje vztah psoriázy a některých interních nemocí. Tyto asociované nemoci se nazývají komorbidity a výrazně zhoršují kvalitu života pacientů s psoriázou (26, 27, 28). Zhoršení kvality života je srovnatelné s mnohými chronickými chorobami (21).

Podle některých autorů lze asociované nemoci rozdělit na dvě skupiny: choroby s podobnou patogenezi a choroby vznikající v důsledku chronických zánětlivých onemocnění. První skupina se někdy označuje jako „immune-mediated inflammatory disorder (IMID)“, zahrnuje psoriatickou artritidu, revmatoidní artritidu, Bechtěrevovu nemoc, roztroušenou sklerózu a v neposlední řadě také celiakii a idiopatické střevní záněty (m. Crohn a ulcerózní kolitidu). I přes odlišný klinický obraz mají tyto choroby některé společné rysy: chronický průběh, zánět, ústřední role imunitního systému, Th1 - like cytokiny v postižené tkáni (IF- $\gamma$ , IL-2, IL-22) a klíčová role TNF- $\alpha$ . Navíc, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida a psoriáza sdílejí podobně jako sakroiliitida HLA-B27 pozitivitu.

Do druhé skupiny nemocí patří metabolické nemoci jako diabetes mellitus II. typu, inzulinová rezistence, dyslipidémie, obezita, steatohepatitida a kardiovaskulární nemoci jako arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu a cévní mozkové příhody (28). Psoriáza představuje systémový zánět a chronická zánětlivá aktivace je významným patogenetickým faktorem kardiovaskulárních změn (8, 10, 29).

Mezi psoriatiky se častěji vyskytují pacienti s depresemi a suicidálními tendencemi, kuřáci a alkoholici. Pacienti s těžkou formou psoriázy mají zvýšené riziko mortality v důsledku kardiovaskulárních chorob a umírají o pět let dříve než pacienti

bez psoriázy (27). Zvýšené riziko mortality je přisuzováno nejen chronickému systémovému zánětu, ale také psychickému stavu nemocného a vedlejšími účinkům léčby (8).

V zahraničí byla provedena řada studií, které dokazují, že prevalence jednotlivých chorob je výrazně vyšší než v běžné populaci. Podle některých autorů je prevalence Crohnovy choroby až 7x vyšší u pacientů s psoriázou než v běžné populaci (30-32). Prevalence ulcerózní kolitidy u psoriatiků se podle některých autorů udává okolo 0,48 % (33) a 1,09 % (34) a Crohnovy choroby 0,51 % (33) a 0,92 % (34).

Existují různé údaje o prevalenci celiakie u pacientů s psoriázou. Podle studie autorů Birken et al se prevalence celiakie psoriatiků pohybuje okolo 0,29% a v kontrolní skupině okolo 0,11 %. Na základě multivariátní analýzy byla potvrzena asociace celiakie a psoriázy (odds ratio 2,73, 95 % konfidenční interval 1,65 - 4,53) (35). Podle Ojettiho et al dosahuje incidence celiakie u psoriatiků až 4,3 % (36), zatímco v běžné populaci se pohybuje okolo 0,5-1 % (37).

Psoriáza, idiopatické střevní záněty a celiakie patří mezi autoimunitní nemoci, které sdílí některé podobné patogenetické mechanismy. Jedná se o multifaktoriální nemoci, na jejichž etiopatogenezi se podílí genetická dispozice jedince a vlivy vnějšího prostředí. Podle nejnovějších poznatků se předpokládá vznik ISZ u geneticky predisponovaného jedince v důsledku poruchy regulace zánětlivé odpovědi vůči střevním mikrobům. Geny IL12B a IL23R se podílí na regulaci této dráhy u CN i u UC (38 - 42).

Studie ve švédské a finské populaci potvrzuje souvislost psoriázy a nespecifických střevních zánětů, kdy u obou byla prokázána asociace s genem pro IL23-R (43). Na základě nedávno provedených asociačních genomických studií u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla také potvrzena vysoce významná asociace mezi Crohnovou chorobou a genem pro IL23-R lokalizovaným na chromozomu 1p31. Tento gen kóduje podjednotku receptoru pro prozánětlivý cytokin IL-23 (44). Interleukin IL-23 je považován za regulující efektorovou molekulu v přirozené obranné dráze zahrnující interleukiny IL-17 a IL-22 (45, 46).

Další studie přináší údaje o zlepšení projevů ISZ u pacientů, kteří současně trpí psoriázou a jsou léčeni biologickou anti-TNF terapií. V opačném případě tzn. u pacientů s ISZ léčených anti-TNF preparáty často pozorujeme vznik paradoxních reakcí, mezi které patří především psoriáza (47).

V další provedené studii byla patrná vyšší prevalence mikroskopických zánětlivých změn v makroskopicky normální střešní sliznici u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou než v běžné populaci (42, 48). Na základě některých zahraničních studií je možno využívat sérologické markery ASCA (protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*, vyskytující se u pacientů s CN) a p-ANCA (perinukleární protilátky namířené proti určité komponentě cytoplazmy neutrofilních granulocytů, vyskytující se při UK) jako významné prediktory rozvoje ISZ u asymptomatických jedinců (49).

Z výsledků některých nedávno provedených zahraničních studií byla zaznamenána vyšší incidence psoriázy u pacientů s celiakií. (50, 51). Vztah celiakie a psoriázy potvrzuje skutečnost, že bezlepková dieta vede u části nemocných k jasnému zlepšení až vymizení psoriatických kožních změn (52 - 58). Mechanismus bezlepkové diety na kožní projevy lupénky nebyl zatím jednoznačně objasněn. Někteří autoři předpokládají, že aktivace T- lymfocytů a abnormální absorpce antigenů v důsledku střešního zánětu hraje důležitou roli v patogenezi psoriatických lézí (54). Toto může být dáno reaktivitou vůči antigenu, který je přítomný jak ve střešní sliznici, tak v kůži a je spojený s glutenem, ale také nespecificky prostřednictvím cytokinů indukovaných ve střešní sliznici během rozvoje zánětlivého postižení (57, 59, 60).

## **2.2 Idiopatické střešní záněty**

Crohnova nemoc (CN) a ulcerózní kolitida (UK) patří mezi idiopatické střešní záněty (ISZ). Jedná se o choroby neznámé etiologie řazené mezi autoimunitní nemoci, na jejichž etiopatogenezi se podílí hereditární vlivy a faktory zevního prostředí. Prevalence ISZ v běžné populaci se odhaduje na 0,1-0,2 % populace vyspělých zemí střední a západní Evropy. (61)

### 2.2.1 Historie

Hipokrates (460-377 př.n.l.) a Areateus z Cappadocia (80-138 n. l.) rozeznávali různé druhy průjmových onemocnění. První popis kolitidy se objevil až v roce 1859 od Wikse (ovšem později tento typ ISZ Isabela Bankesová reklasifikovala jako Crohnovu nemoc tračníku). Jako taková byla ulcerózní kolitida popsána Wilksem a Moxonem v roce 1875 a byla charakterizována klinicky rekurujícími epizodami krvavého průjmu a patologicky difúzními zánětlivými změnami postihujícími sliznici a submukózu, kontinuálně od rekta do levého kolon. Allchn popsal v roce 1885 „akutní extenzivní zánět tračníku“. Weir v roce 1895 provedl apendikostomii u nemocného s kolitidou. Straus v roce 1923 léčil kolitidu nedráždivou dietou a transfúzemi. V roce 1929 charakterizoval Bargaen ulcerózní kolitidu jako „chronickou ireverzibilní nemoc“ s mortalitou 17 %. V roce 1942 byl do léčby ulcerózní kolitidy zaveden sulfasalazin a v roce 1977 kyselina 5-aminosalicylová.

Pravděpodobně v roce 1769 popsal první případ Crohnovy nemoci tenkého a tlustého střeva G. G. Morgani. V roce 1806 zaznamenali Combe a Saunders případ mladého muže s bolestmi břicha a malnutricí. Pitva prokázala ohraničené ztlustění a stenózu ilea a distálního tračníku. Moore v roce 1882 popsal mikroskopický vzhled střeva. Eponymické pojmenování nemoci pochází dle B. B. Crohna, který spolu s L. Ginzburgem a G. Oppenheimerem popsali nemoc v roce 1932. V následujících letech docházelo postupně k definování jednotlivých formě nemoci. V roce 1950 byly do léčby Crohnovy nemoci zavedeny kortikoidy a v roce 1962 imunosupresiva (62).

### 2.2.2 Crohnova nemoc

Crohnova nemoc je zánětlivé onemocnění střevní sliznice, které může postihnout kteroukoliv část trávicí trubice od jícnu po konečník, nejčastěji však ileocekální oblast (40 %). Tlusté střevo bývá postiženo asi ve 30 % případů a izolované postižení tenkého střeva (proximálně od terminálního ilea) v 15-20 % případů. Zánět postihuje stěnu trávicí trubice v celé šířce a segmentálně - mezi jednotlivými segmenty může být zdravý úsek sliznice. Zánětlivé úseky se mohou spojovat a následně může

dojít ke vzniku srůstů. Onemocnění probíhá chronicky s obdobími relapsů a remisí a je chirurgicky i medikamentózně nevyлéčitelné.

Toto onemocnění se vyskytuje především u mladých lidí, medián výskytu CN se pohybuje mezi 25-28 lety. Incidence CN se ve vyspělých zemích stále zvyšuje. V České republice se pohybuje kolem 2-4 nových případů ročně, ve Skandinávii a v některých oblastech severní Ameriky dosahuje incidence 8-16 případů na 100 000 obyvatel (63).

### **2.2.3 Ulcerózní kolitida**

Ulcerózní kolitida je hemoragicko-katarální zánět střevní sliznice, který většinou postihuje rektum a přilehlé části tlustého střeva a šíří se kontinuálně. Zánět je na rozdíl od CN omezen pouze na sliznici, nemá proto tendenci ke vzniku píštělí a abscesů. UK má také chronický průběh se střídáním relapsu a remisí. Jedná se o medikamentózně nevyлéčitelné onemocnění, k definitivnímu vyřešení nemoci vede totální proktokolektomie. Medián výskytu onemocnění je kolem 25 roku. Incidence UK v západní Evropě a v severní Americe je srovnatelná a pohybuje se kolem 6-12 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. UK se častěji vyskytuje v Evropě a Severní Americe než v Asii a Oceánii, ale v poslední době se výskyt vyrovnává. Z většiny studií vyplývá stejný výskyt u obou pohlaví. Poslední data naznačují větší výskyt u mužů (63, 64).

### **2.2.4 Diagnostika ISZ**

Diagnostika ISZ je založena na klinickém obrazu, na laboratorním vyšetření, endoskopickém a histologickém nálezu. V anamnéze se zaměřujeme na výskyt autoimunitních nemocí (především na UK, CN a C.) u rodinných příslušníků. V laboratorním vyšetření bývá přítomna elevace zánětlivých parametrů (CRP, sedimentace a leukocytóza). Mezi další nespecifické laboratorní příznaky může patřit anémie a hypoalbuminémie z malnutrice. K potvrzení diagnózy lze přispět sérologickým vyšetřením autoprotilátek ASCA u CN a ANCA u UK, které mají nízkou

senzitivitu, ale relativně vysokou specificitu. Za zlatý standard diagnostiky ISZ je považována endoskopie s odběrem bioptických vzorku. (65).

Stanovení protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* spolu se stanovením protilátek ANCA slouží jako diagnostický a diferenciací marker idiopatických střevních onemocnění (UK a CN). Protilátky ASCA reagují s mannanem, který je obsažený v buněčné stěně kvasinek. Tyto protilátky mají vysokou specifitu pro Crohnovu chorobu. Protilátky se vyskytují v 60–80 % u pacientů s tímto onemocněním. Mohou však být přítomny i u pacientů s ulcerózní kolitidou (5–15 %) i u pacientů s celiakií (66).

Přítomnost ASCA a chybění pANCA protilátek v séru má 57% senzitivitu a 93 % specificitu pro Crohnovu chorobu. Pozitivita ASCA má 62 % senzitivitu a 93 % specificitu pro Crohnovu chorobu. Stanovení samotné pANCA má 51 % senzitivitu a 100 % specificitu pro ulcerózní kolitidu. Přítomnost pANCA a chybění ASCA protilátek v séru má 43 % senzitivitu a 100 % specifitu pro ulcerózní kolitidu (67).

Interference: Protilátky proti *S. cerevisiae* se zvyšují u pacientů s mykózami (gynekologické mykózy) (66).

### **2.2.5 Endoskopický obraz**

Zánětlivé změny u CN jsou segmentární a fokální, kde těžce změněné úseky střeva jsou včleněny mezi zcela intaktní úseky sliznice, kdežto u UK jsou změny kontinuální a difúzní. Typickým nálezem u CN jsou vředy. Mezi nejčastější endoskopické známky CN patří aftoidní změny.

UK postihuje vždy rektum (proktitida). U některých pacientů se mohou zánětlivé změny šířit proximálně (proktosigmoiditida, levostranná kolitida), takže mohou postihnout celé tlusté střevo (extenzivní kolitida). Endoskopický obraz není pro UK patognomický, ale do značné míry charakteristický. Makroskopický obraz závisí na stupni zánětlivých změn. V případě mírného zánětu je patrný lehký otok sliznice, který vede ke ztrátě cévní slizniční kresby; s narůstáním intenzity zánětlivých změn dochází

k většímu prosáknutí sliznice a způsobuje vznik drobných nerovností. Tyto nerovnosti podmiňují granulární vzhled sliznice. Podle endoskopické klasifikace je tento nález hodnocen tzn. Schroderovým indexem endoskopické aktivity jako Mayo 1. Při ještě větší intenzitě zánětu se objevuje fenomén křehké sliznice, která po lehkém dotyku bodovitě krvácí, mohou se objevovat slizniční eroze a na sliznici může být přítomen hlen (Mayo 2). Při pokročilé formě zánětu sliznice spontánně krvácí a může mít vzhled „rudého sametu“ a lze detekovat vředy (Mayo 3). Při fulminantním průběhu UK bývají přítomny hluboké vředy, kdy hrozí komplikace jako toxické megakolón nebo spontánní perforace tlustého střeva.

K dalšímu posouzení rozsahu onemocnění a zjištění komplikací se využívají zobrazovací metody jako ultrasonografie, výpočetní tomografie a magnetická rezonance (65).

#### **2.2.6 Léčba CN**

CN nelze v současné době medikamentózně vyléčit. Díky dostupnosti systémové léčby je možné u většiny pacientů potlačit aktivitu zánětu, zabránit vzniku komplikací a zlepšit tak významně kvalitu jejich života. Medikamentózní léčbu podle cíle, výběru léčiv a délky podávaných léčiv dělíme do dvou kategorií. Do první skupiny řadíme tzv. indukční léčbu, jejímž cílem je co nejrychleji snížit aktivitu zánětu a zajistit rychlý ústup klinických, laboratorních a endoskopických známek aktivity onemocnění. Další fází léčby je pak dlouhodobá udržovací léčba, která je zaměřena na omezení recidivy zánětu. Do indukční fáze léčby patří glukokortikoidy, aminosalicyláty, antibiotika a nověji také biologická léčba. Do udržovací fáze léčby řadíme aminosalicyláty, imunosupresiva a biologika.

Do skupiny aminosalicylátů patří mesalazin a méně často používaný sulfasalazin. Jedná se o základní léky u pacientů s UK. Na základě provedených metaanalýz je tato léčba u pacientů s CN často zpochybňována. Z klinické praxe ovšem vyplývá, že aminosalicyláty mohou mít příznivý efekt především u pacientů s mírnou zánětlivou aktivitou v ileokolické nebo kolické lokalizaci.

Systémové glukokortikoidy jsou velmi silně účinné protizánětlivé léky. Jejich zavedení do klinické praxe v polovině padesátých let 20. století výrazně ovlivnilo prognózu pacientů s ISZ. Krátkodobá účinnost u pacientů s vysokou aktivitou CN, kteří nebyli steroidy dosud léčeni, dosahuje až 90 %. Dlouhodobá účinnost, za kterou považujeme setrvalý efekt léčiva méně než 1 rok, je však pozorována pouze u jedné třetiny pacientů, kteří krátkodobě odpovídali na léčbu. U většiny pacientů dojde buď ke ztrátě odpovědi (vzniku tzn. kortiko-rezistence) nebo ke vzniku závislosti na kortikoidech (kortiko-dependence), která se projevuje recidivou aktivity onemocnění při snížení dávky nebo ukončení léčby. Nevýhodou glukokortikoidů jsou četné nežádoucí účinky, které limitují jejich dlouhodobé podávání. Glukokortikoidy se užívají perorálně nebo při vysoké aktivitě nemoci intravenózně. Další možností jsou topické glukokortikoidy (budesonid), které jsou alternativou systémových glukokortikoidů u pacientů s mírnou až střední aktivitou CN v ileocekální oblasti. Hlavní význam topických kortikoidů je snížení nežádoucích účinků v důsledku velkého „first-pass“ efektu v játrech (65).

Imunosupresivní léčbu indikujeme u pacientů s agresivní formou CN. V klinické praxi se imunosupresiva uplatňují od počátku 90. let 20. století. Do této skupiny léčiv řadíme thiopuriny (azatioprin) a metotrexát. Thiopuriny jsou účinné v rámci udržovací terapie u 60 % pacientů s CN. Jsou vhodné pro dlouhodobou udržovací terapii s pozvolným nástupem účinku v rozmezí 2-6 měsíců. V klinické praxi je podáváme zvláště pro jejich kortikoidy šetřící účinek, příznivý vliv na hojení píštělí a potlačení některých mimostřevních projevů nemoci. Výhodné je jejich současné podání s biologickými preparáty, jejichž účinek thiopuriny i metotrexát zesilují. Nevýhodou thiopurinů jsou relativně časté nežádoucí účinky jako je útlum krvetvorby, virové infekce, méně často se vyskytují alergické reakce a idiosynkrazie (zvracení, pankreatitida, rash) (68).

Preparáty ovlivňující kvantitativní a kvalitativní složení mikrobiální střevní flóry zahrnují probiotika, chemoterapeutika a antibiotika. U CN se účinnost probiotik na rozdíl od pacientů s UK nepotvrdila. Chemoterapeutika a antibiotika podáváme především pacientům s Crohnovou chorobou (chinolony a nitroimidazoly) v léčbě

luminální i perforující nemoci. Mezi výhody patří rychlý nástup účinku, který je ovšem krátko-dobý. Nevýhodou je nutnost mnohatýdenního podávání.

Nejmodernější a nejúčinnější protizánětlivou strategií tvoří v současné době biologická léčba. Mezi nejdéle užívaný preparát patří infliximab, tedy chimérická monoklonální IgG1 protilátka, která byla v Evropě v klinické praxi zavedena v roce 1999. Je to také první lék povolený u dětí starších šesti let s CN.

Výsledky léčby infliximabem u dětí v porovnání s dospělými jsou mnohem lepší. Potvrdila to Hyamsova studie publikovaná v roce 2011. Pozitivní odpověď u dětí po aplikaci tří infúzí infliximabu v 10. týdnu byla zjištěna téměř u 90% z nich, což je v porovnání s výsledky podobné studie u dospělých (58 %) výrazně lepší výsledek. Tento fakt vede k názoru, že je potřeba léčivo podat v časných fázích nemoci, než vzniknou hrubé nereparabilní strukturální změny střeva, jako jsou stenózy a píštěle.

Výhodou infliximabu je také to, že u pacientů s komplikovaným průběhem nepředstavuje větší riziko pro následný chirurgický výkon. Naopak vysoké dávky kortikoidů před chirurgickým zákrokem jsou spojeny s vysokým rizikem časných pooperačních komplikací a zvyšují pooperační mortalitu.

Dalším představitelem biologické léčby ISZ je adalimumab. Jedná se o monoklonální plně humánní protilátku IgG1 proti anti TNF- alfa. Tento preparát je registrován a schválen k léčbě CN od roku 2007 u pacientů, kteří nereagují na standardní terapii aminosalicyláty, kortikoidy ani imunosupresivy. Účinnost v léčbě luminální i fistulující formy CN je srovnatelná s účinností infliximabu. Výhodou adalimumabu oproti předchozímu preparátu je, že se jedná o plně humánní látku, což je zásadní u pacientů s předcházející alergickou reakcí na infliximab (69).

V léčbě CN se kromě medikamentózní léčby využívá také chirurgická intervence. V současnosti se od extenzivních resekcí jako je hemikolektomie, subtotalní kolektomie nebo rozsáhlé resekce tenkého střeva upouští. Snahou je zabránit vniku syndromu krátkého střeva, tedy ušetřit co největší délku střeva. Od poloviny devadesátých let 20. století se provádějí strikturoplastiky stenóz tenkého střeva. Jedná se o ošetření krátkých (do 5 cm) symptomatických stenóz na tenkém střevě, při kterém

je stenóza ponechána in situ a je podélně prořata a příčně sešita. Chirurgické řešení je nezbytné při léčbě perianálních komplikací CN, především v léčbě abscesů (drenáže), píštělí (neelastické ligatury) nebo při řešení komunikujících píštělí (65).

### **2.2.7 Léčba UK**

Podobně jako u CN je cílem léčby UK dosažení remise. Základem léčby lehké až středně těžké UK jsou aminosalicyláty užívané perorálně či aplikované místně. V léčbě UK má jasnou roli mesalazin, který je lékem aktivní i neaktivní mírné až středně těžké formy nemoci a je vhodný také pro dlouhodobou udržovací terapii. Pokud nejsou aminosalicyláty dostatečně účinné nebo jedná-li se o těžkou formu UK, přidávají se glukokortikoidy a imunosupresiva. Důležitou součástí léčby jsou antibiotika a parenterální výživa. Pokud nelze dosáhnout remise standardní léčbou přistupujeme k biologické léčbě. Při správné indikaci a odborně provedeném chirurgickém zákroku lze nemocného choroby definitivně zbavit (70).

### **2.2.8 Mimostřevní manifestace ISZ**

ISZ se mohou manifestovat také extraintestinálně např. kloubními obtížemi (artralgie, artritidy, sakroiliitidy), očními (konjunktivitidy, episkleritidy, uveitidy, iritidy) či kožními projevy.

Kožní projevy CN patří mezi nejčastější extraintestinální projevy této choroby, vyskytují se až u 22-44% pacientů a mohou předcházet o několik měsíců až let střevní obtíže. U CN se na kůži mohou vyskytovat specifické změny, které mají stejný histopatologický obraz. Jedná se o nekaseifikující granulomy z obrovských buněk s lymfocytárnímimi perivaskulárními infiltráty. Rozlišujeme metastatickou, orální a perianální formu. Dále se u pacientů s CN a UK vyskytují tzv. reaktivní změny, které mají odlišný histopatologický obraz než gastrointestinální projevy. Do této skupiny chorob patří erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, pyostomatis vegetans, aftózní stomatitida, Sweetův syndrom, kožní forma polyarteritis nodosa, vaskulitida či

epidermolysis bullosa acquisita. Další kožní projevy u pacientů s CN a UK jsou označovány jako asociované. Do této skupiny chorob se řadí vitiligo, psoriáza, ekzém, paličkovité prsty a acrodermatitis enteropathica.

Jako metastatická forma CN je považováno rozšíření granulomatózního zánětu mimo gastrointestinální oblast. V klinickém obraze se objevují plaky, noduly a ulcerace predilekčně na končetinách a v intertriginózních oblastech.

Orální forma CN, stejně jako perianální forma CN, je považována za rozšíření granulomatózního zánětu do dutiny ústní. Tato forma CN se vyskytuje asi u 8-9% pacientů s CN. Projevuje se otoky rtů, dásní, sliznice. V endoskopickém obraze bývá patrný typický obraz dlažebních kostek (71 - 75).

Perianálně se vyskytují fisury, fistule, dále se mohou v této oblasti objevit přílehlé výrůstky. tzn. strážné hrbolky („skin tag“), které jsou obvykle klasifikovány do dvou skupin. Do první skupiny řadíme nebolestivé, široce vyvýšené hrboly, solitární či mnohočetné, jemné nebo tvrdé, zmiňované jako „elephant ears“. Druhý typ je charakterizován jako bolestivé edematózní léze, často tvrdé, cyanotické, vycházející z anální fisury, vředu či hemorrhoidu (72, 76).

Erythema nodosum (dále EN) je onemocnění charakterizované vznikem bolestivých podkožních nodulů vyskytujících se nejčastěji na bérkách. U více než jedné třetiny nemocných je etiologie EN nejasná. EN může být důležitým kožním příznakem mnoha systémových chorob. Vyskytuje se u 4-6% pacientů s nespecifickými kožními záněty, častěji u CN než u UK. Dále se může objevit u pacientů se sarkoidózou, s infekčním onemocněním (streptokokové etiologie, virové infekce respiračního traktu, bakteriální gastroenteritida...), u pacientů užívajících hormonální antikoncepci, sulfonamidy, penicilin, anti-TNF preparáty aj. Většinou bývají postiženy ženy mladšího a středního věku (72, 77, 78).

Pyoderma gangrenosum je vzácná ulcerózní dermatóza s chronickým průběhem, která bývá sdružena se systémovými chorobami. Nejčastěji se vyskytuje u pacientů léčících se s ulcerózní kolitidou a CN. Mezi další asociované gastrointestinální choroby patří divertikulóza, polypóza, karcinom střev, vředy žaludku a duodena. Vzhledem

k iniciálnímu masivnímu nálezu infiltrátu neutrofilů v tkáních s následným cévním postižením, je řazena mezi neutrofilní dermatózy. Častěji se vyskytuje u pacientů starších 40 let. Nejdříve se na kůži objeví pustuly a noduly, které postupně splývají a tvoří plošně se šířící ulcerace. Predilekční lokalizace bývá na dolních končetinách, ale může vzniknout na kterémkoliv místě kožního povrchu. U většiny pacientů je nutná systémová léčba kortikosteroidy ev. dalšími imunosupresivy jako azatioprin, dapson, kolchicin, cyclosporin, klofazimin. Lokálně bývají využívány prostředky pro hojení ran- např. hydrokoloidní obvazy či antibiotická externa.

Pyostomatitis vegetans je vzácné onemocnění sliznice dutiny ústní charakterizované vznikem pustul a ulcerací. Bývá považována za slizniční formu PG. V literatuře bylo publikováno asi 40 případů, které byly vždy popsány u pacientů s ISZ. PV může často předcházet vzniku UK. Častěji se vyskytuje u žen všech věkových skupin. Diferenciálně diagnosticky zvažujeme bulózní dermatózy a infekce sliznice dutiny ústní. V lokální léčbě se využívají antiseptické ústní vody a kortikosteroidy, systémová léčba odpovídá terapii ISZ (72, 74, 77, 78).

Aftózní stomatitida (dále AS) je poměrně časté ulcerativní onemocnění dutiny ústní. Příčinou vzniku afty je pravděpodobně nižší odolnost epitelu ústní sliznice vůči řadě různých nox. Může se jednat o idiopatické onemocnění, ale také o chorobu vyskytující se u systémových nemocí jako jsou idiopatické střevní záněty (CN a UC), systémový lupus erythematosus, HIV infekce, morbus Behcet, reaktivní artritida aj. Poněkud kontroverzní příčina aftózní stomatitidy se zvažuje nedostatek vitamínu B 12, folátů či železa. Projevuje se vznikem silně bolestivých ulcerací lokalizovaných v nerohovějících partiích ústní sliznice. Afta se hojí spontánně během 5 až 10 dnů, u části pacientů může recidivovat. V diferenciální diagnostice lze zvažovat herpetickou gingivostomatitidu, erythema multiforme, kontaktní stomatitidu. Histologický obraz je nespecifický, u časných lézí bývá přítomný submukózní infiltrát neutrofilů. Ke zmírnění příznaků AS se používají lokální kortikosteroidy, lokální anestetika nebo lokální takrolimus. Při nutnosti systémové terapie lze užít kolchicin, dapson či thalidomid (79).

Sweetův syndrom je vzácné onemocnění, které je řazeno díky svému histologickému obrazu mezi neutrofilní dermatózy. Většinou se vyskytuje u pacientů s myeloproliferativním onemocněním, dále u některých nádorových a systémových chorob. Někdy může být vyvolán léky. Nejčastěji se objevuje při akutní exacerbaci UK. Jedná se o akutní onemocnění, které se projevuje teplotami, cefaleou, altralgiemi, na kůži se objevují červené tuhé papuly, noduly, někdy i vezikuly či pustuly. Kožní projevy mohou být lokalizované v obličeji, krku, na trupu i končetinách. Pacienti si stěžují na pálení až bolestivost projevů. V léčbě se využívá prednison v iniciační dávce 60 mg denně a antipyretika.(72, 74, 75, 77).

### **2.3 Celiakie**

Celiakie je autoimunitní geneticky podmíněná choroba charakterizovaná trvalou intolerancí lepku (glutenu) (50). Manifestuje se u geneticky vnímavého jedince (asociace s HLA-DQ2, HLA-DQ8) po různě dlouhé době konzumace obilovin s obsahem lepku (glutenu). Gliadinové peptidy (štěpné produkty lepku) po prezentaci HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivním buňkám spouští ve sliznici tenkého střeva nepřiměřenou T-buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Současně dochází k produkci vysoce specifických autoprotilátek (protilátky proti tkáňové transglutamináze). Konečným důsledkem reakce na lepek je poškození sliznice tenkého střeva (převážně duodena a jejunu) s různým stupněm atrofie a zánětlivých změn (80).

#### **2.3.1 Historie**

První zmínky o celiakii se objevily již v polovině 2. století našeho letopočtu, kdy řecký lékař Aretaeus z Kappadokie zveřejnil kapitolu nazvanou v anglickém překladu „The Coeliac Affection“. Popisuje nemoc doprovázenou mastnými průjmy, nadýmáním, únavou, úbytkem hmotnosti a celkovým neprospíváním. Nemoc nazval „koiliakos“. Výraznější pokrok v poznání celiakie přichází až v 19. století, kdy anglický lékař Samuel Glee zjistil, že lze příznaky nemoci ovlivnit stravou. Během čtyřiceti let

vymezovali lékaři postupně potraviny, které zlepšují a zhoršují zdravotní stav pacientů. Největší průlom nastal v průběhu 2. světové války, kdy holandský lékař Dicke vyzoroval vymizení symptomů při nedostatku obilovin v důsledku války. Naopak při obnovení zásobování a dostatku chleba došlo k recidivě projevů. Další velký průlom přišel v polovině padesátých let minulého století, kdy lékaři provedli první enterobiopsii. Dnes za typické histopatologické charakteristiky celiakie považujeme vilózní atrofii, tvarové změny klků, vyhlazenou sliznici a hyperplázii krypt ve sliznici tenkého střeva. Postupně byla získána představa o patologickém procesu, který probíhá ve střevě, i když některé nejasnosti přetrvávají dodnes (81, 82).

### **2.3.2 Epidemiologie**

V posledních letech výskyt celiakie celosvětově významně stoupá. Vyhodnocením screeningových dat populačních studií (sérologický screening a histologická diagnostika celiakie zejména v Evropě a USA) vzrostla prevalence celiakie až 12krát. Celiakie se objevuje častěji u žen než u mužů, v poměru 2:1. Dědičnost celiakie je autozomálně dominantní s neúplnou penetrací. U příbuzných 1. stupně se celiakie vyskytuje v 8-18 %, u jednovaječných dvojčat v 70 % případů. V České Republice se prevalence odhaduje kolem 1: 200-250. V ČR je tedy kolem 40 000 až 50 000 pacientů s celiakií (80, 82 - 85).

### **2.3.3 Etiopatogeneze**

Na etiopatogenezi celiakie se podílí genetická predispozice, jejímž základem je asociace s HLA geny II. třídy. Až u 95 % pacientů se vyskytuje HLA-DQ2. U malého procenta pacientů se vyskytuje HLA-DQ8. Pozitivitu HLA-DQ2 vykazuje asi 25-30 % zdravé populace. Existují i jiné dispozice k celiakii, zřejmě non HLA geny. Manifestace celiakie závisí na okamžiku první expozice glutenu a jeho celkovém konzumovaném množství. Časná expozice glutenem v kombinaci s nezralým imunitním systémem pod vlivem Th1 imunitní odpovědi přispívá k rozvoji choroby. (80, 87 - 90).

Gluten (lepek) je směs bílkovin povrchové části obilných zrn, která je zodpovědná za lepivost těsta. Extrakcí 70% alkoholem je možné gluten rozdělit na rozpustné prolaminy a nerozpustné gluteniny. Gluteniny pravděpodobně nesehrávají v patogenezi celiakie významnější roli. Prolaminy pšenice označujeme jako gliadiny, obdobně frakce žita jako sekaliny, ječmene jako hordeiny a ovsy aveniny. Toxické gliadiny a příbuzné prolaminy mají nejvyšší podíl glutaminu (více než 30%) a prolinu (více než 15 %). V netoxických prolaminech rýže, kukuřice a prosa, využívaných v bezlepkové dietě, je obsah glutaminu a prolinu minimální (80, 89).

Přesný mechanismus, kterým toxické obilninové frakce poškozují sliznici u vnímavého jedince, stále není znám. Předpokládá se, že gliadin jako antigen působí na sliznici cytotoxicky přímo nebo spouští prostřednictvím dalších mediátorů zánětlivý proces (cytokiny IL-2, IL-4, IFN gama, ...). Po expozici gliadinovými antigeny se v geneticky vnímavém organismu spouští kaskáda imunologické odpovědi. HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivní buňky jsou schopny vázat a prezentovat gliadinové peptidy na intraepiteliálních glutensenzitivních CD4 a CD8 lymfocytech v lamina propria sliznice. Glutensenzitivní CD41 lymfocyty spouštějí Th1/Th0 typ zánětlivé odpovědi s typickým poškozením vilózní architektiky sliznice tenkého střeva. Humorální imunita odpovídá tvorbě protilátek (jsou produkovány B buňkami v lamina propria mucosae tenkého střeva, které jsou vysoce specifické pro celiakii (protilátky proti tkáňové transglutamináze tTG).

Tkáňová transglutamináza je specifický a klíčový endomyziální intracelulární enzym. Při buněčném poškození (jako je zánět, infekce, mechanické vlivy) se tkáňová transglutamináza aktivuje intracelulárně, podílí se na apoptóze a brání uvolnění autoantigenů. Může se uvolňovat z buněk a modulovat reparaci tkáně aktivací transformujícího růstového faktoru beta (který je zodpovědný za normální epiteliální diferenciaci). Pronikne-li u pacientů s celiakií přes zvýšeně průpustnou epitelovou vrstvu střevní sliznice, stává se vysoce afinitním substrátem pro tkáňovou transglutaminázu. Tkáňová transglutamináza zprostředkovává chemickou modifikaci nativních gliadinů (deamidaci) do imunoreaktivních peptidů a usnadňuje interakci s HLA imunokompetentními buňkami (HLADQ-2 a HLADQ-8). Komplex tkáňová

transglutamináza-gliadin je následně iniciátorem imunitní reakce: po zpracování antigen-prezentujícími buňkami dochází k indukci T lymfocytární odpovědi a aktivaci B lymfocytů s tvorbou autoprotilátek. Protilátky proti tkáňové transglutamináze (tTg) blokují přímo intestinální epiteliální diferenciaci. Existuje rovněž hypotéza, že expozice adenoviru 12 (gliadin má strukturu aminokyselin podobnou struktuře proteinového obalu adenoviru) může být u disponovaných osob možným spouštěcím mechanismem celiakie (senzibilizace střevní virovou infekcí na antigenní determinanty lepku) (80, 86–91).

#### **2.3.4 Klinický obraz**

Klinický obraz celiakie se liší v závislosti na věku nemocného. Na rozmanitosti příznaků se odráží genetický vliv, věk, délka trvání expozice lepem a rozsah a stupeň morfologického střevního postižení. U dětí i dospělých ubývají těžké projevy nemoci s plně vyjádřeným malabsorpčním syndromem s průjmy, váhovým úbytkem a anémií. Sliznice tenkého střeva je pravděpodobně poškozována od okamžiku prvního kontaktu s obilovinami obsahujícími lepek, avšak klinické projevy celiakie se objevují s různě dlouhou latencí. Zřejmě se pozitivně uplatňuje současný trend prodloužené doby kojení a pozdějšího zavádění obilovin do dětské stravy. K typickým příznakům celiakie v dětství patří: průjmy se steatoreou, kolikovitě bolesti břicha, anémie. Při klinickém vyšetření obvykle zjišťujeme pokleповé zkrácení a stázu střevního obsahu v dilatovaných střevních kličkách, tzv. Mellinkoffův příznak. V různé míře bývá přítomen břišní diskomfort s flatulencí při kolonickém bakteriálním trávení nevstřebaných živin (80, 86).

Děti s celiakií mívají vzedmuté břicho, ochablé svalstvo, neprospívají, zpomaluje se jejich somatický a psychický vývoj. Těžký průběh celiakie s průjmy, dehydratací, minerálovým rozvratem, tzv. celiakální krize („gliadinový šok“), je v dnešní době naštěstí vzácný. S narůstajícím věkem v době diagnózy celiakie slábne intenzita gastrointestinálních projevů. Také u dětí školního věku převažují atypické mimostřevní příznaky (anémie, neurologické projevy, poruchy růstu apod.). U

neprospívajícího dítěte se zpomaleným růstovým tempem by měla být vždy vyloučena celiakie.

U dospělých se příznaky celiakie projevují zpravidla mezi třicátým až čtyřicátým rokem a jsou poměrně různorodé. Manifestaci celiakie může předcházet zátěžová situace (např. gravidita, laktace, operace, infekce). Cílenou anamnézou lze u některých dospělých nemocných odhalit příznaky korelující s celiakií anebo pozitivní údaje o diagnóze celiakie již v dětství. V současné době se symptomy plně vyjádřeného onemocnění s malabsorpčním syndromem objevují vzácně. Častěji bývají přítomny minimální gastrointestinální projevy (dyspepsie), únavový syndrom anebo atypické mimostřevní projevy. Mezi mimostřevní symptomy celiakie zahrnujeme: anémii, osteoporózu nepřiměřenou věku, neurologické projevy, psychické poruchy. Na celiakii může upozornit glositida, recidivující aftózní stomatitida, svalová slabost, alopecie, izolované zvýšení jaterních enzymů. U žen bývají poruchy menstruačního cyklu a infertilita, v době gravidity riziko hypotrofie plodu. U obou skupin nemocných se může objevit dermatitis herpetiformis Dühring (DHD). Jde o kožní manifestaci celiakie. Kožní klinický obraz je charakteristický: silně svědivé papuly až vezikuly herpetiformně uspořádané, predilekčně nad extenzory končetin, na trupu, hýždích a ve kšticích. V přímé imunofluorescenci je přítomna pozitivita granulárních IgA depozit podél subepidermální bazální membrány. Kožní změny dobře ustupují po bezlepkové dietě, ale někdy DHD vyžaduje celkovou léčbu sulfony (dapson). Pacienti s DHD mohou být bez střevních obtíží nebo mohou trpět lehkou formou celiakie. Doporučuje se provést biopsii tenkého střeva. Genetické markery a protilátky typické pro celiakii bývají pozitivní. Tyto pacienty je třeba podrobně poučit o povaze nemoci a významu trvalého dodržování bezlepkové diety. Úspěšná léčba vyžaduje mezioborovou spolupráci dermatologa a gastroenterologa (80, 84, 86, 91-94).

### **2.3.5 Diagnostika**

Doporučený postup diagnostiky celiakie pro dospělé je neustále diskutován. Bez ohledu na výsledek autoprotilátek má být vždy při výrazném podezření na celiakii

provedena biopsie sliznice tenkého střeva. Jedná-li se o nemocného s nízkou pravděpodobností celiakie, je při pozitivitě sérologických markerů indikována podle většiny autorů biopsie ještě před nasazením diety. Vyšetření protilátek nenahrazuje biopsii.

Druhý expoziční glutenový test není pro potvrzení diagnózy nezbytný. Výjimku představují děti do 2 let věku, které mohou mít obdobné zánětlivé změny střevní sliznice způsobené i jiným činitelem než lepkem. Mohlo by se jednat např. o oportunní virové či bakteriální střevní infekce, alergii na bílkovinu kravského mléka nebo imunodeficienci. Jde tedy o afekce zasahující do přirozeného mechanismu střevní slizniční bariéry. Přestože tato skupina nemocných profituje na bezlepkové dietě a dochází k normalizaci hladiny autoprotilátek, je u nich indikována nová zátěž lepkem (expoziční test) s časovým odstupem. Diagnózu celiakie po reexpoziaci lepkem potvrzuje opětovná pozitivita autoprotilátek a další biopsie sliznice tenkého střeva není striktně požadována.

Ostatní laboratorní a radiologické vyšetřovací metody nejsou pro diagnózu celiakie patognomické, neboť mohou provázet i jiná onemocnění. Zpravidla bývají přítomny typické klinické i laboratorní známky odpovídající malabsorpci, malnutrici, anémii, deficitu vitamínů, minerálů a stopových prvků. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit jiné primární nebo sekundární příčiny malabsorpce.

V diagnostice celiakie lze využít následujících diagnostických kritérií: anamnéza a klinické příznaky svědčící pro celiakii, pozitivita sérologických markerů celiakie, biopsie s histologickým nálezem kompatibilním s celiakií, zřetelná klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu a vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy.

V běžné klinické praxi jsou při screeningu i diagnostice využívány citlivé sérologické testy stanovující autoprotilátky patognomické k celiakii. U 2–3 % celiaků se současným selektivním IgA deficitem nemusí být protilátky ve třídě IgA pozitivní, proto se doporučuje buď IgA deficit vyloučit nebo vyšetřit protilátky i ve třídě IgG. Hladiny všech protilátek klesají při dodržování bezlepkové diety. Sledování hladin

protilátek je vhodné při monitoringu onemocnění a adherence k dietním opatřením. Protilátky proti tkáňové transglutamináze (tTG) jsou pro celiakii patognomické, vysoce senzitivní 90–98% i specifické 95–97%. Vyšetření tTG (antigenem by měla být humánní rekombinantní transglutamináza) ELISA metodou je relativně levné a vhodné pro screeningové programy. Negativita prakticky vylučuje celiakii, pozitivní predikční hodnota je nižší než u EMA. Pozitivitu tTG je nutno ověřit biopsií sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní mohou být tTG u chronických jaterních a ledvinných onemocnění, monoklonální gamapatie a u dalších autoimunit.

Antiendomyziální protilátky (EMA) vykazují senzitivitu 75–98% a jsou vysoce specifické-patognomické 97–100%. Endomyzium je pojivový tkáňový protein hladkého svalu, lokalizovaný mezi myofibrilami. K detekci EMA se používají imunofluorescenční metody, které jsou dražší ve srovnání se stanovením hladiny tTG. Laboratorní hodnocení EMA vyžaduje zkušenost, je složitější a může být zatíženo individuální chybou. I nízké hladiny EMA jsou specifické pro celiakii, jen raritně jsou EMA nalezeny při absenci onemocnění.

Antigliadinové protilátky (AGA) v obou třídách IgA i IgG mají široké rozmezí hodnot senzitivity a specificity. Pozitivní predikční hodnota je velmi nízká. AGA mohou být pozitivní u celé řady onemocnění: oportunní gastrointestinální infekce, alergie na bílkovinu kravského mléka, IgA nefropatie, nespecifické střevní záněty apod. Byly nalezeny také u zdravých jedinců a pro diagnostiku a screening celiakie v klinické praxi nemají zásadní význam.

Rutinní stanovení antiretikulinových protilátek (ARA) se neuplatnilo pro jejich nízkou senzitivitu.

Ostatní protilátky u celiakie proti jejunu či proti dalším potravinovým proteinům, se běžně nevyšetřují. Výskyt těchto protilátek souvisí s generalizovanou dysregulací slizničního imunitního systému na potravinové antigeny nebo je důsledkem systémové expozice těmito proteiny při zvýšené střevní propustnosti (80, 84, 85, 91, 95, 97).

Optimální metodou k potvrzení diagnózy celiakie je biopsie sliznice tenkého střeva. Postižena bývá převážně sliznice distálního duodena a jejunu. V běžné praxi je k získání histologických vzorků dostatečná biopsie sliznice aborálního duodena získaná při gastroskopii a vyhodnocená zkušeným patologem (96). Nejméně ze dvou míst pod Vaterskou papilou je nutné odebrat z vrcholu Kerkringových řas 4–5 bioptických vzorků (98, 99).

Z dalších možností odběru vzorku sliznice lze využít také klasickou enterobiopsii, kdy se odebírá pomocí bioptické kapsle (převážně u dětí) nebo enteroskopicky z první kličky jejunu. Umožňuje histologické a histochemické zhodnocení vzorku. V praxi je v ČR obtížně dostupná, je metodou druhé volby, pokud u nemocného s podezřením na celiakii biopsie duodena odebraná gastroskopicky neprokazuje patologické změny. Enteroskopie (a kapslová endoskopie) jsou metodami vhodnými k pátrání po komplikacích celiakie (ulcerativní jejunoiletida).

Makroskopicky se při endoskopickém vyšetření nachází u klasické formy celiakie od distálního duodena známky atrofie sliznice. Vyhlazené bývají cirkulární Kerkringovy řasy, při zvětšení obrazu je zřejmé políčkování až mozaikový reliéf sliznice a nápadnější je i cévní kresba. Mezi histopatologické charakteristiky celiakie patří vilózní atrofie, tvarové změny klků (u celiakie chybí typické vysoké prstovité klky s normálními enterocyty a jen malým množstvím pohárkových buněk), vyhlazená sliznice a hyperplázie krypt ve sliznici tenkého střeva (100, 101). Je patrný edém a lymfoplazmocytní zánětlivá infiltrace epitelu a submukózy (odpovídající zvýšené produkci imunoglobulinů).

I u histologického vyšetření celiakie může dojít k falešné pozitivitě, protože atrofii klků způsobují i jiné příčiny, jako přecitlivělost na jiné potraviny, intolerance laktózy, gastroenteritida, užívání nesteroidních antirevmatik, dysregulace imunitního systému při autoimunních chorobách nebo imunodeficitech, idiopatické střevní záněty atd (102).

Histochemické vyšetření není nezbytné ke stanovení diagnózy celiakie, je obtížně dostupné a není specifické (zpravidla redukcí enzymatického vybavení enterocytů-disacharidáz).

Dle mikroskopického obrazu rozlišujeme 5 typů celiakie. Tuto klasifikaci zavedl Marsh v roce 1995 (103).

Typ 0 (preinfiltrativní): normální histologie, vyskytuje se u části nemocných s potencionální formou celiakie a DHD.

Typ 1 (infiltrativní): normální slizniční architektura, zvýšený obsah IEL (intraepiteliálních lymfocytů).

Typ 2 (hyperplastický): zvýšený obsah IEL, zvýšená hloubka krypt bez redukce klků.

Typ 3 (destruktivní): snížení až vymizení klků, hypertrofie krypt, neúplné vyzrávání enterocytů, edém a infiltrace slizničního vaziva zánětlivými buňkami.

Typ 4 (hypoplastický): konečný stupeň poškození střevní sliznice u malého množství pacientů nereagujících na bezlepkovou dietu. Přítomna je difuzní atrofie, hustá buněčná infiltrace proprie, depozita kolagenu v mukóze a submukóze.

Při refrakterním průběhu celiakie a ulcerativní jejunoleitidě je nutné doplnit imunohistologické vyšetření a vyloučit lymfom sdružený s celiakií (EATL = enteritis associated T-cell lymphoma).

### **2.3.6 Klasifikace**

U dospělých převažují necharakteristické příznaky, proto zůstává poměrně velká část nemocných nedignostikována. Dle některých autorů může představovat až 80 % (92).

Klasickou formou celiakie s plně rozvinutými příznaky tvoří asi 30–40 % nemocných. Histologický nále z i sérologické markery celiakie jsou pozitivní. Typické jsou symptomy i laboratorní nále z související s generalizovanou malabsorpcí.

Jako subklinickou celiakii („extraintestinální“ forma) označujeme formu, kdy nemocní mají atypické příznaky a gastrointestinální obtíže prakticky chybí. V tomto případě převažují mimostřevní projevy jako anemie, metabolická osteopatie, neurologická symptomatologie a gynekologické obtíže. Není-li v diferenciální diagnostice opomenuta celiakie, nacházíme při biopsii a sérologii pozitivní nálezy.

Další forma je označována jako silentní (němá), kdy histologie a sérologie je pozitivní, avšak klinické příznaky chybí. Bývá pozitivní rodinná anamnéza.

O latentní formě hovoříme v případě, že nemocní jsou asymptotičtí, biopsie sliznice tenkého střeva vykazuje zvýšení počtu IEL $\gamma/\delta$ , sérologie je pozitivní. Pacienti nemají symptomy nemoci. Nemocní s diagnostikovanou celiakií dodržující bezlepkovou dietu mohou mít při kontrole obdobný nález. Stejný nález může vykazovat biopsie u nemocných v časně fázi celiakie.

Jako potenciální celiakii označujeme tu formu choroby, kdy pacienti, kteří neměli nikdy příznaky celiakie, mohou vykazovat jen některé imunologické abnormality: biopsie může být negativní nebo se zvýšením IEL $\gamma/\delta$ , obdobně i protilátky. Tyto nemocné je nutné sledovat. Častá je genetická predispozice, speciálně HLA–DQ2 (80, 91, 94).

### **2.3.7 Komplikace**

Při pozdní diagnóze celiakie se mohou objevit závažné komplikace.

Anémie bývá v důsledku deficitu hemopoetických faktorů: železa, folátů, pyridoxinu i vitamínu B12 (95). Snížením vitamín K dependentních koagulačních faktorů může dojít ke vzniku významných krvácivých projevů. Dále se mohou objevit jiné hematologické abnormality jako trombocytóza a hyposplenismus (přesný mechanismus není znám, zvažuje se souvislost se zvýšeným rizikem bakteriálních infekcí, např. pneumokokovou). Komplexní porucha absorpce vápníku, vitamínu D i aminokyselin vede k metabolické osteopatii. Hlavními projevy smíšeného kostního postižení, kombinace osteoporózy a osteomalacie, jsou bolesti skeletu. U některých

pacientek se mohou objevit gynekologické poruchy: pozdní menarche, dysmenorea, poruchy fertility či časté aborty. Vzácně provází pokročilou neléčenou celiakií tzv. kavitate mesenterálních uzlin. Nemocní mají zvětšené lymfatické uzliny, rezistenci v břiše až příznaky střevní obstrukce. Volvulus a intususcepce postihuje ojediněle oblast esovité kličky tračnicku. U těžkých forem celiakie se mohou vyskytovat psychické poruchy (anxiozita a deprese), neurologické poruchy (periferní neuropatie s paresteziemi, manifestní tetanie, svalová slabost, léze zadních provazců míšních, mozečková atrofie, epilepsie). Ulcerativní jejunitida je vzácnou komplikací pokročilé celiakie. Charakteristické jsou mnohočetné chronické vředové léze tenkého střeva (nejčastěji jejunu). Nemocní mají vysoké riziko závažných komplikací: obstrukce střevní, krvácení a perforace, včetně progresu do střevního (EATL) lymfomu. Nemocní nereagují na bezlepkovou dietu, mají špatnou prognózu a často na komplikace umírají (86, 97).

Refrakterní sprue zahrnuje pacienty neodpovídající na bezlepkovou dietu iniciálně nebo pacienty, kteří na bezlepkovou dietu odpověděli, po periodě remise se opakují symptomy nemoci a onemocnění je terapeuticky rezistentní. Refrakterní sprue může mít projevy těžké progresivní malabsorpce a fatální průběh. Příčina refrakterního průběhu není známá. Někteří pacienti zřejmě mají přecitlivělost na jinou složku potravy než gluten (potravinové alergie) nebo nedodržují dietu. Terapie je problematická, její výsledky jsou málo uspokojivé, zkoušejí se imunosupresiva (80, 86, 91, 94, 97, 104). Objeví-li se u nemocného s celiakií bolesti břicha a teploty, je nutno pátrat po možném komplikujícím onemocnění, zejména po malignitách. Rovněž neléčená nebo pozdě diagnostikovaná celiakie (věk nad 50 let) je závažnou prekancerózou. Zvýšené riziko manifestace malignit s prevalencí 8–10% je ve srovnání se zdravou populací alarmující. Toto riziko lze významně ovlivnit striktně dodržovanou bezlepkovou dietou, po 5letém dodržování bezlepkové diety se riziko neliší od zdravé populace. Mechanismus, který odpovídá za zvýšenou prevalenci malignit, není přesně znám. Pravděpodobná je souvislost s dysregulací slizničního imunitního systému při dlouhodobé antigenní stimulaci lepem a při zvýšené propustnosti střevní sliznice pro karcinogeny. Nejčastějšími malignitami jsou lymfomy z T-buněk, střevní i mimostřevní. Podezření

na lymfom je nutné pojmut vždy, pokud se jedná o refrakterní sprue. Vzácněji se lymfom může manifestovat gastrointestinálním krvácením, obstrukcí nebo akutní perforací. Výsledky terapie lymfomů asociovaných s celiakií nejsou uspokojivé, medián přežití je krátký. Dalšími malignitami, které mohou provázet celiakii, jsou adenokarcinomy tenkého střeva, squamózní karcinomy jícnu a faryngu.

### **2.3.8 Asociace s jinými autoimunitními nemocemi**

V poslední době se udává asociace celiakie s jinými autoimunitními chorobami, která pravděpodobně souvisí s genetickou predispozicí, neboť některé asociované choroby sdílejí obdobné HLA antigeny. Příčinou může být i průnik dalších látek s antigenním potenciálem při narušení mechanismu přirozené střevní slizniční bariéry. Obecně platí, že celiakie je spojována s chorobami, u nichž se předpokládá dysregulace imunitního systému (např. s endokrinopatiemi). Naopak výskyt celiakie u autoimunit je 10–30x vyšší než u ostatní populace. Časná diagnóza a léčba celiakie zlepšuje průběh a kontrolu asociovaného onemocnění. Diabetes mellitus I. typu: 6–8 % diabetiků I. typu má při screeningu pozitivní EMA a tTG protilátky a enterobiopsií potvrzenou celiakii. Incidence DM I typu je u celiakie až 50x vyšší než u ostatní populace. Autoimunitní thyreoiditida byla zaznamenána u více než 10 % celiaků. Mezi další nemoci sdružené s celiakií řadíme: revmatoidní artritidu, Sjögrenův syndrom, systémová onemocnění pojiva, sarkoidózu, myastenia gravis, autoimunitní hepatitidu, primární sklerozující cholangitidu, primární biliární cirhózu, IgA nefritidu, IgA mezangiální nefropatii (s depozity IgA-antigliadinových protilátek v ledvinách). Neuropsychická onemocnění: ataxie, deprese, anxiozita, epilepsie. Downův syndrom: pacienti jsou častěji imunokompromitováni, incidence celiakie může být až 16%. Ostatní onemocnění potencionálně sdružená s celiakií: polymyozitida, intersticiální plicní fibróza, Turnerův syndrom atd. (80). Doposud nebyla jednoznačně potvrzena souvislost mezi celiakií a psoriázou (43).

### 2.3.9 Léčba

Základem léčby celiakie je celoživotní dodržování bezlepkové diety. Pro pacienty toto znamená velký zásah do životního stylu. Nevýhodou bezlepkové diety je především její finanční náročnost (měsíčně připlácí jeden nemocný cca 3000 Kč). Zejména u nemocných s minimální symptomatologií je někdy problematické dosáhnout dodržování bezlepkové diety. Striktní a trvalá bezlepková dieta je nejen léčebným, ale i důležitým profylaktickým opatřením před manifestací závažných komplikací celiakie.

Sestavení jídelníčku pacientů s celiakií je vhodné především na počátku nemoci konzultovat s vyškolenou nutriční terapeutkou či dietní sestrou. Je potřeba nahradit cereální vlákninu dostatečným množstvím zeleniny a ovoce, abychom předcházeli obstipaci. Na počátku terapie je vhodné pro častý současný deficit laktázy omezit mléčné potraviny zhoršující průjemové symptomy. Ze stravy je nutno vyloučit pšenici, žito, ječmen a oves. Bezpečné jsou sójové boby, rýže, kukuřice, brambory, jáhly, proso, amarant a pohanka. Pacienti by měli nakupovat jen potraviny značené jako bezlepkové s rozpisem složení. Obilniny musí být primárně zpracovány jako bezlepkové, bez kontaminace ze strojů při zpracování (kombajny, autodoprava, mlýny). Je potřeba znát, jaká aditiva potraviny obsahují. Stabilizátory či emulgátory mohou také obsahovat stopové množství lepku. K výrobě uzenin, zmrzliny, některých jogurtů, čokolády, salámů apod. může být použit pšeničný škrob, který obsahuje prolaminy, jež mohou být toxické. Destiláty nevyráběné z obilí (např. slivovice, americká whisky z kukuřice, kubánský třtinový rum) lepek neobsahují. Bezpečná je originální brandy a víno. Naopak pivo se nedoporučuje, protože obsah lepku v pivu překračuje povolenou mez. Běžně dostupná ovesná mouka obsahuje aveniny, jejichž aminokyselinové sekvence jsou bohaté na glutamin. Některé studie uvádějí, že tolerance ovesné mouky je závislá na celkové denní dávce. Bezpečnost dlouhodobé konzumace ovesné mouky u pacientů s celiakií je však nejistá, protože abnormální imunitní reakce ve střevní sliznici může pokračovat na molekulární úrovni (prozánětlivé cytokiny) a není detekovatelná histologicky. Nelze se řídit ani negativitou autoprotilátek. U 60 % celiaků s dobrou adherencí k dietě nedochází k úplné restauraci slizničního postižení. I v takové situaci občasné porušení diety zpravidla nemá protilátkovou odezvu. European Society for

Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition ovesnou mouku u celiaků nedoporučuje. Americká National Food Authority navrhuje, aby potraviny označené jako bezlepkové neobsahovaly žádný lepek. Zatím však norma pro označování bezlepkových potravin není jednotná (80).

Obsah lepku by neměl v bezlepkových potravinách přesáhnout 0,02 %. Evropská komise doporučuje dietu s obsahem maximálně 1 mg gliadinu na 100 g výrobku. V České republice platí norma s 10 mg gliadinu na 100 g sušiny. Objevují se zprávy o snaze vyvinout obiloviny bez obsahu toxického gliadinu.

Rychlost odpovědi na bezlepkovou dietu je rovněž variabilní. Asi 70 % pacientů má výrazné klinické zlepšení již do několika týdnů. Změny sliznice proximálního tenkého střeva se upravují rychleji, distální úseky (zřejmě v důsledku dlouhodobější expozice) reagují pomaleji.

Kompliance pacientů k dietním opatřením lze kontrolovat vývojem titru autoprotilátek, při správném dodržování bezlepkové diety dojde k normalizaci protilátek (tkáňové transglutaminázy, protilátek proti gliadinu i endomyziu). Doba glutenové expozice ovlivňuje významně prognózu nemoci: restaurovatelnost slizničních změn (plná reparace slizničních změn je udávána u < 60 % nemocných), manifestaci přidružených onemocnění a výskyt komplikací. Protože se změny na sliznici tenkého střeva po expozici lepkem mohou vyvíjet i týdny až roky, je nutné pacienty s nejasnou diagnózou dlouhodobě sledovat (80).

### **3 Cíle práce a hypotézy**

1. Na základě klinických zkušeností a výsledků zahraničních studií, předpokládáme vyšší prevalenci zánětlivých střevních onemocnění u pacientů s chronicky stacionární formou psoriázy než v běžné populaci. Lze vytipovat nejvýznamnější markery jako prediktory vhodné pro skrínig.
2. Zjistit riziko výskytu jednotlivých markerů celiakie a ISZ u pacientů s psoriázou ve srovnání s kontrolní skupinou.
3. Porovnat přítomnost nespecifických ukazatelů zánětlivých střevních nemocí (hladina leukocytů, trombocytů, erytrocytů, hemoglobinu, CRP, celkové bílkoviny a železa) u pacientů s psoriázou a kontrolní skupinou.
4. Zjistit, zda závažnost psoriázy (vyjádřená pomocí PASI a BSA) koreluje s přítomností sérologických markerů ISZ (ASCA, AEPA, p-ANCA, AGCA).
5. Zjistit, zda závažnost psoriázy (vyjádřená pomocí PASI a BSA) koreluje s přítomností sérologických markerů celiakie ( t-TG, ARA, EMA, AGA).
6. Zjistit, zda závažnost psoriázy (vyjádřená pomocí PASI a BSA) koreluje s přítomností nespecifických markerů zánětlivých střevních nemocí (hladina leukocytů, trombocytů, erytrocytů, hemoglobinu, CRP, celkové bílkoviny a železa).

#### 4 Metodika

K prověření hypotéz jsme zvolili analytický druh studie, konkrétně studii případů a kontrol. Základním principem je porovnání proporce expozice určitému faktoru (resp. prevalence) mezi skupinou nemocných (případů) a skupinou osob zdravých (kontrolní). Tento design je vhodný pro chronická onemocnění s dlouhou latencí a pro nemoci vzácně se vyskytující. Výhodou je relativní časová a finanční nenáročnost (105).

Studie probíhala v letech 2009-2015 a podle původního plánu jsme celkem zařadili 595 subjektů, z toho 195 případů a 400 kontrol. Každý ze zařazených subjektů byl starší 18-ti let a podepsal informovaný souhlas. Do skupiny případů jsme zařazovali pacienty s chronicky stacionární formou psoriázy a do kontrolní skupiny pacienty s jinými dermatózami. Do studie nebyli zařazeni pacienti a kontroly trpící autoimunitními a chronickými onemocněními. Protože u těchto pacientů byly vyšetřovány také kardiovaskulární komorbidity-metabolický syndrom a ateroskleróza, do studie jsme záměrně nezařazovali pacienty léčící se s hypertenzí, diabetem I. i II. typu a centripetální obezitou přesahující obvod pasu (muži nad 102 cm, ženy nad 88 cm). Restrikce byla provedena z důvodu minimalizace confounding. Výběr kontrolní skupiny respektoval distribuci věku a pohlaví pacientů zařazených do skupiny případů. Kontroly byly vybírány pomocí frekvenčního párování v poměru 1:2.

U všech subjektů bylo provedeno sérologické vyšetření protilátek ASCA (IgA protilátka proti *Saccharomyces cerevisiae*, typické pro Crohnovu chorobu) a p-ANCA ve třídě IgA (perinukleární protilátka namířené proti určité komponentě cytoplazmy neutrofilních granulocytů ve třídě IgA, vyskytující se při ulcerózní kolitidě). V rámci vyšetření protilátek přítomných u ISZ jsme vyšetřovali AEPA (protilátka proti exokrinní části pankreatu ve třídě IgG, vyskytující se u morbus Crohn) a AGCA (protilátka proti pohárkovým buňkám IgA, přítomné u ISZ). Dále jsme se zaměřili na průkaz sérových protilátek proti endomyziu ve třídě IgA i IgG (EMA), proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA a IgG (tTG), gliadinu ve třídě IgA i IgG (AGA) a retikulinu (ARA), které se vyskytují u pacientů s celiakií. V případě celiakie se

primárně stanovují protilátky ve třídě IgA, protože vykazují vyšší specifitu a senzitivitu.

K projevům střevních zánětlivých chorob patří odlišnosti v krevním obraze (tito pacienti mívají anémii, leukocytózu a trombocytózu), snížená hladina sérového železa, snížená hladina celkové bílkoviny a elevace CRP. Sérologická vyšetření probíhala na Oddělení klinické biochemie a imunologie Nemocnice Na Bulovce.

K detekci protilátek asociovaných s celiakií a ISZ se používají především imunoanalýzy. Tyto metody jsou založené na reakci antigen – protilátka a podle způsobu vizualizace se dělí na enzymovou imunoanalýzu EIA (značení enzymem), imunofluorescenci (značení fluorochromem) a RIA (značení radioizotopem). V případě protilátek ASCA, AEPA, AGCA, t-TG, ARA, AGA byla použita metoda ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). V metodě ELISA je jedna komponenta nescificky navázaná na povrch pevné fáze (např. zkumavky nebo jamky mikrotitračních destiček). Pevná fáze odděluje vázané a volně značené reaktanty. Na pevné fázi je navázán antigen proti stanovované protilátce. V případě positivity protilátek, dojde k navázání dané protilátky na antigen. Dále se přidá konjugát obsahující sekundární protilátkou značenou enzymem. Na závěr se přidá substrát pro enzym a po enzymatické reakci vznikne barevný produkt. Výsledná barevná reakce je detekována fotometricky na přístroji tzv. ELISA reader. Jedná se o barevný spektrofotometr umožňující měření barevné reakce při různých vlnových délkách (106).

Ke stanovení protilátek p-ANCA a EMA byla použita metoda nepřímé imunofluorescence. Nejprve se k fixovanému řezu přidá naředěný vzorek séra. V případě přítomnosti specifických protilátek dojde k jejich navázání na řezy. Dále se přidávají zvířecí protilátky proti lidským imunoglobulinům konjugované s fluorochromem. Pozitivní vzorek zeleně fluoreskuje ve fluorescenčním mikroskopu. Odečet musí provádět zkušený laboratorní pracovník, neboť odečet může být zatížený subjektivní chybou (107).

U psoriatických pacientů jsme zaznamenávali závažnost nemoci pomocí PASI (psoriatic area severity index) a BSA (body surface area).

Statistická analýza byla provedena pomocí metod vhodných pro zpracování kontinuálních i kategoriálních dat na univariátní, bivariátní a vícerozměrové úrovni. K analýzám byl použit software SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

Statistická významnost rozdílů sledovaných parametrů mezi skupinou případů a kontrol byla testována pomocí Chí-kvadrátu nebo pomocí Mann-Whitney U testu. Chí-kvadrát test je základní statistický postup, který se používá k analýze kategoriálních dat. Mann-Whitneyův test patří mezi testy neparametrické, které slouží k porovnávání souborů statistických dat, u nichž nelze předpokládat normální rozložení pravděpodobností sledovaného znaku. Dále jsme používali binární logistickou regresní analýzu k testování asociace mezi psoriázou a dříve zmíněnými markry gastrointestinálních chorob. Multivariátní regresní analýza byla využita ke zjišťování korelace mezi tíží psoriázy (vyjádřené pomocí PASI a BSA) a sledovanými kategoriálními parametry a v případě kontinuálních parametrů byl použit Spearmanův korelační koeficient. Jako statisticky signifikantní jsme považovali hodnoty  $P < 0.05$ .

Pacienty s pozitivními markry jsme průběžně odesílali na gastroenterologii.

## 5 Výsledky

V letech 2009 až 2015 jsme do projektu zařadili 595 subjektů, z toho 195 pacientů s chronicky stacionární formou psoriázy a 400 kontrol. 98 případů bylo na lokální léčbě a 97 na celkové léčbě včetně biologické. Do studie bylo zařazeno 115 mužů a 80 žen.

Pozitivní protilátky proti retikulinu byly zaznamenány u 3 ze 195 případů (Tab. 1) tzn. u 1,5 % (Tab. 2), u kontrol nebyly detekovány (Tab. 1, 2). Pozitivní protilátky proti endomyziu ve třídě IgM i IgG jsme zaznamenali pouze u 1 ze 195 případů (Tab. 1) tzn. 0,5 %, kontroly byly negativní (Tab. 1, 2). Pozitivní protilátky proti gliadinu ve třídě IgA byly detekovány u 18 ze 195 případů (Tab. 1) tzn. u 9,2 % případů a u 23 ze 400 kontrol tedy u 5,75 % kontrolních subjektů (Tab. 2). Protilátky proti gliadinu ve třídě IgG byly pozitivní u 27 ze 195 případů (Tab. 1) tedy u 13,9 % případů (Tab. 2) a u 41 ze 400 kontrol (Tab. 1) tzn. u 10,25 % subjektů (Tab. 2). Protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA i IgG byly pozitivní u 4 ze 195 případů (Tab. 1) tzn. u 2,1 % psoriatiků (Tab. 2), kontroly byly negativní. Protilátky ASCA byly pozitivní u 9 ze 195 pacientů s psoriázou (Tab. 3) tzn. u 4,6 % případů (Tab. 4) a u 5 ze 400 kontrol (Tab. 3) tzn. u 1,25 % subjektů (Tab. 4). V případě protilátek proti AEPA jsme zaznamenali pozitivitu u 1 ze 195 případů (Tab. 3) tzn. u 0,5 % případů (Tab. 4) a u 2 ze 400 kontrolních subjektů (Tab. 3) tzn. u 0,5 % kontrol (Tab. 4). Pozitivní p-ANCA protilátky se vyskytly u 20 ze 195 případů (Tab. 3) tedy u 10,25 % (Tab. 3) a u 9 ze 400 kontrol (Tab. 3) tzn. u 2,25 % (Tab. 4). Protilátky AGCA byly detekovány u 8 ze 195 případů (Tab. 3) tzn. u 4,1 % pacientů a u 12 ze 400 kontrolních subjektů (Tab. 3) tedy u 3 % kontrol (Tab. 4).

Z výsledků studie jsou patrné rozdíly mezi skupinou případů a kontrol v několika sledovaných parametrech, v případě protilátek proti retikulinu, protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA, ASCA, p-ANCA hladiny leukocytů, hemoglobinu, celkové bílkoviny a CRP dosahují rozdíly hladiny statistické významnosti (Tab. 5, Tab. 6).

Na rozdíl od našich předpokladů se nepotvrdila snížená hladina erytrocytů a hemoglobinu u případů, dokonce jsme v těchto sledovaných parametrech zaznamenali zvýšenou hladinu ve srovnání s kontrolní skupinou. V případě erytrocytů toto zvýšení nedosáhlo hladiny statistické významnosti, kdežto u hemoglobinu byl rozdíl statisticky signifikantní (Tab. 6). Hladina trombocytů byla zvýšená u pacientů s psoriázou ve srovnání s kontrolami, avšak rozdíl nedosáhl hladiny statistické významnosti (Tab. 6).

V případě hladiny železa nebyl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl mezi případy a kontrolami (Tab. 6).

Binární logistický regresní model potvrdil existenci statisticky signifikantních asociací ( $p < 0,05$ ) mezi hladinou leukocytů (Obr. 1), hladinou celkové bílkoviny (Obr. 2), přítomností protilátek proti gliadinu IgG (Obr. 3), ASCA (Obr. 4) a p-ANCA protilátek (Obr. 5) a psoriázou (Tab. 7). Z modelu vyplývá, že u pacientů s psoriázou se ASCA a p-ANCA vyskytují 4,5 krát častěji než u kontrolních subjektů, dále se u pacientů objevuje 1,9 krát častěji pozitivita AGA IgG. Pacienti s psoriázou mají zvýšené hladiny leukocytů (OR = 1,11) a sníženou hladinu celkové bílkoviny (OR = 0,96).

Porovnáme-li výsledky analýz na binární a vícerozměrové úrovni, můžeme konstatovat, že jsou jednak konzistentní a zároveň se vzájemně významnějším způsobem „neconfoundují“ (tj. jejich velikost se binárním logistickým modelem a bivariátní analýzou biologicky významným způsobem neliší).

Vztahy mezi závažností psoriázy vyjádřené pomocí PASI a BSA sledovanými kategoriemi parametry byly testovány pomocí Mann-Whitney U-testu (tab. 8 a 12). V případě kontinuálních parametrů byl pro testování těchto vztahů použit Spearmanův korelační koeficient. Statisticky významné rozdíly ve velikosti byly nalezeny pouze v případě BSA v závislosti na ARA a BSA v závislosti na AGA IgA (Tab. 12). Nález je konzistentní s tím, že pacienti s pozitivními protilátkami ARA či AGA IgA mají závažnější formy psoriázy (vyšší index BSA). Výsledky korelační analýzy pak indikují, že velikost BSA dále statisticky signifikantním způsobem souvisí s hladinou erytrocytů

(negativní korelace), hladinou hemoglobinu (negativní korelace). Pozitivní korelace byla pozorována mezi BSA a hladinou trombocytů (tab. 11).

V případě PASI byl pozorován statisticky signifikantní vztah pouze s hladinou erytrocytů (negativní korelace) (Tab. 9).

V multivariátním regresním modelu se jako signifikantní prediktory v případě PASI uplatnily ASCA a tTG IgA. Pozitivita těchto parametrů PASI signifikantním způsobem zvyšuje (Tab. 10). V případě BSA nebyly v multivariátním regresním modelu nalezeny klinicky významné prediktory.

Z porovnávání velikosti PASI a BSA ve vztahu ke způsobu léčby vyplývá, že pacienti na lokální léčbě mají závažnější formu psoriázy, neboť lokální léčba koreluje jak s indexem PASI (Tab. 13), tak s indexem BSA (Tab. 14). Z toho vyplývá, že systémová léčba pacientů zařazených do projektu je účinná.

Tab. 1: Počet pozitivních protilátek přítomných u celiakie u případů a kontrol

	ARA	EMA IgA	EMA IgG	AGA IgA	AGA IgG	tTG IgA	tTG IgG	celkový počet
Psoriatici	3	1	1	18	27	4	4	195
Kontroly	0	0	0	23	41	0	2	400

Tab. 2: Pozitivita protilátek přítomných u celiakie u případů a kontrol v %

	ARA	EMA IgA	EMA IgG	AGA IgA	AGA IgG	tTG IgA	tTG IgG	celkový počet
Psoriatici	1,50%	0,50%	0,50%	9,20%	13,90%	2,10%	2,10%	195
Kontroly	0	0	0	5,75%	10,25%	0	0,50%	400

Tab. 3: Počet pozitivních protilátek přítomných u ISZ u případů a kontrol

	ASCA	AEPA	p-ANCA	AGCA	celkový počet
Psoriatici	9	1	20	8	195
Kontroly	5	2	9	12	400

Tab. 4: Pozitivita protilátek přítomných u ISZ vyjádřená v %

	ASCA	AEPA	p-ANCA	AGCA	celkový počet
Psoriatici	4,60%	0,50%	10,25%	4,10%	195
Kontroly	1,25%	0,50%	2,25%	3,00%	400

Tab. 5: Distribuce sledovaných parametrů a jejich srovnání u případů a kontrol

		Statut		Celkem	OR	95 % int. stat. spol. pro OR		Sig.
		Kontrola	Případ			Dolní okraj	Horní okraj	
ARA	negat.	400	192	592				0,035
	pozit.	0	3	3	-	-	-	
Celkem		400	195	595				
EMA IgA	negat.	400	194	594				0,328
	pozit.	0	1	1	-	-	-	
Celkem		400	195	595				
EMA IgG	negat.	400	194	594				0,328
	pozit.	0	1	1	-	-	-	
Celkem		400	195	595				
AGA IgA	negat.	377	177	554				0,123
	pozit.	23	18	41	1,667	0,877	3,168	
Celkem		400	195	595				
AGA IgG	negat.	359	168	527				0,217
	pozit.	41	27	68	1,407	0,837	2,365	
Celkem		400	195	595				
tTG IgA	negat.	400	191	591				0,011
	pozit.	0	4	4				
Celkem		400	195	595				
tTG IgG	negat.	398	191	589				0,094
	pozit.	2	4	6	4,168	0,757	22,953	
Celkem		400	195	595				
ASCA	negat.	395	186	581				0,018
	pozit.	5	9	14	3,823	1,264	11,565	
Celkem		400	195	595				
AEPA	negat.	398	194	592				1,000
	pozit.	2	1	3	1,026	0,092	11,382	
Celkem		400	195	595				
p-ANCA	negat.	391	175	566				0,000
	pozit.	9	20	29	4,965	2,216	11,124	
Celkem		400	195	595				
AGCA	negat.	388	187	575				0,476
	pozit.	12	8	20	1,383	0,556	3,441	
Celkem		400	195	595				

Tab. 6: Distribuce sledovaných parametrů a jejich srovnání u případů a kontrol

	Statut	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Std. odchylka	Mann-Whitney U-Test
Leu x 10E9/l	Kontrola	400	6,83	6,40	3	51	2,895	0,000
	Případ	195	7,62	7,00	4	17	2,160	
	Celkem	595	7,09	6,60	3	51	2,700	
Ery x 10E12/l	Kontrola	400	4,746	4,700	3,3	6,0	,4424	0,462
	Případ	195	4,763	4,770	3,2	5,9	,4912	
	Celkem	595	4,752	4,710	3,2	6,0	,4586	
Trom x 10E9/l	Kontrola	400	236,64	231,00	119	446	53,662	0,307
	Případ	195	239,88	240,00	2	435	64,039	
	Celkem	595	237,70	234,00	2	446	57,237	
Hb [g/l]	Kontrola	400	144,80	143,50	99	235	14,185	0,040
	Případ	195	146,96	148,00	101	181	13,893	
	Celkem	595	145,51	145,00	99	235	14,115	
CRP [mg/l]	Kontrola	399	2,733	1,400	,1	34,0	4,0452	0,001
	Případ	193	3,636	1,900	,2	71,1	6,3932	
	Celkem	592	3,027	1,500	,1	71,1	4,9475	
Celková bílkovina [g/l]	Kontrola	399	74,57	74,00	60	89	4,365	0,046
	Případ	195	73,69	74,00	55	86	5,002	
	Celkem	594	74,28	74,00	55	89	4,598	
Železo [umol/l]	Kontrola	399	17,81	17,50	3	45	6,821	0,603
	Případ	195	18,09	17,10	3	40	6,445	
	Celkem	594	17,90	17,40	3	45	6,696	

Tab. 7. : Výskyt psoriázy a sledovaných parametrů v binární logistické regresii

	OR	95% int. stat.spol. pro OR		Sig.
		dolní	horní	
Leux10E9/l	1,108	1,015	1,210	0,022
Celková bílkovina [g/l]	0,958	0,919	1,000	0,049
AGA IgG	1,895	1,073	3,346	0,028
ASCA	4,491	1,400	14,408	0,012
pANCA	4,507	1,901	10,684	0,001

Tab. 8: Korelace PASI a markerů celiakie a ISZ

		N	Průměr	Std. odchylka	Std. chyba	95% int. spol. pro průměr		Minimum	Maximum	Sig.
						Dolní okraj	Horní okraj			
ARA	negat.	192	6,30	7,368	,532	5,25	7,35	0	54	0,431
	pozit.	3	9,67	4,041	2,333	-,37	19,71	5	12	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
EMA IgA	negat.	194	6,36	7,352	,528	5,32	7,40	0	54	0,854
	pozit.	1	5,00					5	5	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
EMA IgG	negat.	194	6,36	7,352	,528	5,32	7,40	0	54	0,854
	pozit.	1	5,00					5	5	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
AGA IgA	negat.	177	6,24	7,580	,570	5,11	7,36	0	54	0,491
	pozit.	18	7,49	4,178	,985	5,41	9,57	1	20	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
AGA IgG	negat.	168	6,25	7,146	,551	5,16	7,34	0	54	0,634
	pozit.	27	6,98	8,536	1,643	3,60	10,35	0	32	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
tTG IgA	negat.	191	6,20	7,073	,512	5,19	7,21	0	54	0,281
	pozit.	4	13,65	15,412	7,706	-10,87	38,17	1	36	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
tTG IgG	negat.	191	6,24	7,090	,513	5,23	7,25	0	54	0,147
	pozit.	4	11,63	16,028	8,014	-13,88	37,13	1	36	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
ASCA	negat.	186	6,11	6,510	,477	5,17	7,05	0	36	0,532
	pozit.	9	11,38	17,162	5,721	-1,81	24,57	0	54	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
AEPA	negat.	194	6,37	7,349	,528	5,33	7,41	0	54	0,668
	pozit.	1	3,20					3	3	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
pANCA	negat.	175	6,13	6,660	,503	5,14	7,13	0	36	0,221
	pozit.	20	8,26	11,777	2,633	2,74	13,77	0	54	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	
AGCA	negat.	187	6,25	7,216	,528	5,21	7,29	0	54	0,359
	pozit.	8	8,69	10,032	3,547	,30	17,07	1	32	
	Celkem	195	6,35	7,334	,525	5,32	7,39	0	54	

Tab. 9: Korelace PASI a nespecifických ukazatelů střevních zánětlivých chorob

		PASI	Leu x 10E9/l	Ery x 10E12/l	Trom x 10E9/l	CRP [mg/l]	Celková bílkovina [g/l]	Železo [umol/l]
PASI	Spearmanův korelační koeficient	1,000	-0,024	-0,163*	0,113	0,106	-0,004	-0,044
	Sig.		0,742	0,023	0,117	0,143	0,956	0,537
	N	195	195	195	195	193	195	195

Tab. 10: Velikost PASI v závislosti na sledovaných parametrech v multivariátní logistické regresi

Model		Nestandardizované koeficienty	95,0% int. spol. pro B		Sig.
		B	dolní	horní	
	ASCA	5,482	0,592	10,372	0,028
	tTG IgA	7,754	0,517	14,991	0,036

Tab. 11: Korelace BSA a nespecifických ukazatelů střevních zánětlivých chorob

		BSA	Leu x 10E9/l	Ery x 10E12/l	Trom x 10E9/l	Hb [g/l]	CRP [mg/l]	Celková bílkovina [g/l]	Železo [umol/l]
BSA	Spearmanův korelační koeficient	1,000	-0,060	-0,160*	0,158*	-0,152*	0,136	-0,024	-0,107
	Sig.		0,409	0,025	0,027	0,034	0,059	0,741	0,137
	N	195	195	195	195	195	193	195	195

Tab. 12: Korelace BSA a sledovaných markerů celiakie a ISZ

		N	Průměr	Std. odchylka	Std. chyba	95% int. spol. pro průměr		Minimum	Maximum	Sig.
						Dolní okraj	Horní okraj			
ARA	negat.	192	14,43	16,148	1,165	12,13	16,73	0	80	0,000
	pozit.	3	56,67	40,415	23,333	-43,73	157,06	10	80	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
EMA IgA	negat.	194	15,11	17,383	1,248	12,65	17,57	0	80	0,770
	pozit.	1	10,00					10	10	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
EMA IgG	negat.	194	15,11	17,383	1,248	12,65	17,57	0	80	0,770
	pozit.	1	10,00					10	10	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
AGA IgA	negat.	177	14,08	16,315	1,226	11,66	16,50	0	80	0,011
	pozit.	18	24,94	23,718	5,590	13,15	36,74	5	80	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
AGA IgG	negat.	168	15,12	16,937	1,307	12,54	17,70	0	80	0,941
	pozit.	27	14,85	20,034	3,856	6,93	22,78	0	80	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
tTG IgA	negat.	191	14,95	17,014	1,231	12,52	17,38	0	80	0,456
	pozit.	4	21,50	32,512	16,256	-30,23	73,23	2	70	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
tTG IgG	negat.	191	14,92	17,029	1,232	12,49	17,35	0	80	0,357
	pozit.	4	23,00	31,559	15,780	-27,22	73,22	2	70	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
ASCA	negat.	186	14,67	17,032	1,249	12,21	17,14	0	80	0,134
	pozit.	9	23,56	22,361	7,454	6,37	40,74	0	70	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
AEPA	negat.	194	15,12	17,377	1,248	12,66	17,58	0	80	0,642
	pozit.	1	7,00					7	7	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
pANCA	negat.	175	15,27	17,564	1,328	12,65	17,89	0	80	0,652
	pozit.	20	13,42	15,565	3,480	6,14	20,70	0	70	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	
AGCA	negat.	187	15,23	17,643	1,290	12,69	17,78	0	80	0,552
	pozit.	8	11,50	6,928	2,449	5,71	17,29	5	25	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	

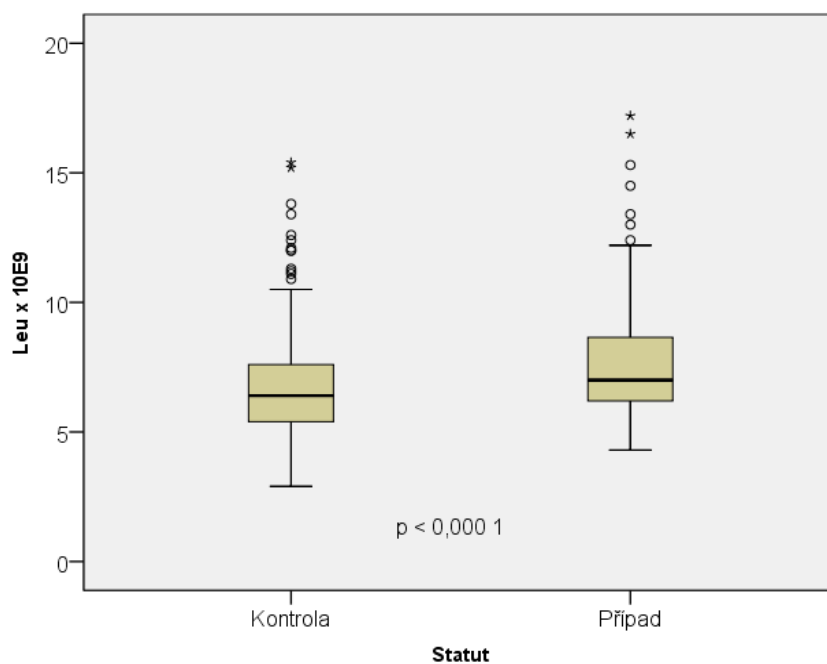
Tab. 13: Velikost PASI v závislosti na lokální terapii

		N	Průměr	Std. odchylka	Std. chyba	95 % int. spol. pro průměr		Minimum	Maximum	Sig.
						Dolní okraj	Horní okraj			
Lokální terapie	Ne	97	4,55	5,707	0,579	3,40	5,70	0	30	0,001
	Ano	98	8,14	8,298	0,838	6,47	9,80	0	54	
	Celkem	195	6,35	7,334	0,525	5,32	7,39	0	54	

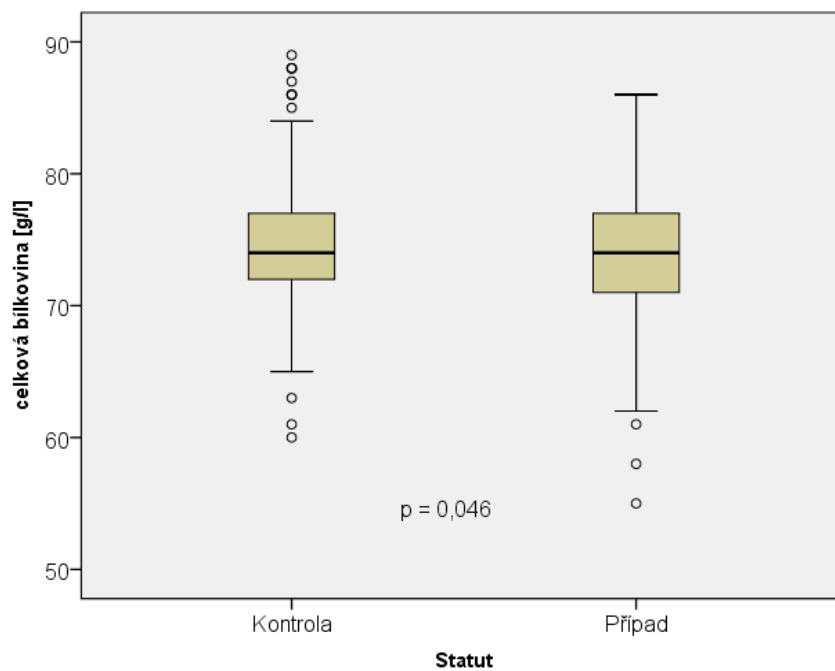
Tab. 14: Velikost BSA v závislosti na lokální terapii

		N	Průměr	Std. odchylka	Std. chyba	95% konf. int pro průměr		Minimum	Maximum	Sig.
						Dolní okraj	Horní okraj			
Lokální terapie	Ne	97	11,11	15,504	1,574	7,99	14,24	0	80	0,001
	Ano	98	19,01	18,226	1,841	15,36	22,67	0	80	
	Celkem	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	

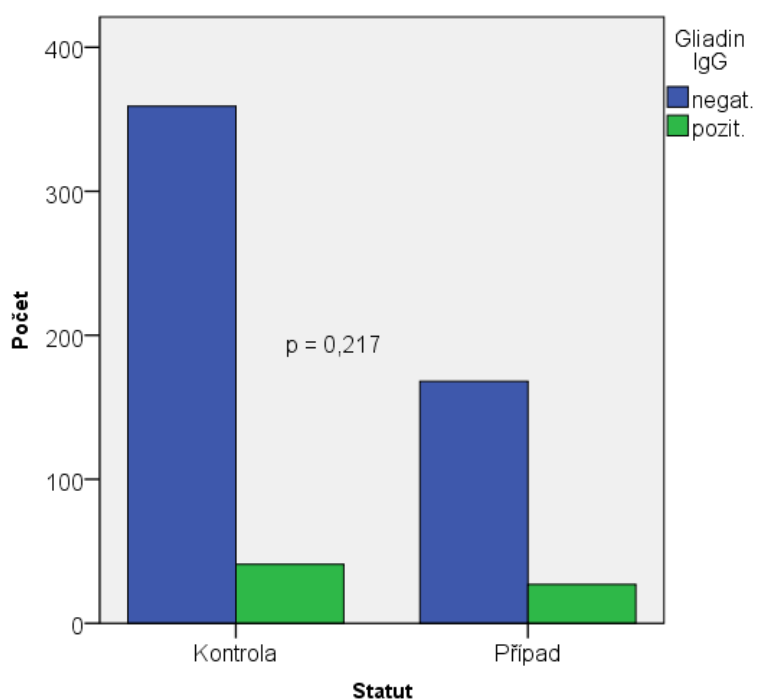
Obr. 1 Rozdíly v hladinách leukocytů



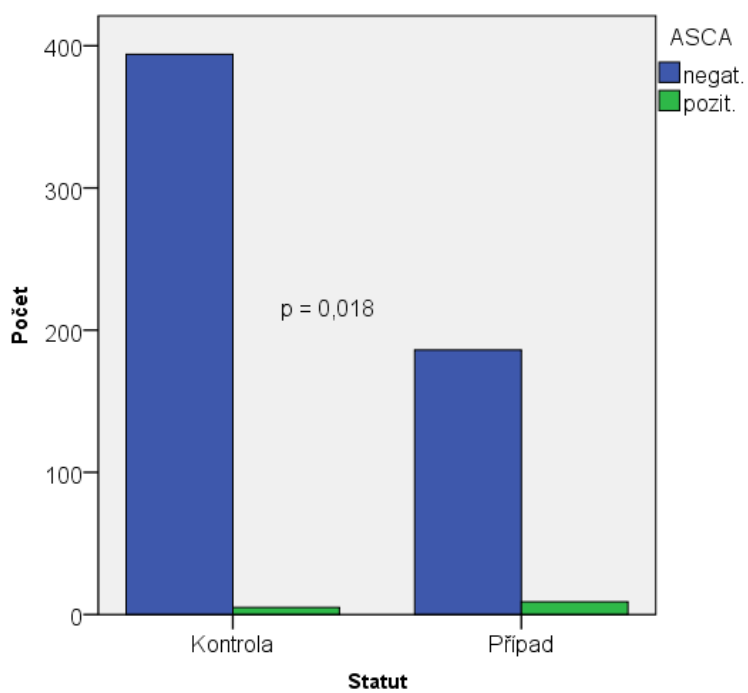
Obr. 2 Rozdíly v hladinách celkové bílkoviny



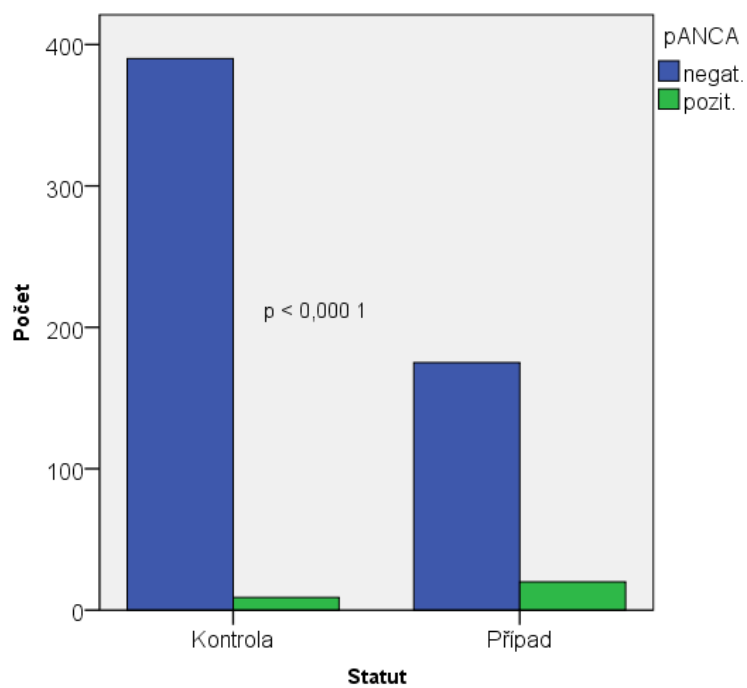
Obr. 3 Rozdíly ve výskytu protilátek proti gliadinu IgG



Obr. 4 Rozdíly ve výskytu ASCA



Obr. 5 Rozdíly ve výskytu p-ANCA



## **6 Diskuze**

V této disertační práci jsem se zaměřila na problematiku psoriázy jako systémové nemoci, která se manifestuje nejen typickými kožními projevy, ale také řadou přidružených nemocí tzv. komorbidit. Mezi komorbidity psoriázy patří kromě často zmiňovaných kardiovaskulárních nemocí také zánětlivá střevní onemocnění. Nejdříve jsem se zabývala teoretickou stránkou věci. Z provedené rešerše vyplynulo, že gastrointestinální komorbidity jsou často opomíjenou problematikou u pacientů s psoriázou a že se této komplexní problematice u pacientů s psoriázou dosud nikdo v České Republice nevěnoval. Je známo, že prevalence idiopatických střevních zánětů a celiakie se liší dle etnických a regionálních podmínek (108, 109, 110). Proto jsme iniciovali tuto studii.

Výsledky naší studie potvrdily rozdíly mezi skupinou případů a kontrol v několika sledovaných parametrech, v případě protilátek proti retikulinu, tkáňové transglutamináze ve třídě IgA, ASCA, p-ANCA, hladiny leukocytů, hemoglobinu, celkové bílkoviny a CRP dosahují rozdíly hladiny statistické významnosti. V binární logistické regresi byla potvrzena asociace hladiny leukocytů, celkové bílkoviny, protilátek proti gliadinu IgG, ASCA a p-ANCA protilátek s psoriázou.

### **6.1 Psoriáza a celiakie**

Z výsledků studie je patrný statisticky významný rozdíl hladiny tTG-IgA mezi skupinou případů a kontrol. Pozitivní protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA byly detekovány u 4 ze 195 psoriatických tzn. u 2,1 % případů, v kontrolní skupině byly negativní. Protilátky proti tkáňové transglutamináze jsou pro celiakii patognomické, vysoce senzitivní 90–98% i specifické 95–97%. Negativita prakticky vylučuje celiakii. Pozitivitu tTG je nutno ověřit biopsií sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní mohou být tTG u chronických jaterních a ledvinných onemocnění, monoklonální gamapatie a u dalších autoimunitních nemocí (50, 80, 86, 111). Falešně negativní výsledky v případě detekce protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA by mohly nastat v případě IgA deficitu.

Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s psoriázou a kontrolami v případě hladiny protilátek proti tkáňové transglutamináze ( $P < 0,05$ ) byl také prokázán ve studii autorů Damasiewicz et al, kteří do studie zařadili 67 pacientů s psoriázou a 30 - 85 kontrol. U subjektů byly vyšetřovány protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA i IgG, protilátky proti gliadinu ve třídě IgA i IgG a proti endomyziu. Na rozdíl od naší studie byl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl ve třídě IgA i IgG (112). Elevaci tkáňové transglutaminázy ve třídě IgA zaznamenali také ve studii autorů Montesu et al, kteří zařadili 100 pacientů s psoriázou a 100 kontrol a vyšetřovali u nich protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA. Ovšem toto zvýšení nebylo statisticky signifikantní (113).

V Itálii byla recentně provedena studie zkoumající asociaci celiakie a psoriázy. Jednalo se o multicentrickou studii využívající data získaná z primární péče. Do studie bylo zařazeno 218 pacientů s psoriázou a 264 kontrol. U každého subjektu byly vyšetřovány protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA, dále celkové IgA a v případě IgA deficitu bylo doplněno vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG. U 9 pacientů s psoriázou (tzn. u 4,1 %) byly pozitivní protilátky proti tkáňové transglutamináze a ve skupině kontrol pouze u jednoho subjektu (0,4 %,  $P < 0,05$ , OR 6,5, 95 % CI 1,4- 90,1), následně byla provedena střevní biopsie, která diagnózu celiakie potvrdila u všech subjektů. Ve skupině psoriaticů bylo tedy diagnostikováno 9 pacientů s celiakií a ve skupině kontrol 1 pacient s celiakií. U všech pacientů došlo již po 3 měsících dodržování bezlepkové diety k výraznému zlepšení psoriatických lézí tzn. zlepšení PASI o více než 50 % (PASI 50) nebo více než 75 % (PASI 75). V průběhu šesti měsíců nebyla změněná původní terapie psoriázy. Důkazem dodržování bezlepkové diety bylo stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze, které bylo po 6 měsících negativní. Pouze u jednoho pacienta došlo ke zhoršení psoriázy a jeden pacient přestal docházet na kontroly (58).

Na rozdíl od výsledků autorů Nagui et al (114) výsledky naší studie neprokázaly statisticky významný rozdíl protilátek proti gliadinu mezi skupinou případů a kontrol. Nagui et al do studie zařadili 41 pacientů s psoriázou a 41 kontrol, u kterých vyšetřovali protilátky proti gliadinu ve třídě IgA, protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě

IgA a protilátky proti endomyziu ve třídě IgA. Dospěli k závěru, že u pacientů s psoriázou jsou zvýšené hladiny všech vyšetřovaných protilátek, avšak pouze v případě protilátek proti gliadinu (AGA IgA) dosahuje rozdíl mezi skupinou případů a kontrol hladin statistické významnosti ( $P < 0,001$ ) (114). Signifikantní rozdíl mezi psoriatiky a kontrolami v případě hladiny AGA IgA zaznamenali autoři Damasiewicz et al (112). Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s psoriázou a kontrolami v případě hladiny AGA IgA i AGA IgG nepotvrdili ani autoři Sultan et al (115), Khan et al (116) a Kia et al (117).

Autoři Khan et al do studie zařadili 80 pacientů s psoriázou, u kterých vyšetřovali pouze protilátky proti gliadinu (AGA IgA, IgG) a retikulinu (ARA IgA), které jsou považovány za nejméně senzitivní prediktory glutenové enteropatie z důvodů lepší dostupnosti a menší finanční náročnosti těchto markerů. Relativně nízká senzitivita těchto protilátek by mohla být možným vysvětlením získaných výsledků, kdy autoři neprokázali žádné pozitivní protilátky AGA IgA, IgG a ARA IgA u pacientů s psoriázou (116).

Autoři Kia et al do projektu probíhající v USA zahrnuli 100 pacientů s psoriázou a 100 kontrol, u kterých vyšetřovali sérologické markery celiakie AGA IgA a IgG. Ve výsledcích nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinou případů a kontrol. Autoři zvažují, že odlišnost získaných výsledků může být zdůvodněna epidemiologickými rozdíly mezi studii v evropské a americké populaci. Dále zvažují možné zdroje confounding jako je kouření, prevalence IgA deficitu atd., které nezohlednili v provedené studii (117).

Existující diskrepance mezi jednotlivými studii by mohly být způsobeny regionální a etnickou diverzitou (109). Určitou podobnost vidíme u studie provedené v Kašmíru (115) a v Pákistánu (116).

Antigliadinové protilátky (AGA) v obou třídách IgA i IgG mají široké rozmezí hodnot senzitivity a specificity. Pozitivní predikční hodnota je velmi nízká. AGA mohou být pozitivní u celé řady onemocnění: oportunní gastrointestinální infekce, alergie na bílkovinu kravského mléka, IgA nefropatie, nespecifické střevní záněty. Dále

mohou být detekovány také v séru pacientů se systémovým lupus erythematosus (118), s revmatoidní artritidou (119) a Sjögrenovým syndromem (120). Byly nalezeny také u zdravých jedinců a pro diagnostiku a skríníng celiakie v klinické praxi nemají zásadní význam (80, 86, 114). AGA protilátky se používají spíš k monitoraci dodržování bezlepkové diety.

V naší práci byla pozitivita AGA IgA zaznamenána u 18 ze 195 případů tzn. u 9,2 % pacientů s psoriázou a u 23 ze 400 kontrol tzn. 5,75 % kontrol. V případě AGA IgG byla zaznamenána pozitivita u 27 ze 195 případů tzn. u 13,9 % pacientů s psoriázou a u 41 ze 400 kontrol tzn. u 10,25 % kontrol.

Protilátky proti endomyziu (EMA) vykazují senzitivitu 75–98% a jsou vysoce specifické-patognomické 97–100%. Laboratorní hodnocení EMA vyžaduje zkušenost, je složitější a může být zatíženo individuální chybou. I nízké hladiny EMA jsou specifické pro celiakii, jen raritně jsou EMA nalezeny při absenci onemocnění (80).

Zvýšené hladiny EMA protilátek byly zaznamenány v několika studiích (36, 111), avšak pouze ve studii Ojetti et al z roku 2003 byl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinou psoriatiků a kontrol (36). V ostatních studiích nebyla hladina EMA vyšetřována (52, 113, 115, 116, 117, 123, 124) nebo podobně jako v naší studii nebyla zaznamenána zvýšená hladina (50, 51, 59, 112, 121).

Na základě positivity tkáňové transglutaminázy, která je vysoce senzitivní i specifická jako marker celiakie, můžeme potvrdit asociaci psoriázy a asymptomatické celiakie neboli glutenové intolerance. Tkáňová transglutamináza je považována za hlavní endomyziální autoantigen (125).

Jinak řečeno tento výsledek znamená vyšší výskyt celiakie u pacientů s psoriázou než v běžné populaci (35, 50, 127). Birkenfeld et al do studie zařadili 12 502 pacientů s psoriázou a 24285 kontrol. Výběr kontrolní skupiny respektoval distribuci věku a pohlaví pacientů zařazených do skupiny případů, vycházeli z databáze Clalit Health Services, což je databáze největší zdravotnické organizace v Izraeli. Výsledky jasně potvrdily vyšší prevalenci celiakie ve skupině pacientů s psoriázou než

v běžné populaci. Autoři dospěli v prevalenci 0,29 % u pacientů s psoriázou a k prevalenci 0,11 % v kontrolní skupině (35).

Nedávno byla provedena metaanalýza 9 studií případů a kontrol, která prokázala asociaci psoriázy a markerů celiakie. Autoři metaanalýzy dospěli k závěru, že by pacienti s psoriázou měli být cíleně dotazováni na příznaky celiakie a u těch psoriatiků s pozitivními markery celiakie se doporučuje dodržování bezlepkové diety. Počet případů s psoriázou se v jednotlivých studiích pohyboval od 37 - 302 pacientů. Metaanalýza potvrdila pozitivitu AGA IgA jako statisticky signifikantní relativní rizikový faktor vzniku celiakie u pacientů s psoriázou ve srovnání s kontrolní skupinou (odds ratio 2,36, 95 % 1,15 - 4,83) (126).

Další statisticky významný rozdíl mezi skupinou případů a kontrol jsme zaznamenali v případě protilátek proti retikulinu. U 3 ze 195 pacientů s psoriázou byla zaznamenána ARA pozitivita (tzn. u 1,5 % případů) a v kontrolní skupině nebyla ARA prokázána u žádného subjektu. A však pro nízkou senzitivitu se rutinní stanovení ARA protilátek v běžné klinické praxi neosvědčilo (80).

Při srovnání počtu případů zařazených do jednotlivých publikovaných studií lze konstatovat, že naše studie patří k větším studiím, pouze v případě studie Michaëlsson et al z roku 1993, Birkenfeld et al a de Bastini et al bylo vyšetřeno více případů (35, 58, 59). Pouze v jedné z dosud publikovaných podobných prací byl do kontrolní skupiny zařazen dvojnásobný počet subjektů než do skupiny případů (35).

Možným vysvětlením asociace psoriázy a celiakie je podobná patogeneze, ve které se u obou nemocí uplatňují Th1, Th17 a gama-delta T lymfocyty. Další z hypotéz spojující psoriázu a celiakii zahrnuje zvýšenou střevní propustnost u obou nemocí, v důsledku které jsou propouštěny antigeny spouštějící zmíněné nemoci. V neposlední řadě u obou nemocí byl zjištěn deficit vitamínu D (58, 126).

Je tedy vhodné, aby dermatolog či praktický lékař kladl pacientovi s psoriázou cíleně dotazy týkající se střevních obtíží a v rámci celkového vyšetření prováděl také vyšetření protilátek proti celiakii i u asymptomatických psoriatiků (35, 126). Včasné odhalení celiakie pomocí detekce specifických autoprotilátek může zabránit vzniku

komplikací, které se objevují v případě neléčené nemoci (49, 127). Cílené dotazy praktického lékaře či dermatologa v případě pacienta s psoriázou zahrnují pátrání po příznacích průjmu, nadýmání, únavy či anémie v anamnéze (126).

Včasná diagnostika celiakie a dodržování bezlepkové diety po dobu 3-6 měsíců vede ke zlepšení kožních psoriatických lézí i bez farmakologické léčby (58, 126) a tím tedy výrazně zlepšuje kvalitu života pacientů. Dokonce byla publikována kazuistika autorů Addolorato et al, ve které je popsán případ pacienta s psoriázou, u něhož byla konvenční antipsoriatické léčba zcela bez efektu. Po zjištění celiakie, byla zahájena bezlepková dieta a došlo ke zhojení psoriázy za krátkou dobu (128).

Mechanismus bezlepkové diety na kožní projevy lupénky nebyl zatím jednoznačně objasněn. Někteří autoři předpokládají, že aktivace T- lymfocytů a abnormální absorpce antigenů v důsledku střevního zánětu hraje důležitou roli v patogenezi psoriatických lézí. Toto může být dáno reaktivitou vůči antigenu, který je přítomný jak ve střevní sliznici, tak v kůži a je spojený s glutenem, ale také nespecificky prostřednictvím cytokinů indukovaných ve střevní sliznici během rozvoje zánětlivého postižení (126).

Diagnostika celiakie je založena na klinických příznacích, pozitivních sérologických markerech a následné biopsii střevní sliznice s histologickým průkazem vilózní atrofie. Při pozitivitě protilátek nemusí být přítomna enteropatie, jedná se o latentní typ celiakie neboli přecitlivělost na gluten. Ale i v případě latentní celiakie se doporučuje dodržování bezlepkové diety. V tomto případě se může enteropatie objevit později, proto je potřeba na to pamatovat (50, 112, 129).

U pacientů s přítomnými sérologickými markery celiakie by bylo jistě vhodné se pokusit sledovat vliv bezlepkové diety na psoriatické léze. Problematická je však finanční náročnost a v jistých ohledech také nižší dostupnost této diety. Na základě našich zkušeností, je obtížné přesvědčit pacienty s psoriázou, kteří mají pouze pozitivitu protilátek a nemají manifestní formu celiakie k dodržování bezlepkové diety. Tito pacienti často kompenzují svůj handicap právě jídlem.

## 6.2 Závažnost psoriázy a sérologické markery celiakie

V poslední době je v zahraničních studiích zkoumána asociace mezi výskytem sérologických markerů celiakie, především AGA a závažností psoriázy, charakterizované pomocí indexu PASI (35). V jiných publikacích je za těžkou formu psoriázy považovaná psoriáza léčená systémovou terapií (112, 121).

Podle autorů Woo et al protilátky asociované s celiakií (AGA IgA, AGA IgG, tTG IgA a EMA IgA) korelují s aktivitou psoriázy, avšak statisticky významná korelace byla prokázána pouze v případě AGA IgG a PUVA terapie (121). Autoři Michaëlsson et al ve své publikaci udávají, že 14 % pacientů s psoriázou, kteří měli vyšší hladinu AGA protilátek, byli léčeni systémovou terapií (metotrexátem, cyklosporinem a etretinátem) a pouze 7 % psoriaticků na systémové léčbě měli normální hladiny AGA protilátek (59). Podobně jako v případě psoriázy Lindqvist et al zjistili, že závažnost psoriatické artritidy koreluje s hladinou sérologický markerů celiakie (122). Zvýšená hladina AGA IgA odráží větší zánětlivé postižení, které koreluje se zvýšenou hladinou leukocytů a CRP (122).

Ve studii autorů Khan et al nebyla zaznamenána korelace mezi aktivitou nemoci a pozitivitou protilátek. Jedním z možných vysvětlení je, že tedy ve studované populaci nebyla prokázána asociace psoriázy a zkoumaných protilátek. Dalším možným vysvětlením je, že v důsledku špatných socioekonomických podmínek, morbidity psoriázy a slabé podpoře komunity a zdravotnického systému v Pákistánu se pacienti s velmi těžkou formou psoriázy nedostali k vyšetření. (116).

Autoři Akbulut et al do studie zařadili 37 pacientů s psoriázou a 50 kontrol a vyšetřovali AGA IgA, AGA IgG, tTG IgA, EMA IgA. Potvrdili statisticky významně zvýšenou hladinu AGA IgA ( $P < 0.05$ ) ve skupině pacientů s psoriázou, avšak neprokázali korelaci AGA s aktivitou nemoci (50). Damasiewicz et al prokázali korelaci aktivity nemoci a hladiny protilátek proti tkáňové transglutamináze, kdy pacienti s pozitivními protilátkami byli léčeni celkovou léčbou a PUVA terapií (112).

Statisticky významnou korelaci mezi závažností psoriázy vyjádřené pomocí PASI a BSA a sérologickými markery celiakie jsme v naší studii zaznamenali pouze

v případě BSA a ARA a BSA a AGA IgA. Z našich výsledků tedy vyplývá, že pacienti s pozitivními protilátkami ARA či AGA IgA mají závažnější formy psoriázy odpovídající vyššímu indexu BSA. Naše výsledky neprokázaly statisticky významnou korelaci indexu PASI s jednotlivými sérologickými markery celiakie. Ovšem v multivariátním regresním modelu se jako signifikantní prediktory v případě PASI uplatnily ASCA a tTG IgA. Pozitivita těchto parametrů PASI signifikantním způsobem zvyšuje. V případě BSA nebyly v multivariátním regresním modelu nalezeny klinicky významné prediktory.

### **6.3 Psoriáza a idiopatické střevní záněty**

Podobná studie zabývající se přítomností autoprotilátek ASCA a p-ANCA u pacientů s psoriázou nebyla dosud provedena- ani v České Republice, ani v zahraničí. Vycházeli jsme z předpokladu, že pacienti s psoriázou mají vyšší prevalenci idiopatických střevních zánětů a že existují sérologické markery těchto chorob.

Podobný záměr lze pozorovat i u autorů Mundwiler et al, kteří vycházeli z předpokladu, že ankylózní spondylitida (AS) i idiopatické střevní záněty sdílí společné patogenetické mechanismy a že u ISZ existují autoprotilátky mající klinickou signifikanci: ASCA, p- ANCA aj. Tito autoři do studie zařadili 80 pacientů s AS a 80 kontrol, u kterých provedli sérologické testy. Předpokládaná hypotéza se potvrdila jen z části. Byla zaznamenána statisticky významně zvýšená hladina ASCA protilátek mezi pacienty s AS a kontrolní skupinou, v případě p-ANCA protilátek nedosáhl rozdíl mezi skupinou případů a kontrol statistické významnosti. Za nedostatek této studie považují autoři příliš malý počet subjektů zařazených do studie (130).

Ankylozní spondylartritida a psoriáza jsou autoimunitní onemocnění, které spojuje podobný patogenetický mechanismus a lze tedy očekávat podobné sérologické nálezy ISZ.

V naší studii jsme dospěli k výsledku, že u pacientů s psoriázou byla zvýšená hladina p-ANCA protilátek a rozdíl mezi skupinou případů a kontrol dosáhl hladin

statistické významnosti. P-ANCA protilátky byly pozitivní u 20 ze 195 případů tzn. u 10,25 %, kdežto v kontrolní skupině byla pozitivita zaznamenána pouze u 9 ze 400 subjektů tzn. u 2,25 % kontrol. V případě užití binární logistické regrese byla také prokázána asociace p-ANCA a psoriázy. K podobnému závěru dospěli také autoři Kutukculer N et al, kteří zkoumali přítomnost antinukleárních autoprotilátek (ANA), anti-ds-DNA, anti-SSA (anti-Ro), anti-SSB (anti-La), anti-Scl-70, anti-Jo-1, revmatoidního faktoru, C3 and C4 komplementu, protilátek proti kardiolipinu, c-ANCA a p-ANCA u 36 pacientů s psoriázou a 20 kontrol (131).

Protilátky p-ANCA (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů s perinukleární imunofluorescencí) mají 51 % senzitivitu a 100 % specificitu pro ulcerózní kolitidu. Přítomnost p-ANCA a chybění ASCA protilátek v séru má 43 % senzitivitu a 100 % specificitu pro ulcerózní kolitidu (67). V případě p-ANCA a ASCA protilátek se udává výrazná regionální a etnická heterogenita a výsledky studie autorů Nisihara et al (67) jsou ve shodě s kavkazskou populací (67).

Je potřeba si uvědomit, že pozitivní p-ANCA protilátky mohou svědčit pro jiné autoimunitní nemoci jako je např. mikroskopická polyangiitida, rychle progredující glomerulonefritida, syndrom Churg-Straussové, revmatoidní artritida, polyarteritis nodosa či lupus erythematoses aj. Pozitivita autoprotilátek bez klinických obtíží může svědčit pro latentní formu ISZ a ke klinické manifestaci nemoci může dojít později. V případě podezření na autoimunitní střevní chorobu je vhodné pacienta odeslat na gastroenterologii ke zvážení provedení biopsie s histologickou verifikací diagnózy (129).

U autoimunitních nemocí obecně platí, že protilátky v séru mohou předcházet manifestní formu nemoci i o několik let (49). Tento fakt lze dobře demonstrovat u revmatoidní artritidy, kdy protilátky proti cyklickému citrulinovému peptidu (anti-CCP) a revmatoidní faktor mohou být pozitivní u jedinců, u kterých se manifestní forma nemoci objeví do 22 let od positivity protilátek (132, 133).

Ve studii provedené v izraelské armádě byly pravidelně vyšetřovány ASCA a p-ANCA u zdravých jedinců. U 32 vojáků došlo k rozvoji Crohnovy nemoci a u 8 vojáků

ke vzniku ulcerózní kolitidy. Díky tomuto skríníngu existují data, která potvrzují, že protilátky předcházejí manifestaci choroby. U 10 z 32 pacientů s Crohnovou nemocí tzn. u 31 % pacientů předcházela pozitivita ASCA protilátek v séru o 38 měsíců klinickou manifestaci nemoci. Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 95 subjektů a u žádného nebyla zjištěna pozitivita ASCA. V případě ulcerózní kolitidy byla pozitivita p-ANCA stanovena u 2 z 8 vojáků, tedy u 25 % jedinců předcházela pozitivita p-ANCA protilátek v séru před klinickými projevy UK. Kontrolní skupinu tvořilo 24 jedinců a u všech byly protilátky p-ANCA negativní. (134).

Z těchto výsledků vycházeli autoři van Schaik et al a podobnou studii provedli na větším souboru pacientů. Dospěli k následujícím výsledkům: ze 77 pacientů s Crohnovou nemocí byla před manifestací nemoci zaznamenána pozitivita ASCA u 30 jedinců (39 %) a ze 167 pacientů s ulcerózní kolitidou byla před manifestací nemoci detekována pozitivita p-ANCA u 58 případů (35 %) (49). Průměrný interval od detekce protilátek k diagnostice nemoci byl u této studie delší ve srovnání se studií Israeli et al a to 4,5 let u Crohnovy nemoci i ulcerózní kolitidy (49). Průměrné zpoždění při diagnostice ISZ se odhaduje okolo 9 měsíců u Crohnovy nemoci a 4 měsíce u ulcerózní kolitidy (49).

Ze studií Israeliho et al a van Schaik et al vyplývá, že je možné využívat specifických markerů ASCA a p-ANCA jako screeningových testů u asymptomatických jedinců (49, 134).

Další rozdíl mezi skupinou případů a kontrol byl zaznamenán v případě ASCA protilátek. Pozitivní ASCA byly detekovány u 9 ze 195 psoriatiků tzn u 4,6 % a u 5 ze 400 kontrol tzn. u 1,25 %. V Mann-Whitney U testu tento rozdíl dosáhl hladiny statistické signifikance a v lineární logistické regresi byla potvrzena asociace těchto protilátek a psoriázy. ASCA protilátky mají vysokou specifitu pro Crohnovu chorobu. Protilátky se vyskytují v 60–80 % u pacientů s tímto onemocněním. Mohou však být přítomny i u pacientů s ulcerózní kolitidou (5–15 %) i u pacientů s celiakií nebo s autoimunitní hepatitidou (66, 135, 136). Přítomnost ASCA a chybění p-ANCA

protilátek v séru má 57% senzitivitu a 93 % specificitu pro Crohnovu chorobu. Pozitivita ASCA má 62 % senzitivitu a 93 % specificitu pro Crohnovu chorobu (67).

Pozitivita ASCA protilátek se dává do souvislosti s časným nástupem Crohnovy nemoci a tendencí ke vzniku striktur. Přítomnost ASCA protilátek je u Crohnovy choroby významný prediktor závažnosti průběhu nemoci. P-ANCA pozitivita je asociována s pozdějším nástupem Crohnovy nemoci a s průběhem nemoci podobným jako u ulcerózní kolitidy (137). Pozitivita ASCA může předcházet příznaky Crohnovy nemoci o několik let. Podle studie Israeliho a jeho spolupracovníků se interval od detekce ASCA protilátek k rozvoji Crohnovy nemoci pohyboval okolo 38 měsíců (134).

Vzhledem k tomu, že do studie byli zařazeni také pacienti na celkové léčbě (klasické i biologické), která je často zcela shodná s léčbou ISZ (např. adalimumab, infliximab, metotrexát), je možné, že u těchto pacientů mohlo dojít vlivem terapie k negativizaci některých markerů. U pacientů s ISZ v průběhu léčby dochází k vymizení protilátek, neboť korelují s aktivitou nemoci (138). Lze očekávat, že skutečná prevalence ASCA a p-ANCA by v této skupině mohla být vyšší.

Zánětlivé střevní choroby nelze diagnostikovat pouze na základě positivity protilátek. Všechny pacienty s pozitivitou protilátek by bylo vhodné odeslat na gastroenterologii k provedení biopsie a histologického vyšetření. Protože se jedná o invazivní vyšetření, u asymptomatických jedinců tzn. u pacientů s psoriázou bez střevních obtíží jsme od biopsie upustili. Lze předpokládat, že u části těchto pacientů by již mohly být přítomny mikroskopické změny.

ISZ podobně jako psoriázu řadíme mezi civilizační choroby. Na etiologii těchto nemocí se podílí stres, životní styl, pohyb, konzumace alkoholu, kouření a určitě také dieta a stravovací návyky. V případě ISZ se také zvažuje souvislost s neustále se zvyšujícími hygienickými standardy, které se uplatňují od útlého dětství, a také se širokým užíváním antibiotik a chemoterapeutik. V posledních letech je zaznamenán nárůst ISZ. Právě stravovací návyky mají nesporný vliv na rozvoj těchto chorob, jedná se o změny související s přípravou jídla, použití konzervantů a dalších přísad.

V současné době existují doporučené postupy v léčbě ISZ, které zahrnují různé druhy a kombinace imunosupresivní léčby včetně moderní a velmi účinné biologické

léčby. Dietní opatření v souvislosti s Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou jsou často opomíjena.

Tzv. protizánětlivá strava je nutriční režim určený pro pacienty trpící idiopatickými střevními záněty. Tento typ diety spočívá v tom, že je omezen příjem některých sacharidů, dále zahrnuje užívání pre- a probiotických potravin a upravuje příjem mastných kyselin. Snahou autorů Olendzki et al bylo prokázat, že tato speciální tzn. protizánětlivá dieta u pacientů s ISZ může být jednou z terapeutických možností. Cílem této diety je přispět ke snížení vzplanutí a závažnosti ISZ. Dysbióza, či změněná bakteriální střevní flóra, je jednou z teorií, na které je založena protizánětlivá dieta. Vychází z předpokladu, že některé sacharidy v lumen střeva slouží jako substrát pro některé patogenní bakterie (139-143).

Protizánětlivá strava je založena na pěti základních pravidlech. Jedním z nich je modifikace některých sacharidů (zahrnující laktózu, rafinované nebo zpracované komplexní sacharidy). Druhým předpokladem jsou pre- a probiotika (např. rozpustná vláknina, pórek, cibule a fermentované potraviny), které pomáhají obnovit rovnováhu střevní mikroflóry. Třetí pravidlo spočívá v rozlišení mezi nasycenými, trans, mono- a polynenasycenými tuky. V rámci čtvrtého pravidla se doporučuje pátrat po chybějících živinách a odhalit potravinové intolerance. Páté pravidlo upravuje strukturu potravin (např. smícháním, drcením či vařením) podle symptomatiky každého pacienta, aby došlo ke zlepšení vstřebávání živin. V rámci této diety se doporučuje jíst libové maso, drůbež, ryby, omega-3 mastné kyseliny, vejce, vybrané sacharidy, vybrané ovoce a zeleninu, ořechy a luštěniny, mouku, med, čerstvé sýry, čerstvé jogurty, kefír, a další výrobky s probiotiky (144).

Do studie autorů Olendzki et al bylo zařazeno 40 pacientů, 37 z nich konzultovalo svůj jídelníček s nutričním terapeutem. 13 subjektů bohužel přestalo chodit na pravidelné kontroly, u třech pacientů nebylo zaznamenáno zlepšení choroby. U 24 pacientů dodržujících zásady diety bylo zaznamenáno výrazné zlepšení. Pacienti udávali zlepšení symptomů ISZ. O příznivém efektu diety svědčí také compliance pacientů, která byla více než 70 %. Do studie byli zařazeni pacienti, u kterých nebyla systémová léčba úspěšná a dieta byla přidána ke konvenční terapii (144).

Jedná se relativně nový poznatek, který je potřeba prověřit vědeckými studiemi. Hlavním cílem této diety bylo snížit střevní zánět, zlepšit nutriční stav pacientů a obnovit rovnováhu střevních bakterií (144).

Autoři Halmos et al ve své práci udávají tzv. západní způsob výživy jako rizikový faktor vzniku Crohnovy nemoci i ulcerózní kolitidy u predisponovaných jedinců. Tento typ výživy je charakterizovaný zvýšeným příjmem potravy, zvýšeným obsahem tuku v potravě, rafinovaných sacharidů, nedostatkem vlákniny a sníženým příjmem ovoce a zeleniny. Ke snížení incidence v západních zemích je tedy potřeba dbát na správnou výživu obyvatel, která má příznivý vliv na mnohé další choroby. Dále zmiňují příznivý vliv kojení minimálně po dobu 3 měsíců (145).

Podle Lee et al má dieta vliv na slizniční imunitní systém, funkci střevního epitelu a střevní mikrobiom. Díky kontrolovaným studiím s pacienty na enterální výživě a postřehům pacientů na dietách vylučujících některé složky potravy lze konstatovat, že některé složky mohou mít nepříznivý vliv u predisponovaných osob. Zvířecí modely dokazují, že některé živiny mohou snížit střevní zánět. Diety omezující škodlivé složky a doplněné o prospěšné živiny mohou upravit střevní prostředí u pacientů s ISZ. Tyto diety lze uplatnit jako samostatný léčebný prostředek nebo v kombinaci s imunosupresivy. Lze je také využít k udržení dlouhodobé remise u pacientů, u kterých dochází ke snížení účinnosti zavedené terapie (146).

Na základě studií *in vitro* a na zvířecích modelech Simpson et al doporučují obohacení stravy o kvasitelnou vlákninu (prebiotika) a rozpustnou vlákninu, která blokuje adherenci bakterií k epitelu (tzv. kontrabiotika). Dále doporučují obohacení o fosfatidylcholin k posílení slizniční bariéry a použití geneticky modifikovaných bakterií exprimujících interleukin IL-10 nebo proteázové inhibitory. Dále zmiňují příznivý vliv vitamínu D, který podporuje vrozenou imunitu (147).

Výše diskutované poznatky o výživě pacientů s Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou dokazují nezbytnou úlohu stravy a dietních opatření u této skupiny obyvatel a také možnost zamezení vzniku či rozvoje ISZ u predisponovaných osob. Lze tedy usuzovat, že právě tato dietní opatření by bylo vhodné doporučovat pacientům s pozitivními markery ASCA a p-ANCA a tím zabránit rozvoji manifestních forem

těchto chorob a jejím pozdějším komplikacím. Dietní opatření u pacientů s ISZ jsou relativně nově zkoumanou problematikou. Bylo by zajímavé se u pacientů s pozitivními markery ISZ zaměřit na vliv dietních opatření na závažnost psoriázy. Podobně jako v případě dodržování bezlepkové diety u pacientů s psoriázou s pozitivními sérologickými markery lze předpokládat zlepšení stavu psoriázy.

#### **6.4 Závažnost psoriázy a sérologické markery ISZ**

Statisticky významnou korelaci mezi závažností psoriázy vyjádřené pomocí PASI a BSA a sérologickými markery ISZ (ASCA, AEPA, p-ANCA, AGCA) jsme v naší studii nezaznamenali. V multivariátním regresním modelu se jako signifikantní prediktory v případě PASI uplatnily ASCA a tTG IgA. Pozitivita těchto parametrů PASI signifikantním způsobem zvyšuje. V případě BSA nebyly v multivariátním regresním modelu nalezeny klinicky významné prediktory.

#### **6.5 Nespecifické ukazatele zánětlivých střevních nemocí**

Mezi skupinou případů a kontrol byl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v případě CRP a hladiny leukocytů, kdy u případů byly tyto hodnoty zvýšené. Elevace CRP a hladiny leukocytů by mohla svědčit pro střevní zánětlivé onemocnění. Tuto skutečnost je ovšem nutné interpretovat s velkou opatrností, neboť se jedná o nespecifické markery střevního zánětu, které mohou být elevovány i při jiném typu zánětu. Hladina CRP je považována za ukazatel aktivity ISZ (2). Studie autorů Takahashi et al také prokázala elevaci CRP u pacientů s psoriázou, ovšem tento výsledek autoři interpretovali jako rizikový faktor kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komorbidit (148). V další části naší studie jsme neprokázali korelaci CRP se závažností psoriázy vyjádřené pomocí indexu PASI a BSA.

Snížená hladina železa v důsledku střevní malabsorbce bývá přítomna u idiopatických střevních zánětů. Nedostatek železa je jednou z příčin anémie. Anémie u celiakie bývá v důsledku deficitu hemopoetických faktorů: železa, folátů, pyridoxinu i vitamínu B12 (95, 149, 150). U ISZ bývá další příčinou anémie krvácení ze střevní sliznice. Na rozdíl od našich předpokladů se nepotvrdila nižší hladina erytrocytů a

hemoglobinu u případů, dokonce jsme v těchto sledovaných parametrech zaznamenali zvýšenou hladinu ve srovnání s kontrolní skupinou. V případě erytrocytů toto zvýšení nedosáhlo hladiny statistické významnosti, kdežto u hemoglobinu byl rozdíl statisticky signifikantní. Ani v případě hladiny železa nebyl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl mezi případy a kontrolami. Možným vysvětlením je fakt, že snížená hladina železa a anémie bývají přítomny v důsledku malabsorpce a tedy až u pozdějších manifestních forem ISZ.

Hladina trombocytů byla zvýšená u pacientů s psoriázou ve srovnání s kontrolami, avšak rozdíl mezi skupinou případů a kontrol nedosáhl hladiny statistické významnosti. Trombocytóza patří mezi nespecifické příznaky idiopatických střevních zánětů, je asociována s aktivitou ISZ a anémií z nedostatku železa. Avšak podobně jako v případě zánětlivých parametrů je potřeba opatrné interpretace, neboť trombocytóza je obecným ukazatelem zánětu (151, 152, 153).

Snížená hladina celkové bílkoviny v séru patří mezi nespecifický ukazatel střevních nemocí vznikající v důsledku poruchy trávení z vstřebávání. Hypoproteinemie patří také do obrazu onemocnění jater (cirhóza), ledvin (nefrotický syndrom), nebo může vzniknout při hladovění, poruchách výživy či při dlouhotrvajících vyčerpávajících nemocech (154, 155). Snížená hladina celkové bílkoviny může být způsobena systémovou léčbou metotrexátem (156).

Při porovnávání nespecifických ukazatelů zánětlivých střevních nemocí se závažností psoriázy vyjádřené pomocí PASI a BSA, jsme dospěli k výsledku, že velikost BSA statisticky signifikantním způsobem souvisí s hladinou erytrocytů (negativní korelace), hladinou hemoglobinu (negativní korelace). Pozitivní korelace byla pozorována mezi BSA a hladinou trombocytů. V případě PASI byl pozorován statisticky signifikantní vztah pouze s hladinou erytrocytů (negativní korelace).

## **6.6 Závažnost psoriázy a léčba**

Z porovnávání velikosti PASI a BSA ve vztahu ke způsobu léčby vyplývá, že pacienti na lokální léčbě mají závažnější formu psoriázy, neboť lokální léčba koreluje jak s indexem PASI, tak s indexem BSA. Z toho vyplývá, že systémová léčba pacientů zařazených do projektu je účinná.

## **6.7 Možné zavádějící faktory a bias**

Vzhledem k tomu, že do skupiny kontrol jsme zařazovali pacienty z nemocničního prostředí, musíme počítat s Bergsonovo bias, které by v našem případě mohlo oslabovat jednotlivé asociace. Subjekty vybírané z nemocničního prostředí mají více rizikových faktorů různých nemocí ve srovnání s běžnou populací a tak u těchto subjektů existuje větší riziko výskytu sledovaných markerů než v běžné populaci.

Potenciální confounding faktory v podobě věku a pohlaví byly kontrolovány pomocí binární logistické regrese a jako signifikantní confoundery se neuplatnily. Možným zavádějícím faktorem by mohl být fakt, že jsme do studie zařazovali také pacienty na celkové léčbě a tudíž mohlo dojít k určitému zkreslení. Lze tedy předpokládat, že by skutečná prevalence ASCA a p-ANCA protilátek mohla být psoriatických vyšší.

## 7 Závěr

Závěry statistického testování hypotéz:

1. Mezi skupinou případů a kontrol byly nalezeny rozdíly v několika sledovaných parametrech. V případě protilátek proti retikulinu, tkáňové transglutamináze ve třídě IgA, ASCA, p-ANCA, hladiny leukocytů, hemoglobinu, celkové bílkoviny a CRP dosáhly rozdíly hladiny statistické významnosti. Vzhledem k tomu, že protilátky proti tkáňové transglutamináze jsou senzitivním a specifickým markrem celiakie, lze konstatovat, že skupina případů je vhodná pro skrining celiakie. Další statisticky významná diference byla zaznamenána v případě protilátek proti retikulinu, u ostatních protilátek svědčících pro celiakii rozdíl mezi skupinou případů a kontrol nedosáhl hladiny statistické významnosti. Dalšími hodnocenými parametry byly protilátky ASCA používající se jako marker Crohnovy nemoci a p-ANCA jako marker ulcerózní kolitidy, které byly také statisticky významně zvýšeny u pacientů s psoriázou. Protilátky ASCA a p-ANCA nejsou 100 % specifické a proto je potřeba vyloučit souvislost s jinou autoimunitní chorobou. Vzhledem k nalezené statisticky významné diferenci mezi skupinou případů a kontrol v případě protilátek ASCA a p-ANCA je vhodné i tyto parametry zařadit do celkového vyšetření psoriatiků.

2. Z modelu binární logistické regrese vyplývá, že pacienti s psoriázou mají 4,5 krát vyšší riziko pozitivitu ASCA a p-ANCA protilátek, 1,9 krát vyšší riziko vzniku AGA IgG.

3. Zvýšená hladina leukocytů, CRP a snížená hladina celkové bílkoviny podporují podezření na zánětlivé střevní onemocnění. Na rozdíl od našich předpokladů se nepotvrdila snížená hladina erytrocytů a hemoglobinu u případů, dokonce jsme v těchto sledovaných parametrech zaznamenali zvýšenou hladinu ve srovnání s kontrolní skupinou. V případě erytrocytů toto zvýšení nedosáhlo hladiny statistické významnosti, kdežto u hemoglobinu byl rozdíl statisticky signifikantní.

4. Statisticky významnou korelaci mezi závažností psoriázy vyjádřené pomocí PASI a BSA a sérologickými markery ISZ (ASCA, AEPA, p-ANCA, AGCA) jsme v naší studii nezaznamenali. Ovšem v multivariátním regresním modelu se jako signifikantní prediktory v případě PASI uplatnily ASCA a tTG IgA. Pozitivita těchto parametrů PASI signifikantním způsobem zvyšuje. V případě BSA nebyly v multivariátním regresním modelu nalezeny klinicky významné prediktory.

5. Statisticky významnou korelaci mezi závažností psoriázy vyjádřené pomocí PASI a BSA a sérologickými markery celiakie jsme v naší studii zaznamenali pouze v případě BSA a ARA a BSA a AGA IgA. Z našich výsledků tedy vyplývá, že pacienti s pozitivními protilátkami ARA či AGA IgA mají závažnější formy psoriázy odpovídající vyššímu indexu BSA. Naše výsledky neprokázaly statisticky významnou korelaci indexu PASI s jednotlivými sérologickými markery celiakie. V multivariátním regresním modelu se jako signifikantní prediktory v případě PASI uplatnily ASCA a tTG IgA. Pozitivita těchto parametrů PASI signifikantním způsobem zvyšuje. V případě BSA nebyly v multivariátním regresním modelu nalezeny klinicky významné prediktory.

6. Při porovnávání nespecifických ukazatelů zánětlivých střevních nemocí (hladina leukocytů, trombocytů, erytrocytů, hemoglobinu, CRP, celkové bílkoviny a železa) se závažností psoriázy vyjádřené pomocí PASI a BSA jsme dospěli k výsledku, že velikost BSA statisticky signifikantním způsobem souvisí s hladinou erytrocytů (negativní korelace), hladinou hemoglobinu (negativní korelace). Pozitivní korelace byla pozorována mezi BSA a hladinou trombocytů. V případě PASI byl pozorován statisticky signifikantní vztah pouze s hladinou erytrocytů (negativní korelace).

Vlastní přínos předkládané práce spatřujeme zejména v následujících skutečnostech:

1. U pacientů s psoriázou jsou gastrointestinální komorbidity velice často opomíjeny. V České Republice nebyla doposud tato problematika studována a neexistují žádné doporučené postupy, jak k této problematice přistupovat.
2. Podařilo se vytvořit ucelený přehled aktuálních poznatků o problematice zánětlivých střevních nemocí u pacientů s psoriázou. Práce klade důraz především na umožnění komplexního vnímání psoriázy a pochopení typicky mezioborového problému.
3. Výsledky práce jasně prokázaly asociaci mezi psoriázou a autoimunitními střevními chorobami. Na základě dosažených výsledků je vhodné provádět skrínig gastrointestinálních chorob u psoriatiků a rozšířit všeobecné povědomí o možných střevních nemocech u psoriatiků. Je vhodné pacientům klást přímo cílené dotazy, zda nemají střevní obtíže: střídání průjmu, zácpy, bolesti břicha, příměs krve či hlenu ve stolici atd. neboť ze zkušeností víme, že pacienti sami neradi hovoří o střevních obtížích.

Na základě získaných výsledků doporučujeme u pacientů s psoriázou do celkového vyšetření pacientů s psoriázou zařadit vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze (tTG-IgA), ASCA a p-ANCA.

V případě pozitivity protilátek asociovaných s celiakií by bylo vhodné, kdyby pacient začal dodržovat bezlepkovou dietu i pokud nemá střevní obtíže. Předpokládáme, že by současně mohlo dojít ke zlepšení či zhojení psoriatických kožních lézí. Nevýhodou bezlepkové diety je její finanční náročnost a nedostupnost.

U pacientů s pozitivními protilátkami ASCA či p-ANCA bez klinických příznaků ISZ, předpokládáme, že může dojít k rozvoji manifestní formy ISZ. U těchto pacientů je vhodné doporučit dodržování tzv. protizánětlivé diety, která by mohla zabránit rozvoji ISZ. Zmiňovaná dietní opatření u pacientů s idiopatickými střevními záněty jsou nově zkoumanou problematikou u těchto pacientů a podle výsledků z prvních dostupných studií, se zdají být poměrně účinnou prevencí a doplňkem léčby ISZ.

Smyslem vyšetřování markerů zánětlivých střevních chorob u dermatologa či praktického lékaře je přispět k včasné diagnostice a pacienty včas odeslat na gastroenterologii, dermatolog ani praktický lékař by neměl stanovovat diagnózu sám pouze na základě positivity protilátek. Touto prací bychom rádi apelovali na důležitost mezioborové spolupráce. V případě, že pacient udává opakovaně střevní obtíže, měl by být vždy odeslán na gastroenterologii k určení dalšího postupu.

**Konstatujeme, že byly splněny všechny na počátku definované cíle disertační práce.**

Do budoucna očekáváme, že rozšíření povědomí o výskytu střevních zánětlivých onemocnění u pacientů s psoriázou přispěje k časné diagnostice těchto chorob a tím k výraznému zlepšení kvality života pacientů s psoriázou.

## Použitá literatura

1. Hercogová J. Psoriasis. Čes Dermatoven 2011, roč. 1, č. 1, s. 8-26.
2. Votrubova J, Juzlova K, Smerhovsky Z, et al. Risk factors for comorbidities in Czech psoriatic patients: results of a hospital-based case-control study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Jun;158(2):288-94.
3. Fialová J, Hercogová J. Psoriáza. Postgrad. med. 2010, roč. 12, č. 4, s. 435-44.
4. Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? Dermatol Ther. 2010 Mar-Apr; 23(2):119-22.
5. Jůzlová K, Votrubová J, Šmerhovský Z, et al. Prevalence komorbidit psoriázy s doporučením sekundárně preventivních postupů. Čes dermatoven 2013, roč. 3, č. 1, s. 27-32.
6. Giltzer R. Lokalthérapie der Psoriasis. Akt Dermatol 2006; 32: 176-183.
7. Hercogová J. Jak přibrzdit chorobný vývoj lupénky. Med po prom 2005, roč. 6., č. 7, s. 40.
8. Hercogová J. Psoriasis. Česká dermatoven 2011, roč. 1, č. 1, s. 8-21.
9. Drozenová H. Lupénka. Dermatol. praxi. Olomouc: SOLEN, s. r. o., 2008, 2 (3):121-125. ISSN 1802-2960.
10. Benáková N, Ettler K, Štork J, Vlašků V. Psoriáza nejen pro praxi. 1. vyd. Praha: Triton, 2007. ISBN 978-80-7254-966-5.
11. Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. Dermatol Ther. 2010 Mar-Apr;23(2):101-13.
12. Bowcock AM, Cooksob WOCM: The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. Human Molecular Genetics 2004; 13:43-45.

13. Jin Y, Zhang F, Yang S, Kong Y, et al. Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *J Dermatol Sci.* 2008 Nov;52(2):123-9.
14. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007 Feb;80(2):273-90.
15. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al: Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007; 16:779-798.
16. Hrubíško M. Pohled klinického imunologa na biologickou léčbu psoriázy. *Ref výb. dermatovener* 2014, roč. 56, č. 1, p. 13-20.
17. Arenberger P. Psoriasis vulgaris – projevy a současné možnosti léčby. *Lékařské listy*, 2006, vol. 11. s. 4–10.
18. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007, 370 (9583): 263–271.
19. Štork J et al. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2008. ISBN 978- 80-7262-371-6.
20. Novotný F. Nehtové změny u psoriázy. *Dermatologie: dvouměsíčník pro praktické lékaře a pediatrii*. 2007, 1(4), 131 - 132. ISSN 1802-1719.
21. Cetkovská P, Kojanová M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Česko-slov. Dermatologie* 2012, roč. 87, č. 1, I-XXII.
22. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et. al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):137-74.
23. Sterry W, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151 (Suppl. 69):3-17.

24. Tzu J, Krulig E, Cardenas V, Kerdel FA. Biological agents in the treatment of psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*, 2008, 143, p. 315–327.
25. Hercogová J. Biologická léčba psoriázy. *Postgraduální medicína*, 2010, 12, s. 132–138.
26. Němcová A, Kovandová D, Hercogová J. J. Quality of life in patients with chronic psoriasis. *JEADV*, 2007, 21, p. 33.
27. A Buabara K., Azfar RS, Shin DB, et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Br J Dermatol*, 2010, 163, p. 586–592.
28. Gerdes S, Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice. *Hautarzt*. 2012 Mar;63(3):202-13. doi: 10.1007/s00105-011-2230-x.
29. Boehncke WH., Boehncke S. Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences. *G Ital Dermatol Venereol*, 2008, 143, p. 307–313.
30. Hoffmann R, Schiefferstein G, Schunter F et al. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's diseases and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1991;86:787-8.
31. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. 1982;106:323-30.
32. Lee FI, Bellarys SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1991;85:962-3.
33. Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 May;23(5):561-5.
34. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90:147–151.
35. Birkenfeld S, Dreiher J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161:1331-1334.

36. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2574-2575.
37. Hvas CL, Jensen MD, Reimer MC, Riis LB, Rumessen JJ, Skovbjerg H, Teisner A, Wildt S. Celiac disease: diagnosis and treatment. *Dan Med J*. 2015 Apr;61(4). pii: C5051.
38. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*.2008;8:458–66.
39. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314:1461–3.
40. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008;57:1682–9.
41. Zhang XJ, Huang W, Yang S, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet*. 2009;41:205–10.
42. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1200-5.
43. Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K et al. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*. 2009 Jan 28;10: 8.
44. Duerr GH, Taylor KD, Brant SR et al. Genome-wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461.
45. Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key roles for IL-23, IL-17A and TGF- $\beta$ . *Expert Rev Dermatol* 2007;2:69-78.
46. Mackenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23–IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27:17.
47. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a

review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Dec; 34(11-12):1318-27.

48. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol.* 2000;27:1241-6.

49. van Schaik FD, Oldenburg B, Hart AR et al. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut.* 2013 May;62(5):683-8.

50. Akbulut S, Gür G, Topal F et al. Coeliac disease-associated antibodies in psoriasis. *Ann Dermatol.* 2013 Aug;25(3):298-303. doi: 10.5021/ad.2013.25.3.298. Epub 2013 Aug 13.

51. Cardinali C, Degl'innocenti D, Caproni M, Fabbri P. Is the search for serum antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase meaningful in psoriatic patients? Relationship between the pathogenesis of psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 2002;147:187-188.

52. Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol* 2000;142:44-51.

53. Abenavoli L, Leggio L, Ferrulli A et al. Association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 2005;152:1393-1394.

54. Addolorato G, Parente A, de Lorenzi G et al. Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature. *Digestion* 2003;68:9-12.

55. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P et al. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55:754-757.

56. Štěpánek J. Bezlepková dieta v léčbě celiakie a psoriázy. *Čas. lék. čes.* 2009;148 (2): 94-98.

57. Michaëlsson G, Kraaz W, Hagforsen E, et al. The skin and the gut in psoriasis: the number of mast cells and CD3+ lymphocytes is increased in noninvolved skin and correlated to the number of intraepithelial lymphocytes and mast cells in the duodenum. *Acta Derm Venereol* 1997;77:343-346.
58. De Bastiani R, Gabrielli M, Lora L et al. Association between Coeliac Disease and Psoriasis: Italian Primary Care Multicentre Study. *Dermatology*. 2015;230(2):156-60.
59. Michaëlsson G, Gerdén B, Ottosson M et al. Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1993;129:667-673.
60. Bajaj-Elliott M, Poulsom R, Pender SL, et al. Interactions between stromal cell—derived keratinocyte growth factor and epithelial transforming growth factor in immune-mediated crypt cell hyperplasia. *J Clin Invest* 1998;102:1473-1480.
61. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 Nov;39(5):690-7.
62. Lukáš K. Idiopatické střevní záněty. 1. vyd. Praha: Triton, 1997. ISBN 80-85875-31-4.
63. Lukáš M. Postavení koloskopie u idiopatických střevních zánětů. *Endoskopie* 2010; 19(3 a 4): 105–111.
64. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:123-33.
65. Lukáš M. Crohnova choroba. *Med po promoci* 2013, roč. 14, č. 2, 12-14.
66. Nevorál J, Valtrová V, Kotalová R et al. Protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) a protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) u dětí a mladistvých s nespecifickými zánětlivými střevními onemocněními. *Česko-slovenská pediatrie*. 2003, č. 5, s. 291-293.

67. Nisihara RM, de Carvalho WB, Utiyama SR et al. Diagnostic role and clinical association of ASCA and ANCA in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010 Aug;55(8):2309-15.
68. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M et al. Doporučení pro podávání aminosalicylátů u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Gastroent Hepatol* 2012; 66:391-400.
69. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Doporučení pro podávání biologické léčby u nemocných s idiopatickými střevními záněty, 2. Vydání. *Gastroent Hepatol* 2012; 66:12-22.
70. Lukáš K. Stručně o ulcerózní kolitidě a léčbě mesalazinem. *Med po promoci* 2013, roč. 14, č. 2, s. 7-11.
71. Stricker T, Braegger CP. Images in clinical medicine. Oral manifestations of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1644.
72. Jůzlová K, Votrubová J, Fialová J, Hercogová J. Kožní projevy gastrointestinálních chorob. *Postgraduální medicína* 2013, 15, příloha č. 3, s. 34-37.
73. Fialová J, Vojáčková N, Stránská J et al. Kožní projevy Crohnovy choroby. *Čes dermatoven* 2012, roč. 2, č. 3, s. 168-172.
74. Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):211.e1-33; quiz 244-6.
75. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):189.
76. Jennifer L. Bonheur, Jared Braunstein, Burton I. Korelitz, et al. Anal Skin Tags in Inflammatory Bowel Disease: New Observations and a Clinical Review. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008; 14:1-6.
77. Cetkovská P, Pizinger K., Štork J. Kožní změny u interních onemocnění. Grada Publishing, 1. vyd., 2010: 51-59.

78. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2 nd ed, New York: Mosby, 2008
79. Slezák K, Dřízhal I.: Atlas onemocnění ústní sliznice, Quintessenz, 2004:190-192.
80. Prokopová L. Celiakie- co má vědět ambulantní internista. *Interní Med.* 2008; 10 (5): 233-239.
81. Guandalini S. A Brief History of Celiac Disease. *Impact.* 2007;7 (3): 1 – 3.
82. James M., Scott B. Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease. *Postgraduate Medicine.* 2000;76: 466 – 468.
83. Dahele A, Kingstone K, et al. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46 (1): 214–221.
84. Lokhi S, Mustalahti K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Alim Pharmacol Therap.* Nov. 2007; 26 (9): 1217–1225.
85. McLoughlin R, Sebastian SS, et al. Coeliac disease in Europe. *Alim Pharmacol Therap.* 2003; 18 (3): 45–48.
86. Nevoral J, Kotalová R. Celiakální sprue. *Postgraduální medicína* 2002; 4: 14–21.
87. Grecol L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in coeliac disease. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 669.
88. Kotalová R, Vraná M, Dobrovolná M, Nevoral J, Landová M. HLA-DRB1/DQA1/DQB1 alely a haplotypy českých dětí s celiakální sprue. *Čas. Lék. čes.* 2002; 141/16: 518–522.
89. Krejsek J, Kopecký O. Céliakální sprue. *Klinická imunologie.* Nucleus HK, 2004: 831–838.
90. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234.
91. Bai J, Zeballos E, Fried M, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Celiac disease. [www.worldgastroenterology.org](http://www.worldgastroenterology.org).

92. Ferguson A, Arranz E, O'Mahoney S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potencial. *Gut* 1993; 34: 150.
93. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 315. 19. Rolny P, Sigurjonsottir HA, Remotti H, et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue like disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 219.
94. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. AGA Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* Dec. 2006; 131 (6): 1877–1980, 1981–2002.
95. Dahele A, Kingstone K, et al. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46 (1): 214–221.
96. Ackerman Z, Eliakim R, Skalnikowica R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996. 91: 2099.
97. Mearien ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 441–452.)
98. Bureš J, Reichert S, et al. Vyšetření tenkého střeva a enteroskopický atlas. Kapitola 11: Celiakie. Grada Publishing, Praha 2001: 211–236.
99. Vašíček M, Frič P, Zavoral M. Push enteroskopie-zkušenosti prvního roku. *Endoskopie* 2002; 11: 27–3.
100. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, et al. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am J Clin Nutr* 2000;72:76-81.
101. Hutchinson JM, Robins G, Howdle PD. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:129-134.
102. Goldemund K. Celiakie. *Pediatric pro praxi.* 2001, č. 3, 106 – 11.

103. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal intestinal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 273.
104. Rolny P, Sigurjonsottir HA, Remotti H, et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue like disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 219.
105. Göpfertová D. et al: *Epidemiologie - průvodce epidemiologickou metodou*. Praha, Triton 1999, ISBN 80-7254-037-8
106. Litzman J. *Vyšetřovací metody v klinické imunologii*. Brno. Masarykova Univerzita 1998, ISBN 80-210-1807-0.
107. Lochmanová A. *Základy imunologie*. Ostrava: Ostravská Univerzita v Ostravě, 2006, ISBN 80-7368-153-6
108. Wang YR1, Loftus EV Jr, Cangemi JR, Picco MF. Racial/Ethnic and regional differences in the prevalence of inflammatory bowel disease in the United States. *Digestion*. 2013;88(1):20-5.
109. Catassi C; Gatti S; Fasano A. The New Epidemiology of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59 Suppl 1:S7-9.
110. Prideaux L, de Cruz P, Siew C et al. Serological Antibodies in Inflammatory bowel disease: a systemic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1340-1355.
111. Villalta D, Crovatto M, Stella S et al. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent. *Clin Chim Acta*. 2005 Jun;356(1-2):102-9.
112. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszyński T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1055-1061.
113. Montesu M, Dessi-Fulgher C, Pattaro C et al. Association between psoriasis and coeliac disease? A case control study. *Acta Dermato-Venereologica* 2011; 91:92-3.
114. Nagui N, El Nabrawy E, Mahgoub D et al. Estimation of (IgA) anti-gliadin, anti-endomysium and tissue transglutaminase in the serum of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Apr; 36(3):302-4.

115. Sultan SJ, Ahmad QM, Sultan ST. Antigliadin antibodies in psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2010 Nov;51(4):238-42.
116. Khan JM, Rao SU, Rathore MU, Janjua W. Association between psoriasis and coeliac disease related antibodies. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014 Apr-Jun;26(2):203-6.
117. Kia KF, Nair RP, Ike RW et al. Prevalence of Antigliadin Antibodies in Patients with Psoriasis is Not Elevated Compared with Controls. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(5): 301-305.
118. Rensch MJ, Szykowski R, Schaffer RT et al. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J gastroenterol* 2001; 96: 1113-15.
119. Paimela L, Kurki P, Leirisalo-Repo M et al. Gliadin immunoreactivity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 603:7.
120. Iltaten S, Collin P, Korpela M et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1042-6.
121. Woo WK, McMillan SA, Watson RG et al. Coeliac disease-associated antibodies correlate with psoriasis activity. *Br J Dermatol* 2004; 151:891-894.
122. Lindqvist U, Rudsander A, Boström A et al. IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:31-37.
123. Singh S, Sonkar GK, Usha, Singh S. Celiac disease-associated antibodies in patients with psoriasis and correlation with HLA Cw6. *J Clin Lab Anal* 2010; 24:269-72.
124. Kalayciyan A, Kotogyan A. Psoriasis, enteropathy and antigliadin antibodies. *Br J Dermatol* 2006;54: 778-9.
125. Dieterich W., Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3: 797 – 801.

126. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):350-8.
127. Saurabh Aggarwal, Benjamin Lebwohl, Peter H. R. Green. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 January; 5(1): 37–47.
128. Addolorato G, Parente A, de Lorenzi G, et. al. Rapid regression of psoriasis in a celiac patient after gluten-free diet: a case report and review of the literature. *Digestion* 2003; 68:9-12.
129. Dana Ben-Ami Shor, Hedi Orbach, Mona Boaz, et. al. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune diseases. *Am J Clin Exp Immunol*. 2012; 1(1): 49–55. Published online 2012 May 25.
130. Mundwiler ML, Mei L, Landers CJ et al. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Athritis Res Ther*. 2009; 11(6): R177.
131. Kutukculer N, Yuksel SE, Aksu G, Alper S. Autoantibodies other than antineutrophil cytoplasmic antibodies are not positive in patients with psoriasisvulgaris. *J Dermatol*. 2005 Mar;32(3):179-85.
132. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741 – 9.
133. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specofoc autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380 – 6.
134. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, et. al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005 Sep;54(9):1232-6.

135. Kotze LM, Nisihara RM, Utiyama AR et al. Antibodies anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) do not differentiate Crohn's disease celiac disease. *Arq Gastroenterol.* 2010 Jul-Sep;47(3):242-5.
136. Vernier G, Sendid B, Poulain D et al. Relevance of serologic studies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterolo rep* 2004; 6(6):482-7.
137. Vasiliasuskas EA, Pleavy SE, Lamders CJ, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology.* 1996 Jun;110(6):1810-9.
138. El-Matary W, Dupuis K, Sokoro A. Anti-saccharomyces cerevisiae antibody titres correlate well with disease activity in children with Crohn's disease. *Acta Paediatr.* 2015 Apr 15. doi: 10.1111/apa.13026. [Epub ahead of print]
139. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:357–363.
140. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut.*2004;53:1–4.
141. O'Flaherty S, Saulnier DM, Pot B, Versalovic J. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity? *Gut Microbes.* 2010;1:293–300.
142. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, Seo T, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.* 2009;25:520–525.
143. Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(Suppl 6):5–11.
144. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitt GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J.* 2014 Jan 16;13:5. doi: 10.1186/1475-2891-13-5.

145. Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD--insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;12(3):133-46. doi: 10.1038/nrgastro.2015.11. Epub 2015 Feb 3. Review.
146. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1087-106.
147. Simpson HL, Campbell BJ, Rhodes JM. IBD: microbiota manipulation through diet and modified bacteria. *Dig Dis*. 2014;32 Suppl 1:18-25.
148. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. *J Dermatol*. 2014 Nov;41(11):981-5.
149. Kim KO. Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol*. 2015 Mar;65(3):145-50.
150. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR et al. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int*. 2015;2015:728925.
151. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 28;20(12):3180-90.
152. Yan SL, Russell J, Harris NR et al. Platelet abnormalities during colonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May;19(6):1245-53.
153. Kulnigg-Dabsch S, Schmid W, Howaldt S et al. Iron deficiency generates secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD: the randomized, controlled thromboVIT trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1609-16.
154. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*. 2012 Oct;7 Suppl 3:193-9.

155. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 18;3:CD001533.
156. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis - new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jan; 106(1-2): 11–19. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106 (1-2):11–18.