

ARTYKUŁ ORYGINALNY
ORIGINAL PAPER

Ocena hipertransaminazemii w nowo rozpoznanej chorobie trzewnej u dzieci

Assessment of hypertransaminasaemia in children with newly diagnosed coeliac disease

Jan Stanisław Bukowski¹, Adrian Mazan¹, Maciej Mitrowski¹, Agnieszka Gawrońska², Marcin Banasiuk², Aleksandra Banaszkiwicz²

¹Studenckie Koło Naukowe GEKON przy Klinice Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

²Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

STRESZCZENIE

Wstęp: Choroba trzewna (*coeliac disease* – CD) to występująca u osób z predyspozycją genetyczną choroba o podłożu immunologicznym indukowana przez gluten. Jednym z pozajelitowych objawów CD jest hipertransaminazemia – dobrze scharakteryzowana u dorosłych, ale z ograniczoną liczbą badań w populacji dziecięcej. **Cel pracy:** Celem pracy była ocena częstości występowania podwyższonej aktywności transaminazy alaninowej (ALAT) u dzieci z nowo rozpoznaną CD.

Materiał i metody: Retrospektywnie przeanalizowaliśmy dane od 168 dzieci z nowo rozpoznaną CD. Choroba trzewna została rozpoznana na podstawie dodatniego wyniku przeciwciał charakterystycznych dla CD (przeciwno transglutaminazie tkankowej i/lub przeciwno endomysium mięśni gładkich) oraz oceny histopatologicznej wycinków błony śluzowej dwunastnicy. Aktywność ALAT została oznaczona przy rozpoznaniu CD u 137 (81,6%) pacjentów, których zakwalifikowano do badania. Grupa składała się z 73 dziewcząt i 64 chłopców w wieku od 11 do 202 miesięcy.

Wyniki: Występowanie podwyższonej aktywności ALAT, zdefiniowanej jako > 30 U/l, stwierdziliśmy u 30,7% badanych. Nie znaleźliśmy istotnej statystycznie korelacji pomiędzy podwyższoną aktywnością transaminazy a wiekiem, płcią i objawami klinicznymi CD. Przyjmując jako definicję podwyższonej aktywności ALAT wartość > 40 U/l, stwierdziliśmy, że częstość występowania wyniosła 10,9%. Dzieci z hipertransaminazemią były młodsze ($p = 0,01$) i częściej występowały u nich objawy ze strony przewodu pokarmowego ($p = 0,03$).

Wnioski: Zwiększona aktywność ALAT stosunkowo często występuje u dzieci z nowo rozpoznaną CD. Częściej obserwowana jest u dzieci młodszych.

SŁOWA KLUCZOWE:

choroba trzewna, transaminaza alaninowa, ALAT, hipertransaminazemia.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Jan Stanisław Bukowski, Studenckie Koło Naukowe GEKON przy Klinice Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, e-mail: bukowski.j@onet.eu

ABSTRACT

Introduction: Coeliac disease (CD) is a chronic systemic disorder triggered by ingestion of gluten in generally susceptible individuals and characterised by small intestinal enteropathy. Hypertransaminasaemia is one of the extra-intestinal symptoms of CD, well-defined in adults, but with a limited number of studies from the paediatric population.

Aim of the study: The aim of our study was to assess the prevalence of abnormal liver enzyme values in newly diagnosed children with CD.

Material and methods: We retrospectively analysed 168 children with newly diagnosed CD. The diagnosis of CD was detected by serologic testing of coeliac-specific antibodies (anti-transglutaminase antibodies and/or endomysial antibodies) and confirmed by duodenal mucosal biopsies. The blood parameters of alanine aminotransferase (ALT) were collected when available at the time of diagnosis from 137 (81.6%) children who were included in the study. This group was composed of 73 girls and 64 boys, 11-202 months old.

Results: Prevalence of elevated ALT, defined as > 30 U/l, was 30.7%. We found no significant associations between increased transaminase levels and age, gender, or clinical presentation of CD. When we consider a value of > 40 U/l as a definition of elevated ALT, we found a prevalence 10.9%. Children with hypertransaminasaemia were younger ($p = 0.01$) and more commonly presented gastrointestinal symptoms ($p = 0.03$).

Conclusions: Elevated ALT is a common finding in children with CD – more often among younger groups.

KEY WORDS:

coeliac disease, alanine aminotransferase, ALT, hypertransaminasaemia.

WSTĘP

Choroba trzewna (*coeliac disease* – CD) to występująca u osób z predyspozycją genetyczną choroba o podłożu immunologicznym indukowana przez gluten [1]. Wytwarzane swoiste przeciwciała oraz wywołana autoimmunologiczna reakcja zapalna prowadzą do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego. Poza typowymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak m.in. przewlekła biegunka, ból brzucha, obserwuje się także objawy pozajelitowe. Jednym z nich jest hipertransaminazemia – dobrze zdefiniowana u osób dorosłych, ale z ograniczoną liczbą badań w populacji dziecięcej. Celem badania była ocena częstości występowania podwyższonej aktywności transaminazy alaminowej (AIAT) u dzieci z nowo rozpoznaną CD.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnie przeanalizowaliśmy dane od 168 pacjentów Kliniki Gastroenterologii i Żywienia Dzieci War-

szawskiego Uniwersytetu Medycznego z nowo rozpoznaną CD. Choroba trzewna była rozpoznana na podstawie dodatniego wyniku przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (anty-TG) i/lub przeciwko endomysium mięśni gładkich (anty-EMA) oraz stwierdzenia zmian II i III stopnia wg klasyfikacji Marsha w badaniu histopatologicznym biopsji błony śluzowej dwunastnicy [1]. Przeciwciała anty-TG w klasie IgA i IgG oznaczono metodą immunoenzymatyczną – wynik dodatni 20–30 IU, silnie dodatni > 30 IU. Dla przeciwciał anty-EMA w obu klasach wynik dodatni stanowiło miano > 1 : 10. Od wszystkich pacjentów zebrano dane dotyczące objawów klinicznych towarzyszących rozpoznaniu CD. Aktywność AIAT została oznaczona w momencie rozpoznania CD u 137 (81,6%) pacjentów, których zakwalifikowano do badania. Charakterystykę badanej grupy zamieszczono w tabeli 1. Zakres referencyjny aktywności AIAT w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zależności od wieku i płci przedstawiono w tabeli 2.

TABELA 1. Charakterystyka pacjentów

	AIAT > 30	AIAT < 30	<i>p</i>	AIAT > 40	AIAT < 40	<i>p</i>
	Mediana (Q1–Q3)	Mediana (Q1–Q3)		Mediana (Q1–Q3)	Mediana (Q1–Q3)	
Wiek (miesiące)	59 (36–115)	76 (53–115)	0,2	36 (27–91)	74,5 (50–116)	0,01
Czas od pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania (miesiące)	12 (3–30)	21 (6–42)	0,2	10 (3–13)	21 (6–48)	0,03
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Płeć (chłopcy)	22 (52,1)	42 (44,2)	0,4	7 (46,7)	57 (46,7)	0,99

AIAT – transaminaza alaminowa, Q1 – pierwszy kwartyl, Q3 – trzeci kwartyl

Aby móc porównać uzyskane przez nas wyniki z wynikami badań wcześniejszych, założono dwukrotną analizę wyników – dla wartości ALAT > 30 U/l i dla wartości ALAT > 40 U/l.

Rozkłady zmiennych ciągłych testowane były testem Shapiro-Wilka. Porównania przeciętnych wartości zmiennych między dwiema grupami dokonano przy użyciu testu *U* Manna-Whitneya. W przypadku porównań zmiennych nominalnych użyto testu χ^2 . Współczynnik korelacji Spearmana został użyty do oceny zależności między zmiennymi ciągłymi. Zmienne przedstawiono jako mediany oraz pierwszy i trzeci kwartyl (Q1–Q3). Za wyniki istotne statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Analizę wykonano przy użyciu pakietu Statistica 12 (Statsoft, Kraków, Polska).

WYNIKI

Do badania włączono 73 dziewczęta i 64 chłopców – w wieku od 11 do 202 miesięcy. Tabela 3 przedstawia częstość występowania podwyższonej aktywności enzymu przy przyjęciu dwóch punktów odcięcia (30 U/l oraz 40 U/l).

Nie stwierdzono korelacji aktywności ALAT z wiekiem w całej grupie badanych ($p = 0,2$) (ryc. 1). W przypadku kryterium aktywności ALAT < 30 U/l i > 30 U/l obie grupy nie różniły się pod względem wieku. Przy podziale na grupy ALAT < 40 U/l i > 40 U/l wykazano, że osoby z ALAT > 40 U/l były młodsze – 36 miesięcy (Q1–Q3: 27–91) vs 74,5 miesiąca (Q1–Q3: 50–116) ($p = 0,01$). Także w tej grupie badanych istotny statystycznie okazał się czas od pierwszych objawów do postawienia diagnozy – 10 miesięcy (Q1–Q3: 3–13) vs 21 miesięcy (Q1–Q3: 6–48) ($p = 0,03$).

Dane o biegunce uzyskano od 128 pacjentów. Biegunkę stwierdzono u 40 osób (31,3%). W przypadku kryterium aktywności ALAT < 30 U/l i > 30 U/l obie grupy nie różniły się pod względem częstości występowania biegunki: 26 (28,9%) osób vs 14 (36,8%) ($p = 0,4$). Przy podziale na grupy ALAT < 40 U/l i > 40 U/l wykazano, że u osób z ALAT > 40 U/l istotnie częściej występowała biegunka – odpowiednio 8 (61,5%) osób vs 32 osób (27,8%) ($p = 0,03$).

Dane o bólach brzucha uzyskano od 121 osób. Uskarżało się na nie 70 pacjentów (57,9%). Zarówno w przypadku kryterium aktywności ALAT < 30 U/l i > 30 U/l, jak i ALAT < 40 U/l i > 40 U/l nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem częstości występowania bólów brzucha – odpowiednio: 50 (58,8%) vs 20 (55,6%) ($p = 0,7$) oraz 63 (57,3%) vs 7 (63,6%) ($p = 0,9$).

DYSKUSJA

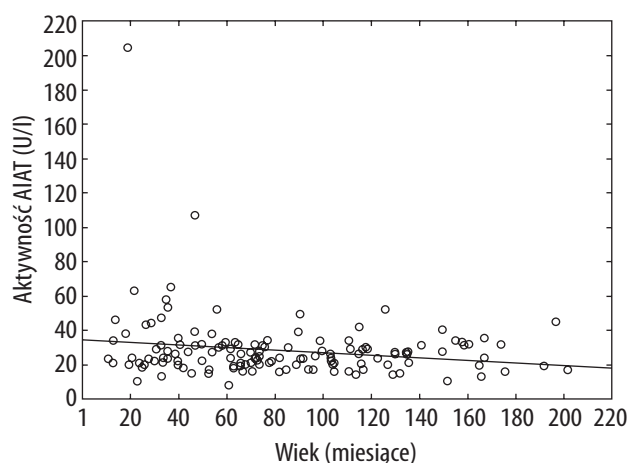
W badaniu stwierdziliśmy zwiększenie aktywności ALAT u znacznej części pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą trzewną, czyli u 11–31% (w zależności od

TABELA 2. Zakres referencyjny aktywności ALAT w zależności od płci i wieku stosowany w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedział wiekowy	Chłopcy (U/l)	Dziewczęta (U/l)
6–12 miesięcy	13–45	12–41
1–3 lata	5–45	5–45
3–6 lat	10–25	10–25
6–9 lat	10–35	10–35
9–11 lat	10–35	10–30
11–13 lat	10–55	10–30
13–15 lat	10–45	5–30
15–19 lat	10–45	5–35

TABELA 3. Częstość podwyższonej aktywności ALAT

	ALAT > 30 U/l	ALAT < 30 U/l	ALAT > 40 U/l	ALAT < 40 U/l
<i>n</i> (%)	42 (30,7)	96 (69,3)	15 (10,9)	122 (89,1)



RYCINA 1. Wykres rozrzutu wieku oraz aktywności ALAT

przyjętego punktu odcięcia). Wyniki dotychczas opublikowanych badań wskazują na obecność hipertransaminazemii u 24–40% pacjentów pediatrycznych z CD [2]. Jako najczęstsze przyczyny powyższego zjawiska wskazuje się zaburzenia funkcji wątroby, takie jak niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (coraz częstszy problem w związku z narastającym zjawiskiem otyłości wśród dzieci i młodzieży; w wielu przypadkach zaliczany do grupy hipertransaminazemii idiopatycznych), autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, chorobę Wilsona, niedobór α 1-antytrypsyny, chorobę trzewną czy mukowiscydozę [3]. Transaminaza alaninowa to enzym występujący nie tylko w wątrobie, ale także w innych tkankach i narządach: mięśniach (w tym w mięśniu sercowym), nerkach oraz w krwinkach. Możemy więc spodziewać się podwyższonej aktywności ALAT w dystrofiach, miopatiach,

kardiomiopatiach, nefropatiach oraz chorobach przebiegających z hemolizą krwinek czerwonych.

Od wielu lat toczy się dyskusja, czy zakres wartości dla ALAT stosowany u osób dorosłych jest odpowiedni również dla populacji dziecięcej. W kilku pracach próbowano określić zakres referencyjny ALAT u dzieci. Według Schwimmera i wsp. aktualnie stosowane zakresy w grupie młodzieży w populacji amerykańskiej są ustalone za wysoko, przez co u wielu pacjentów nie dochodzi do rozpoznania choroby wątroby. Natomiast w przypadku niemowląt, u których w większości aktywność ALAT wynosi około 100 U/l i w dalszej obserwacji nie stwierdza się chorób wątroby, górna wartość zakresu referencyjnego wydaje się znajdować na zbyt niskim poziomie [4]. Badacze w swoich pracach zwracają także uwagę na rozdział wartości uznanych za górną wartość zakresu referencyjnego w zależności od płci pacjenta. W badaniu SAFETY dane zgromadzone z amerykańskich szpitali dziecięcych wykazały, że mediana dla górnej wartości zakresu referencyjnego aktywności ALAT wynosiła 53 U/l (zakres: 30 do 90 U/l). Przy uwzględnieniu jedynie wyników ze szpitali, w których stosowane były zakresy referencyjne aktywności ALAT zróżnicowane pod względem płci, mediana górnej wartości zakresu referencyjnego dla chłopców wynosiła 50 U/l (zakres: 30 do 70 U/l), a dla dziewczynek 40 U/l (zakres: 29 do 65 U/l) [4]. England i wsp. zaproponowali dla populacji zdrowych Europejczyków górną wartość zakresu referencyjnego aktywności ALAT na poziomie 60 U/l dla chłopców i 55 U/l dla dziewczynek w ciągu pierwszych 18 miesięcy życia oraz 40 U/l dla chłopców i 35 U/l dla dziewcząt po 18. miesiącu życia [5]. Farre i wsp. w swojej pracy dotyczącej występowania hipertransaminazemii u pacjentów pediatrycznych z CD za górną wartość zakresu referencyjnego ALAT przyjęli 31 U/l [6], a Äärelä i wsp. – 30 U/l [7].

W naszym badaniu, chcąc zachować pewien kompromis pomiędzy ww. danymi, by móc porównać uzyskane przez nas wyniki z wynikami nielicznych dotychczas przeprowadzonych badań, a także zwracając uwagę na znaczną rozpiętość wiekową analizowanej grupy (11–202 miesięcy), postanowiliśmy dwukrotnie zanalizować wyniki, przyjmując dwa punkty odcięcia wartości ALAT: 30 i 40 U/l.

W przeprowadzonej analizie ALAT > 30 U/l występował u 30,7% pacjentów i jest to wynik zbliżony z pracą Arslan i wsp. – 25,9% [8]. Z drugiej strony Äärelä i wsp. w populacji fińskiej zaobserwowali hipertransaminazemię u jedynie 14,7% badanych (22/150 vs 42/137 w naszej pracy). Znacznie mniejszy odsetek dzieci z nowo rozpoznaną CD i podwyższoną aktywnością ALAT może wynikać z faktu aktywnego poszukiwania pacjentów z chorobą trzewną w Finlandii, a co za tym idzie – szybszego rozpoznania choroby. Porównanie grupy ALAT > 40 U/l w obu badaniach daje wyniki bardziej zbliżone – 7% vs 10,9%, odpowiednio w naszym badaniu i badaniu Äärelä i wsp. [7].

Farre i wsp. w swojej pracy z 2002 r. stwierdzili, że podwyższona aktywność transaminaz występowała zdecydowanie częściej u młodszych pacjentów z CD w porównaniu z pacjentami z aktywnością ALAT w zakresie referencyjnym ($p < 0,007$) [6]. Takie same wnioski wynikają z badań Lee i wsp. z 2016 r. ($p = 0,0001$) [2]. Potwierdzają to także wyniki naszej pracy – pacjenci z grupy ALAT > 40 U/l byli młodszy niż pacjenci z grupy ALAT < 40 U/l ($p = 0,01$). Spójne wyniki wszystkich ww. badań wskazują, że w młodszym wieku pacjenci z CD mogą mieć większą skłonność do reagowania hipertransaminazemią. Jednak, co również należy wziąć pod uwagę, może wynikać to z różnicy zakresów referencyjnych dla wieku (wyższe wartości zakresu referencyjnego ALAT w grupie pacjentów młodszych) i pacjenci ci *de facto* nie mają podwyższonych, ale prawidłowe wyniki ALAT.

Izolowana hipertransaminazemia może stanowić pierwszą manifestację klinicznie bezobjawowej CD [9]. Istnieje kilka hipotez dotyczących patogenezy zaburzenia funkcji wątroby w CD i związanej z tym zwiększonej aktywności ALAT. Pierwsza z nich jako przyczynę wskazuje jelitopochodne czynniki toksyczne. Występująca zarówno w CD, jak i innych chorobach zapalnych jelit zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej skutkuje wzrostem antygenów, cytokin i przeciwciał docierających drogą krążenia wrotnego do wątroby, a następnie biorących udział w jej uszkodzeniu [10]. Zwraca się także uwagę na samo przewlekłe zapalenie błony śluzowej jelita jako źródło mediatorów zapalnych wpływających na funkcjonowanie wątroby. Przyczyny upatruje się również w autoprzeciwciałach skierowanych przeciwko transglutaminazie 2, które, prezentowane w wątrobie, stanowią mechanizm spustowy ciągu reakcji immunologicznych odpowiedzialnych za zaburzenie biologicznych funkcji tego narządu [10]. Jedną z teorii jest ponadto występowanie niedożywienia, mogącego wystąpić u pacjentów z CD przede wszystkim z powodu złego wchłaniania, aczkolwiek obecnie jest to zjawisko coraz rzadziej spotykane w krajach rozwiniętych.

Na uwagę zasługuje spostrzeżenie, że pacjentów z ALAT > 40 U/l charakteryzował krótszy czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów a postawieniem diagnozy (10 miesięcy vs 21 miesięcy; $p = 0,03$). Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko jest większa agresywność przebiegu choroby u tych dzieci, a w konsekwencji zwiększona przepuszczalność jelita oraz bardziej zaawansowany stan zapalny, powodujące większe uszkodzenia wątroby i wyższą aktywność transaminaz.

Coeliac hepatitis jest najczęstszą hepatopatią występującą u pacjentów z CD. Cechą charakterystyczną tej jednostki chorobowej stanowi wzrost aktywności transaminaz, która normalizuje się po zastosowaniu przez pacjenta diety bezglutenowej [7, 8]. Jeśli brak spożycia glutenu nie przyniesie rezultatu, mamy do czynienia z nieustępującą (przetrwałą) hipertransaminazemią wymagającą dalszej diagnostyki [10, 11]. Dalszych badań wymaga zaobser-

wowanie istotnie częstszego występowania biegunki u pacjentów z aktywnością ALAT > 40 U/l ($p = 0,03$).

WNIOSKI

Zwiększona aktywność ALAT występuje u znacznej części pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną CD, częściej u dzieci młodszych.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR i wsp. The ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis: ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
2. Lee GJ, Boyle B, Ediger T i wsp. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 340-343.
3. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2740-2751.
4. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ i wsp. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357-1364.
5. England K, Thorne C, Pembrey L i wsp. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 71-77.
6. Farre C, Esteve M, Curcoy A i wsp. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostics clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3176-3181.
7. Äärelä L, Nurminen S, Kivelä L i wsp. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1023-1029.
8. Arslan N, Büyükgebiz B, Oztürk Y i wsp. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy finding. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 424-427.
9. Vajro P, Fontanella A, Mayer M i wsp. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr* 1993; 122: 416-419.
10. Anania C, De Luca E, De Castro G i wsp. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5813-5822.
11. Vajro P, Paoletta G, Pisano P i wsp. Hypertransaminasemia and coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 202-203.