

Tsöliaakiast aastal 2022

Aastal 2022 on tsöliaakia (inglise keeles *coeliac disease*) kogu maailmas sageli esinev, tihti õigeaegselt avastamata ning mitmekülgse kliinilise väljendusega krooniline haigus igas vanuses isikutel.



OIVI UIBO

vanemarst-õppejõud
pediaatria erialal
Tartu Ülikooli
lastekliinik
Tartu Ülikooli
Kliinikumi lastekliinik
spordimeditsiini ja
taastusravi kliinik

Tsöliaakia on haigus, millele vallandavad päriliku eelsoodumusega, HLA DQ2.2, HLA DQ2.5 või HLA DQ8-ga isikutel nisust, rukkist ja odrast (ka nimetatud teraviljadega kokkupuutunud kaerast) valmistatud toidud ja tooted. Nendes teraviljades sisalduvate valkude, täpsemalt prolamiinide toimele kahjustub tsöliaakiahaigel peensoole limaskest – järk-järgult ja ajapikku hävivad peensoole limaskesta hatud kuni nende täieliku kaoni ehk atroofiani. Et just peensoole limaskesta hattude kaudu imenduvad organismi kõik toitained – valgud, lipiidid, süsivesikud, vitamiinid,

mineraalained ja mikroelemendid – kujuneb kahjustunud peensoolega tsöliaakiahaigel pikkamisi nende vaegsus. Tsöliaakia tüüpilised haigusnähud, milleks on krooniline kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhnumine, kasvupeetus, väljendavadki malabsorptsioonisündroomi ehk toitainete kadu organismist. Seetõttu tsöliaakia tüüpilist-klassikalist vormi ei olegi keeruline õigeaegselt avastada, kui arst vähegi tsöliaakia võimalusele mõtleb.

” Tsöliaakia tüüpilist-klassikalist vormi ei olegi keeruline õigeaegselt avastada, kui arst vähegi tsöliaakia võimalusele mõtleb.

Küll aga võib tsöliaakia siiski jääda kuudeks, aastateks, ka aastakümneteks diagnoosimata, sest 60–70%-l igas vanuses tsöliaakiahaigetest esineb atüüpiline või varjatud (inglise keeles *silent*) vorm, mille korral võivad seedetrakti vaevused olla tagasihoidlikud või hoopiski puududa.

Tsöliaakia ajaloost

Kuigi esimesed andmed tsöliaakia kohta pärinevad Vana-Kreeka arstilt Aretaeusest juba 2. sajandist eKr, selgus haiguse põhiolemus alles 1997. aastal. Siis avastas Walburga Dieterichi poolt juhitud Saksamaa, Itaalia ja Šotimaa teadlastest koosnev töörühm, et nisus, rukkis, odras ja ka kaeras leiduvate valkude toimele kujuneb tsöliaakiahaigetel kahjustus inimese omaenese kudede vastu – tekib autoimmuunreaktsioon inimese normaalse, paljudes erinevates kudedes esineva valguga transglutaminaas 2. See avastus tekitas seniste tsöliaakiateadmiste kardinaalse muutuse – tsöliaakia ei olegi ainult seedetraktihaigus, peensoolehaigus, vaid on hoopis autoimmuunmehhanismide toimele organismi paljusid kudesid ja erinevaid organeid kahjustav ja vägagi erinevate haigustunnustega autoimmuunhaigus.

Kuna tsöliaakia autoantigeeni, tavaliselt valku transglutaminaas-2 on paljudes kudedes, võivad lisaks peen-

soolekahjustusele tekkida muutused ka organismi muudes kudedes, näiteks nahas, ajus ja närvisüsteemis, maksas, reproduktiivorganites ja mujal. Kuna aga koe transglutaminaas-2 oli molekulaarselt täpselt iseloomustatud kirjeldatud, siis oligi tsöliaakiale tundliku ja spetsiifilise seroloogilise sõeltesti, koe transglutaminaasi antikehade testi väljatöötamine ja igapäevaseks kliiniliseks rutiinseks kasutuseks võtmine loogiline ja väga vajalik.

Sage haigus igas vanuses inimestel

Veel 1980. aastate alguses peeti tsöliaakiat kogu maailmas harva esinevaks ning peamiselt malabsorptsioonisündroomiga kulgevaks haiguseks. Teadusuuringutes aga selgus, et tsöliaakia esmakordsed vaevused võivad tekkida nii imikueas kui ka alles täiskasvanuna, kusjuures tsöliaakia võib sageli kulgeda atüüpilise või varjatud haigusvormina. Seetõttu ongi tsöliaakia õigeaegne äratundmine muutunud kogu maailmas iseäranis oluliseks meditsiiniteemaks. Meditsiiniajakirjanduses on tsöliaakiat nimetatud üheks kõige sagedasemaks õigeaegselt diagnoosimata krooniliseks haiguseks igas vanuses isikutel.

Nüüdseks on varasemalt harva esinevast haigusest saanud sageli esinev haigus: populatsiooniuringute tulemuste alusel on tsöliaakiat diagnoositud keskmiselt 1 %-l (0,3–3,3%) inimestest.

Ka Eestis kinnitavad meie tsöliaakiaalaste teadusuuringute tulemused tsöliaakia diagnoosimissageduse märgatavat kasvu. Teadustööde tulemustele tuginedes selgus 35-aastase tsöliaakiauuringsperioodi jooksul Eesti lastel enam kui 30-kordne haigestumuskordaja kasv (aastatel 1976–2010 analüüsiti Eestis diagnoositud 152 tsöliaakiadiagnoosiga lapse andmeid, kel oli vanust 0,4–18,0 eluaastat).

” Meditsiiniajakirjanduses on tsöliaakiat nimetatud üheks kõige sagedasemaks õigeaegselt diagnoosimata krooniliseks haiguseks igas vanuses isikutel.

Üks põhjus, miks kõikjal maailmas ja ka Eestis avastatakse tsöliaakiat sagedamini, on see, et arstid oskavad uutele teadmistele tuginedes ja nüüdseks oluliselt muutunud kliinilise väljendusega haigust sagedamini kahtlustada, samuti saavad nad tänu usaldusväärse tsöliaakia seroloogilise sõeltesti igapäevasele kasutusvõimalusele patsiente ka tsöliaakia suhtes uurida. Kuid oma roll tsöliaakia tegelikul sagenemisel võib olla inimeste toiduvalikute muutustel, eelkõige just nisutoodete rohke koguse ja sagedase tarbimise tõttu. Tsöliaakia riski- ja kaitsvate faktorite otsing on praeguste tsöliaakiaalaste teadusuuringute oluline teema kogu maailmas.

Tsöliaakia kliinilised tunnused

Tsöliaakia tüüpilised haigusnähud

- 1) Krooniline või perioodiline kõhulahutis.
- 2) Krooniline või perioodiline kõhuvalu.
- 3) Kõhupuhitus.
- 4) Vähenenud või puuduv kaaluiv (eriti lapseas).
- 5) Väike kaal.
- 6) Kõhnumine.
- 7) Kasvupeetus.
- 8) Muud toitainete, mineraalainete, vitamiinide kao tulemused.
- 9) Kõhukinnisus.
- 10) Rauavaegusaneemia – tsöliaakiahaigetel on põhjuseks eelkõige raua imendumise häire kahjustunud peensoole limaskestast tõttu. Tsöliaakiat võiks kahtlustada ka siis, kui rauavaegusaneemia põhjus jääb ebaselgeks või kui korrektses annuses rakendatud raua asendusravi ei ole oodatava raviefektiga.

- 11) Rasvumine – esineb 20%–1 kuni kolmandikul tsöliaakiahaigetest.
- 12) Jäähammaste emaili- ja struktuuri muutused – võivad esineda ligi kolmandikul tsöliaakiahaigetest. Tekkepõhjuseks on peensoole limaskestast kahjustusest tingitud toitainete, eelkõige aga kaltsiumi imendumishäired.
- 13) Reproduktiivse funktsiooni häired – teaduskirjanduses on seoses diagnoosimata või ravimata tsöliaakiaga kirjeldatud eelkõige puberteedi hilinemist, menstruaaltsükli häired, hilineemist või menstruaaltsükli häired, kuid ka sagedasi iseeneslikke aborte, nii meeste kui ka naiste viljatust, väikese sünnikaaluga vastsündinu sündi või enneaegset menopausi (< 45aastaselt).
- 14) Retsidiveeruvad haavandid suu limaskestal.
- 15) Aftoosne stomatiit.
- 16) Ebaselge põhjusega maksa funktsiooninäitajate normist suuremad tulemused.
- 17) Neuroloogilised ja psühhiaatrilised vaevused või haigused (näiteks peavalud, epilepsia, migreen, depressioon, dementsus, skisofreenia jt) – võivad nii eelneada, kaasneda kui ka järgneda tsöliaakia iseloomulikele seedetraktivaevustele. Neuroloogiliste vaevuste ja haiguste teket tsöliaakiahaigetel on seletatud peensoole limaskestast kahjustusest tingitud vitamiinide, eelkõige vitamiinide B₁₂, B₆ ja foolhappe ning ka mineraalainete malabsorptsiooniga.
- 18) Osteopeenia või osteoporoos – võib olla tsöliaakia väljendus, kuid seda

võib käsitleda ka tsöliaakia tüsistussena. Luu mineraalse tiheduse vähenemise põhjuseks on tsöliaakiahaigetel eelkõige kaltsiumi imendumise häired peensoole limaskestast kahjustusest tingitud malabsorptsiooni tõttu.

Atüüpilise või varjatud tsöliaakia-vormiga haiged võivad arstiabi otsida korduvatel perearstivisiitidel, kuid näiteks ka hoopis hematoloogilt, reumatoloogilt, endokrinoloogilt, günekoloogilt, ortopeedilt, stomatoloogilt, dermatoloogilt, neuroloogilt, psühhiaatrilt.

Tsöliaakia võib aga olla sageli avastatud hoopis populatsiooniuuringutes või teadusuuringutes, või ka siis, kui need isikud kuuluvad tsöliaakia riskigruppi ning just seetõttu on neile olnud näidustus tsöliaakia sõeltestide tegemiseks.

Kindlad riskigrupid vajavad sõeluuringut

10–20%–l tsöliaakiahaige 1. astme sugulastest on diagnoositud tsöliaakia. Sageli on tsöliaakia avastatud neil alles siis, kui peres on tsöliaakiadiagnoosiga inimene ning seetõttu on tehtud tsöliaakiatest ka teistele pereliikmetele. Kuna tsöliaakia võib just riskigruppi kuuluvatel inimestel kulgeda atüüpiliselt või varjatult, siis on vaja 1. astme sugulastele teha tsöliaakia sõeluuring, ja seda kindlasti ka vaatamata tüüpiliste haigussümptomite puudumisele.

Tsöliaakia kaasneb autoimmuunhaigustega 5–10 korda sagedamini kui üldpopulatsioonis. Kõige sagedamini siis nende haigustega, mida iseloomustab tsöliaakiaga sarnane pärilik eelsoodumus.

Olulisemad kaasnevad haigused on kindlasti 1. tüüpi diabeet, autoimmuunne türeoidiit, autoimmuunne hepatiit, Downi sündroom, Turneri sündroom, Williamsi sündroom, IgA puudulikkus. Tähelepanu väärib ka harva esinev villiline dermatoos – herpetiformne dermatiit (piinavalt sügelev nahk, pisikestest villidena esinev lööve sümmeetriliselt jäsemete sirutuspindadel, seljal, tuharatel ja mujal. Sügelemise tõttu on haiged aga sageli villikesed katki kratsinud, mistõttu võib nahal näha ekskoriatsioone, mitte enam villikesi). Herpetiformse dermatiidi nimetas tsöliaakia nahavormiks Soome dermatoloog, professor Timo Reunala.

Tsöliaakia uuringud: apteegi kiirtest vs. sõeluuring

Tsöliaakia kahtlustamine ja õigeaegne avastamine on iseäranis olulised, sest kahjustunud peensoole limaskestast tõttu on tsöliaakiahaigetel oht oluliste tüsistuste (näiteks osteoporoosi, kuid ka pahaloolumulise kasvaja) tekkeks.

Tuginedes tsöliaakia diagnoosimise kriteeriumitele on tsöliaakiakahtlastel ja tsöliaakia riskigruppidesse kuuluvatel inimestel soovitatav teha veeniverest tsöliaakia sõeltest ehk IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade test.

Kui inimene ostab tsöliaakia sõeltesti (kiirtesti) apteegist, siis on tulemuse korrektseks tõlgendamiseks soovituslik kindlasti ka arsti poole pöörduda. Nii saab vaevustele täpse selgituse ja vajadusel saab arst planeerida lisauuringuid (näiteks täpsustamiseks lisaks ka veeniverest määratava tsöliaakia analüüsi). Kindlasti ei ole korrektne teha

tervise kohta otsuseid apteekides müüdava tsöliaakia kiirtesti tulemuse alusel. Ka ei ole soovitatav ega näidustatud testi tulemuse alusel gluteenivaba dieedi alustamine-proovimine.

Tsöliaakiaseoseliste HLA-alleelide (DQ2/DQ8, tuntud ka tsöliaakia geneetilise riski analüüsina) määramine sobib harva ja pigem tsöliaakia sõeltesti lisauuringuks. Seda uuringut kõigile tsöliaakiakahtlastele sõeluuringuna ei soovitata, sest needsamad HLA alleelid on olemas 30–40%–l üldpopulatsiooni isikutel (sh enamikus tervete üldpopulatsioonis), tsöliaakiat esineb ja on nende hulgas aga vaid ligikaudu 1%–l. Tsöliaakia korral esineb küll pärilik eelsoodumus nendesamade alleelidena, kuid vaid selle olemasolust tsöliaakia tekkeks ei piisa, sest tegemist on multifaktoriaalse haigusega.

Oluline on rõhutada, et tsöliaakia seroloogilist sõeltesti on tsöliaakia kõikidele riskigrupi isikutele vajalik määrata korduvalt, soovitatavalt kord aastas või vähemalt kord kahe aasta tagant, sest ka riskigruppi kuuluvatel inimestel võib tsöliaakia igas vanuses avalduda.

Sõeltesti tõlgendamine

Tsöliaakia sõeltesti tulemus peab olema ka korrektseks tõlgendatud. IgA-puudulikkus esineb tsöliaakia korral 10 korda sagedamini kui üldpopulatsiooni isikutel – seega võib IgA puudulikkuse korral normaalses väärtuses IgA-tüüpi tsöliaakia sõeltesti tulemust interpreteerida ekslikult negatiivseks testitulemuseks. Tegelikult on tegemist vale-negatiivse testitulemusega, mistõttu võib õigeaegne ja korrektne tsöliaakia avastamine hilineda.

Kui sõeltesti tulemus on positiivne, võetakse tsöliaakiakahtlusega isikult gastroskoopiaal peensoole limaskestalt biopsiatükid. Peensoole limaskestast kahjustus kinnitab tsöliaakia diagnoosi –

” Tsöliaakia kaasneb autoimmuunhaigustega 5–10 korda sagedamini kui üldpopulatsioonis.

hattudel võib leida väga erinevas ulatuses esineda võivat atroofiat, krüptide hüperplaasiat ja intraepiteliaalsete lümfotsüütide hulga tõusu (Marshi klassifikatsiooni kohaselt kirjeldatuna).

Viimaste, 2020. aastal publitseeritud laste tsöliaakia diagnoosikriteeriumide kohaselt võib tsöliaakiat diagnoosida tsöliaakia klassikalise-tüüpilise kliinilise väljendusega lastel, kel on IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade testitulemus ülikõrge (> 10kordses väärtuses testi normi ülemisest piirist) ja teisest vereanalüüsist määratud endomüüsiumi autoantikehade testitulemus positiivne, ning tehes korrektse diferentsiaaldiagnoosi ja saades lapsevanemate informeeritud nõusoleku.

Enamiku maailma teadlaste-arstide soovitus on praegu tsöliaakia diagnoosi kinnituseks või välistamiseks teha positiivse seroloogilise sõeltesti tulemusega isikutele gastroskopia koos biopsiaga. Seda seetõttu, et koe transglutaminaasi antikehade sõeltest ei ole veel kõikjal maailmas standardiseeritud ning paljudes kohtades on kasutusel erinevad testid, samuti ei kuulu kõik laborid analüüsides kvaliteedikontrolli võrgustikku. Samuti seetõttu, et tegemist on haigusega, mille ainus senine ravi on ülimalt ranged ja eluaegsed olulised dieedi- piirangud.

Üldtunnustatud soovitus on, et kui perearsti poolt määratud uuringuna on tsöliaakia sõeltesti tulemus mistahes väärtuses normist kõrgem ehk positiivne, on oluline saata patsient lastegastroenteroloogi või gastroenteroloogi konsultatsioonile, et tsöliaakia diagnoos korrektselt kinnitada ja määrata eluaegne ning range ravi (gluteenivaba dieet).

Tsöliaakia ravi

Praegu on tsöliaakia ainsaks raviks ülimalt range eluaegne gluteenivaba dieet (nisu-, rukki-, odravaba ja soovitata-

Kokkuvõtteks – mida peaks teadma tsöliaakia kohta

- Tsöliaakia on kogu maailmas sageli esinev autoimmuunhaigus, mis võib esmakordselt avalduda igas vanuses inimestel ning vägagi mitmesuguste haigustunnustega.
- 60–70%-l igas vanuses tsöliaakiahaigetest esineb haiguse atüüpiline või varjatud haigusvorm, mistõttu võib tsöliaakia diagnoosimine pikalt hilineda.
- Tsöliaakia kahtlusel on oluline määrata patsiendi veeniverest IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade tase ja üld-IgA tase (IgA puudulikkuse välistamiseks).
- Tsöliaakiaseoseliste HLA-alleelide määramine ei ole tsöliaakiariski teadasaamiseks ega tsöliaakia diagnoosimiseks vajalik.
- Enne tsöliaakia korrektset diagnoosimist gluteenivaba dieedi alustamine põhjustab edasisi diagnostilisi probleeme küsimusega, kas enne uuringuid dieeti järgima hakanud inimesel üldse on olnud vaevuste põhjuseks tsöliaakia või on tegemist hoopiski muu terviseprobleemiga.

valt ka eelnimetatud teraviljadega kokupuutunud nn saastunud kaera vaba dieet (vt teavet Eesti Tsöliaakia Seltsi internetileheküljelt). Tsöliaakiahaige vaevused ja sümptomid taanduvad ja organismi kahjustunud koed (sealhulgas peensoole limaskest) taastuvad täielikult ainult gluteenivaba dieedi mõjul.

Kõikjal maailmas on muret tekitavaks probleemiks ilma korrektse diagnoosita (näiteks ilma arsti poole pöördumata, uuringuteta, omaalgatuslikult) gluteenivaba dieedi järgijate suur hulk, sest nende inimeste endi arvates on nende vaevuste põhjuseks just kogu maailmas vägagi popiks saanud gluteenitalumatus.

Tegemist võib olla siiski avastamata tsöliaakiaga, ka mitte-tsöliaakiapuhuse gluteenitalumatusega (inglise k *non-coeliac gluten-sensitivity*), kuid ka hoopis muu terviseprobleemiga või haigusega, mis jääb inimese poolt omaalgatuslikult alustatud gluteenivaba dieedi järgimise perioodil õigeaegselt diagnoosimata. Selleks, et avastada inimeste vaevuste põhjuseid õigeaegselt, on üldtunnustatud soovitus mitte alustada omaalgatuslikult, justkui prooviravina gluteenivaba dieedi järgimist, samuti ei peaks ka arstid soovutama enne korrektset tsöliaakia käsitlust gluteenivaba dieedi proovimist. Tsöliaakiauringute eelselt järgi-

tud gluteenivaba dieet põhjustab olulisi diagnostilisi probleeme ja korrektse diagnoosi hilinemist, sest gluteenivaba dieedi järgimisel väheneb veres koe transglutaminaasi antikehade tase ja tagantjärele ei saa keegi teada, kas tegemist oli üldse tsöliaakiaga või mitte.

Omaalgatuslikult või ekslikult prooviraviks soovitatud gluteenivaba dieedi korral on soovitatav alustada taas piiranguteta toiduga, ja seda peaks inimese järgima vähemalt kaheksa nädalat. Seejärel tuleks määrata uuesti tsöliaakia sõeltesti.

Kasutatud kirjandus

1. Charlesworth R. Diagnosing coeliac disease: out with the old and in with the new? *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1–10.
2. Collin P, Salmi TT, Hervoonen K *et al*. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med* 2017; 49: 23–31.
3. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013.
4. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 799–801.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I *et al*. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 1411–157.
6. Lebowitz B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet* 2018; 391: 70–81.
7. Pinto-Sanchez MI, Silvestre JA, Lebowitz B *et al*. Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2022.
8. Repo M, Lindfors K, Mäki M *et al*. Anaemia and iron deficiency in children with potential celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 56–62.
9. Ress K, Luts K, Rago T *et al*. Nationwide study of childhood celiac disease over a 35-year period in Estonia. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1823–1828.
10. Uibo O. Childhood celiac disease in Estonia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 13: 53–55.