

## **Niektóre zaburzenia psychiczne współistniejące z chorobą trzewną**

### **Psychiatric symptoms and coeliac disease**

Paweł Potocki<sup>1</sup>, Kamil Hozyasz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Namysłowska

<sup>2</sup>Z Kliniki Pediatrii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Milanowski

**Summary:** Psychiatric symptoms and psychological behavioral pathologies are common in patients with untreated coeliac disease. There are several case reports of coexistence of coeliac sprue and depression, schizophrenia and anxiety. Views on association between coeliac disease and psychiatric disturbances and results of the most important studies are discussed.

Biological background is referred. Malabsorption and deficiency of aminoacids and vitamins implicate reduction of synthesis of neurotransmitters in the central nervous system. Psychiatric symptoms could also be linked to immunological disregulation in coeliac patients. Psychological pathologies do appear in treated and untreated coeliacs, the need of psychological support is stressed.

Coeliac disease should be taken into consideration in patients with psychiatric disorders, particularly if they are not responsive to psychopharmacological therapy, because withdrawal of gluten from the diet usually results in disappearance of symptoms. In recent years, an increased incidence of subclinical/silent coeliac disease has been reported. Psychiatric symptoms and psychological behavioral pathologies could be the only clinical manifestation of coeliac disease, but the epidemiological aspects need further investigation.

*Słowa kluczowe:* celiakia, gluten, depresja, schizofrenia, jadłowstręt psychiczny, autyzm

### **Wstęp**

U podstaw patofizjologii celiakii, czyli glutenozależnej choroby trzewnej, leży nietolerancja glutenu o zmiennym i indywidualnym nasileniu, zależnym od predyspozycji genetycznych, długości choroby i dawki glutenu. Efektem spożywania przez osoby podatne na zachorowanie produktów otrzymywanych z ziarna zbóż europejskich (pszenicy, żyta, jęczmienia i owsa) jest przerost krypt i zanik kosmków jelita

cienkiego, skutkujący wtórnymi zaburzeniami wchłaniania podstawowych składników pokarmowych, mikroelementów i witamin.

### **Obraz i przebieg celiakii**

Chorobę trzewną można podzielić, uwzględniając nasilenie objawów klinicznych, na pełnoobjawową, skąpoobjawową oraz na bezobjawową (niemą klinicznie). Ze względu na moment wystąpienia uchwytanych objawów klinicznych, wyróżnia się celiakię wczesną, ujawniającą się w wieku niemowlęcym i pierwszych latach życia, oraz późną, ujawniającą się u dzieci starszych i osób dorosłych, często pod wpływem takich czynników, jak np. ciąża i poród, przeżycia emocjonalne czy infekcja. Objawami klinicznymi pełnoobjawowej celiakii są zaburzenia wchłaniania jelitowego, przewlekłe biegunki z tłuszczowymi stolcami, niedobór masy ciała i wzrostu, powiększenie obwodu brzucha oraz zmiana usposobienia i zaburzenia emocjonalne, np. drażliwość. Powyższa „klasyczna” manifestacja kliniczna dotyczy jednak tylko części chorych. Postacie skąpoobjawowe występują ok. 4–7-krotnie częściej niż pełnoobjawowe [1].

Obecnie obowiązujące kryteria diagnostyczne zostały opracowane w 1989 roku przez komisję ekspertów ESPGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition) i znacznie uprościły procedurę diagnostyczną celiakii. Do postawienia rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie obecności we krwi przeciwciał przeciwdomyżjalnych (EMA), przeciwtretikulinowych lub przeciwttransglutaminazowych w klasie IgA lub IgG (u osób z niedoborami IgA), ze współistniejącym zwiększeniem się liczby limfocytów śród nabłonkowych, przerostu krypt jelitowych i zaniku kosmków jelitowych w biopsji jelita cienkiego u osób z zespołem złego wchłaniania. Powyższe zmiany muszą występować w okresie spożywania glutenu i powinny ustąpić po jego odstawieniu. W przypadkach wątpliwych przeprowadza się test obciążenia (prowokacji) glutenem.

O skali rozpowszechnienia celiakii świadczą wyniki badań przesiewowych przeprowadzonych wśród dawców krwi, czyli osób uważanych za zdrowe. Częstość zachorowań waha się od 1/520 w Danii do 1/340 w Norwegii, 1/250 w USA i 1/160 w Iranie. W ostatnich latach szerokie wdrożenie badań serologicznych do diagnostyki celiakii przyczyniło się do wzrostu liczby rozpoznań u dzieci. Na przykład w Holandii częstość choroby trzewnej wśród dzieci 2–4-letnich była szacowana na 1/2700. Po przeprowadzeniu populacyjnych badań przesiewowych wzrosła do 1/200. Niestety, dotychczas nie wykonano w Polsce podobnych badań epidemiologicznych.

Nie rozpoznana i nie leczona celiakia może prowadzić do zaburzeń mineralizacji kości, przestrojenia układu immunologicznego (zwiększone ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych i nowotworowych), zaburzeń neurologicznych. W surowicy krwi wykrywane są przeciwciała oddziałujące na ścianę naczyń mózgowych i komórki nerwowe o.u.n Choroba może manifestować się jedynie skąpo nasilonymi objawami spoza przewodu pokarmowego. O znacznym obniżeniu komfortu dotychczasowego życia pacjenci przekonują się często dopiero po wprowadzeniu diety bezglutenowej [1].

Na różne aspekty psychopatologii u dzieci chorych na celiakię zwrócił uwagę

Asperger [2] w swojej analizie klinicznej z 1961 roku. Podkreślał introwertywność, lękliwość przed kontaktem z innymi, unikanie integracji z otaczającym środowiskiem. Dzieci te są jego zdaniem zasklepione w swoim świecie („tak, jakby koncentrowały się tylko na swoim chorym brzuchu”), nerwowo reagują na jakiegokolwiek wymagania i mogą mieć objawy podobne do schizofrenicznych lub autystycznych. Kozłowska [3], badając grupę 41 dzieci chorych na celiakię i leczonych dietą bezglutenową, stwierdziła obecność zaburzeń psychicznych u ok. 50% badanych. Dominowały rozpoznania zaburzeń hiperkinetycznych, zachowania oraz psychiatryczne następstwa uszkodzenia o.u.n. U nie leczonych chorych występują zaburzenia funkcji poznawczych.

Przeanalizowaliśmy poglądy różnych autorów zajmujących się zagadnieniem współistnienia celiakii z niektórymi chorobami psychicznymi. Większość prac dotyczy osób dorosłych, aczkolwiek parokrotnie przewija się problem diagnozy bądź początku zaburzeń w okresie dzieciństwa i adolescencji. W związku z tym, że obecnie celiakia najczęściej przebiega „bezobjawowo” lub skąpoobjawowo, w rozpoznawaniu choroby dużą rolę odgrywa uwrażliwienie lekarzy wszystkich specjalności, a nie tylko gastroenterologów.

### **Patogeneza zaburzeń psychicznych w chorobie trzewnej. Schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne**

W patogenezie zaburzeń psychicznych, towarzyszących celiakii, należy uwzględnić całą mnogość zaburzeń humoralnych występujących w tej chorobie, takich jak niedobory substancji neurotropowych (np. witamin z grupy B i aminokwasów), będące skutkiem zaburzeń wchłaniania, oraz zaburzenia immunologiczne. Wykazano związki schizofrenii z antygenami HLA DR1 i DR8 [4, 5], natomiast celiakii z antygenami HLA B8, DR3, DR5 i DR7, w zależności od zróżnicowania regionalnego. Knight w pracy z 1982 roku [6] opisał hipotezę autoprzeciwiłał stymulujących receptory dopaminowe jako potencjalną przyczynę schizofrenii. W chorobie trzewnej dochodzi do rozregulowania układu immunologicznego, czego przejawem jest wytwarzanie licznych autoprzeciwiłał, w tym wspomnianych wyżej przeciwiłał oddziałujących na komórki nerwowe. Uwrażliwienie układu immunologicznego na gluten i jego pochodne ma ścisły związek z zaburzeniami wchłaniania, których znaczenie dla rozwoju schizofrenii wskazali Wood i wsp. [7]. Wykorzystali oni test cellobiozowo-mannitolowy o dużej czułości i specyficzności w zakresie wykrywania i różnicowania zaburzeń wchłaniania. Podawali doustnie 32 stacjonarnym pacjentom z rozpoznaną wstępnie przewlekłą schizofrenią (n = 17) i psychotycznymi zaburzeniami nieschizofrenicznymi (n = 15), mannitol i cellobiozę (odpowiednio związek mała- i wielkocząsteczkowy), po czym oznaczali ich wydalanie z moczem. U 34% badanych (11 z 32) współczynnik cellobioza/mannitol był podwyższony podobnie jak u chorych z celiakią, co może wskazywać na wzmożone wchłanianie substancji wielkocząsteczkowych, np. glutenu i jego pochodnych, u pewnego odsetka chorujących przewlekłe pacjentów psychotycznych. Podobnie zaprojektowane badanie, w którym wykorzystano test z EDTA, znakowanym izotopem chromu, nie potwierdziło powyższych spostrzeżeń [8]. Koncepcja immunologicznego

ła zaburzeń psychicznych w celiakii znalazła odzwierciedlenie w pracy Ashkenaziego i wsp. [9]. Badali oni grupę 31 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń psychotycznych, w tym schizofrenii (n=21, średni wiek 31 lat) i innych psychoz (n=10, średni wiek 44 lata). Wszyscy opisani chorzy byli wcześniej zdiagnozowani psychiatrycznie oraz gastroenterologicznie pod kątem potencjalnych zaburzeń wchłaniania (wykonano test obciążenia ksylozą, oznaczenia stężeń kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>). Autorzy pośrednio mierzyli produkcję czynnika hamowania migracji limfocytów poprzez określenie zakresu inhibicji migracji limfocytów w odpowiedzi na stymulację fitohemaglutyniną i dwiema frakcjami glutenu (B1 i B2). Na podstawie danych z literatury, jako wynik pozytywny, wskazujący na uczulenie limfocytów na gluten, przyjęli inhibicję migracji powyżej 15%. Wyniki obu grup pacjentów psychotycznych zestawiono z wynikami grupy 55 chorych z rozpoznąną celiakią oraz grupy kontrolnej liczącej 34 osoby zdrowe. Stwierdzono, że limfocyty chorych na schizofrenię i chorobę trzewną wykazywały istotną statystycznie różnicę zakresu migracji w porównaniu z limfocytami badanych z grupy kontrolnej (t=6,074, p<0,0005), przy czym średnie wartości poziomu inhibicji migracji limfocytów pacjentów psychotycznych (14,45% ± 8,65%) mieściły się pomiędzy średnimi wartościami grupy zdrowej (średnio 4%) a średnimi wartościami grupy chorych na celiakię (średnio 24% ± 6%). Po uwzględnieniu podanej wyżej granicy uwrażliwienia na gluten, 10 z 21 pacjentów schizofrenicznych i 6 z 10 chorych na inne psychozy uzyskało wyniki podobne do wyników chorych na celiakię. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na wcześniejsze uwrażliwienie układu odpornościowego pacjentów psychotycznych na gluten i jego pochodne, które penetrując barierę krew–mózg mogą zaburzać prawidłowy metabolizm o.u.n.

Singh i Kay [10] badali zmiany w stanie psychicznym 40 losowo dobranych pacjentów, z rozpoznaniem różnych postaci schizofrenii, po podaniu roztworu glutenu. Po dwutygodniowym okresie obserwacji bez leczenia pacjenci zostali objęci leczeniem przeciwpsychotycznym – stosowano haloperidol w dawkach ustalanych indywidualnie, zależnie od stanu psychicznego i towarzyszących objawów ubocznych. Po uzyskaniu stabilizacji stanu psychicznego badanym podano roztwór glutenu oraz mleka sojowego, użytego jako placebo, zalecając kontynuację dotychczasowego leczenia. Następnie autorzy oceniali behawioralne i poznawcze wykładniki stanu psychicznego – łącznie 33 wymiary. U wszystkich pacjentów podanie glutenu doprowadziło do regresji stanu psychicznego w zakresie 12 wymiarów, a zwłaszcza nasilenia urojeń, halucynacji, objawów katatonicznych i zachowań nieadekwatnych. Objawy pogorszenia ustąpiły po odstawieniu glutenu i pod wpływem dotychczasowego leczenia farmakologicznego. Zdaniem autorów świadczy to o patogenetycznej roli glutenu w rozwoju zaburzeń schizofrenicznych, choć nie wykluczyli wywoływanych przezeń zaburzeń wchłaniania, aktywności i metabolizmu neuroleptyków. Opisane mechanizmy mogłyby tłumaczyć także zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych w grupie pacjentów przyjmujących gluten. Wyniki badania korespondują z koncepcją opioidowej aktywności pochodnych glutenu, które wchodząc w metabolizm mózgowy mogłyby wywoływać objawy psychotyczne, a zarazem znosić polekowe objawy pozapiramidowe [9]. De Santis i wsp.[11] analizując przypadek opisali zmiany w płatach czołowych u pacjentki z ostrymi objawami schizofrenicznymi i celiakią. Za pomocą techniki SPECT

stwierdzili obecność w lewym płacie czołowym ogniska wzmożonej perfuzji, które zanikło po wprowadzeniu diety bezglutenowej, równoległe z ustąpieniem ostrych objawów psychotycznych. W komentarzu autorzy podkreślali reaktywny charakter zaburzeń psychicznych w następstwie odwracalnych zmian organicznych o.u.n. Podsumowaniem rozważań o współistnieniu schizofrenii i celiakii mogłaby być koncepcja Dohana [12, 13], zakładająca możliwość powstawania zaburzeń schizofrenicznych w następstwie pierwotnie istniejących zaburzeń wchłaniania jelitowego z ich konsekwencjami biochemicznymi i immunologicznymi. Oba schorzenia miałyby mieć wspólne, genetyczne podłoże. Autor zwracał uwagę na korelację pierwszego epizodu schizofrenii z poziomem konsumpcji zbóż europejskich oraz rzadsze występowanie tej psychozy na terenach o mniejszym ich spożyciu. Podkreślał znaczenie dopaminowej aktywności gliadyny zawierającej sekwencję aminokwasową Pro-Leu-Gly. W jednym z ekperymentalnych badań szczury, po domózgowym podaniu mieszaniny peptydów glutenowych, wykazywały zachowania odpowiadające zwierzęcemu modelowi depresji i innych zaburzeń psychicznych. Weryfikację koncepcji Dohana utrudnia niewielka liczba przypadków współistnienia obu chorób, na co zwracali uwagę różni autorzy [13, 14].

### Depresja

Hallert i Derfeldt [15] w swojej analizie klinicznej 42 dorosłych chorych na celiakię zidentyfikowali 5 pacjentów, u których dwaj niezależni psychiatrzy stwierdzili depresję – we wszystkich przypadkach o typie przewlekłej reakcji. Badani podkreślali obecność silnego, przewlekłego stresu. Biologiczne koncepcje powstawania depresji u pacjentów z celiakią wskazują na zaburzenia wchłaniania jako podstawową przyczynę rozwoju zaburzeń nastroju. Zaburzone wchłanianie jelitowe w chorobie trzewnej może mieć wpływ na ośrodkowy metabolizm monoamin. Niedobory witaminy B<sub>6</sub>, uczestniczącej w metabolizmie tryptofanu skutkują spadkiem syntezy serotoniny w tkance mózgowej. Na poziomie molekularnym podłożem wspomnianych zaburzeń jest zachwianie prawidłowego metabolizmu aminokwasów i w konsekwencji neuroprzebieżności w o.u.n. Aminy biogenne (noradrenalina, serotonina) syntezowane są z aminokwasów (tyrozyna, tryptofan), a ich poziom zależy od stężenia prekursorów w surowicy. U osób z leczoną i nie leczoną celiakią stężenie tryptofanu w surowicy jest istotnie obniżone w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednocześnie okazało się, że u chorych nie leczonych stężenie tego aminokwasu jest wyraźnie obniżone w porównaniu z osobami leczonymi, a stężenie serotoniny u pacjentów z zaburzeniami behawioralnymi jest istotnie niższe w porównaniu z chorymi, którzy nie mają tych zaburzeń. Niższy poziom tryptofanu w neuronach skutkuje obniżeniem się poziomu serotoniny i prowadzi do rozwoju zaburzeń depresyjnych, lękowych i zachowań agresywnych [16]. Hallert i wsp. [17] zbadali płyn mózgowo-rdzeniowy u 10 dorosłych pacjentów (w wieku 28–69 lat; średnio 49 lat), hospitalizowanych z podejrzeniem celiakii. Wszystkim oznaczyli stężenia podstawowych metabolitów serotoniny (kwas 5-hydroksyindoloctowy), dopaminy (kwas homowanilinowy) i noradrenaliny (4-hydroksy-3-metoksyfenyloetylenoglikol) w skojarzeniu z badaniem za pomocą skali

2 testu MMPI, przeznaczonej do oceny objawów depresyjnych. Grupę kontrolną stanowiło 60 zdrowych, dorosłych ochotników (w wieku 18–43 lat; średnio 26 lat). Autorzy stwierdzili spadek aktywności metabolizmu wszystkich trzech monoamin, przy czym tylko obniżony poziom 4-hydroksy-3-metoksyfenyloetylenoglikolu korelował ujemnie z nasileniem objawów depresyjnych wykazanych w skali 2 MMPI. We wcześniejszym badaniu tych samych autorów, 12 nie leczonych chorych na celiakię, w porównaniu z 12 osobami zdrowymi z grupy kontrolnej, wykazywało znamienne statystycznie różnicę ( $p < 0,05$ ) w skali depresji kwestionariusza MMPI, dodatnio korelującą ze stopniem nasilenia biegunek tłuszczowych. Interesującym spostrzeżeniem była obserwacja, że pacjenci z celiakią mieli wyższe wyniki w podskali dotyczącej izolacji społecznej niż w części dotyczącej nastrojów i uczuć depresyjnych. Obniżone stężenie metabolitów noradrenaliny i dopaminy, stwierdzone u tych chorych, u których występowały w rodzinie epizody schizofrenii, może być dowodem obalającym sugestię Dohana o wspólnym, genetycznym podłożu schizofrenii i celiakii [9, 10]. Corvaglia i wsp. [18] opisali pacjentki z celiakią leczone bezskutecznie z powodu depresji. Cechami wspólnymi wszystkich trzech chorych był okres wystąpienia epizodu depresyjnego (14 rok życia) oraz jego długotrwałość i lekooporność, u jednej z chorych depresja była jedynym uchwytym odchyleniem stwierdzanym w badaniu. Po włączeniu leczenia dietą bezglutenową objawy depresyjne ustąpiły i pacjentki same odstawiły leczenie farmakologiczne. Opisano także przypadek kilkunastoletniej, chorej na depresję dziewczyny, u której w trakcie diagnostyki niedokrwistości po próbie samobójczej przypadkowo wykryto chorobę trzewną [19]. Cooke rozpoznał depresję u 25 spośród 314 dorosłych chorych na celiakię. Trzech z nich podjęło próbę samobójczą, w tym jeden udaną [20]. Problem depresji jako jedynego objawu choroby trzewnej nie został do tej pory szerzej omówiony w piśmiennictwie.

### **Zaburzenia lękowe**

Hallert i Derefeldt [15] we wspomnianej wyżej analizie klinicznej 42 dorosłych chorych na celiakię zidentyfikowali 2 osoby z zaburzeniami lękowymi. U jednej z nich rozpoznano nerwicę natręctw. Co ciekawe, osoba ta dostrzegała wyraźny związek czasowy pomiędzy natręctwami a pojawieniem się dolegliwości brzusznych we wczesnym okresie życia dorosłego. Addolorato i wsp. [21] analizowali zagadnienie lęku u pacjentów z nie leczoną chorobą trzewną i nieswoistymi zapaleniami jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Celem badania było określenie częstości występowania i charakteru lęku w badanej grupie; czy cechuje osobowości tych pacjentów, czy raczej stanowi konsekwencję ich stanu somatycznego. Autorzy stwierdzili za pomocą skali oceny lęku (Stait and Trait Anxiety Inventory) reaktywny charakter lęku skorelowany z nasileniem objawów gastrycznych, takich jak bóle i wzdęcia brzucha, biegunka u 10 z 16 pacjentów z celiakią, co dało 62,5% udział, w porównaniu z 31% (5 z 16) częstością występowania lęku w grupie kontrolnej i 50% w grupie pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit (korelującymi z wystąpieniem biegunki ze śluzem i domieszką krwi). Zaburzenia lękowe u chorych na celiakię mogą być konsekwencją współistnienia kilku grup czynników, takich jak

zmniejszenie się syntezy monoamin, a zwłaszcza serotoniny w o.u.n, co szczegółowo zostało opisane wyżej, a także emocjonalnej reakcji na objawy choroby, niosącej za sobą znaczne obniżenie komfortu życia i utrudnienie kontaktów społecznych.

### **Zaburzenia odżywiania**

Doniesienia o przypadkach współistnienia zaburzeń łaknienia i celiakii mają charakter kazuistyczny. Rica i wsp. [22] opisali dwie pacjentki z jadłowstrętem psychicznym – jedną o typie restrykcyjnym, a drugą bulimicznym. U pierwszej z nich rozpoznano celiakię w wieku 14 lat i włączono leczenie dietą bezglutenową, co zapewne odegrało istotną rolę w wytworzeniu się charakterystycznej, restrykcyjnej postaci jadłowstrętu. W drugim przypadku celiakię rozpoznano kilka lat po ujawnieniu się anoreksji przeplatanej napadowym objadaniem się (w rozumieniu DSM-IV), również rozpoznanej w okresie adolescencji, więc można ją uznać jako jej powikłanie. Prawdopodobnie ekspozycja wrażliwej osoby na gluten, poprzez objadanie się dużą ilością przetworów mącznych, doprowadziła wtórnie do rozwoju enteropatii. Brzozowska i Tomaszewicz-Libudzić [23] opisały przypadek celiakii u 11-letniej pacjentki, pierwotnie hospitalizowanej psychiatrycznie z powodu jadłowstrętu psychicznego. Na właściwą diagnozę naprowadził niejednoznaczny obraz kliniczny i poprawa stanu psychicznego, po włączeniu żywienia pozajelitowego. W konkluzji autorki zwracają uwagę, że początek anoreksji w wieku przedpokwitaniowym sugeruje konieczność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku patologii przewodu pokarmowego. Pod opieką Poradni Gastroenterologicznej IMiD pozostaje chora, u której celiakię rozpoznano po przeniesieniu do Kliniki Pediatrii na czas remontu jednej z klinik psychiatrycznych, gdzie była obserwowana w kierunku jadłowstrętu psychicznego. Rutynowe wykonywanie badań serologicznych (EMA) u wszystkich chorych hospitalizowanych w IMiD, z wywiadem sugerującym celiakię, umożliwiło postawienie właściwego rozpoznania.

### **Autyzm wczesnodziecięcy**

Początek lat 70. w badaniach nad związkiem autyzmu z chorobą trzewną przebiegał pod znakiem poszukiwania związków etiologicznych. Wspólnym modelem etiologicznym dla autyzmu, schizofrenii, celiakii i innych przewlekłych chorób somatycznych miał być niedobór alfa-1-antytrypsyny – białka ostrej fazy stanu zapalnego, chroniącego tkanki przed destrukcyjnym wpływem proteaz. Ówczesnie traktowano powyższy niedobór jako czynnik odpowiedzialny za zniszczenie błony śluzowej jelita cienkiego w celiakii [24]. Obserwacje kliniczne wskazywały, że omyłkowe wprowadzenie zwykłej (tj. zawierającej gluten) diety dzieciom chorym na celiakię i autyzm doprowadzało do szybkiego zaostrzenia się objawów autyzmu, ponowne zaś wprowadzenie diety bezglutenowej poprawiało ich stan [25]. Jak wynika z badań McCarthy'ego i Colemana [26], wprowadzenie glutenu do diety pacjentów z autyzmem, wcześniej leczonych dietą bezglutenową, nie spowodowało zaostrzenia się zaburzeń zachowania i pogorszenia dotychczasowego kontaktu z otoczeniem. Nie znaleziono także żadnych histologicznych wykładników destrukcji śluzówki przewodu

pokarmowego. Pavone i wsp. [27] badali problem wzajemnych zależności autyzmu wczesnodziecięcego i choroby trzewnej. Pacjenci z autyzmem byli diagnozowani pod kątem celiakii, a chorzy na celiakię badani w kierunku objawów autystycznych wg kryteriów DSM-III-R. Autorzy nie znaleźli żadnego pacjenta autystycznego spośród 23 chorych na celiakię, którzy nie przestrzegali diety bezglutenowej. Dziewięciu spośród 27 pacjentów ze zdiagnozowaną celiakią przed włączeniem leczenia dietetycznego zdradzało zachowania określane jako autystyczne, jednak żaden z nich nie spełniał wspomnianych wyżej kryteriów autyzmu. W konkluzji autorzy wyrazili pogląd o braku dowodów na etiologiczny związek celiakii i autyzmu, przy czym w indywidualnych przypadkach nie można wykluczyć współistnienia obu schorzeń. Nie wszyscy badacze zgadzają się z tą opinią. Częste występowanie subtelnych zmian w błonie śluzowej jelita cienkiego u autystycznych dzieci wskazuje na potrzebę dalszych badań w tym zakresie [25].

### **Psychologiczne uwarunkowania zaburzeń psychicznych współistniejących z celiakią**

Oprócz czynników biologicznych, w powstawaniu i obrazie zaburzeń psychicznych współistniejących z chorobą trzewną mają udział również czynniki psychologiczne związane z subiektywnymi postawami wobec choroby, upośledzeniem codziennego funkcjonowania, obniżeniem się komfortu życia oraz z konsekwencjami podejmowanych działań leczniczych i z koniecznością stałego monitorowania stanu zdrowia. Cechą bogatosymptomatycznych postaci celiakii jest niedobór wzrostu i masy ciała, co siłą rzeczy wzmacnia koncentrację uwagi na odżywianiu i wyglądzie zewnętrznym. Konsekwencją przerwania diety bezglutenowej jest możliwość indukowania objawów dyskomfortu w jamie brzusznej i biegunki, a wprowadzenie diety bezglutenowej powoduje zwiększenie wchłaniania jelitowego skutkujące przyrostem masy ciała. Koncentracja na objawach, konieczność stałego monitorowania stanu zdrowia i nadzoru nad procesem leczenia może prowadzić do ograniczania autonomii pacjenta, zawężania możliwości podejmowania decyzji i dokonywania wyborów, co w konsekwencji może skutkować wzmocnieniem tendencji symbiotycznych, opóźnianiem i dodatkowym komplikowaniem dążeń separacyjnych adolescenta. Czynniki te w powiązaniu z indywidualną predyspozycją mogą potencjalnie prowadzić do rozwoju różnego rodzaju zaburzeń.

Także obraz psychopatologiczny depresji u chorych na celiakię ma swoją specyfikę. Chorzy objęci badaniem Hallerta i wsp. [28] w skali depresji kwestionariusza MMPI mieli wyższe wyniki w podskali izolacji społecznej niż w części dotyczącej nastrojów i uczuć depresyjnych. U chorych w czasie badań psychometrycznych występowały bóle brzucha, wzdęcia i biegunki, subiektywnie odbierane przez nich jako poważnie upośledzające codzienne funkcjonowanie i kontakty z otoczeniem. Na reaktywny charakter depresji u chorych na celiakię zwrócili uwagę Ciacci i wsp. [16]. Badali 92 dorosłych chorych na celiakię, hospitalizowanych na oddziale gastroenterologicznym, oraz grupę 48 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego przetrwałego zapalenia wątroby. Jako narzędzi użyli zmodyfikowanej skali samooceny depresji (Zung Self-Rating



Depression Scale) oraz skali oceniającej wiedzę o chorobie (Knowledge Rating Scale). Grupę kontrolną stanowiło 100 zdrowych pracowników szpitala. Analiza czynnikowa skali SDS zwraca uwagę na wysoki poziom reaktywności, pesymizmu i anhedonii u chorych z celiakią. Pacjenci reagowali złością, mieli wysoki poziom frustracji, niską samoocenę, poczucie beznadziejności oraz ograniczoną codzienną aktywność. Wyniki tych badań wskazują, że depresja jest częścią obrazu klinicznego choroby trzewnej, a szerzej – jest bardziej typowa dla zaburzeń wchłaniania niż dla innych przewlekłych chorób. Wiedza o chorobie i zasadach jej leczenia okazała się czynnikiem obniżającym poziom depresji. Indywidualne zasoby psychologiczne chorych, umiejętność radzenia sobie ze stresem i restrykcyjnym stylem życia związanym z charakterem leczenia, a także wiedza o istocie choroby trzewnej i zasadach terapii odgrywają fundamentalną rolę w ujawnianiu się, determinowaniu obrazu klinicznego i stopniu nasilenia depresji. Autorzy nie znaleźli związku pomiędzy nasileniem depresji a nasileniem choroby trzewnej i – co ciekawe – także momentem postawienia diagnozy.

Przeprowadzone w Polsce badania wykazały, że dzieci i młodzi dorośli z celiakią, szczególnie mieszkający na wsi, obok nadzoru lekarskiego wymagają opieki psychologicznej [29]. Tylko 50% pacjentów ze środowiska wiejskiego (n = 56) i ok. 70% zamieszkałych w mieście (n = 72) wykazywało pozytywny stosunek do choroby wg skali postaw wobec choroby CATIS (Child Attitude Toward Illnes Scale).

### Wnioski

W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa w zakresie dotyczącym wespółistnienia celiakii i niektórych zaburzeń psychicznych. Różne aspekty wespółwystępowania powyższych chorób, w tym także potencjalny związek lekooporności z zaburzeniami wchłaniania, może rzucać światło na proces chorowania u niektórych tzw. trudnych pacjentów [18, 30]. W związku z coraz rzadszym występowaniem pełnoobjawowej, „klasycznej”, celiakii ważne jest, by pamiętać, że choroba ta może manifestować się na przykład tylko objawami psychicznymi. Rozpoznanie celiakii jest wielką szansą dla chorych ze względu na możliwość skutecznego leczenia dietą bezglutenową [1]. Podobnie, uwzględnienie opisanych wyżej uwarunkowań psychologicznych może być pomocne w leczeniu chorych na chorobę trzewną, poprzez wprowadzenie edukacji chorych i ich rodzin oraz pomoc w radzeniu sobie z problemem przewlekłości tego schorzenia, co pośrednio będzie zapobiegać różnym zaburzeniom psychicznym.

### ÍĹęńđũł đ'ńćōē=Ĺęęł írdōřłíē' nńńōũĹńńāōŧũēł ņ āđřńē āēłēčũŧ

#### ŃāĹđēřłēł

Đńćōđđřńēīāē=Ĺęęł írdōřłíē' =řńńī nđđōńńāōŧŧ Ĺēł=Ĺũũē āēũũũē ņ ōlēčřēčlē. Ĩđčńřũ ēĩāī=čńēłĩł nēō=řē nńńōũĹńńāīāřłē' ōlēčřēčē ņ āđđĹłńēlē, řēčđđłēčlē čēē ōīāčēũēē írdōřłíē' ēē. Ĺāńōāłĩũ āřēđłíē' đřēē=ĩũō řāńđřā, ř nřēł đđĹāńřāēłũ đĹōēũńřũ nřēũō Ĺāũō ēńēĹāīāřłēē, Ĺĩĩĩ ũčōń' ē ņā' č' ē ēĹāō đřēē=ĩũē āđřũēē āēłēčũ' ēē ē Ĺēĩđũēē đ'ńćōē=Ĺęęēē írdōřłíē' ēē.

ĐđĹāńřāēłũ ēĩōđđōē, āčēīāē=Ĺęē Ĺāũ' ņĩ' ŧũēł ēłōřłēčēũ nńńōũĹńńāīāřłē' ōlēčřēčē ņ đ'ńćōē=Ĺęęēē írdōřłíē' ēē ņ ō=, ņē írdōřłíēē řāńđāōēē. Ęđĩēł ņāī ōēčřĩř ņā' čũ āēłēčũ ņ Ĺāĩńńřũ=ĩńńũŧ řēčĩēčēńēĩ ē āčńřēčĩā, āēē ŧũō Ĺ ēĹńřāēčēē Ĺēđđ'ĹđĹāřń=čēĩā ā ō.ĩ.ń. Ōēčřĩř nřēł Ĺ čēēōĩēīāē=Ĺęęł írdōřłíē', ņā' čřĩũł ņ Ĺńōđřēũũē Ĺł=Ĺēlē āđřũē āēłēčũ, ēĩđũł ēĩāōŋ

ãeç nu ír d'î ãelíçl d'ñçöç=Íñeçö d'dî ãelíçé.

Eđiél áurí óeřęřííííí, á d'ráíí d'đláííííííí d'ñçöííííííí=Íñeçl éłóříçęú, ná çřííúł í áđřříé áíelçíúł, eíñíđúł éíáóñ çełńú íñířłíçl e d'î ãelíçł íđ'óññáóřúçö d'ñçöç=Íñeçö ñçéđñíéíá. Íánó-çáliú d'łçóéúñńńú çñéłáííííííçé á ýñíé íáeřńńç çíříçé ç óeřęříí íř áíçęíçííńńú çö çńđ'íeúçíáříç' d'đç d'eriçđíáeł d'đíółńńř éł=łíç' áíeúíúó ółeçřęçłé.

Áđřříř' áíelçíúł íł éłéłń áúńú íł d'řńéřńđçářłéř d'đç äçóóđłíóçřeúíé äçřáíńńçęł d'ñçöç=Íñeçö ířđóřłíçé, íñálıíí ñíáář, eíáář íłíáóíáçéúé 'áé' łńń' áálálıçł áłçäęłńçííáíé äçłńú, =ñí d'đçáííáçñ e eçę-äçäçđíáříçł áńłó ñçéđñíéíá. D'ñçöç=Íñeçł ířđóřłíç', áäçäó áń, áíełł =řńńíáí eřeíńçéđñíeřńç=Íñeçíáí ñł=łíç' áđřříé áíelçíçé, éíáóñ áúńú łáçííńálıíúé ł, ñçéđñíéíe. Á ířáńń' úłł áđłé' íř ñřęóř áíçęíçííńńú óeřęçúářłń ñíeúeł íłéííáí=çńéłíúł ñíáúłíç', íł ýńř d'đíáełéř çřńeóççářłń ýeđ'đçđç=Íñeçé áłđçóçęřöçç á áóáóúłé.

## Manache psychische Störungen und Zöliakie

### Zusammenfassung

Psychopathologische Symptome werden oft bei den nicht behandelten Kranken mit Zöliakie festgestellt. Es wurden viele Fälle der Zöliakie und der Depression, Schizophrenie oder Angststörungen beschrieben. Man besprach die Ansichten verschiedener Autoren und die Ergebnisse der wichtigsten Forschungsarbeiten an den Zusammenhängen der Zöliakie und mancher psychischer Störungen. Es wurden biologische Ideen geschildert, die die Mechanismen der Koexistenz von Zöliakie und psychischen Störungen mit der Berücksichtigung der Resorptionsstörungen, mit ihnen zusammenhängendem Mangel an Aminosäuren und Vitaminen erklären, die einen Einfluss auf den Metabolismus der Neurotransmitter im zentralen Nervensystem haben. Es wurde auf die immunologische Störungen hingewiesen, die mit dem natürlichen Verlauf der Zöliakie verbunden sind und die die Entstehung der psychischen Störungen beeinflussen können. Außerdem wurden psychologische Mechanismen geschildert, die einen Einfluss auf die Entstehung der sie begleitenden psychischen Störungen haben. Man besprach die Ergebnisse der Untersuchungen in diesem Bereich und zeigte auf die Möglichkeit ihrer Benutzung beim Planen des Behandlungsprozesses der Kranken an Zöliakie. Die Zöliakie sollte in der Diagnostik der psychischen Störungen nicht vermieden werden, weil die Diät verursacht, dass alle Symptome zurücktreten. Die psychischen Störungen können ein von ihrer Symptome sein und obwohl auf solche Möglichkeit manche Veröffentlichungen hinweisen, soll dieses Problem in der Zukunft empirisch verifiziert werden.

## Les symptômes psychiatriques et les troubles coeliaques

### Résumé

Les symptômes psychopathologiques sont souvent observés chez les malades souffrant des troubles coeliaques qui ne suivent aucune thérapie. On note plusieurs cas de coexistence de ces troubles et de la dépression, de la schizophrénie ou des troubles anxieux. On présente les conceptions de certains auteurs et les résultats de plusieurs recherches examinant ces connexions. Les auteurs décrivent les conceptions biologiques expliquant ces mécanismes de coexistence y compris les troubles de l'absorption, déficits d'acides aminés et de vitamines qui influent sur le métabolisme des neurotransmetteurs. On indique certains troubles immunologiques liés avec les troubles psychiques et les mécanismes psychiques qui peuvent influencer sur ces connexions et on suggère la possibilité d'en profiter pour la thérapie. Les troubles coeliaques doivent être pris en considération dans le diagnostic des maladies mentales car le régime sans gluten cause la disparition des symptômes psychiatriques. Les troubles psychiques récemment constituent souvent les seuls symptômes des troubles coeliaques et bien que cette possibilité soit envisagée par les recherches peu nombreuses il faut la vérifier dans les recherches futures.

## Piśmiennictwo

1. Hozyasz K. *Gluten i dieta bezglutenowa*. *Pediatrics Pol.* 1999; 74: 799–812.
2. Asperger H. *Die Psychopathologie des coeliakiekranken Kindes*. *Ann. Pediatr.* 1961; 197: 346–351.
3. Kozłowska ZE. *Ocena stanu psychicznego dzieci z zespołem złego wchłaniania po wieloletnim stosowaniu diety bezglutenowej* (doniesienie wstępne) *Psychiatr. Pol.* 1991; 25, 2:130–133.
4. Miyanaga K, Machiyama TY, Juji T. *Schizophrenic disorders and HLA-DR antigens*. *Biol. Psychiatry* 1984; 19:121–129.
5. Luchins DJ, Weinberger DR, Kleinman JE, Neckers L, Rosenblatt JE, Biglow LB, Wyatt RJ. *Human leukocyte antigen A2 and psychopathology in chronic schizophrenia*. *Am. J. Psychiatry* 1980; 137: 499–500.
6. Knight JG. *Dopamine receptor stimulating antibodies: a possible cause of schizophrenia*. *Lancet* 1982; 2: 1073–1076.
7. Wood NC, Hamilton I, Axon ATR. *Abnormal intestinal permeability. An etiological factor in chronic psychiatric disorders*. *Brit. J. Psychiatry* 1987; 150: 853–856.
8. Lambert MT, Bjarnason I, Connelly J, Crow TJ, Johnstone EC, Peters TJ, Smerthurst P. *Small intestine permeability in schizophrenia*. *Brit. J. Psychiatry* 1989; 155: 619–622.
9. Ashkenazi A, Krasilovsky D, Levin S, Dalia I, Kalian M, Or A, Ginat Y, Halperin B. *Immunologic reaction of psychotic patients to fractions of gluten*. *Am. J. Psychiatr* 1979; 136: 1306–1309.
10. Singh MM, Kay SR. *Gluten and schizophrenia*. *Lancet* 1976; 2: 689–690.
11. De Santis A, Addolorato G, Romito A, Caputo S, Giordano A, Gambassi G, Taranto C, Manna R. *Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet*. *J. Int. Med.* 1997; 242: 421–423.
12. Dohan FC. *Coeliac disease and schizophrenia*. *Lancet* 1970; 25: 897–898.
13. Dohan FC. *More on celiac disease as a model for schizophrenia*. *Biol. Psychiatry* 1983; 18: 561–564.
14. Hallert C. *Psychiatric illness, gluten and coeliac disease*. *Biol. Psychiatry* 1982; 9: 959–960.
15. Hallert C, Derefeldt T. *Psychic disturbances in adult coeliac disease. Clinical observations*. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982; 17: 17–19.
16. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. *Depressive symptoms in adult coeliac disease*. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998; 33: 247–250.
17. Hallert C, Astrom J, Sedvall G. *Psychic disturbances in adult celiac disease. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression*. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982; 17: 25–28.
18. Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, Lazarri R, Corvaglia E. *Depression in adult untreated celiac subjects: Diagnosis by the pediatrician*. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 839–843.
19. Pellegrino M, D'Altilia MR, Germano M. *Untreated coeliac disease and attempted suicide*. *Lancet* 1995, 346: 915.
20. Cooke WT, Holmes GKT. *Coeliac disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984.
21. Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, Caputo F, Gasabarini A, Gasabarini G. *Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: A personality „trait” or a reactive illness*. *Hepato-Gastroenterol.* 1996; 46: 1513–1517.
22. Ricca V, Mannucci E, Calabro A, Di Bernardo M, Cabras LP, Rotella CM. *Anorexia nervosa and celiac disease: Two case reports*. *Int. J. Eat Disord.* 2000; 27: 119–122.
23. Brzozowska A, Tomaszewicz-Libudzie C. *Choroba trzewna glutenezależna u pacjentki ze wstępnym rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego*. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1998; 7, supl. 2: 95–98.
24. Walker-Smith J, Andrews J. *Alpha-1-antitrypsin, autism and coeliac disease*. *Lancet* 1972; 2:

- 883–884.
25. Torrente F, Machado N, Perez-Machado N, Furlano R, Thomson, Davies S, Wakefield A, Walker-Smith JA, Murch SH. *Enteropathy with T cell infiltration and epithelial IgG deposition in autism*. J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2000; 31, supl. 2: 140.
  26. Mc Catrhy DM, Coleman M. *Response of intestinal mucosa to gluten challenge in autistic subjects*. Lancet 1979; 27: 877–878.
  27. Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. *Autism and coeliac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist*. Biol. Psychiatry 1997; 42: 71–75.
  28. Hallert C, Astrom J. *Psychic disturbances in adult coeliac disease. Psychological findings*. Scand. J. Gastroenterol 1982, 17: 21–25.
  29. Szafłarska-Szczepanik A. *Postawa dzieci i młodych dorosłych wobec choroby trzewnej*. Pediatria Pol. 2000; 75: 103–106.
  30. Babbini S, Venturino E, Violato F, Pendola F, Giambartolomei G. *Coeliac disease and psychiatric disorders in childhood: guilty by association*. Acta Paediatr. 2001; 90: 1082–1083.

Otrzymano:

Zrecenzowano:

Przyjęto do druku:

Adres: Paweł Potocki  
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 1/9