

BỆNH CELIAC

Lloyd A. Runser, MD, MPH, FAAFP • Maegan M. Riggan, MD

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Một phản ứng qua trung gian miễn dịch đối với gluten trong chế độ ăn (có trong lúa mì, lúa mạch, lúa mạch đen), chủ yếu ảnh hưởng đến ruột non ở những người có yếu tố di truyền dễ mắc bệnh. Người mắc bệnh không dung nạp được gliadin (một thành phần của gluten có trong lúa mạch đen, lúa mạch và lúa mì).
- Các thể lâm sàng:
 - **Điển hình**
 - Bệnh tiêu chảy đặc trưng bởi teo nhung mao ruột kèm triệu chứng kém hấp thu (phân mỡ, sụt cân, thiếu vitamin, thiếu máu); cải thiện khi áp dụng chế độ ăn không gluten (GFD)
 - <50% người lớn có triệu chứng tiêu hóa (GI)
 - **Không điển hình**
 - Triệu chứng tiêu hóa nhẹ, kèm nhiều biểu hiện ngoài đường tiêu hóa (ví dụ: thiếu máu, tăng men gan, khiếm khuyết men răng, triệu chứng thần kinh, vô sinh)
 - **Không triệu chứng (thể âm thầm)**
 - Phát hiện khi sàng lọc người thân thể hệ thứ nhất
 - Xét nghiệm huyết thanh và di truyền dương tính nhưng không có triệu chứng; mô bệnh học sinh thiết bình thường
- Hệ cơ quan bị ảnh hưởng: Tiêu hóa (GI)
- Tên gọi khác: bệnh sprue celiac; bệnh ruột nhạy cảm gluten

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc mới

- 1–13/100.000 trên toàn thế giới (1)
- 6,5/100.000 tại Hoa Kỳ (2)
- Chủ yếu ảnh hưởng đến người gốc Bắc Âu
- Giới tính chiếm ưu thế: nữ > nam (3:2)

Tỷ lệ hiện mắc

- 0,7% tại Hoa Kỳ; ước tính có 3 triệu người Mỹ mắc bệnh celiac (3)
- 1% trên toàn thế giới (1)

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

Nhạy cảm với gluten, đặc biệt là phần protein gliadin. Sự biến đổi protein gliadin bởi transglutaminase mô (tTG) dẫn đến phản ứng chéo miễn dịch, viêm và tổn thương mô (teo nhung mao) kèm theo các triệu chứng tiêu hóa và kém hấp thu.

Di truyền học Đồng hợp tử HLA-DQ2/DQ8 làm tăng nguy cơ mắc bệnh celiac và u lympho tế bào T liên quan đến bệnh ruột.

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Người thân thể hệ thứ nhất: tỷ lệ mắc 5–20% (1)
- Người thân thể hệ thứ hai

Lưu ý ở trẻ em: Không có yếu tố nguy cơ nào khác (ví dụ: cách chế biến ngũ cốc, sinh vật biến đổi gen, vệ sinh và bệnh tật thời thơ ấu, việc bú mẹ, thời điểm cho ăn dặm, ô nhiễm, sử dụng thuốc lá và thuốc men) giải thích được tại sao một số người có nguy cơ lại mắc bệnh celiac trong khi những người khác thì không (4).

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- Viêm da dạng herpes (DH): 85% bệnh nhân viêm da dạng herpes mắc bệnh celiac. Tất cả bệnh nhân nên áp dụng GFD (1).
- Thiếu men lactase thứ phát
- Loãng xương và thiếu xương
- Bệnh tuyến giáp: viêm tuyến giáp Hashimoto
- Đái tháo đường type 1: 3–10% bệnh nhân đái tháo đường type 1 cũng mắc bệnh celiac (1)
- Thiếu sắt có triệu chứng: 10–15% mắc bệnh celiac
- Tăng AST và ALT (không rõ nguyên nhân trực tiếp)
- Giảm chức năng lách
- Loét áp-tơ miệng
- Hội chứng ruột kích thích (IBS)
- Hội chứng chân không yên
- Bệnh celiac liên quan đến tăng nguy cơ ung thư biểu mô tuyến và u lympho ruột non
 - Nguy cơ mắc bệnh lý tăng sinh lympho phụ thuộc vào mô bệnh học ruột non
 - Nguy cơ tăng rất ít hoặc không tăng ở bệnh celiac tiềm ẩn (huyết thanh dương tính nhưng sinh thiết bình thường)
- Các bệnh tự miễn đi kèm (đái tháo đường type 1, viêm tuyến giáp tự miễn, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan tự miễn, vẩy nến, hội chứng Sjögren)
- Các bệnh lý di truyền đi kèm (hội chứng Down, thiếu IgA, hội chứng Turner, hội chứng Williams)

Lưu ý ở phụ nữ mang thai:

- Tỷ lệ mắc bệnh celiac cao gấp 2,5–3,5 lần ở phụ nữ vô sinh không rõ nguyên nhân
- Đến 19% nam giới mắc bệnh celiac có tình trạng kháng androgen. Chất lượng tinh trùng và khả năng thụ thai tăng lên khi áp dụng GFD
- Tỷ lệ nhẹ cân khi sinh, sinh non, sảy thai tự nhiên, thai chậm phát triển trong tử cung và thai chết lưu cao hơn

Lưu ý ở trẻ em: Trẻ mắc bệnh celiac có nguy cơ cao hơn mắc đái tháo đường type 1, hội chứng Down, hội chứng Turner, hội chứng Williams, thiếu IgA và bệnh tuyến giáp tự miễn (5)[C]

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- Tiêu chảy và đau quặn bụng là triệu chứng tiêu hóa thường gặp nhất
- Các triệu chứng khác bao gồm: phân mỡ; đau hoặc chướng bụng; buồn nôn, nôn, đầy hơi; sụt cân, suy nhược, mệt mỏi; chuột rút; đau xương khớp; dị cảm ở tay chân; táo bón
- Các dấu hiệu lâm sàng bao gồm: dậy thì muộn, thiếu máu thiếu sắt, viêm loét áp-tơ miệng tái phát, tăng sản men răng, lo âu, trầm cảm, đau nửa đầu, chán ăn, són phân
- Ở trẻ em, kém hấp thu có thể biểu hiện bằng chậm phát triển, thấp còi hoặc mệt mỏi mạn tính (5)

KHÁM THỰC THỂ

Khám thực thể thường bình thường. Các dấu hiệu có thể gặp:

- Hạ huyết áp tư thế
- Phù ngoại biên
- Hầu họng: viêm loét áp-tơ, viêm lưỡi, viêm mép môi
- Da: viêm da dạng herpes (các sẩn và mụn nước đỏ đối xứng ở khuỷu tay, đầu gối, mông và lưng), dấu hiệu thiếu máu
- Bụng: chướng bụng

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Dị ứng gluten – phản ứng dị ứng type II với dấu hiệu sốc phản vệ
- Nhạy cảm gluten không phải celiac — triệu chứng tiêu hóa và/hoặc toàn thân cải thiện với GFD nhưng không có các dấu ấn sinh học đặc trưng của bệnh celiac
- Hội chứng ruột ngắn, tăng sinh vi khuẩn ruột non
- Không dung nạp lactose; khó tiêu
- Bệnh trào ngược dạ dày–thực quản (GERD)
- Suy tụy ngoại tiết
- Bệnh Crohn; bệnh Whipple
- Sprue nhiệt đới; giảm gammaglobulin máu

- U lympho ruột; viêm đại tràng vi thể
- Bệnh ruột tự miễn; bệnh ruột do HIV
- Viêm ruột cấp; viêm ruột do xạ trị
- Viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ái toan; nhiễm giardia
- Hội chứng ruột kích thích (IBS)

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & PHIÊN GIẢI

Sinh thiết mô là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán.

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh)

- Không nên chẩn đoán chỉ dựa vào huyết thanh học ở người lớn. Bệnh nhân có triệu chứng gợi ý cao bệnh celiac hoặc có huyết thanh học dương tính nên được nội soi sinh thiết ruột non trong khi vẫn đang ăn chế độ có gluten.
- Sinh thiết và khảo sát mô học hành tá tràng trong quá trình nội soi thường quy giúp tăng độ nhạy chẩn đoán bệnh celiac. Nên lấy mẫu ở cả hành tá tràng và tá tràng xa để tăng khả năng khẳng định mô học.
- Kháng thể IgA anti-tTG là xét nghiệm huyết thanh học ưu tiên ở bệnh nhân >2 tuổi (1)[C]
- Định lượng IgA huyết thanh toàn phần để sàng lọc thiếu IgA

CẢNH BÁO IgA tTG dương tính có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (độ nhạy 95–98%; độ đặc hiệu 95%) nếu bệnh nhân đang ăn chế độ ăn bình thường (có gluten) ít nhất 4 tuần.

- Bệnh nhân thiếu IgA có thể có kết quả IgA anti-tTG âm tính giả
- Thiếu IgA phổ biến gấp 10–15 lần ở bệnh nhân celiac
- Xét nghiệm kháng thể tTG là xét nghiệm ưu tiên (hơn xét nghiệm kháng thể peptide gliadin khử amide [DGP])

Xét nghiệm theo dõi & các lưu ý đặc biệt

- Nếu bệnh nhân thiếu IgA HOẶC IgA anti-tTG âm tính, làm tiếp xét nghiệm anti-DGP IgA và IgG
 - Độ nhạy 94%; độ đặc hiệu 99% (tương đương anti-tTG)
- Không sử dụng xét nghiệm kiểu gen HLA DQ để chẩn đoán ban đầu. Có thể cân nhắc khi kết quả huyết thanh học và mô học không nhất quán ở bệnh nhân không thể xét nghiệm trong khi ăn chế độ có gluten, và ở trẻ mắc hội chứng Down (1)[C]
- Cân nhắc đo mật độ xương tại thời điểm chẩn đoán và sau 1 năm (nếu ban đầu có thiếu xương/loãng xương) hoặc 2 năm (nếu ban đầu bình thường nhưng bệnh nhân vẫn còn triệu chứng hoặc không tuân thủ chế độ ăn)
- Chẩn đoán ở tuổi trẻ hơn, tổn thương mô học ban đầu ít nghiêm trọng hơn, và giới nam làm tăng khả năng phục hồi niêm mạc
- Các gia đình có nhiều hơn một thành viên mắc bệnh celiac có nguy cơ cao hơn. Nên sàng lọc người thân, kể cả thế hệ thứ hai (1)[C]

Lưu ý ở trẻ em:

- Xét nghiệm IgA và IgA anti-tTG ở trẻ có triệu chứng
- Theo dõi định kỳ IgA anti-tTG để đánh giá mức độ tuân thủ chế độ ăn
- Huyết thanh học âm tính không loại trừ được bệnh celiac
- Cần nhắc xét nghiệm HLA ở trẻ nguy cơ cao có huyết thanh học âm tính
- Chỉ nên xét nghiệm kháng thể kháng nội mạc cơ IgA ở bệnh nhân có bệnh lý làm tăng khả năng dương tính giả với tTG, như đái tháo đường type 1 hoặc bệnh gan tự miễn

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

- Nội soi với ít nhất 4 mẫu sinh thiết ở tá tràng xa và 2 mẫu ở hành tá tràng tại thời điểm đánh giá ban đầu giúp chẩn đoán chính xác 95% trẻ em (1)[C]
- Nội soi viên nang là một phương pháp thay thế đầy hứa hẹn với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 95%; đặc biệt hữu ích khi sàng lọc kháng thể và bệnh cảnh lâm sàng phù hợp với bệnh celiac dù sinh thiết tá tràng không cho kết quả chẩn đoán rõ ràng

Phiên giải kết quả xét nghiệm Sinh thiết ruột non

- Teo nhung mao, tăng sản và kéo dài các khe tuyến, thâm nhiễm tương bào, và tăng lympho bào trong biểu mô ở lớp đệm
- Teo nhung mao cũng có thể do bệnh Crohn, viêm ruột do xạ trị, nhiễm Giardia và các tình trạng không dung nạp thức ăn khác gây ra

ĐIỀU TRỊ

CÁC BIỆN PHÁP CHUNG

- Chế độ ăn không gluten (GFD) — tránh lúa mì, lúa mạch, lúa mạch đen
 - Bột gạo, bột ngô và bột hạt là những lựa chọn thay thế an toàn và ngon miệng (1)[C]
 - Các loại ngũ cốc: yến mạch không nhiễm chéo, gạo, ngô, sắn (tapioca), quinoa, dền (amaranth), lúa miến (sorghum)
- Nồng độ IgA antigliadin trở về bình thường khi kiêng gluten
- Cần kiêng gluten suốt đời; phản ứng miễn dịch với gluten sẽ tái diễn nếu ăn gluten trở lại

THUỐC

Điều trị bậc một Thường không cần dùng thuốc. GFD là điều trị chính.

Điều trị bậc hai

- Ổ bệnh khó điều trị, cần hội chẩn với chuyên khoa tiêu hóa để lựa chọn thuốc, liều dùng và thời gian điều trị bậc hai:
 - Corticosteroid (prednisone (1)[C] hoặc budesonide (1)[B])
 - Azathioprine (thận trọng khi sử dụng; có thể dẫn đến u lympho) (1)[C]
 - Cyclosporine
 - Infliximab
 - Cladribine
- Tùy mức độ nặng của bệnh, bệnh nhân có thể bị thiếu hụt dinh dưỡng cần được bổ sung phù hợp

CÁC VẤN ĐỀ CẦN CHUYỂN VIỆN

- Hỗ trợ dinh dưỡng bổ sung với chuyên gia dinh dưỡng
- Bệnh celiac khó điều trị
- Trẻ có xét nghiệm huyết thanh celiac dương tính

Y HỌC BỔ SUNG & THAY THẾ

- Nhiều liệu pháp thay thế đang được nghiên cứu phát triển. Điều trị trong tương lai có thể bao gồm tiền tiêu hóa gluten bằng peptidase, ngăn chặn khe nối chặt (tight junction), thuốc ức chế transglutaminase 2 hoặc HLA DQ2/DQ8, và gây dung nạp miễn dịch (4)
- Bệnh nhân celiac có nguy cơ nhiễm phế cầu khuẩn cao hơn. Nên cân nhắc tiêm vắc-xin phế cầu, đặc biệt với những người trong độ tuổi 15–64 chưa được tiêm chủng

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ TÁI KHÁM

- Tư vấn với chuyên gia dinh dưỡng
- Sàng lọc loãng xương và điều trị phù hợp
- Tái khám chuyên khoa tiêu hóa sau 3–6 tháng để làm xét nghiệm huyết thanh, và sau 12 tháng để sinh thiết lại nếu có chỉ định

Theo dõi bệnh nhân

- Nội soi lại nếu không đáp ứng lâm sàng với GFD hoặc tái phát triệu chứng (1)[C]
- Theo dõi kháng thể IgA anti-tTG hoặc kháng thể antigliadin khử amide như một chỉ số đánh giá đáp ứng/tuân thủ chế độ ăn (thay vì antigliadin IgA hoặc IgG)

CHẾ ĐỘ ĂN

- Loại bỏ gluten: lúa mì, lúa mạch đen, lúa mạch, và các sản phẩm có phụ gia chứa gluten (thực phẩm/thịt chế biến sẵn, thuốc, sản phẩm vệ sinh)

- Thay đổi chế độ ăn là một thách thức (đặc biệt là việc xác định các nguồn gluten "ẩn") và nên được phối hợp với chuyên gia dinh dưỡng có kinh nghiệm

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- Trao đổi cách nhận biết gluten trong các sản phẩm khác nhau; nhấn mạnh các biến chứng tiềm ẩn và hậu quả của việc không tuân thủ GFD
- Nhóm hỗ trợ và tự học
- Celiac Disease Foundation: <https://www.celiac.org/>; Hướng dẫn nhanh về chế độ ăn không gluten cho bệnh Celiac & Nhạy cảm Gluten không phải Celiac: <http://celiac.org/wp-content/uploads/2013/12/quick-start-guide.pdf>
- National Celiac Association: <https://nationalceliac.org/>; Beyond Celiac: <https://www.beyondceliac.org/>

TIỀN LƯỢNG

- Tiên lượng tốt nếu tuân thủ GFD
- Bệnh nhân thường cải thiện trong vòng 7 ngày sau khi thay đổi chế độ ăn
- Triệu chứng thường hết trong 4–6 tuần
- Chưa rõ liệu việc tuân thủ chế độ ăn nghiêm ngặt có làm giảm nguy cơ ung thư hay không

BIẾN CHỨNG

- Ác tính: bệnh nhân không điều trị và khó điều trị có nguy cơ ung thư cao hơn, nhưng điều trị thành công sẽ đưa nguy cơ về mức nền của dân số chung (1)[C]
- Bệnh khó điều trị (hiếm, ~1–2% tổng số bệnh nhân)
 - Có thể đáp ứng với prednisone
 - Có thể cần nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn
- Loãng xương
- Mất nước; rối loạn điện giải
- Thiếu vitamin

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, và cộng sự; cho American College of Gastroenterology. Hướng dẫn lâm sàng ACG: chẩn đoán và quản lý bệnh celiac. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):656–677.
2. Riddle MS, Murray JA, Porter CK. Tỷ lệ mắc mới và nguy cơ mắc bệnh celiac trong quần thể người trưởng thành khỏe mạnh tại Hoa Kỳ. Am J Gastroenterol. 2012;107(8):1248–1255.
3. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, và cộng sự. Tỷ lệ hiện mắc bệnh celiac tại Hoa Kỳ. Am J Gastroenterol. 2012;107(10):1538–1544.

- King JA, Jeong J, Underwood FE. Tỷ lệ mắc mới bệnh celiac đang gia tăng theo thời gian: một tổng quan hệ thống và phân tích gộp. *Am J Gastroenterology*. 2020;115(4):507–525. doi:10.14309/ajg.0000000000000523.
- Bingham SM, Bates MD. Bệnh celiac ở trẻ em: một tổng quan dành cho các bác sĩ không chuyên tiêu hóa. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020;50(5):100786.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, và cộng sự. Hướng dẫn của Hiệp hội Tiêu hóa, Gan mật và Dinh dưỡng Nhi khoa châu Âu về chẩn đoán bệnh celiac năm 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–156.
- Husby S, Murray JA, Katzka DA. Cập nhật thực hành lâm sàng AGA về chẩn đoán và theo dõi bệnh celiac—thay đổi trong việc sử dụng các chỉ số huyết thanh học và mô học: tổng quan chuyên gia. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885–889. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.010.
- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Bệnh celiac. *Lancet*. 2019;391(10115):70–81.
- Vaquero L, Rodriguez-Martin L, Leon F, và cộng sự. Các phương pháp điều trị mới cho bệnh celiac và biến chứng của chúng. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):191–204.

XEM THÊM

Các sơ đồ (Algorithms): Tiêu chảy mạn tính; Hội chứng kém hấp thu

MÃ BỆNH

ICD10 K90.0 Bệnh Celiac

ĐIỂM LƯU Ý LÂM SÀNG

- Sàng lọc bệnh celiac ở bệnh nhân có triệu chứng tiêu hóa không đặc hiệu, nghi ngờ IBS, viêm da dạng herpes, tăng men gan không rõ nguyên nhân, hoặc thiếu máu thiếu sắt không rõ nguyên nhân
- Xét nghiệm IgA toàn phần cùng với kháng thể IgA anti-tTG ở bệnh nhân >2 tuổi. Huyết thanh học dương tính không phải là kết quả khẳng định chắc chắn
- Xét nghiệm chẩn đoán phải được thực hiện trong khi bệnh nhân vẫn đang ăn chế độ có gluten
- Sinh thiết nội soi kèm khảo sát mô học niêm mạc ruột là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán
- Tiêu chuẩn điều trị là chế độ ăn không gluten. Triệu chứng bệnh nhân nên cải thiện trong vòng 7 ngày nếu tuân thủ hoàn toàn