



Interreg



EUROPEAN UNION

Danube Transnational Programme

CD SKILLS



Celiakija v žarišču

Projekt CD SKILLS (DTP 571) je sofinanciran iz programa Interreg Danube Transnational Programme.

Uredniki: Petra Rižnik, Jasmina Dolinšek, Jernej Dolinšek

Avtorji: Ida Čarnohorski, Jasmina Dolinšek, Jernej Dolinšek, Nataša Dragutinovič, Judit Gyimesi, Almuthe Christina Hauer, Martina Klemenak, Sibylle Koletzko, Ilma Rita Korponay-Szabo, Tomaž Krenčnik, Dušanka Mičetić-Turk, Zrinjka Mišak, Rouzha Pancheva, Vesna Pavkov, Manuel Prevedel, Tatiana Raba, Petra Rižnik, Alina Stanescu Popp, Peter Szitanyi, Katharina Julia Werkstetter

Prevod: Petra Rižnik, Jasmina Dolinšek, Jernej Dolinšek, Martina Klemenak, Tomaž Krenčnik, Katja Leskovar

Lektoriranje: Katarina Faganel

Izdajatelj: Univerzitetni klinični center Maribor, 2022

Oblikovanje: Studio 8 d.o.o.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.34-008.1(075)(0.034.2)

CELIAKIJA v žarišču [Elektronski vir] / [uredniki Petra Rižnik, Jasmina Dolinšek, Jernej Dolinšek ; avtorji Ida Čarnohorski ... [et al.] ; prevod Petra Rižnik ... et al.]. - E-knjiga. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2022

Način dostopa (URL): <http://www.interreg-danube.eu/approved-projects/cd-skills/outputs>
ISBN 978-961-7196-03-0
COBISS.SI-ID 144660483

Celiakija v žarišču



Kazalo

1	Uvod.....	5
2	Zgodovina celiakije.....	6
3	Epidemiologija.....	8
4	Etiologija.....	10
5	Klinična slika.....	14
6	Diagnosticiranje.....	19
7	Skupine s tveganjem.....	24
8	Zdravljenje.....	26
9	Sledenje.....	29
10	Zapleti.....	31
11	Kakovost življenja bolnikov s celiakijo.....	33
12	Klinični primeri.....	34
13	Rešitve kviza.....	35
14	Rešitve kliničnih primerov.....	36

1 Uvod

Celiakija?

Celiakija prizadene več kot 1 % prebivalstva, zato je zelo verjetno, da se bo vsak zdravstveni delavec pri svojem delu srečeval z bolniki s to boleznijo. Zelo pomembno je torej, da poznamo načela obvladovanja celiakije, vključno z njenimi patofiziologijo, epidemiologijo, klinično sliko, diagnostičnimi postopki ter možnostmi zdravljenja in dolgoročnega spremljanja.

Podatki, ki jih predstavljamo avtorji, skupaj z zgodbami bolnikov in študijskimi primeri posredujejo najnovejše znanje o celiakiji, ki je potrebno za čim boljše kakovost oskrbe bolnikov s celiakijo, ki v številnih primerih še vedno ni optimalna.

Iskreno upamo, da boste pri prebiranju študijskega gradiva uživali in da vam bo služilo kot koristen vir informacij pri vašem delu v prihodnosti.

Uredniški odbor

NIČI!
BATO!



2 Zgodovina celiakije

CILJI:

- Spoznati zgodovino razvoja celiakije.
- Spoznati trend razvoja diagnostičnih metod pri celiakiji.

Davna zgodovina

Dolgo, dolgo časa nazaj na planetu Zemlja ni bilo celiakije. To ni bila posledica slabe ozaveščenosti in pomanjkljivih diagnostičnih možnosti ali dejstva, da je imelo človeštvo drugačne gene. Tako je bilo zato, ker tedaj v prehrani ni bilo glutena.

Človek je bil lovec in nabiralec, ki se je prehranjeval s sadjem, oreščki in gomolji ter občasno z mesom ulovljenih živali. Takšen način prehranjevanja je trajal zelo dolgo, od začetka človeške vrste (pred približno 2,5 milijona let), in se do pred 10.000 leti ni spreminjal. Šele po končani zadnji ledeni dobi, ob nastopu velikih klimatskih sprememb, je lahko človek začel pridelovati hrano. Kmetijska revolucija v neolitikumu je tako za vedno spremenila način življenja ljudi. Na jugovzhodu Azije, med južno Turčijo in Irakom, so ljudje ob koncu ledene dobe začeli pridelovati divje žitarice. Prve vrste pšenice, ječmena in rži niso vsebovale veliko glutena. Pridelava žit se je nato s selitvijo poljedelskih ljudstev čez Sredozemlje in Panonsko nižino razširila v Evropo. S povečevanjem števila prebivalstva je naraščala tudi potreba po hrani in s tem po pridelavi hrane. Pojavile so se nove vrste žit, ki so omogočale večji pridelek ter so imele v zrnju večjo vsebnost glutena in drugih proteinov. Kruh je sčasoma postal osnovna vsakdanja hrana. V 16. stoletju se je pridelava testenin in drugih izdelkov iz moke iz južne Italije razširila po vsej Evropi. Vsebnost glutena v dnevni prehrani prebivalcev Evrope se je izrazito povečala šele v zadnjih treh stoletjih in ker pomemben delež prebivalstva ni nikoli razvil tolerance na nov protein, imenovan gluten, se je pojavila celiakija.

Zgodovina

Klinični simptomi malabsorpcije so bili opisani že stoletja pred našim štetjem v Indiji. V stari Grčiji je v 1. stoletju pr. n. št. zdravnik Areteus iz Kapadokije jasno opisal klinično sliko celiakije (klasično, gastrointestinalno obliko) in jo poimenoval koiliakos. Pridelavnik coeliacus je latinska različica grške besede koiliakos in pomeni trebušni. Nadaljnje opise bolezni zasledimo v 17. in 18. stoletju. Dr. Matthew Baillie je ne vedoč za Areteusa opisal kronično drisko pri odraslih z značilno velikim, meteorističnim

trebuhom in svetoval dieto (riž), a je njegova objava ostala neopažena. Angleški zdravnik Dr. Samuel Gee je leta 1888 kot vodilni pediater tistega časa v Londonu objavil opis klinične slike celiakije, njegova objava pa je postala temelj sodobnega opisa bolezni. Tako kot Baillie je tudi Gee menil, da »če bolnika lahko zdravimo, potem ga zdravimo z dieto«. Leta 1908 je ameriški pediater Herter objavil knjigo o celiakiji, zato so celiakijo pozneje pogosto imenovali Gee-Herterjeva bolezen. Njegov najpomembnejši prispevek je ugotovitev, da otroci s celiakijo bolje prenašajo maščobe kot ogljikove hidrate. Leta 1920 je Sidney Haas opisal zelo uspešno dieto z bananami pri zdravljenju otrok s celiakijo. Požel je neverjeten uspeh in več desetletij je bila »banana dieta« zelo popularna. Dieta je popolnoma izključevala kruh in žita in je bila pravzaprav »prva« oblika brezglutenske diete. Po 2. svetovni vojni je leta 1950 nizozemski pediater W. K. Dicke prišel do temeljnega odkritja, da je vzročni dejavnik celiakije protein gluten iz pšeničnega zrna, in v doktorski disertaciji dokazal, da se ob izključitvi pšenice, ovsu in rži iz prehrane dramatično izboljšajo klinični simptomi bolezni. Pozneje je dokazal, da je toksična komponenta v pšenični moki v alkoholu topen gliadin. Hkrati z Dickejevim odkritjem so tudi druge raziskave omogočile prepoznavanje patološkega substrata celiakije. V posmrtnih poročilih o bolnikih s tropsko sprue so opisali morfološke spremembe tankega črevesa in verjeli, da gre za artefakte, ki so rezultat posmrtno avtolize. Paulley je bil prvi raziskovalec, ki je z gotovostjo dokazal, da so za celiakijo značilne spremembe sluznice tankega črevesa, kar so pozneje potrdili z uvedbo peroralne biopsije tankega črevesa. Velika prelomnica na področju diagnosticiranja se je zgodila v poznih 50. letih prejšnjega stoletja, ko je Margot Shiner opisala novo napravo za jejunarno biopsijo, s katero je uspešno izvajala biopsijo distalnega dvanajstnika. To je skupaj z »izumom« enostavne kapsule, ki jo je razvil Crosby, omogočilo prepoznavanje značilnih sprememb sluznice proksimalnega gastrointestinalnega trakta, tj. atrofijo črevesne sluznice. V 60. letih so se tako pojavili trije zelo pomembni novi »podatki« o celiakiji: i) sprožilni dejavnik bolezni je gluten, ii) prisotne so specifične spremembe

sluznice tankega črevesa in iii) z instrumentom lahko opravimo biopsijo sluznice tankega črevesa.

Novejša zgodovina

Drugi sestanek Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (ESPGHAN) v Interlaknu leta 1969 je odprl novo poglavje zgodovine celiakije. Takrat so osnovali prva merila za postavitve diagnoze – dokaz nenormalne morfologije sluznice tankega črevesa, njena normalizacija po ukinitvi glutena iz prehrane in ponovno poslabšanje po obremenitvi z glutenom. Zaradi značilnih sprememb sluznice tankega črevesa, ki nastanejo kot posledica uživanja glutena, so celiakijo poimenovali glutenska enteropatija.

Prva diagnostična merila za celiakijo s strani združenja ESPGHAN leta 1970 (t. i. klasična merila) temeljijo na spremembah sluznice tankega črevesa, ki jih danes najpogosteje opredeljujemo po Marsh-Oberhuberjevi klasifikaciji (Poglavje 6). V 80. letih so se na omenjena merila pojavile prve kritične pripombe, zato so leta 1989 na 22. sestanku združenja ESPGHAN v Budimpešti sprejeli modificirana merila z osnovno spremembo – opustitvijo obvezne obremenitve z glutenom oziroma diagnostičnega postopka s tremi biopsijami. Poudarjali so pomen seroloških testov.

Po letu 1990 so celiakijo vse pogosteje opisovali kot avtoimunsko bolezen, povezano s specifičnim HLA-haplotypom DQ2 oz. DQ8. Manjkajoči avtoantigen – tkivni transglutaminazo so odkrili leta 1997 v Nemčiji in soglasno sprejeli, da je celiakija avtoimunsko stanje, ki ga sproži gluten, znan pa je tudi avtoantigen tkivna transglutaminaza (Poglavje 4). Hkrati s spremembami v razumevanju patogeneze celiakije se je spreminjalo tudi poznavanje klinične slike bolezni. Mnenje, da je celiakija bolezen bele rase, ki se pojavlja v otroštvu in večinoma pri značilnem fenotipu (tj. pri otrocih z modrimi očmi in s svetlimi lasmi), se je v 80. letih spremenilo. Celiakijo se je vse pogosteje povezovali z drugimi boleznimi (Poglavje 7). Prav tako je postalo jasno, da se pri celiakiji spreminja tudi njena pojavna oblika z vse manjšim številom prebavnih simptomov in znakov ter vse večjim števi-

lom različnih zunajčrevesnih zapletov (Poglavje 5). Omenjena dejstva so verjetno prispevala k poglobljenemu raziskovanju celiakije s pomembno spremenjeno epidemiološko sliko bolezni (Poglavje 3).

Napredek in novosti na področju diagnosticiranja celiakije

Najhitreje so se v praksi uveljavila anti-gliadinska protitelesa (AGA). Sledila je uporaba antiendomizijskih protiteles (EMA), ki so jih pri bolnikih s celiakijo prvič opisali leta 1984 in jih hitro uvedli v klinično uporabo. Protitelesa EMA so bila v strokovni javnosti dolgo zlati serološki standard diagnosticiranja celiakije, na prelomu tisočletja pa so začeli uporabljati protitelesa proti tkivni transglutaminazi (TGA). V diagnostične namene služijo tudi protitelesa proti deamidiranemu gliadinu (DGP Ab), ki pri diagnosticiranju celiakije nimajo nikakršne prednosti pred protitelesi TGA in EMA. Leta 2005 so prvič objavili podatke o hitrem testu, ki omogoča dokazovanje protiteles proti tkivni transglutaminazi. S to metodo izkoriščamo tkivno transglutaminazo v eritrocitih za odkrivanje TGA v kapilarnem vzorcu krvi. Hitri test lahko opravimo ob bolnikovi postelji, rezultate pa odčitamo že v 5-10 minutah (Poglavje 6).

Pri razumevanju in diagnosticiranju celiakije je pomembno vlogo igral tudi razvoj genetike. Da je bolezen genetsko pogojena, so pokazali v raziskavah družin in raziskavah dvojčkov. Najbolj raziskana je povezava z aleli HLA (angl. human leukocyte antigen), kodiranimi na šestem kromosomu (6p21.3). Predvsem odkritje protiteles proti TGA, ki so avtoprotitelesa pri celiakiji, in odkritje za celiakijo značilnega genetskega zapisa, sta omogočila vpogled v osnovne patogenetske mehanizme, ki vodijo v razvoj bolezni. Danes vemo, da celiakija ni le bolezen otrok in da ne poteka samo s prebavnimi težavami. Podatki kažejo, da je pogostost celiakije pri starostnikih celo višja kot pri otrocih.

Zaradi aktivnega pristopa k iskanju bolnikov je pogostost celiakije v Evropi in Združenih državah Amerike ob koncu prejšnjega stoletja nenehno naraščala. Danes je celiakija ena najbolj razširjenih kroničnih bolezni nasploh (Poglavje 3).

Sedanjest

Diagnostična merila združenja ESPGHAN, objavljena leta 2012, so prinesla novosti v pristopu k bolniku s celiakijo. Pri postavljanju ustrezne diagnoze je vodilno vlogo prevzelo določanje specifičnih protiteles, prvič pa se je poja-

vila tudi možnost postavitve diagnoze brez biopsije sluznice, če so izpolnjeni določeni pogoji. Najnovejše smernice za diagnosticiranje celiakije iz leta 2020 so pristop brez biopsije še utrdile in v diagnostičnem postopku opustile tudi potrebo po genetskem testiranju (Poglavje 6).

Ne glede na to, da razvoj medicine narekuje spreminjanje diagnostičnih meril na podlagi dokazov, in ne glede na to, da pri celiakiji ne govorimo več o glutenski enteropatiji, temveč o sistemski imunski bolezni, ki jo povzroča gluten, v celotni zgodbi nekaj vendarle ostaja nespremenjeno. Ob neslutnem razvoju, ki smo mu bili priča na področju diagnosticiranja in razumevanja celiakije, je pravzaprav nenavadno, da na področju zdravljenja celiakije ni pravzaprav nič novega že več kot 70 let. Stroga vseživljenska brezglutenska dieta je še vedno edini sprejemljiv način zdravljenja celiakije. Morda je prav tu več prostora za prihodnje raziskave in nedvomen napredek, ki se že nakazuje (Poglavje 8).

KVIZ

1. Zakaj v davni preteklosti ni bilo celiakije?
2. Katero odkritje je bilo prva velika prelomnica v diagnosticiranju celiakije?

LITERATURA

1. Colledge S, Conolly J, Shennan S. Archeobotanical evidence for the spread of farming in the eastern Mediterranean. *Curr Antropo.*2004;45:S35-9.
2. Greco L. Evolution of coeliac disease. In: *Changing features of coeliac disease.*1998;80-2.
3. Baker SJ, Mathan VI. Syndrome of tropical sprue in South India. *Am J Clin Nutr.*1968;21:984-93.
4. Dowd B, Walker-Smith J, Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J.*1974;2(5909): 45-7.
5. Baillie M. Observations on a particular species of purging. *Med Trans R Coll Phys.*1815;5:166.
6. Gee SJ. On the coeliac affection. *St. Bartholomews Hosp Rep.*1888;24:17-20.
7. Herter CA. On infantilism from chronic intestinal infection. New York: McMillan; 1908.
8. Haas SV. The value of the banana in the treatment of coeliac disease. *Am J Dis Child.*1924;28:421-37.
9. Dicke WK. Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie. MD Thesis. Utrecht; 1950.
10. Paulley JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. Jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J.*1954;4:1318-21.
11. Shiner M. Duodenal biopsy. *Lancet.*1956;1:17-9.
12. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand.*1970; 59:461-3.
13. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.*1992;102:330-54.
14. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.*1990;65:909-11.
15. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med.*1997; 3:797-801.
16. Savilahti E, Viander M, Perkkio M, Vaino E, Kalimi K, Reunala T. IgA antigliadin antibodies. A marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet.*1983;1:320-2.
17. Chan KN, Phillips AD, Mirakion R, Walker Smith JA. Endomysial antibody screening in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*1994;18:316-20.
18. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.*2003;64:469-77.
19. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krelälä I, Patrikainen H, Valve R, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol.*2009;9:49.
20. Korponay-Szabo IR, Raivio T, Laurila K, Opre J, Kiraly R, Kovacs JB, et al. Coeliac disease case finding and the diet monitoring by point-of-care testing. *Aliment Pharmacol Ther.*2005;22:729-37.
21. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2012;54:136-60.
22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-156.

3 Epidemiologija

CILJI:

- Opredeliti pojavnost (incidenca) in razširjenost (prevalenca) celiakije.
- Spoznati trend diagnosticirane celiakije v Evropi.
- Opredeliti razširjenost nediagnosticirane celiakije.

PONOVIMO:

Pojavnost ali **incidenca** je število na novo odkritih primerov na enoto populacije v določenem obdobju.

Razširjenost ali **prevalenca** je skupno število primerov bolezni v populaciji, deljeno s celotno populacijo.

Celiakija je z razširjenostjo 1 % v splošni populaciji ena najpogostejših imunsko pogojenih bolezni prebavil. V številnih raziskavah in sistematičnih pregledih o pojavnosti in razširjenosti celiakije ugotavljajo velike razlike, ne le med različnimi regijami, temveč tudi znotraj posamezne države. Te so delno posledica različnih raziskovalnih metodologij, odražajo pa tudi razlike v ozaveščenosti o celiakiji, virih zdravstvenega varstva in diagnostičnih protokolih, ki se uporabljajo za odkrivanje celiakije.

Pojavnost in trend diagnosticirane celiakije

Najvišjo pojavnost diagnosticirane celiakije pri otrocih so v Evropi zabeležili na Norveškem, Švedskem, Finskem in v Španiji, kjer znaša več kot 50 na 100.000 človek let pri otrocih, najnižjo pa v Estoniji (3,1 na 100.000 človek let) in v Švici (5 na 100.000 človek let). Izsledki metaanaliz so pokazali, da je bila skupna pojavnost celiakije pri otrocih (po letu 2000) 21,3 na 100.000 človek let v primerjavi z 12,9 na 100.000 človek let pri odraslih, skupno razmerje med pojavnostjo pri otrocih in pojavnostjo pri odraslih pa 1,7.

V različnih raziskavah po vsej Evropi ugotavljajo, da se je povprečna starost ob postavitvi diagnoze pri otrocih močno zvišala. Pred letom 1990 je znašala 1,9 leta, v devetdesetih letih prejšnjega stoletja že 3,1 leta in od leta 2000 naprej kar 7,6 leta ($p < 0,001$). Povečanje pojavnosti je bilo bistveno bolj izrazito pri starejših otrocih kot pri dojenčkih in pri otrocih, mlajših od 5 let. Vse to je vsaj delno povezano z večjo ozaveščenostjo, boljšim prepoznavanjem bolezni in aktivnimi strategijami iskanja primerov, torej diagnosticiranjem blažjih, nekla-sičnih in zunajčrevesnih oblik celiakije

ter asimptomatskih primerov. Z uvedbo neinvazivnih in natančnih seroloških preiskav, predvsem antiendomizijskih protiteles po letu 1990 in protiteles proti tkivni transglutaminazi, je bil po letu 2000 olajšan tudi celoten proces diagnosticiranja suma na celiakijo. Postopno je prišlo do povečanja prijavljene pojavnosti diagnosticirane celiakije (povprečno letno povečanje: Škotska 27,7 %, Norveška 23,3 %, Švedska 17,9 %, Španija 13,3 %) z dvema izjemama (Wales in Anglija). Na Švedskem so opažali izrazito povečanje pojavnosti celiakije pri otrocih (t. i. švedska epidemija) do sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko se je pojavnost povečala na skoraj 100 na 100.000 človek let pri otrocih, mlajših od 5 let, in na skoraj 200 na 100.000 človek let pri dojenčkih. To povečanje je bilo povezano z uvedbo velikih količin glutena v prehrano dojenčkov kmalu po prenehanju dojenja pa tudi z napredkom pri odkrivanju novih primerov bolezni. Po tej »epidemiji« se je na Švedskem v obdobju 2003–2009 pojavnost celiakije pri otrocih stabilizirala. Tudi nekatere druge regije poročajo o stabilizaciji ali celo zmanjšanju nje-ne pojavnosti. Na Finskem se je od leta 2005 do leta 2014 pojavnost celiakije pri odraslih zmanjševala za 3,4 % na leto, pri otrocih pa se je v letih 2008–2013 ustalila. Ker so omenjene regije območja z najvišjo pojavnostjo celiakije, je možno, da je celiakija v teh državah dosegla vrhunec pojavnosti, pri čemer moramo opozoriti, da zaradi pomanjkanja nacionalnih registrov podatki o pojavnosti celiakije pri otrocih na nacionalni ravni za večino držav niso na voljo (v Evropi podatke na nacionalni ravni zagotavlja manj kot četrtina držav).

Razširjenost nediagnosticirane celiakije iz presejalnih raziskav

Medtem ko je v preteklosti celiakija veljala za redko bolezen, so v novejših raziskavah pokazali, da je ena najpogostejših vseživljenjskih bolezni. Glede na izsledke presejalnih preiskav po vsem svetu je razširjenost celiakije veliko višja od prijavljene pojavnosti diagnosticiranih bolnikov, kar pomeni, da kljub večji ozaveščenosti velik delež posameznikov s celiakijo še vedno ostaja nediagnosticiran. Glede na izsledke presejalnih presejalnih raziskav

do 80–90 % primerov celiakije ni prepoznanih. Razlogov je več – nekateri bolniki imajo neznatne simptome ali so celo brez simptomov, nekateri pa imajo dolgotrajne simptome, ki jih pripisujejo drugim boleznim (npr. sindromu razdražljivega črevesa), ne da bi bili testirani na celiakijo. Razširjenost nediagnosticirane celiakije, ugotovljena v pediatričnih presejalnih raziskavah v Evropi, se giblje od 0,10 % na Severnem Irskem do 3,03 % v Španiji.

Izsledki metaanalize so pokazali, da je bila razširjenost celiakije pri otrocih bistveno višja v severni Evropi (1,82 %; 95 % IZ 1,70–1,95) kot v drugih evropskih regijah, na vzhodu (0,98 %; 95 % IZ 0,69–1,35), jugu (0,69 %; 95 % IZ 0,62–0,77) in zahodu (0,60 %; 95 % IZ 0,43–0,81). Po posameznih državah od leta 2000 je bila razširjenost na Švedskem (1,93 %; 95 % IZ 1,80–2,07) znatno višja kot v vseh drugih državah, sledijo Španija (1,15 %; 95 % IZ 0,95–1,38), Italija (0,84 %; 95 % IZ 0,72–0,97) in Turčija (0,49 %; 95 % IZ 0,40–0,59). Visoke stopnje morda odražajo večjo ozaveščenost in bolj razvite strategije odkrivanja primerov, a tudi resnično visoko stopnjo celiakije. V drugih nedavnih metaanalizah so razširjenost celiakije ocenili na 0,7 % v Združenih državah Amerike, 0,6 % v Aziji, 0,5 % v Afriki in 0,4 % v Južni Ameriki. Poročali so, da je pojavnost celiakije večja pri ženskah kot pri moških (17,0 oz. 7,8 na 100.000 človek let v združeni analizi), medtem ko so v metaanalizi presejalnih raziskav med udeleženkami odkrili le rahlo povečanje seropozitivnosti. Poročali so tudi o nekaterih rasnih in etničnih razlikah v razširjenosti celiakije, neodvisno od razlik v stopnjah testiranja. V Združenih državah Amerike je bila celiakija manj pogosta pri nehispanških temnopoltih prebivalcih (seroprevalenca 0,2 %) in latinskoameriških prebivalcih (0,3 %) v primerjavi z belci (1,0 %). Prav tako se razširjenost celiakije med državami zelo razlikuje kljub geografski bližini in celo znotraj iste države. S presejanjem so namreč ugotovili, da ima celiakijo 1,4 % posameznikov na Finskem in samo 0,6 % posameznikov v sosednji ruski Kareliji, čeprav bistvenih razlik v kompatibilnih haplotipih HLA ni. Razlike so ugotovili celo znotraj istih držav, na primer v Indiji, čeprav se razširjenost glede na ob-

močja (mestna in podeželska) ali glede na socialno-ekonomski status ni različovala. Razlogi regionalnih in etničnih razlike niso znani, a domnevajo, da gre za vpliv več kot enega dejavnika. Pri primerjavi različnih presejalnih raziskav moramo upoštevati tudi dejstvo, da se raziskave razlikujejo po metodologiji, vključno z raziskovalnim obdobjem, po starostnih skupinah proučevanih oseb, po uporabljenih diagnostičnih testih

ter njihovih občutljivosti in specifičnosti ter po načinu postavitve diagnoze in

deležu sumljivih primerov, potrjenih z biopsijo.

ZAPOMNITE SI

- Celiakija je ena najpogostejših imunsko pogojenih boleznih prebavil.
- Pojavnost in razširjenost celiakije se pri otrocih v Evropi povečujeta.
- Razširjenost prej nediagnosticirane celiakije iz presejalnih raziskav se giblje med 0,10 % in 3,03 % (mediana 0,70 %).

KVIZ

1. Kolikšna je razširjenost celiakije v splošni populaciji v Evropi?
2. Kateri so možni vzroki razlik v razširjenosti celiakije v različnih regijah?

LITERATURA

1. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Aghdaei HA, Rostami-Nejad M, Busani L, et al. Prevalence of gluten-related disorders in Asia-Pacific region: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2019;28(1): 95–105.
2. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3): 425–40.
3. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(10): 1954–68 e13.
4. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):507–525.
5. Kivela L, Kaukinen K, Lahdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr* 2015;167(5):1109–15 e1.
6. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer KP, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(33-34):553–60.
7. Lebwahl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63–75.
8. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci*.2012;19(1):88.
9. Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, Benninga MA, Borrelli O, Broekaert I, et al. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe. *Aliment Pharmacol Ther*.2021;54(2):109–128.
10. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6):823–36 e2.
11. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(6):1095–101.
12. Tapsas D, Hollen E, Stenhammar L, Falth-Magnusson K. Unusually High Incidence of Paediatric Coeliac Disease in Sweden during the Period 1973 - 2013. *PLoS One* 2015; 10(12):e0144346.
13. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010;62(10):641–51.

4 Etiologija

CILJI:

- Razumeti patogenezo celiakije.
- Spoznati gluten in njegovo vlogo pri razvoju celiakije.
- Razumeti vlogo genetike pri razvoju celiakije.
- Spoznati možne dejavnike okolja, ki so vpleteni v razvoj celiakije.

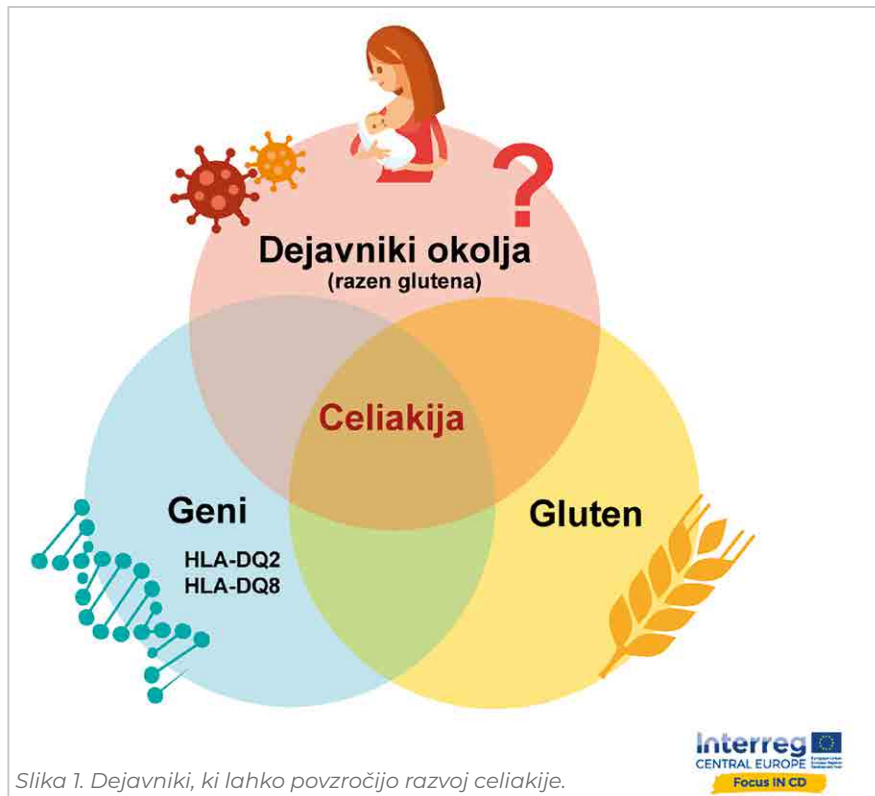
Celiakija je vseživljenjska sistemska imunsko pogojena bolezen, ki jo izzovejo gluten in sorodni prolamini pri genetsko dovzetnih posameznikih, na razvoj bolezni pa vplivajo tudi različni dejavniki okolja.

Patogeneza celiakije

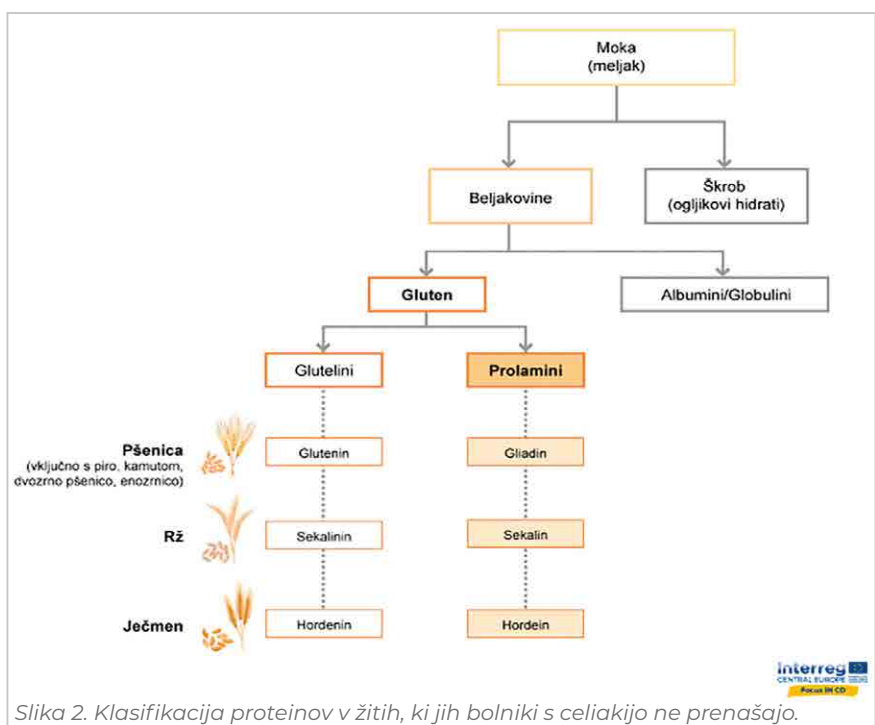
V patogenezo celiakije sta vpletena tako prirojeni kot pridobljeni imunski sistem. Po zaužitju glutena namreč peptidi v tankem črevesu pripotujejo do lamine proprije, kjer so deamidirani, prepoznani s strani antigen predstavitevnic celic preko njihovih molekul HLA (humani levkocitni antigen) razreda II, s čimer sprožijo nenormalno T-celično imunsko reakcijo CD4+. Nastanek kompleksa peptid-molekula HLA na površini antigen predstavitevnic celic je odgovoren za transkripcijo, konfiguracijo in signalizacijo dogodkov, ki so vključeni v proces razvoja bolezni, in so pomemben korak v patogenezi celiakije.

Gluten

Najpomembnejši dejavnik za razvoj celiakije je gluten, ki predstavlja 85–90 % proteinov v pšeničnem zrnu. Gluten (lat. lepilo) je skupno ime za mešanico beljakovin, ki jih glede na topnost delimo v dve skupini. V prvi so v alkoholu topni prolamini (pšenica – gliadini), v drugi pa v kislinah topni glutelini (pšenica – glutenini). Pojem gluten torej označuje široko skupino prolaminov, ki jih najdemo v pšenici. Druge prolamine, ki kažejo podobne imunogene peptide, najdemo tudi v rži (sekalini), ječmenu (hordeini) in drugih sorodnih žitih. Zdi se, da so se glavni prolamini bolj oddaljeno sorodne koroze (zeini) razvili neodvisno in zato za bolnike s celiakijo niso škodljivi. Enako velja za riž (orizini). Tudi oves (avenini) v svoji čisti obliki ni škodljiv, a je pogosto kontaminiran s pšenico ali z drugimi žiti. V raziskavah in vitro so dokazali, da je imunogenost ovsu odvisna od kultivarja, zato je njegova uporaba pri bolnikih s celiakijo vprašljiva. Izsledki raziskav so pokazali, da različni glutenski peptidi delujejo neposredno toksično na sluznico tankega črevesa ali sprožijo imunski odgovor. Največjo toksičnost zaenkrat pripisujejo α-gliadinu, ki ima največ imunogenih peptidov. Gluten zaradi njegovih lastnosti, ki dajejo končnemu izdelku viskoznost, elastičnost in boljšo



Slika 1. Dejavniki, ki lahko povzročijo razvoj celiakije.



Slika 2. Klasifikacija proteinov v žitih, ki jih bolniki s celiakijo ne prenašajo.

strukturo, pogosto uporabljajo v prehranski in kozmetični industriji, zlasti pri peki kruha, saj daje kruhu večji volumen in tipično strukturo.

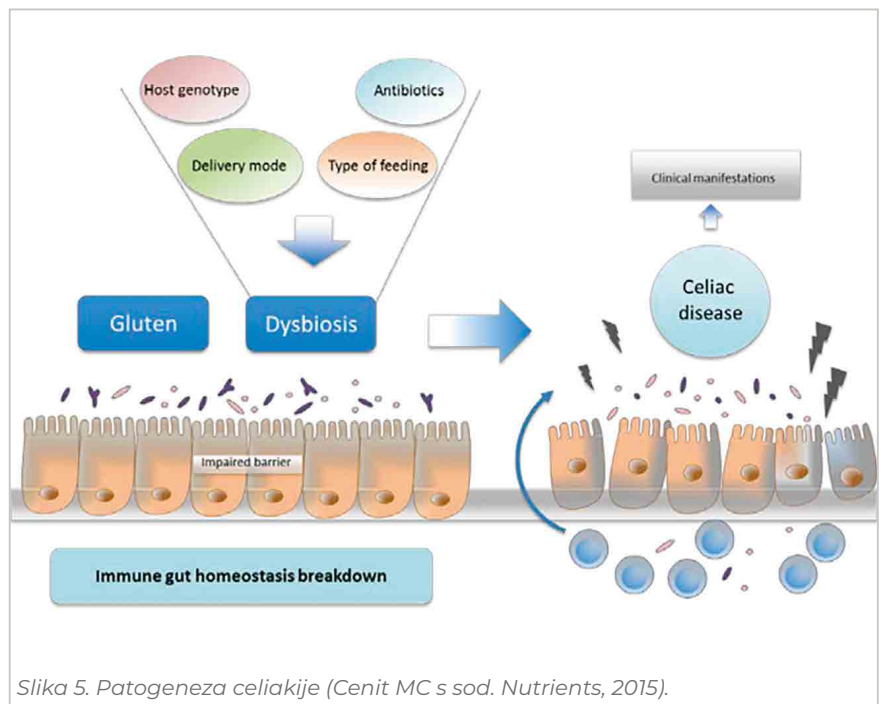
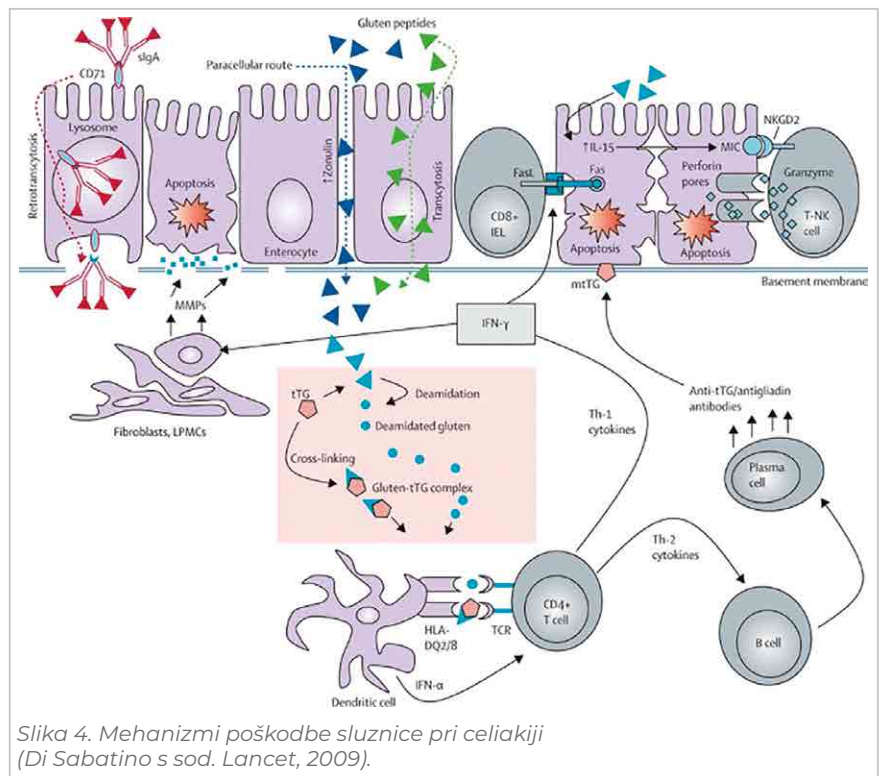
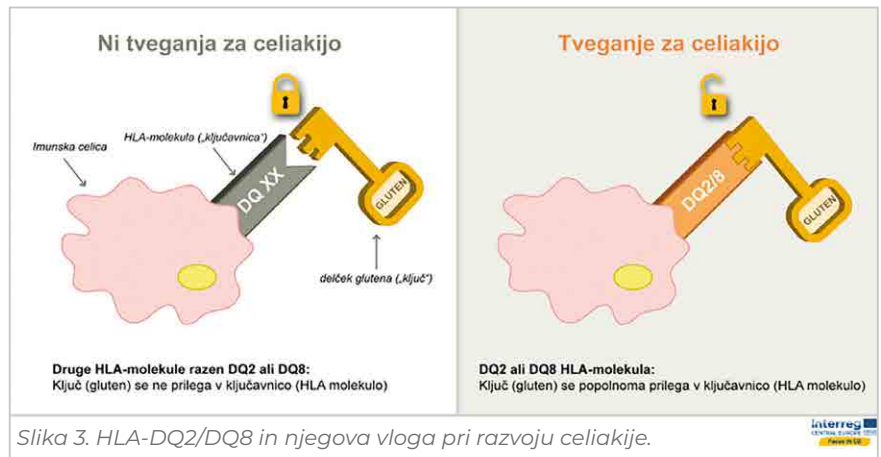
Genetski dejavniki

Celiakija je multifaktorska bolezen z močno genetsko komponento. Najbolj znana je povezava celiakije z aleli haplotipov HLA-DQ2 in HLA-DQ8, ki sta molekuli poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa, sestavljeni iz verig α in β , ki jih kodirajo specifične variante genov HLA-DQA1 in HLA-DQB1. Haplotip HLA-DQ2 kodirata alela DQA1*0501 in DQB1*0201 ter je izražen pri približno 90 % bolnikov s celiakijo, haplotip HLA-DQ8, ki ga kodirata alela DQA1*0301 in DQB1*0302, pa se izraža pri nadaljnjih 5 % bolnikov. Skoraj vseh ostalih 5 % bolnikov ima vsaj enega od dveh alelov, ki kodirata DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201).

Frekvenca genotipov, ki so povezani s celiakijo, je v splošni populaciji 30–40 %, a za celiakijo zbolijo le približno 1–3 % nosilcev. Negativen rezultat testiranja za DQ2/DQ8 z veliko verjetnostjo izključuje celiakijo, medtem ko ima pozitiven rezultat manjšo diagnostično vrednost. V zadnjem desetletju so v asociacijskih raziskavah celotnega genoma sicer odkrili, da je lokus HLA eden glavnih genetskih dejavnikov, a so s povečanim tveganjem za razvoj bolezni povezani tudi številni ne-HLA geni – zaenkrat so jih odkrili vsaj 39.

Imunološki dejavniki

Primarni mehanizem nastanka celiakije je neprimeren imunski odziv na peptide, ki sestavljajo gluten, predvsem prolamine (pšenica – gliadin, rž – sekalini, ječmen – hordein). Ker ti proteini vsebujejo velike količine prolina in glutamina, je njihova razgradnja v prebavilih otežena, zato v nerazgrajeni obliki iz svetline črevesa prehajajo po transcelularni ali paracelularni poti. Pri prehodu glutenskih peptidov preko lamine proprije pride pri nekaterih posameznikih z encimom tkivno transglutaminazo do deamidacije gliadina, kar poveča njegovo imunogenost in olajša vezavo na molekule HLA-DQ2 in HLA-DQ8 na antigen predstavitevni celicah. Gliadinski peptidi so nato z njihovo pomočjo predstavljeni celicam T CD4+, ki tvorijo velike količine pro-vnetnih citokinov, vključno z interferonom gama, in inducirajo celice Th1 ter povečajo nastanek dejavnika tumorske nekroze alfa, ki igra pomembno vlogo pri poškodbi črevesne sluznice. V manjši meri citokini inducirajo tudi celice Th2, ki povzročijo klonsko ekspanzijo limfocitov B in njihovo diferenciacijo v plazmatke, ki izločajo anti-gliadinska protitelesa, antiendomizijska protitelesa in protitelesa proti tkivni transglutaminazi. Nekateri gliadinski peptidi, ki jih limfociti T ne prepoznajo, aktivirajo tako antigen predstavitvene celice kot tudi črevesne epitelne celice, zlasti limfocite T CD8+. Slednje stimulira tudi in-



terlevkin 15, ki vodi v povečanje števila receptorjev za naravne celice ubijalke, s čimer spodbuja celično smrt in poveča prepustnost črevesne stene. Posledice vnetnega odgovora so razgradnja matriksa, remodelacija sluznice, atrofija črevesnih resic, hiperplazija celic kript

in večje število intraepitelnih limfocitov.

Dejavniki okolja

Čeprav so opisana HLA genotipa in uživanje glutena v splošni populaciji pogosti, za celiakijo zbolijo le manjši delež ljudi. To nakazuje, da imajo pri nastan-

ku boleznici vlogo tudi nekateri dejavniki okolja. Preučevali so vpliv načina poroda, načina hranjenja po porodu, uporabe antibiotikov, okužb in črevesne mikrobiote.

Dejavnik okolja	Povezava s celiakijo
način poroda	Ni povezave.
način hranjenja, količina glutena in čas vključevanja glutena v prehrano	Niti čas uvajanja glutena niti trajanje dojenja ne vplivata na skupno tveganje za razvoj celiakije. Priporočilo: Uvedba glutena v prehrano dojenčka kadar koli od 4. do 12. meseca starosti. Pri otrocih s povečanim tveganjem za razvoj celiakije je zgodnja uvedba glutena povezana z zgodnejšim pojavom bolezni, a je kumulativna pojavnost kasneje v otroštvu podobna v obeh skupinah. Priporočilo: V prvih tednih po uvedbi glutena in v zgodnjem otroštvu se moramo izogibati uživanju večjih količin glutena.
uporaba antibiotikov in drugih zdravil	Uporaba antibiotikov v nosečnosti ni povezana z razvojem celiakije pri otrocih. Uporaba zaviralcev protonske črpalke je povezana z večjim tveganjem celiakije, verjetno zaradi sprememb v črevesni mikrobioti.
zgodnje okužbe	Kot dejavnike tveganja omenjajo gastrointestinalne okužbe, rotavirozo pri otrocih, okužbe z bakterijo <i>Campylobacter</i> pri odraslih in okužbe z reovirusi, medtem ko cepljenje proti rotavirusu nakazuje zaščitni učinek. Povečano skupno število okužb (> 10 oz. < 4 v prvih 18 mesecih življenja) nakazuje povečano tveganje celiakije. Kolonizacija z bakterijo <i>Helicobacter pylori</i> morda zniža tveganje celiakije. Večje število okužb dihal v prvih 18 mesecih pomeni večje tveganje celiakije kasneje v otroštvu.
črevesna mikrobiota	Bolniki s celiakijo imajo spremenjeno črevesno mikrobioto, ki se ne normalizira v celoti niti po brezglutenski dieti. Koncentracija bakterije <i>Bifidobacterium bifidum</i> pri nezdravljenih bolnikih s celiakijo je pomembno višja kot pri zdravih posameznikih. Pri otrocih s celiakijo so ob postavitvi diagnoze odkrili višjo pojavnost duodenalnih, po Gramu negativnih in potencialno provnetnih bakterij kot pri otrocih v kontrolni skupini.

KVIZ

1. Kaj od naštetega najbolje opiše celiakijo?

- Celiakija je avtoimunska bolezen, ki prizadene samo tanko črevo.
- Celiakija je sistemska imunsko pogojena bolezen, ki prizadene genetsko nagnjene osebe.
- Celiakija je alergijska bolezen, ki prizadene predvsem ljudi iz družin z atopijo.
- Celiakija je intoleranca na hrano, omejena na pšenico in na izdelke, ki vsebujejo pšenico, ter prizadene tanko črevo.
- Celiakija je encimska motnja, ki vpliva na razgradnjo pšenice in drugih živil, ki vsebujejo gluten.

2. Kateri haplotipi HLA so povezani s celiakijo?

3. Kolikšna je pogostost genotipov, povezanih s celiakijo, v splošni populaciji?

4. Katere trditve so pravilne?

- Gluten je protein in predstavlja manjši del proteinov pšeničnega zrna.
- Avenini so škodljivi za bolnike s celiakijo.
- Protitelesa proti tkivni transglutaminazi se izločajo zaradi stimulacije celic Th2 s citokini.
- Črevesna mikrobiota ima morda vlogo pri nastanku celiakije.
- Pri otrocih z večjim tveganjem za razvoj celiakije je zgodnja vključitev glutena v prehrano povezana z zgodnejšim pojavom celiakije.

LITERATURA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(1): p. 141–56.
2. Serena G, Lima R, Fasano A. Genetic and Environmental Contributors for Celiac Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(9): p. 1–10.
3. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2019; 57(2): p. 226–43.
4. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(1): p. 78–81.
5. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018; 391(10115): p. 70–81.
6. Silano M, Vincentin O, De Vincenzi M. Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. *Curr Med Chem.* 2009; 16(12): p. 1489–98.
7. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet.* 2009 Apr 25;373(9673):1480–93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60254-3.
8. Spector Cohen I, Day AS, Shaoul R. Gluten in Celiac disease - More or Less. *Rambam Maimonides Med J.* 2019; 10(1): p. e0007.
9. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8(2): p. 27–38.
10. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia G, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): p. 1–18.
11. Liu E, Lee H, Aronsson C, Hagopian W, Koletzko S, Rewers M, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med.* 2014; 371(1): p. 42–9.
12. Koletzko S, Lee HS, Beyerlein A, Aronsson CA, Hummel M, Liu E, et al. Cesarean Section on the Risk of Celiac Disease in the Offspring: The Teddy Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3): p. 417–24.
13. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics.* 2015; 135(2): p. 239–45.
14. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014; 371(14): p. 1304–15.
15. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014; 371(14): p. 1295–303.
16. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellof M, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3): p. 507–13.
17. Vaarala O, Jokinen J, Lahdenkari M, Leino T. Rotavirus Vaccination and the Risk of Celiac Disease or Type 1 Diabetes in Finnish Children at Early Life. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(7): p. 674–5.
18. Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, et al. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(5): p. 694–702.
19. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Prospective Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(10): p. 1475–84.
20. Mårild K, Ye W, Lebowhl B, Green PHR, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic Exposure and the Development of Coeliac Disease: A Nationwide Case-Control Study. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: p. 109.
21. Mårild K, Ludvigsson J, Sanz J, F LJ. Antibiotic Exposure in Pregnancy and Risk of Coeliac Disease in Offspring: A Cohort Study. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: p. 75.
22. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Maternal Infections, Antibiotics, and Paracetamol in Pregnancy and Offspring Celiac Disease: A Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(5): p. 730–36.
23. Lebowhl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PHR, F LJ. Use of Proton Pump Inhibitors and Subsequent Risk of Celiac Disease. *Dig Liver Dis.* 2014; 46(1): p. 36–40.
24. Freedberg DE, Lebowhl B, Abrams JA. The Impact of Proton Pump Inhibitors on the Human Gastrointestinal Microbiome. *Clin Lab Med.* 2014; 34(4): p. 771–85.
25. Brown JJ, Short SP, Stencel-Baerenwald J, Urbanek K, Pruijssers AJ, McAllister N, et al. Reovirus-Induced Apoptosis in the Intestine Limits Establishment of Enteric Infection. *J Virol.* 2018; 92(10): p. e02062–17.
26. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(9): p. 497–506.
27. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015; 7(8): p. 6900–23.
28. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie.* 2012; 94(8): p. 1724–9.
29. Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol.* 2007; 56(12): p. 1669–74.
30. Wessels M, Auricchio R, Dolinsek J, Donat E, Gillett P, Mårild K, Meijer C, Popp A, Mearin ML. Review on pediatric coeliac disease from a clinical perspective. *Eur J Pediatr.* 2022 May;181(5):1785–1795.

5 Klinična slika

CILJI:

- Razumeti raznolikost klinične slike celiakije.
- Prepoznati simptome in znake, ki bi bili lahko povezani s celiakijo.
- Razlikovati med različnimi oblikami celiakije.

Simptomi celiakije so posledica kombinacije vnetja, pomanjkanja hranil zaradi nenormalne absorpcije in avtoimunskega odziva na encim tkivno transglutaminazo. Celiakija je nekoč veljala za bolezen otroške dobe z značilno klinično sliko driske z malabsorpcijskim sindromom. Dandanes vemo, da je celiakija sistemska bolezen, ki se lahko pojavi v kateri koli starosti, in da so simptomi s strani prebavil kljub dejstvu, da povzroči motnjo v črevesni absorpciji, prisotni le pri približno polovici bolnikov. Celiakija namreč ni omejena na prebavila, ampak se pogosto kaže s številnimi črevesnimi in zunajčrevesni-

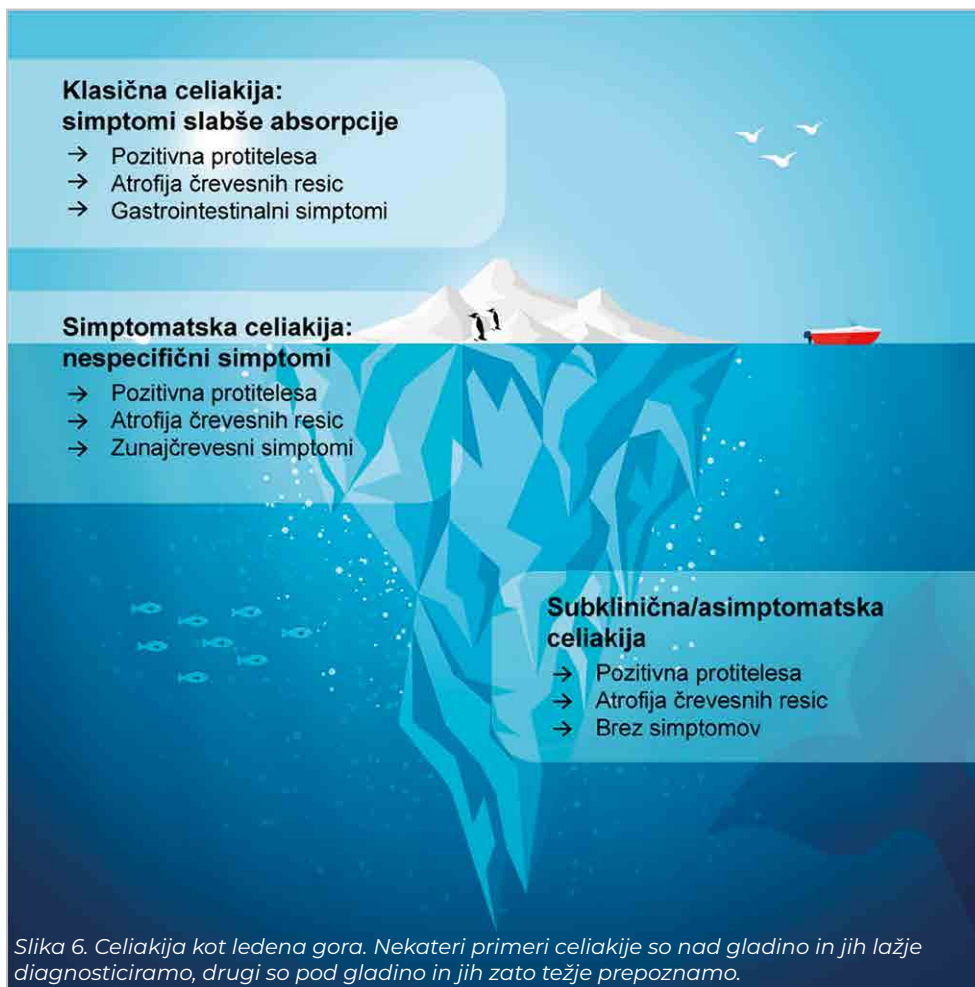
mi simptomi in znaki ali je celo asimptomatska. Zunajčrevesne manifestacije bolezni lahko prizadenejo skoraj vse organe, vključno z živčevjem, jetri, kožo, reproduktivnim sistemom, srčno-žilnim sistemom in kostno-mišičnim sistemom, in so običajno povezane z bolj resnima klinično in histološko sliko. Nekateri manifestacije se lahko pojavijo že v zgodnjem otroštvu, medtem ko druge nastopijo šele v odraslosti ali visoki starosti.

Izsledki raziskav kažejo, da se klinična slika celiakije razlikuje glede na bolnikovo starost. Pri zelo majhnih otrocih (<

3 leta) so znaki in simptomi malabsorpcije bolj pogosti kot pri starejših otrocih in mladostnikih, pri katerih je najpogostejši simptom bolečina v trebuhu. Pri odraslih se bolezen pogosto ne kaže z značilnimi znaki in simptomi, temveč z zunajčrevesnimi manifestacijami ali nekaterimi resnimi zapleti bolezni, ki se lahko v redkih primerih pojavijo tudi v otroštvu. V ranljivih življenjskih obdobjih lahko velike potrebe po hranilih hitreje ali bolj pogosto povzročijo hude simptome. Ti obdobja sta zgodnje otroštvo (1–4 leta starosti) in puberteta, za kateri je značilna hitra rast, ter pri ženskah obdobje dojenja po porodu.

OSLO klasifikacija celiakije

Klasična celiakija	Simptomi in znaki malabsorpcije: driska, steatoreja, napihnjenost, zastoj v rasti ali hujšanje, anemija, nevrološke motnje zaradi pomanjkanja vitamina B, osteopenija zaradi pomanjkanja vitamina D in kalcija.
Simptomatska celiakija	Črevesni simptomi brez znakov malabsorpcije: ponavljajoče se bolečine v trebuhu, bruhanje, zaprtje. Zunajčrevesni simptomi: utrujenost, pomanjkanje koncentracije, glavoboli, migrena, ataksija, okvare zobne sklenine, neplodnost.
Subklinična celiakija	Brez kliničnih simptomov, a z nenormalnimi laboratorijskimi vrednostmi določenih parametrov, npr. povišanimi vrednostmi jetrnih transaminaz ali pomanjkanjem železa.
Asimptomatska celiakija	Laboratorijske spremembe, značilne za celiakijo, pri bolnikih, ki so na videz brez simptomov.
Refraktarna celiakija	Kljub dolgotrajni (> 12 mesecev) dieti brez glutena simptomi in znaki malabsorpcije in atrofija črevesnih resic vztrajajo. Bolezen je odporna na zdravljenje. Medtem ko pri otrocih in mladostnikih o refraktarni celiakiji zaenkrat ni poročil, ta oblika bolezni verjetno prizadene približno 1 % odraslih bolnikov s celiakijo, večinoma starejših od 50 let. Simptomi, ki pri bolniku s celiakijo na strogi brezglutenski dieti zahtevajo obsežno diagnostično obravnavo, so kronična driska, nenamerna izguba telesne teže, povišana telesna temperatura, utrujenost in nepojasnjeno nočno potenje. Glede na število in značilnosti določenih imunskih celic (intraepitelnih limfocitov) v sluznici refraktarno celiakijo razdelimo na: RC tipa I (RC1) – spremembe Marsh 3 z normalnimi vrstami intraepitelnih limfocitov in RC tipa II (RC2) – spremembe Marsh 3 s povečanim številom (> 20 %) nenormalnih intraepitelnih limfocitov (CD3 in CD8 negativnih) s predrakavimi značilnostmi in klonalnostjo T-celičnega receptorja. Bolnike z RC moramo pravočasno diagnosticirati, zdraviti in spremljati v specializiranih enotah. Če potrdimo diagnozo, sta potrebni zdravljenje z zdravili (poleg brezglutenske diete) in skrbno spremljanje zaradi povečanega tveganja rakave bolezni tankega črevesa (z enteropatijo povezan T-celični limfom) pri bolnikih z RC tipa II.
Potencialna celiakija	Simptomi so nespecifični ali jih sploh ni, pozitivna pa so za celiakijo specifična protitelesa, pri čemer je sluznica dvanajstnika normalnega videza (Marsh 0 ali Marsh 1).



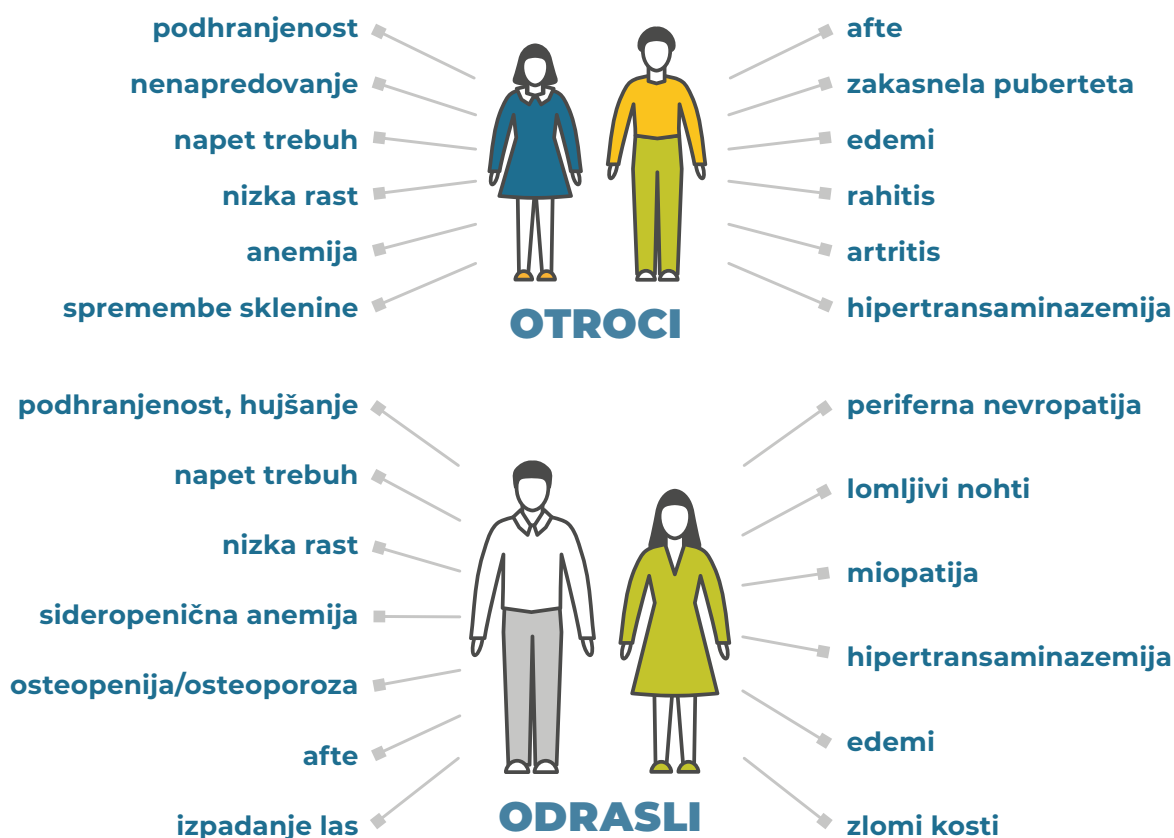
Gastrointestinalni simptomi in znaki	Driska, mastno, blede blato z neprijetnim vonjem ali povečanje volumna blata, napenjanje, vetrovi, intoleranca za laktozo in druge ogljikove hidrate, bolečine v trebuhu, ponavljajoče se bruhanje, zaprtje. Usta in zobje: razjede v ustih, okvare zobne sklenine.
Bolezni jeter, vranice in trebušne slinavke	Povišane vrednosti jetrnih encimov, avtoimunski hepatitis, avtoimunska bolezen žolčevodov, odpoved jeter, motnje v delovanju vranice (hiposplenizem), insuficienca trebušne slinavke.
Hematološke in koagulacijske motnje	Anemija (pomanjkanje železa, pomanjkanje folatov, pomanjkanje vitamina B12), modrice ali podaljšan čas krvavitve (pomanjkanje vitamina K), rakave bolezni imunskih celic (limfom).
Rast, razvoj in splošno počutje	Nizka telesna teža ali počasno pridobivanje telesne teže, hujšanje, utrujenost, splošna oslabelost, pomanjkanje koncentracije, zastoj v rasti, zapoznena puberteta, razdražljivost.
Bolezni kože	Dermatitis herpetiformis (Duhringova bolezen): kožna manifestacija celiakije, za katero sta značilna srbenje in mehurjasti izpuščaji, običajno na komolcih, kolenih, ramenih, hrbtu in zadnjici ali drugih izteznih površinah s simetrično prizadetimi udi. Gastrointestinalni simptomi so redki. Biopsija kože pokaže patognomonične zrnate depozite imunoglobulina A v papilarnem dermisu. Najdemo lahko tudi poškodbe črevesne sluznice. Bolniki s hudimi kožnimi simptomi poleg brezglutenske diete včasih potrebujejo dodatna zdravila.
Srčno-žilne bolezni	Dilatativna bolezen srca, srčno popuščanje.
Pljučne bolezni	Restriktivna pljučna bolezen (pnevmonitis ali alveolitis), pogoste okužbe dihal.
Bolezni ledvic	Proteinurija, hematurija.
Kostno-mišični sistem	Otekanje nog, mišični krči ali bolečine (mialgija), mišična oslabelost in zmanjšan mišični tonus, bolečine in vnetje sklepov, osteoporozna in osteopenija, rahitis.
Nevrološke težave	Glavobol, motnje razpoloženja in vedenjske motnje, hiperaktivnost, težave s koncentracijo, utrujenost, zamegljen um, depresija, težave s senzoriko ali hojo, ataksija, epilepsija.
Reprodukivni sistem	Neplodnost in splavi, manjša porodna teža otrok.
Pomanjkanje hranil	Kalcij, vitamin D, vitamin B12, železo.
Celiakalna kriza	a) akutni abdomen z močno bolečino, napenjanjem in slabim splošnim stanjem b) hudo neravnovesje telesnih tekočin kot posledica intenzivne driske, izgube kalija, natrija, klora, kalcija in drugih mineralov, kar povzroča splošno oslabelost in težave s srcem

SIMPTOMI



Slika 7. Možni simptomi celiakije.

ZNAKI



Slika 8. Možni znaki celiakije.

ZGODBE BOLNIKOV

15-letni fant je bil napoten v urgentno ambulanto zaradi mikrocitne anemije. Mama je ob pregledu povedala, da se sin že več kot dve leti zaradi anemije zdravi s pripravki železa, a se stanje še vedno ni popravilo. Fant pove, da ima pogoste napade migrene, občasno tudi blage bolečine v trebuhu. Večino časa je precej utrujen. Dvakrat dnevno odvaja blato, ki je normalne barve in normalne konsistence. Občasno je imel v zadnjih letih v ustih afte, trenutno jih nima. Pri kliničnem pregledu razen bledice ni bilo drugih odstopanj. Naročene so bile serološke preiskave na celiakijo, ki so bile visoko pozitivne.

16-letna deklica je bila napotena v gastroenterološko ambulanto zaradi suma na laktozno intoleranco. Pojasnila je, da se mleka izogiba zadnjih 6 let, saj ji je po pitju mleka ali zaužitju mlečnih izdelkov, razen sira, slabo. Podobne težave ima tudi, če je rogljičke. V zadnjih letih je opazila, da ob uživanju pice občuti zgodnjo sitost in lahko pojé le en kos. Bolečin v trebuhu nima, blato odvaja normalno in tudi tek je primeren. Zadnje leto se je zdravila s pripravki železa, hemoglobin pa je bil ob zadnjem pregledu normalen. V ambulanti so opravili serološke preiskave za celiakijo, ki so bile visoko pozitivne.

8-letna deklica je bila napotena v gastroenterološko ambulanto zaradi napetega trebuha in pogostih vetrov. Mama je pojasnila, da ima deklica že od 2. leta starosti rahlo napihnjen trebušček in pogosto vetrove. Občasno toži za blažjimi bolečinami v trebuhu, blato pa je včasih mehko in lepljivo. Starši imajo občutek, da so njene težave bolj pogoste, če uživa hrano z veliko škroba. Zadnje tri mesece nima nobenih težav, razen pogostih vetrov, ki so prisotni ne glede na vrsto zaužite hrane. Tek ima dober, blato odvaja enkrat na dan, konsistenca in barva blata pa sta normalni. Opravili so serološke preiskave za celiakijo, ki so bile visoko pozitivne.

18-mesečna deklica je bila sprejeta v bolnišnico zaradi dehidracije ob driski. Težave so se začele pred dvema tednoma, ko je zbolela z bruhanjem in drisko. Bruhanje je prenehalo pred štirimi dnevi, še vedno pa 6- do 10-krat dnevno odvaja tekoče blato s primesjo sluzi, a brez primesi krvi. Ima slab tek, je utrujena, bleda in apatična. Doma so poskusili z dieto brez laktoze, racekadotrilom in probiotiki, a se pogostost in oblika blata nista spremenili. Povišane telesne temperature ni imela, prav tako ni tožila za bolečinami v trebuhu. Ob pregledu je bila rahlo dehidrirana in imela izrazito napihnjen trebuh. Laboratorijski izvidi so pokazali hipoalbuminemijo z blagim elektrolitskim neravnovesjem, vrednosti vnetnih kazalnikov pa so bile nizke. Kulture blata so bile negativne. Hitri test na celiakijo je bil pozitiven, tudi serološki označevalci za celiakijo so bili zelo visoki.

72-letna gospa je prišla v gastroenterološko ambulanto po večletnem iskanju vzroka svojih zdravstvenih težav. Povedala je, da so se v starosti 67 let simptomi, ki so se občasno pojavljali že prej, opazno okrepli. Imela je izjemno neprijeten občutek v telesu (počutila se je »grozno v lastnem telesu«), ob tem tudi gastritis, zato je sama uvedla dieto za gastritis, s čimer je izločila sumljiva živila. Ker nova dieta in predpisana zdravila za gastritis niso prinesla zelenih rezultatov in je ob tem postala šibka in podhranjena, jo je družinski zdravnik zaradi suma na motnjo hranjenja napotil k psihiatru. Diagnosticirali so anksiozno motnjo in depresijo, njene težave pa so se kljub zdravilom, ki jih je prejemale, nadaljevale. Ob zadnjem obisku pri gastroenterologu so bile naročene serološke preiskave za celiakijo, ki so bile pozitivne. Ezofago-gastroduodenoskopija z biopsijo je potrdila atrofijo resic tankega črevesa (Marsh 3).

KVIZ

1. Katere trditve so pravilne?

- Celiakija se vedno kaže z gastrointestinalnimi simptomi.
- Celiakija se lahko kaže z gastrointestinalnimi simptomi.
- Celiakija se nikoli ne kaže z gastrointestinalnimi simptomi.
- Celiakija je lahko brez gastrointestinalnih simptomov.
- Celiakija je lahko asimptomatska.

2. Kako se klinična slika celiakije razlikuje med majhnimi otroki in odraslimi?

3. Katera so ranljiva življenjska obdobja s hujšo klinično sliko?

4. Katere so značilnosti klasične celiakije?

5. Katera kožna manifestacija celiakije je najbolj pogosta? Kako jo diagnosticiramo in zdravimo?

6. Pri katerih bolnikih je diagnoza celiakija med najbolj verjetnimi?

(Možnih je več odgovorov.)

- 14-letni fant z mikrocitno anemijo.
- 6-letni fant s povišano telesno temperaturo in hematurijo.
- 13-letno dekle s ponavljajočimi se bolečinami v trebuhu.
- 3-mesečna deklica s kronično drisko in z napetim trebuškom.



LITERATURA

1. Green PH, Krishnareddy S, Lebwohl B. Clinical manifestations of celiac disease. *Dig Dis*. 2015; 33(2): p. 137–40.
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62(1): p. 43–52.
3. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr*. 2015; 167(5): p. 1109–15.
4. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009; 80(3): p. 185–91.
5. Visakorpi JK, Mäki M. Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl*. 1994; 83(395): p. 10–3.
6. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): p. 107–12.
7. Tajuddin T, Razif S, Dhar R, Thorne J, Murray FE. Clinical presentation of adult coeliac disease. *Ir Med J*. 2011; 104(1): p. 20–2.
8. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(1): p. 126–31.
9. Agardh D, Lee H, Kurppa K, Simell V, Aronsson C, Jörneus O, et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2015; 135(4): p. 627–34.
10. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients*. 2018; 10(8): p. 1015.
11. Pogačar MŠ, Vlasičević V, Turk E, Mičetić-Turk D. Reproductive complications in celiac disease patients in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 238: p. 90–4.
12. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Krenčnik T, Not T, Palcevski G, Sblattero D, Werkstetter KJ, Dolinsek J. Clinical Presentation in Children with Coeliac Disease in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Apr 1;72(4):546–551.
13. Persechino F, Galli G, Persechino S, Valitutti F, Zenzeri L, Mauro A, Corleto VD, Parisi P, Ziparo C, Evangelisti M, Quatralo G, Di Nardo C. Skin Manifestations and Coeliac Disease in Paediatric Population. *Nutrients*. 2021 Oct 15;13(10):3611.
14. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021 Jul 9;10(4):53–71.
15. Rowinski SA, Christensen E. Epidemiologic and therapeutic aspects of refractory coeliac disease - a systematic review. *Dan Med J*. 2016 Dec;63(12):A5307.

6 Diagnosticiranje

CILJI:

- Poznati diagnostične možnosti za diagnosticiranje celiakije.
- Razumeti pomembnost normalne (gluten vsebujoče) prehrane pred testiranjem za celiakijo.
- Razumeti vlogo hitrih testov pri diagnosticiranju celiakije.
- Pojasniti in utemeljiti merila za diagnostični pristop brez biopsije.
- Razumeti vlogo genetskega testiranja pri diagnosticiranju celiakije.
- Spoznati, katere teste moramo ob sumu na celiakijo opraviti na primarni ravni.

Diagnosticiranje celiakije usmerja klinična slika, a dokončna diagnoza vedno temelji na dokazovanju prisotnosti specifičnega povratnega imunskega odgovora in dokazovanju značilnih histoloških sprememb sluznice tankega črevesa.

Krvni testi – serološki testi

Začetni korak pri diagnosticiranju celiakije je določitev prisotnosti specifičnih protiteles v krvi. Pri celiakiji lahko dokažemo protitelesa proti encimu tkivni transglutaminazi (TGA), ki se nahaja v številnih tkivih. Ta protitelesa se tvorijo samo pri bolnikih s celiakijo, ki uživajo gluten, in so izredno redko prisotna pri osebah brez celiakije. Koncentracija protiteles se običajno zniža na normalne vrednosti že v nekaj mesecih po prehodu na strogo dieto brez glutena. Enako velja tudi za antiendomizijska protitelesa (EMA), ki so po zanesljivosti primerljiva s protitelesi TGA, a je testiranje bolj zahtevno in zato dražje. V klinični praksi ga uporabljamo kot test za potrditev pozitivnega testa TGA.

Priporočila združenja ESPGHAN za diagnosticiranje celiakije v nekaterih primerih dovoljujejo diagnosticiranje celiakije brez endoskopije zgornjih prebavil in biopsije sluznice tankega črevesa. Tak pristop je možen pri otrocih in mladostnikih, ki imajo zelo visoke vrednosti TGA in pozitiven rezultat potrditvenega testa EMA v drugem vzorcu krvi. Ker z omenjenima testoma običajno določamo prisotnost protiteles razreda IgA, moramo vedno določiti tudi koncentracijo imunoglobulinov A (IgA) v krvi bolnikov. Če je koncentracija IgA nizka, moramo opraviti tudi teste, s katerimi določimo prisotnost protiteles IgG.

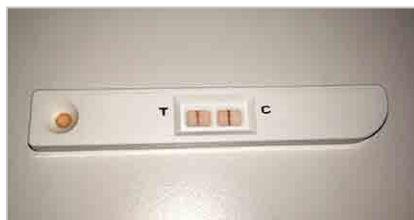
Hitri testi

Hitri testi (t. i. obposteljni testi) za določanje avtoprotiteles v kapilarni krvi (z odvzemom kapljice krvi iz blazinice prsta) so zelo razširjeni, a za diagnosticiranje celiakije niso dovolj, zato jih mora nujno pregledati izkušen stro-

kovnjak. Izločitev glutena iz prehrane, ki temelji izključno na rezultatu hitrega testa, lahko resno vpliva na tolmačenje izvidov bistveno bolj zanesljivih laboratorijskih krvnih preiskav, ki jih moramo opraviti za potrditev diagnoze.



Slika 9. Uporaba hitrega testa za celiakijo.



Slika 10. Hitri (obposteljni) test za celiakijo (pozitiven).

Biopsija sluznice tankega črevesa

Če začetni test za dokaz prisotnosti za celiakijo značilnih protiteles pokaže, da gre za celiakijo, so za potrditev diagnoze vedno potrebne dodatne preiskave. V nekaterih primerih moramo opraviti biopsijo sluznice tankega črevesa. Pri-

poročljivo je odvzeti vsaj en vzorec iz začetnega dela dvanajstnika (bulbusa) in vsaj štiri vzorce iz distalnega dela dvanajstnika.

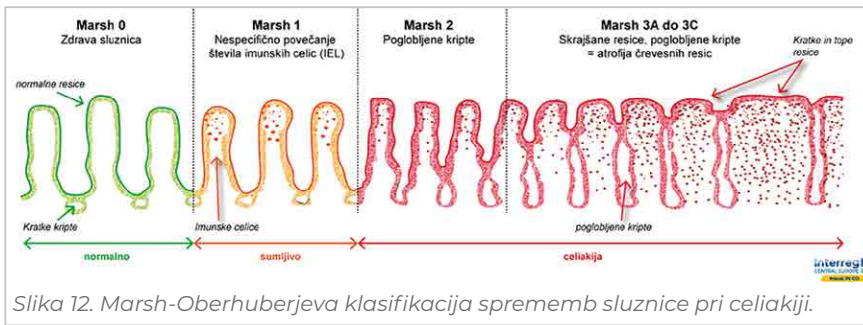


Slika 11. Endoskop.

Endoskopija zgornjih prebavil z odvzgom vzorcev sluznice tankega črevesa (biopsija dvanajstnika) omogoča, da patologi določijo spremembe, značilne za celiakijo:

1. povečano število intraepitelnih limfocitov (IEL) (normalno < 25 IEL/100 enterocitov);
2. znižanje črevesnih resic – atrofija resic (normalno razmerje med višino črevesnih resic in globino kripta je 3:1 do 5:1);
3. poglobitev črevesnih kripta – hiperplazija kripta.

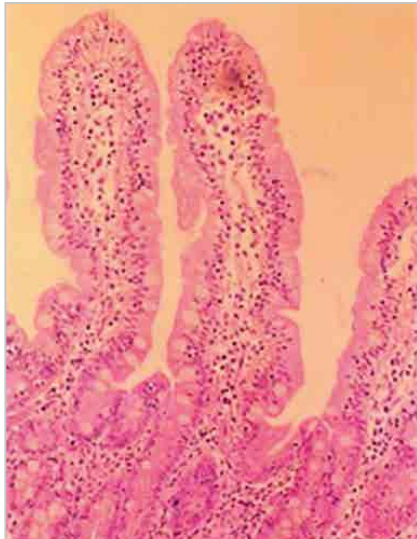
Za opredelitev histopatoloških sprememb najpogosteje uporabljamo Marsh-Oberhuberjevo klasifikacijo, ki spremembe črevesne sluznice pri celiakiji razdeli v štiri stopnje. Stopnja Marsh 0 je normalna črevesna sluznica, stopnja Marsh 1 je infiltrativna stopnja s prisotnostjo z limfociti infiltriranega epitela črevesnih resic, stopnja Marsh 2 je infiltrativno-hiperplastična stopnja s hipertrofijo in hiperplazijo kripta in z limfociti izrazito infiltriranim epitelom, stopnja Marsh 3 pa je ploska destruktivna stopnja in je najbolj značilna sprememba pri bolnikih s celiakijo, torej z odsotnostjo črevesnih resic, močno hiperplastičnimi in hipertrofičnimi kriptami ter z izrazito infiltracijo epitela z limfociti.



Histološke spremembe sluznice, ki kažejo na celiakijo, brez prisotnosti značilnih avtoprotiteles niso dovolj za postavitve diagnoze celiakija!

HLA testiranje

Genetsko testiranje je v veliko pomoč zlasti pri izključevanju celiakije. Osebe brez gena HLA-DQ2 ali gena HLA-DQ8 nimajo praktično nobenega tveganja za razvoj celiakije, zato nadaljnje testiranje ni potrebno. Genetski zapis, značilen za celiakijo, to je HLA-DQ2 ali HLA-DQ8, je prisoten pri približno tretjini prebivalstva. Glede na najnovejšo smernice za diagnosticiranje celiakije genetsko testiranje za potrditev diagnoze ni potrebno.

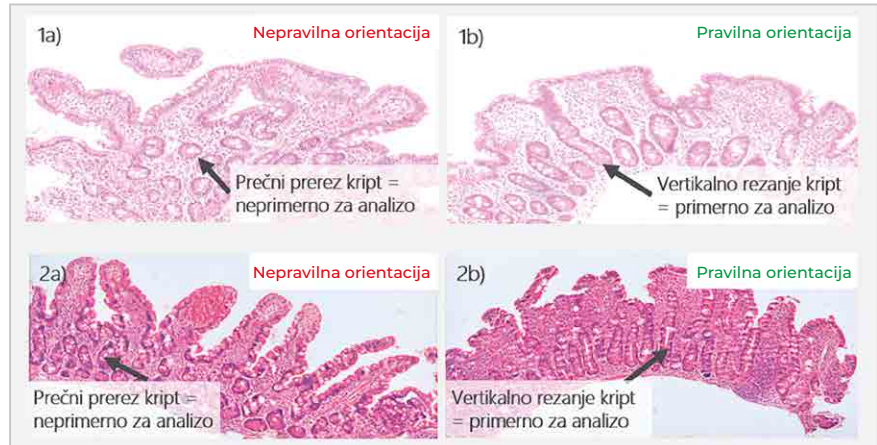


Slika 13. Normalna črevesna sluznica.



Slika 14. Spremembe črevesne sluznice pri celiakiji – Marsh 3c.

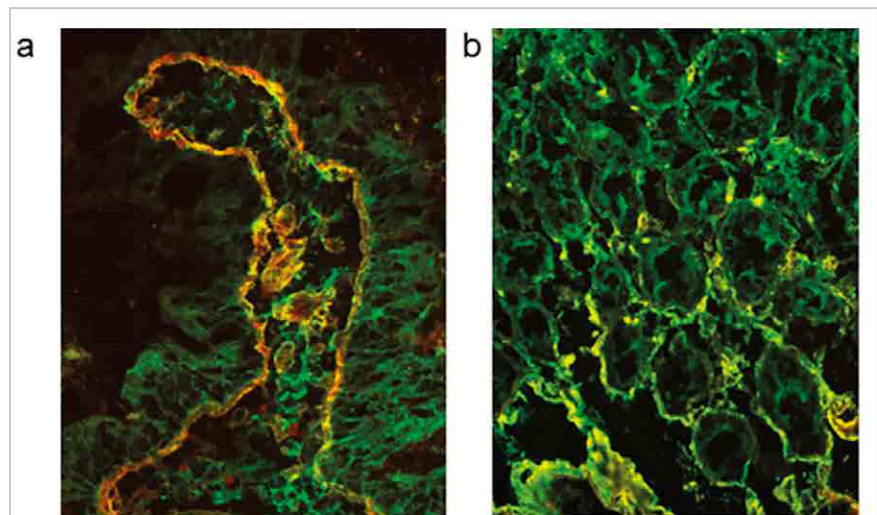
in normalno črevesno sluznico. Pri teh dveh stanjih (potencialni celiakiji, pred-potencialni celiakiji) so ugotovili, da je prisotnost protiteles proti tkivni transglutaminazi v bioptih črevesne sluznice edini sluznični imunološki kazalnik celiakije. Njihovo določanje je zato lahko v veliko pomoč pri diagnosticiranju celiakije v primeru dvomljivih rezultatov histoloških preiskav.



Slika 15. Vpliv biopsijske orientacije. Biopsta 1a in 2a (levo) prikazujeta na videz normalne črevesne resice, a je viden le prečni presek kripte, kar kaže na nepravilno orientacijo in rezanje, ki ne omogoča analize. Patologi so vzorca 1a in 2a tolmačili kot normalna (Marsh 0 do Marsh 1). Na slikah 1b in 2b (desno) so enaki biopsijski vzorci prikazani potem, ko so bili obrnjeni in ponovno rezani v pravilni orientaciji (pravokotno rezanje). Zdaj je jasno, da sliki 1b in 2b prikazujeta atrofijo črevesnih resic in hiperplazijo kript. Isti patolog je to opisal kot spremembe Marsh 3b do Marsh 3c. Oba biopsta skupaj s pozitivno serologijo jasno nakazujeta diagnozo celiakija, a lahko hitro pride do napačne klasifikacije, če patolog ni pozoren na pravilno orientacijo in rezanje. Vir: FocusINCD, s histološkimi preparati Taavela s sod. 2013.

Čeprav je biopsija dvanajstnika zlati standard diagnosticiranja celiakije, moramo pri analizi vzorcev upoštevati tudi možne pasti. V nekaterih raziskavah ugotavljajo, da histološka analiza ni dovolj natančna zaradi velike variabilnosti med opazovalci, razlik med rutinskimi in bolj specializiranimi patološkimi laboratoriji, nizke stopnje pravilne orientacije biopsijskih vzorcev in majhnega števila odvzetih vzorcev. Ti dejavniki lahko vodijo v neustrezno tolmačenje sprememb sluznice. V zadnjih letih so zato razvili nove metode določanja protiteles proti tkivni transglutaminazi v bioptih črevesne sluznice, ki služijo kot dopolnitev histoloških preiskav pri diagnosticiranju celiakije.

Zaradi večje ozavešenosti o celiakiji odkrivamo vse več bolnikov s pozitivnimi za celiakijo specifičnimi protitelesi kljub histološko normalni črevesni sluznici ter vse več bolnikov z negativnimi ali nihajočimi serumskimi protitelesi



Slika 16. Določanje depozitov protiteles proti tkivni transglutaminazi v črevesu (rumena barva – protitelesa TGA IgA).

Diagnosticiranje celiakije brez biopsije sluznice tankega črevesa

Na podlagi veljavnih smernic združenja ESPGHAN lahko pri otrocih in mladostnikih celiakijo zanesljivo diagnosticiramo brez biopsije sluznice tankega črevesa, če so izpolnjeni naslednji pogoji:

1. zelo visoka raven protiteles TGA IgA (> 10-krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti);
2. pozitiven test dokazovanja protiteles EMA ob ponovnem odvzemu krvi;
3. obvezna vključenost pediatričnega gastroenterologa, ki mora bolniku in staršem natančno pojasniti pristop brez biopsije.

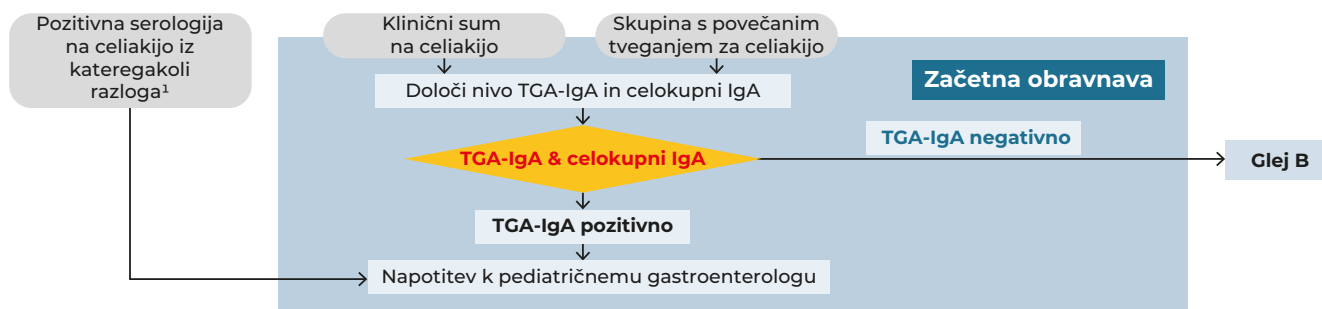
Pri odraslih bolnikih je v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za potrditev diagnoze celiakija vedno potrebna biopsija sluznice tankega črevesa.

KAKO OB SUMU NA CELIAKIJO POSTOPAMO NA PRIMARNI RAVNI?

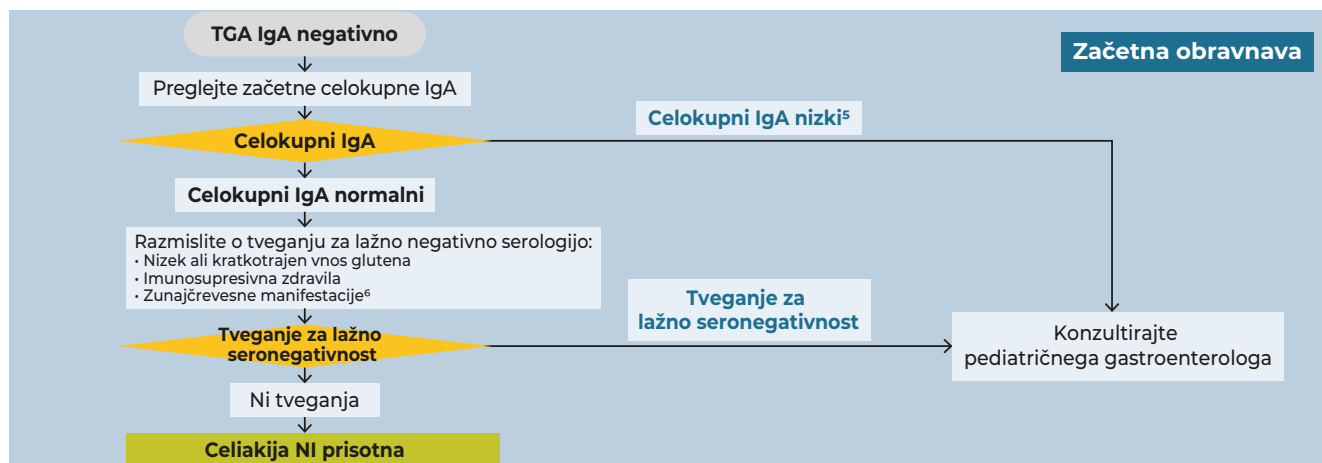
1. Določimo raven imunoglobulinov IgA:
 - a. če je normalna, določimo IgA TGA;
 - b. če je nezaznavna, opravimo IgG TGA test oz. če ni mogoče, bolnika napotimo k pediatričnemu gastroenterologu.
2. Če so protitelesa IgA TGA pozitivna, bolnika napotimo k pediatričnemu gastroenterologu.
3. **Uvedbe brezglutenske diete ne svetujemo!**

Smernice združenja ESPGHAN 2020 za diagnosticiranje celiakije pri otrocih in mladostnikih

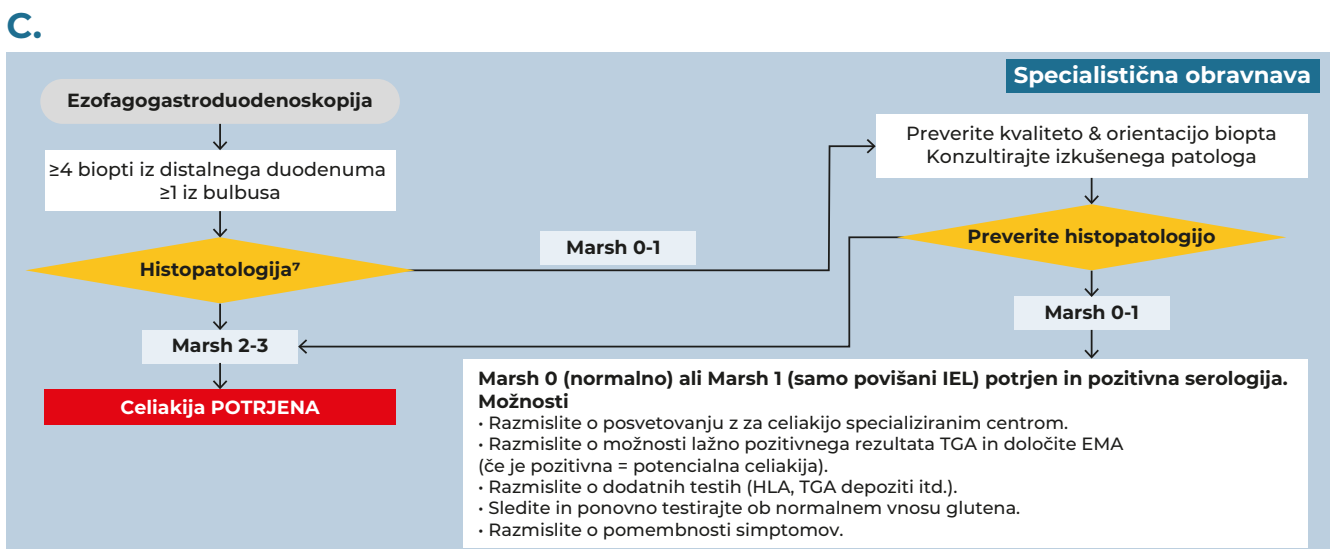
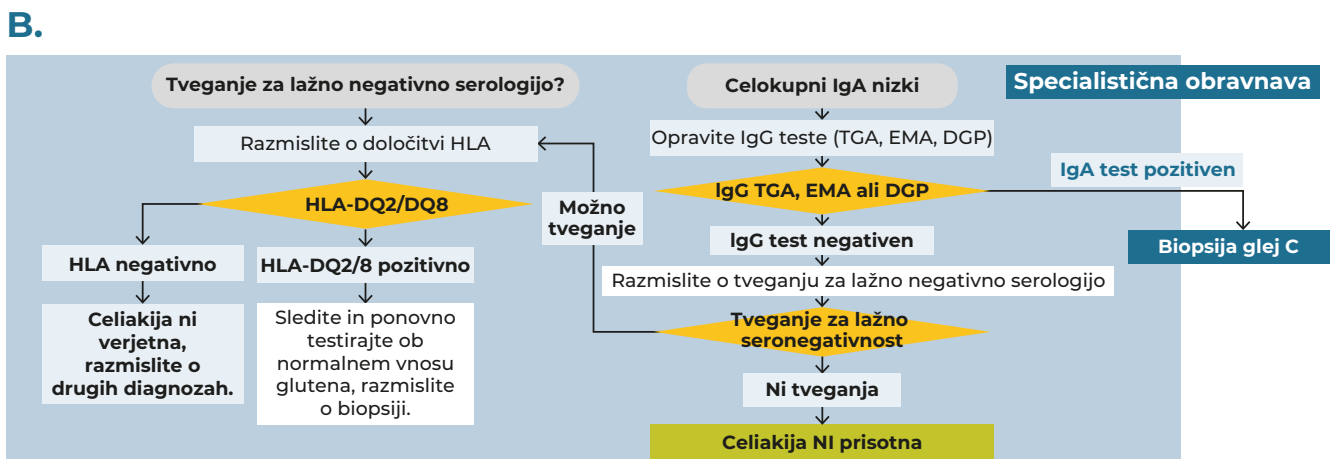
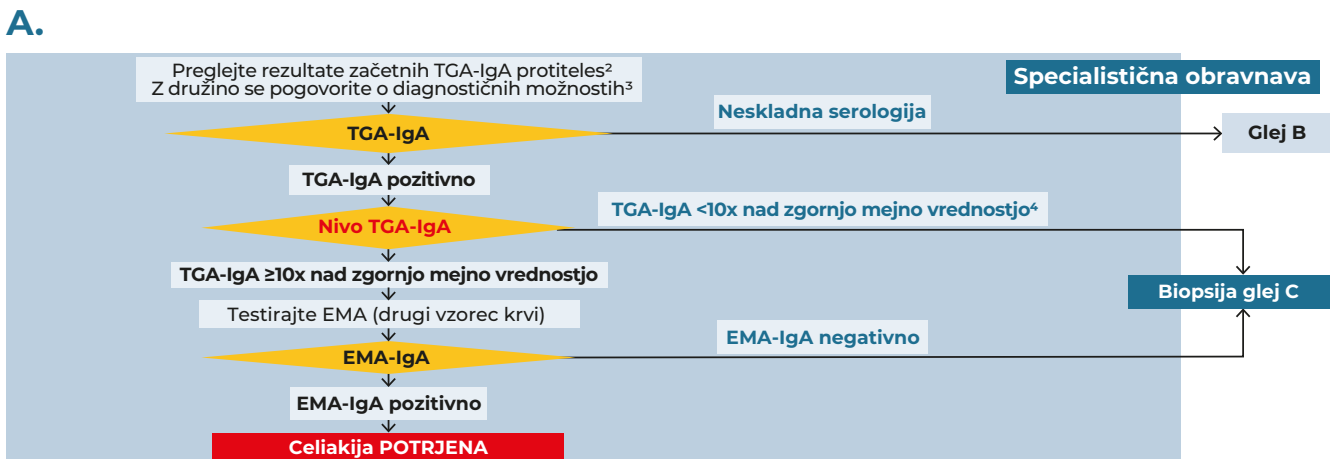
A.



B.



Slika 17. Diagnostični pristop pri otrocih in mladostnikih s celiakijo – začetna obravnava (A,B).



Opombe:

1. Razen določanja TGA-IgA, vključno s hitrimi testi (POCT) in DGP.
2. Preverite vrednost glede na mejno vrednost in ponovite test, če je vprašljiv ali če je vrednost mejna. Ponovno testiranje ni potrebno, če je test validiran s kalibracijsko krivuljo. Določite TGA-IgA, če pozitivna POCT in TGA nista kvantitativno izmerjena.
3. Razložite, da je ob diagnozi celiakija, postavljeni z biopsijo ali brez nje, potrebna vseživljenjska dieta brez glutena in da bi bila za ponovno oceno po uvedbi diete potrebna ponovna daljša izpostavljenost glutenu z vrsto nadaljnjih preiskav.
4. Če je TGA-IgA le mejno pozitiven, potrdite zadosten vnos glutena in razmislite o ponovnem določanju TGA-IgA in EMA.
5. Nizek za starost ali < 0,2 g/l nad 3. letom starosti.
6. Npr. herpetiformni dermatitis, pri katerem je serologija pogosto negativna.
7. Mejna vrednost za normalno število IEL je 25 celic/100 enterocitov.

Slika 18. Diagnostični pristop pri otrocih in mladostnikih s celiakijo – specialistična obravnava (A,B,C).

KVIZ

- S katerimi testi potrdimo diagnozo celiakija?** (Možnih je več odgovorov.)
 - S fekalnimi označevalci vnetja (npr. kalprotektinom).
 - Z določitvijo ravni za celiakijo specifičnih protiteles v blatu.
 - S specifičnimi serološkimi testi za celiakijo.
 - Z endoskopijo zgornjih prebavil z biopsijo sluznice.
 - S kolonoskopijo z biopsijo sluznice.
- Kateri od naštetih seroloških testov je začetni test pri diagnosticiranju celiakije?**
 - EMA (antiendomizijska protitelesa)
 - AGA (antigliadinska protitelesa)
 - TGA (protitelesa proti tkivni transglutaminazi)
 - DGP Ab (protitelesa proti deamidiranemu peptidu gliadina)
- Bolnik s simptomi in znaki, ki kažejo na možnost celiakije, ima normalno raven protiteles IgA TGA pri uživanju normalnih količin glutena. Kaj svetujete?** (Možnih je več odgovorov.)
 - Razmislek o drugih diagnozah.
 - Določitev ravni celokupnih imunoglobulinov IgA in ob pomanjkanju imunoglobulinov IgA izvedba IgG TGA testa.
 - Določitev EMA IgA.
 - Ezofagogastroduodenoskopijo z biopsijo sluznice dvanajstnika.
 - Ponovno določitev ravni TGA IgA.
- Kateri pogoji morajo biti izpolnjeni za diagnosticiranje celiakije brez biopsije sluznice tankega črevesa?**
- Katero klasifikacijo uporabljamo za histološko oceno biopsijskih vzorcev ob sumu na celiakijo?**
- S katerimi rezultati lahko potrdimo diagnozo celiakija (normalna raven TGA < 16)?**
 - Mikrocitna anemija, normalna biokemija, TGA 67.
 14. 10. 2022 TGA > 200, 24. 10. 2022 EMA pozitivna.
 - Povišani jetrni testi, TGA 50, Marsh 2.
 - TGA 12, Marsh 3, EMA negativna.

LITERATURA

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(1): p. 141–56.
- Koletzko S, Auricchio R, Dolinsek J, Gillett P, Korponay-Szabó I, Kurppa K, et al. No Need for Routine Endoscopy in Children With Celiac Disease on a Gluten-free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(3): p. 267–9.
- Kowalski K, Mulak A, Jasinska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(4): p. 729–37.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken E, et al. Identification of Tissue Transglutaminase as the Autoantigen of Celiac Disease. *Nat Med.* 1997; 3(7): p. 797–801.
- Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(11): p. 655–63.
- Costa S, Astarita L, Ben-Hariz M, Currò G, Dolinsek J, Kansu A, et al. A point-of-care test for facing the burden of undiagnosed celiac disease in the Mediterranean area: a pragmatic design study. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: p. 219.
- Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Med J Aust.* 2017; 207(4): p. 173–8.
- Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol.* 2006; 59(10): p. 1008–16.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11(10): p. 1185–94.
- Marsh NM, Johnson WM, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015; 8(2): p. 99–109.
- Marsh MN. Patterns of Gluten-Induced Mucosal Change. In Feighery C, O'Farrelly C. *Gastrointestinal Immunology and Gluten-Sensitive Disease.* Dublin: Oak Tree Press; 1992. p. 147–57.
- Reilly NR, Husby S, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease: to biopsy or not? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1): p. 60–6.
- Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth M, Uhlig H, Laass M, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology.* 2017; 153(2): p. 410–9.
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017; 153(4): p. 924–35.
- Riznik P, Balogh M, Bódi P, De Leo L, Dolinsek J, Guthy I, Gyimesi J, Horváth Á, Kis I, Klemenak M, Koletzko B, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Krencnik T, Not T, Palcevski G, Pollák É, Sblattero D, Tokodi I, Vogrinic M, Werkstetter KJ, Dolinsek J. The Use of Biopsy and "No-Biopsy" Approach for Diagnosing Paediatric Coeliac Disease in the Central European Region. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Nov 15;2019:9370397.
- Meijer CR, Schweizer JJ, Peeters A, Putter H, Mearin ML. Efficient implementation of the 'non-biopsy approach' for the diagnosis of childhood celiac disease in the Netherlands: a national prospective evaluation 2010–2013. *Eur J Pediatr.* 2021 Aug;180(8):2485–2492. doi: 10.1007/s00431-021-04068-1. Epub 2021 Apr 15.
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders D, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7(5): p. 583–613.
- Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, Arena M, Rendina M, Luigiano C, Ierardi E, Di Leo A. Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? *World J Gastroenterol.* 2021 Nov 14;27(42):7233–7239.
- Baykan AR, Cerrah S, Ciftel S, Vural MK, Kasap E. A No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: Can It Be Real? *Cureus.* 2022 Jul 3;14(7):e26521. doi: 10.7759/cureus.26521.
- De Leo L, Bramuzzo M, Ziberna F, Villanacci V, Martellosi S, Di Leo G, et al. Diagnostic Accuracy and Applicability of Intestinal Auto-Antibodies in the Wide Clinical Spectrum of Coeliac Disease. *EBioMedicine.* 2020; 51: p. 102567.

7 Skupine s tveganjem

CILJI:

- Prepoznati skupine ljudi s povečanim tveganjem celiakije.
- Razumeti namen presejalnega testiranja skupin s povečanim tveganjem.

Čeprav je celiakija pogosta bolezen, imajo določene skupine ljudi večje tveganje za njen razvoj. Pomembno je, da te bolnike aktivno iščemo. Prvi korak je lahko določitev genetske nagnjenosti za celiakijo (testiranje na prisotnost alelov HLA-DQ2 in HLA-DQ8), pri genetsko pozitivnih osebah pa nato opravimo še serološko testiranje za celiakijo. Bolnike, ki so nosilci genetskega zapisa za celiakijo, moramo redno spremljati, saj se lahko bolezen razvije pri kateri koli starosti. Kljub temu trenutno veljavne smernice za diagnosticiranje celiakije pri otrocih in mladostnikih kot prvi test pri skupinah s povečanim tveganjem svetujejo TGA IgA test.

Skupine s povečanim tveganjem		Delež celiakije
sorodniki v prvem kolenu bolnikov s celiakijo		10–20 %
druge avtoimunske bolezni	sladkorna bolezen tipa 1	3–12 %
	avtoimunska bolezen ščitnice	2–7 %
	avtoimunska bolezen jeter	12–13 %
selektivno pomanjkanje imunoglobulinov A		2–8 %
kromosomske nepravilnosti	Downov sindrom	5–12 %
	Turnerjev sindrom	2–5 %
	Williamssov sindrom	< 9 %

ZGODBE BOLNIKOV

18-letnik je bil napoten v ambulanto za celiakijo na družinsko presejanje, saj so pri njegovi sestri pred enim mesecem diagnosticirali celiakijo. Pojasnil je, da razen dolgoletnih težav z atopijskim dermatitisom nima drugih težav. Bolečin v trebuhu nima in dvakrat na dan odvaja blato, ki je običajno normalne konsistence. Ima dober tek in se na splošno dobro počuti. Naročene so bile serološke preiskave za celiakijo, ki so bile visoko pozitivne.

4,5-letno deklico z Downovim sindromom smo spremljali na oddelku za pediatrično gastroenterologijo od 2. leta starosti. Ob prvem pregledu je bila brez težav, dobro je pridobivala telesno težo in telesno višino, blato je odvajala redno, bilo je primerne barve in primerne konsistence. Ker je Downov sindrom povezan s celiakijo, so serologijo celiakije opravili pri starosti 2 leti in je bila negativna. Tipizacija HLA-DQ je pokazala pozitivno genetsko nagnjenost za celiakijo (DQ2,5). Presejanje na celiakijo, ki so ga ponovili pri starosti 3 leta in 3,5 leta, je bilo ponovno negativno. V tem obdobju je vseskozi uživala hrano z glutenom brez omejitev. Pri starosti 4,5 leta je bila deklica brez težav, pridobivala je telesno težo, blato je redno odvajala, bolečin v trebuhu ni imela. Kljub temu so bila protitelesa proti tkivni transglutaminazi ≥ 10 -krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti. S pozitivnimi protitelesi EMA iz drugega vzorca krvi je bila celiakija diagnosticirana s pristopom brez biopsije v skladu s smernicami združenja ESPGHAN 2020.

12-letni deček je zadnjih 5 let spremljan v gastroenterološki ambulanti zaradi družinske anamneze celiakije (mama, teta in sestrična imajo celiakijo). Zadnja dva termina za pregled je zaradi epidemije covid-19 izpustil. Ker se je počutil dobro, starši niso bili zaskrbljeni. Pred enim letom je med igranjem nogometa padel in utrpel kompresijski zlom 9. vratnega vretenca, čez pet mesecev pa je pri padcu s stojne višine utrpel še zlom 10. vratnega vretenca. Z denzitometrijo so odkrili nizko mineralno kostno gostoto in potrdili osteoporozo. Endokrinolog je uvedel zdravljenje z bisfosfonati. Takrat so bile ponovno opravljene serološke preiskave za celiakijo, ki so pokazale povišane vrednosti TGA in pozitivna EMA.

4-letna deklica je bila napotena v pediatrično gastroenterološko ambulanto zaradi vodene driske, ki se je pojavljala 3- do 4-krat dnevno. Pred prvim obiskom je primarni pediater določil protitelesa proti tkivni transglutaminazi, ki so bila negativna. Pri pregledu v naši ambulanti je imela napihnjen trebuh, sicer pa je bila v dobrem stanju. Primerno je pridobivala telesno težo in telesno višino, znakov anemije ni imela. Ker status IgA ni bil znan, so bili naročeni celokupni IgA in protitelesa razreda IgG proti deamidiranemu peptidu gliadina (DGP). Rezultati so pokazali pomanjkanje IgA in visoko pozitivna protitelesa IgG DGP. Biopsija dvanajstnika je pokazala spremembe Marsh 3b, s čimer je bila potrjena diagnoza celiakije.

38-letna ženska je obiskala splošnega zdravnika, ker so njeni hčerki pred kratkim diagnosticirali celiakijo. Zdravniku je povedala, da ima že vrsto let bolečine v trebuhu in da je poskusila z več dietami, a brez učinka. Ko so pri hčerki odkrili celiakijo, so ji povedali, da so družinski člani pomembna tvegana skupina, zato bi se želela testirati tudi ona. Splošna zdravnica je naročila serološke preiskave za celiakijo, ki so bile visoko pozitivne, zato je bila napotena v gastroenterološko ambulanto na nadaljnje diagnosticiranje.

KVIZ

1. Katera od skupin s povečanim tveganjem ima največjo verjetnost razvoja celiakije?
2. Katere teste običajno opravimo, ko bolnik iz skupine s povečanim tveganjem prvič obišče pediatra gastroenterologa?
3. Kako pogosto mora biti za celiakijo serološko testiran brat (HLA-DQ3/HLA-DQ7) bolnika s celiakijo?
4. Oseba, katere sestra ima celiakijo, ob uživanju normalnih količin glutena nima nikakršnih simptomov. Genetsko testiranje pokaže genetsko nagnjenost za razvoj celiakije. Raven protiteles IgA TGA je normalna, raven celokupnih imunoglobulinov IgA pa je v mejah normalnih vrednosti. Kaj svetujete?
 - a) Trenutno celiakija ni prisotna. Še naprej naj uživa normalno prehrano, vključno z glutenom. Naroči naj se na ponovno testiranje, zlasti, če se pojavijo simptomi.
 - b) Prične naj z brezglutensko dieto. Celiakija je zelo verjetna.
 - c) Rezultati testov niso jasni. Potrebna je biopsija tankega črevesa.
 - d) Rezultati testov niso jasni. Potrebne so druge serološke preiskave (EMA ali DGP Ab).

LITERATURA

1. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J*. 2015; 3(2): p. 106–20.
2. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007; 5(3): p. 184–92.
3. Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, Laurila K, Collin P, Partanen J, et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(2): p. 161–5.
4. Bibbò S, Pes GM, Usai-Satta P, Salis R, Soro S, Quarta Colosso BM, et al. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(47): p. e8562.
5. Hagopian W, Lee HS, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG, et al. Co-occurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Pediatrics*. 2017; 140(5): p. e20171305.
6. Mihçi E, Nur BG, Berker-Karaüzüm S, Yılmaz A, Artan R. Celiac disease in patients with Williams-Beuren syndrome. *Turk J Pediatr*. 2015; 57(6): p. 599–604.
7. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafò V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996; 77(4): p. 333–6.
8. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. *J Pediatr*. 2013; 163(1): p. 237–42.
9. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(11): p. 1539–48.
10. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(12): p. 5495–8.
11. Liu E, Wolter-Warmerdam K, Marmolejo J, Daniels D, Prince G, Hickey F. Routine Screening for Celiac Disease in Children with Down Syndrome Improves Case Finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020.
12. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2016; 137(2): p. e20152232.
13. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac Disease and Autoimmune Disease-Genetic Overlap and Screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(9): p. 507–15.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(1): p. 136–60.

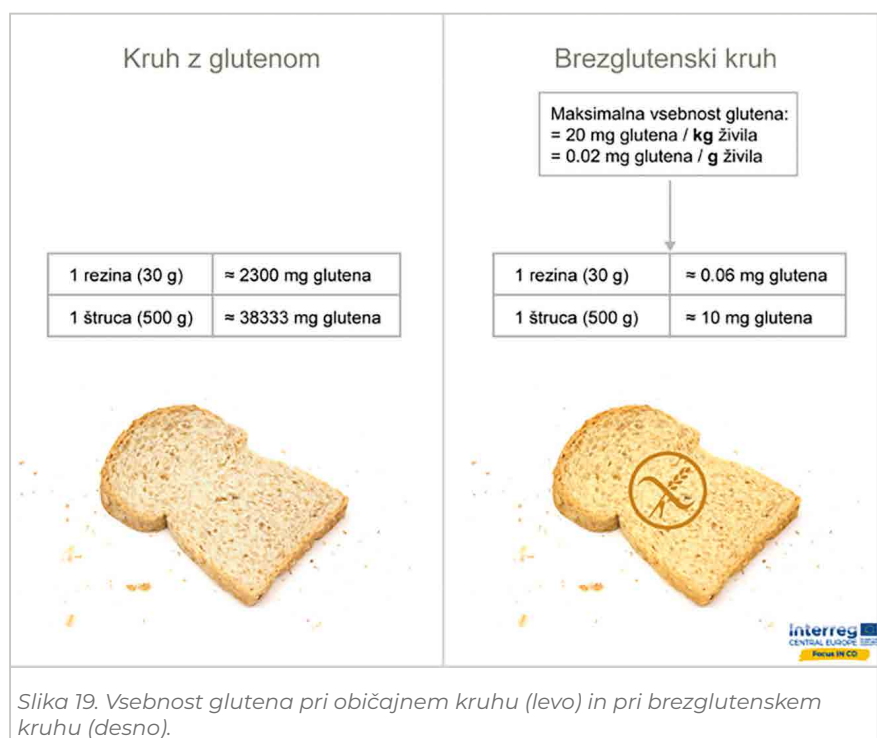
8 Zdravljenje

CILJI:

- Spoznati, kako zdravimo celiakijo.
- Prepoznati brezglutenska žita in žita, ki vsebujejo gluten.
- Spoznati, kje vse so »skriti« viri glutena.
- Poznati varno količino glutena v brezglutenskih izdelkih.

Edini način zdravljenja celiakije je stroga vseživljenjska dieta brez glutena, s katero lahko bolniki pričnejo šele po potrditvi diagnoze s strani specialista. Izogibati se morajo vsem izdelkom, ki vsebujejo gluten, torej izdelkom iz pšenice, rži, ječmena, pira, kamuta, tritikale, bulgurja in drugih izpeljank pšenice. Zaradi velike verjetnosti navzkrižne kontaminacije je priporočljivo tudi izogibanje ovsu, čeprav je oves, če je potrjeno nekontaminiran, povsem varno živilo in izboljša kakovost življenja bolnikov s celiakijo. Bolniki s celiakijo lahko varno uživajo izdelke, ki so po naravi brez glutena, in izdelke, ki so posebej namenjeni bolnikom s celiakijo. Obstaja veliko več naravnih živil brez glutena kot živil, ki vsebujejo gluten. Nekatera niso povezana z žiti, npr. sadje, zelenjava, živalski izdelki (meso, mleko in jajca), krompir in korenovke. Na voljo so tudi žita, ki po naravi ne vsebujejo glutena, kot sta riž in koruza, in jih lahko uspešno uporabljamo kot nadomestek žit, ki vsebujejo gluten. Vendar lahko gluten najdemo tudi v številnih živilih, v katerih ga sicer ne bi pričakovali (siri, sladkarije, omake, začimbe, nekateri mesni izdelki in številni mlečni izdelki), saj na primer lahko vsebujejo gluten v obliki aditiva za izboljšanje lastnosti hrane.

Strogo brezglutensko dieto je zelo težko vzdrževati, saj je kontaminacija z glutenom dokaj pogosta. »Skriti« gluten lahko najdemo v klobasah, juhah, omakah in sladoledu ter tudi v neživilskih izdelkih, kot so zdravila, kozmetika in igrače. Tudi izdelki, namenjeni bolnikom s celiakijo, lahko vsebujejo sledove glutena zaradi navzkrižne kontaminacije žit med njihovim mletjem, shranjevanjem ali uporabo. Nena- merna navzkrižna kontaminacija je pomemben problem za bolnike s celiakijo in lahko povzroči poškodbo tkiva, zlasti dolgoročno. Čeprav se bo dobro ozave-



Slika 19. Vsebnost glutena pri običajnem kruhu (levo) in pri brezglutenskem kruhu (desno).

ščen in sodelujoč bolnik uspel izogniti glutenu v skoraj 99,99 %, je 100 % dieto brez glutena preprosto nemogoče vzdrževati. Izraz »brez glutena« se zato nanaša na izredno nizek vnos glutena, ki je pod škodljivim pragom za bolnike s celiakijo. Ugotovili so, da dnevni vnos do 10 mg čistega glutena pri večini bolnikov ne povzroča znakov ali simptomov. Dandanes velja splošno pravilo, da vsebnost glutena v brezglutenskih živilih ne sme preseči 20 ppm (delcev na milijon; mg/kg). Sodobni brezglutenski izdelki le redko vsebujejo več kot 5 ppm glutena.

Bolniki naj pri nakupovanju izbirajo samo psevdžita ali predelano hrano, ki je posebej označena s simbolom prečrtanega žitnega klasa in identifikacijsko številko, če je na voljo. Ta oznaka zagotavlja, da živilo vsebuje manj kot 20 mg/kg glutena. Simbol prečrtanega žitnega klasa je registrirana blagovna znamka, ki je zaščitena v številnih državah in jo promovirajo organizacije za celiakijo po vsem svetu. Združenje evropskih društev za celiakijo AOECS (angl. Association of European Coeliac Societies) zagotavlja redno posodobljen seznam certificiranih izdelkov, posredovan s sodelovanjem nacionalnih društev iz različnih evropskih držav.

Ob izvajanju stroge brezglutenske diete se vrednosti protiteles, povezanih s celiakijo, postopno normalizirajo, prizadeta tkiva pa se povrnejo v prvotno stanje. Proces lahko traja tudi več mesecev, medtem ko simptomi bolezn,

zlasti pri otrocih, pogosto izvenijo hitreje. Čeprav lahko simptomi popolnoma izvenijo tudi pri odraslih, prebavne težave lahko vztrajajo. Najpogostejši vzrok vztrajajočih simptomov je uživanje glutena (nenamerno ali namerno). Vendar je pri nekaterih bolnikih blago nelagodje v trebuhu prisotno tudi ob strogi dieti brez glutena, čeprav so se vrednosti protiteles, specifičnih za celiakijo, normalizirale. Pri zelo majhnem deležu bolnikov refraktarna celiakija povzroča vztrajajoče znake in simptome.

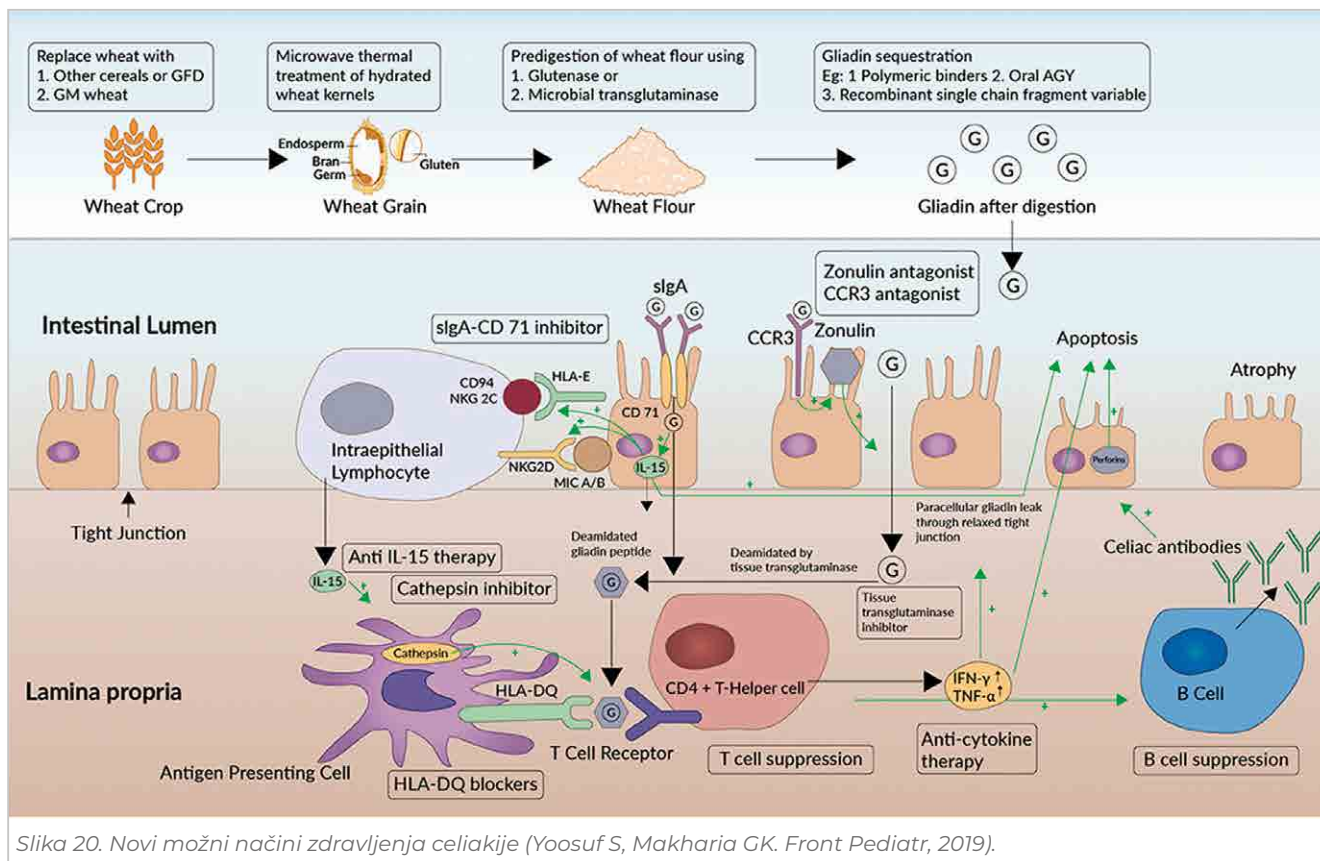
Pri večini bolnikov se ob opustitvi glutena pojavijo naslednji ugodni klinični učinki:

- normalizacija ravni protiteles in obnovitev črevesne sluznice;
- manjše tveganje dolgotrajnih zdravstvenih zapletov (osteoporoza/osteopenija, limfoproliferativne bolezni, avtoimunska stanja);
- normalizacija telesne teže v primeru prenizke telesne teže;
- pri otrocih: napredek (nadoknadeenje) v rasti in normalen telesni razvoj;
- pri ženskah: boljši izid nosečnosti.

Čeprav brezglutenska dieta zahteva temeljito spremembo življenjskega sloga, morajo bolniki upoštevati, da nima nikakršnih neugodnih učinkov. Ob premišljenem izvajanju in pod nadzorom klinika in/ali dietetika nedvomno koristi splošnemu zdravju bolnikov s celiakijo.

Drugi načini zdravljenja

Brezglutenska dieta kot edina možnost zdravljenja celiakije zahteva veliko odrekovanja in je precej omejujoča. Da bi odkrili morebitne druge možnosti zdravljenja, potekajo številne raziskave, ki so usmerjene v odkrivanje novih načinov zdravljenja. Mehanizmi, preko katerih bi lahko delovala potencialna zdravila za zdravljenje celiakije, so modifikacija glutena, intraluminalno zdravljenje, imunomodulacija, vpliv na črevesno prepustnost in modulacija prirojenega odziva. Z modifikacijo glutena bi lahko zmanjšali njegovo imunogenost, na primer preko genske modifikacije pšenice ali uporabe glutenaz (peptidaz) za znotrajčrevesno razgradnjo glutena. S posebnimi vezalci bi lahko v črevesju vezali gluten ter preprečili njegovo razgradnjo v imunogene peptide in posledično absorpcijo. Možen način zdravljenja je preprečevanje prehoda razgrajenega glutena preko tesnih stikov v tankem črevesu z uporabo antagonistov zonulina. Za preprečevanje spodbujanja imunogenosti glutena s strani encima tkivne transglutaminaze so uporabni inhibitorji tkivne transglutaminaze, raziskujejo pa tudi načine preprečevanja imunske aktivacije po prehodu imunogenih glutenskih peptidov preko črevesne stene, na primer z blokatorji HLA-DQ2. Zaenkrat imajo omenjeni načini zdravljenja veliko omejitev, ki so povezane z zapleti ali s pomanjkljivo učinkovitostjo, in so večinoma še v predkliničnih fazah preizkušanja.



Slika 20. Novi možni načini zdravljenja celiakije (Yoosuf S, Makharia GK. Front Pediatr, 2019).

KVIZ

1. **Kateri tip brezglutenske diete je primeren za bolnike s celiakijo, da bi preprečili resne zaplete bolezni?**
 - a) Dieta z zmanjšano količino glutena.
 - b) Stroga brezglutenska dieta za krajši čas (nekaj mesecev) in nato dieta z zmanjšano količino glutena.
 - c) Stroga brezglutenska dieta za krajši čas in nato normalna prehrana.
 - d) Stroga brezglutenska dieta za daljši čas (nekaj let) in nato prehrana z zmanjšano količino glutena.
 - e) Stroga brezglutenska dieta za daljši čas in nato normalna prehrana.
 - f) Stroga vseživljenjska brezglutenska dieta.
2. **Ali naj bolnik prične z brezglutensko dieto po prejemu pozitivnih seroloških testov za celiakijo in še pred potrditvijo diagnoze (z izvedbo dodatnih seroloških testov ali biopsije tankega črevesa)?**
3. **Kolikšna je največja količina glutena, ki jo lahko vsebujejo brezglutenski izdelki?**
4. **Katerih od naštetih živil naj se bolnik s celiakijo strogo izogiba, ker vsebujejo gluten?**
PŠENICA, AJDA, RIŽ, JEČMEN, PROSO, OVES, TRITIKALA, RŽ, KAMUT, PIRA, KORUZA, BULGUR, SOJA.
5. **Ali poleg brezglutenske diete obstajajo tudi drugi možni načini zdravljenja za bolnike s celiakijo?**

LITERATURA

1. Theethira TG, Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis*. 2015; 33(2): p. 175–82.
2. Aaltonen K, Laurikka P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, Kurppa K. The Long-Term Consumption of Oats in Celiac Disease Patients Is Safe: A Large Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2017; 9(6): p. 611.
3. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(1): p. 160–6.
4. Catassi C, Rossini M, Rättsch IM, Bearzi I, Santinelli A, Castagnani R, et al. Dose Dependent Effects of Protracted Ingestion of Small Amounts of Gliadin in Coeliac Disease Children: A Clinical and Jejunal Morphometric Study. *Gut*. 1993; 34(11): p. 1515–9.
5. Vaquero L, Bernardo D, León F, Rodríguez-Martín L, Alvarez-Cuenllas B, Vivas S. Challenges to drug discovery for celiac disease and approaches to overcome them. *Expert Opin Drug Discov*. 2019; 14(10): p. 957–68.
6. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr*. 2019; 7: p. 193.
7. Serena G, Kelly C, Fasano A. Nondietary Therapies for Celiac Disease. 2019. ; 48(1): p. 145–63.
8. Chamani E, Sargolzaei J, Tavakoli T, Rezaei Z. microRNAs: Novel Markers in Diagnostics and Therapeutics of Celiac Disease. *DNA Cell Biol*. 2019; 38(7): p. 708–17.

9 Sledenje

CILJI:

- Spoznati, kako slediti bolnike s celiakijo.
- Razumeti, katere preiskave opraviti ob kontrolnih pregledih.
- Spoznati, kako naj bi bil organiziran prehod bolnikov.

Po postavitvi diagnoze celiakija mora bolnik slediti strogi brezglutenski dieti, o čemer naj se posvetuje z dietetikom. Prehransko svetovanje je koristno ne le za ohranjanje bolnikovega sodelovanja, ampak tudi za oceno njegovega prehranskega stanja, za optimizacijo in prehransko uravnoteženje brezglutenske diete ter za podporo družinam, ki se ob uvedbi novega prehranskega načina srečujejo s številnimi izzivi.

Prvi kontrolni pregled pri pediatru gastroenterologu je potrebno opraviti 3–6 mesecev po postavitvi diagnoze. Nadaljujemo s kontrolnimi pregledi, ki so do normalizacije protiteles priporočljivi vsakih 6 mesecev, nato pa na 12–24 mesecev. Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo z izboljšanjem simptomov in znakov ter z normalizacijo za celiakijo specifičnih protiteles, kar lahko traja tudi več mesecev. Pričakujemo, da se titri protiteles TGA IgA znižajo v območje normalnih vrednosti v dvanajstih mesecih po uvedbi stroge brezglutenske diete, čeprav se pri številnih bolnikih lahko normalizirajo precej prej. Ob kontrolnih pregledih zato vedno ocenimo, ali bolnik dosledno upošteva načela brezglutenske diete.

Med kontrolnim pregledom bolnike povprašamo o črevesnih in zunajčrevesnih simptomih in znakih ter izmerimo telesno težo in telesno višino. Posebno

pozornost je potrebno nameniti rasti in razvoju otrok (telesni, psihosocialni in pubertetni razvoj). Opravimo tudi krvne preiskave, in sicer določitev ravni TGA IgA in celotno krvno sliko, vključno z ravnijo mikrohranil (hemoglobin, železo, vitamin B12 in vitamin D) in z meritvami jetrnih encimov, če smo pri diagnozi odkrili odstopanja. Vsako ne-normalnost moramo spremljati, dokler ni odpravljena. Če nepravilnosti vztrajajo, razmislimo o dodatnih diagnozah in jih ustrezno raziščemo. Po klinični presoji lahko v sklopu spremljanja opravimo presejalne teste za bolezni ščitnice z določitvijo TSH in tiroksina (in avtoprotiteles, če je indicirano). Rutinskega merjenja mineralne kostne gostote ne priporočamo. Mineralno kostno gostoto moramo izmeriti vsaj enkrat po uvedbi brezglutenske diete, če velja nekaj od naslednjega:

- celiakija je bila diagnosticirana v odraslosti (meritev mineralne kostne gostote načrtujemo približno eno leto po uvedbi brezglutenske diete);
- prisotni so drugi dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. zdravljenje s kortikosteroidi zaradi hkratne bolezni);
- bolnik ne upošteva dosledno stroge brezglutenske diete.

Če se raven TGA IgA po 6–12 mesecih upoštevanja stroge brezglutenske diete ne zniža ali če pozitivne vrednosti

protiteles vztrajajo daljši čas, moramo natančno preučiti bolnikov prehranski dnevnik in upoštevanje diete ter pri preverjanju uporabiti test istega proizvajalca. Rutinska ocena celjenja sluznice z biopsijo tankega črevesa pri otrocih na brezglutenski dieti ni priporočljiva. Ponovna biopsija je možna le v izbranih primerih in na podlagi posebnih kliničnih razlogov, na primer ob dvomu o pravilnosti prvotne diagnoze ali ob sumu na pojav dodatnih bolezni, na primer enteropatij, kot so Crohnova bolezen, avtoimunska enteropatija, čezmerno razraščanje bakterij v tankem črevesu, alergija na beljakovine kravjega mleka in insuficienca trebušne slinavke.

Za boljše prilagajanje na življenjske spremembe, povezane s prisotnostjo kronične bolezni, nekaterim bolnikom koristi tudi posvet s psihologom.

Prehod od pediatrične k internistični gastroenterološki obravnavi

Mladostnika s celiakijo običajno predamo v obravnavo internista gastroenterologa pri starosti 18 let. Prehod mora biti strukturiran in vključevati vsaj tranzicijsko pismo ali t. i. potni list za bolnike s celiakijo, v katerem so zapisani podatki o diagnosticiranju in spremljanju, antropometrični podatki, morebitne hkratne bolezni in stopnja upoštevanja diete.

KVIZ

1. Kdaj opravimo prvi kontrolni pregled po postavitvi diagnoze?
2. Kako pogosto sledimo bolnike s celiakijo, ko se njihovo stanje stabilizira?
3. Bolnik je 10 let po postavitvi diagnoze celiakija s serološkimi testi in biopsijo še vedno brez simptomov, saj se strogo drži brezglutenske diete. Izvidi seroloških testov so negativni. Kaj svetujete?
 - a) Celiakija ni več prisotna. Brezglutenska dieta ni več potrebna.
 - b) Klinična slika in vrednosti seroloških preiskav odražajo dober nadzor nad boleznijo. Priporočamo nadaljevanje z dieto.
 - c) Potrebna je kontrola biopsija, s katero potrdimo ozdravitev tankega črevesa. V tem primeru lahko v bolnikovo prehrano postopno ponovno uvedemo gluten.
 - d) Priporočamo obremenitev z glutenom za šest mesecev in nato kontrolne serološke preiskave.
4. Ali so po potrditvi diagnoze celiakija potrebne ponovne biopsije tankega črevesa, s katerimi spremljamo odgovor bolnika na brezglutensko dieto?

LITERATURA

1. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et. al. ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Sep 1;75(3):369–386.
2. Wessels M, Auricchio R, Dolinsek J, Donat E, Gillett P, Mårild K, et. al. Review on pediatric coeliac disease from a clinical perspective. *Eur J Pediatr.* 2022 May;181(5):1785–1795.
3. Wessels M, Dolinsek J, Castillejo G, Donat E, Riznik P, Roca M, et. al. Follow-up practices for children and adolescents with celiac disease: results of an international survey. *Eur J Pediatr.* 2022 Mar;181(3):1213–1220.
4. Cohen ME, Jaffe A, Strauch CB, Lewis SK, Lebwohl B, Green PHR. Determinants of Follow-up Care for Patients With Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52(9): p. 784–8.
5. Pinto-Sanchez MI, Bai JC. Toward New Paradigms in the Follow Up of Adult Patients With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *Front Nutr.* 2019; 6: p. 153.
6. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019; 48(1): p. 127–46.
7. Myléus A, Reilly NR, Green PHR. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nonadherence in Pediatric Patients With Celiac Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(3): p. 562–73.
8. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Mäki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract.* 2002; 5(3): p. 105–13.
9. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease: Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019; 156(4): p. 885–9.
10. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin L. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(9): p. 527–36.
11. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(2): p. 185–9.
12. Wessels MMS, van Veen II, Vriezinga SL, Putter H, Rings EH, Mearin ML. Complementary Serologic Investigations in Children with Celiac Disease Is Unnecessary during Follow Up. *J Pediatr.* 2016; 169: p. 55–60.



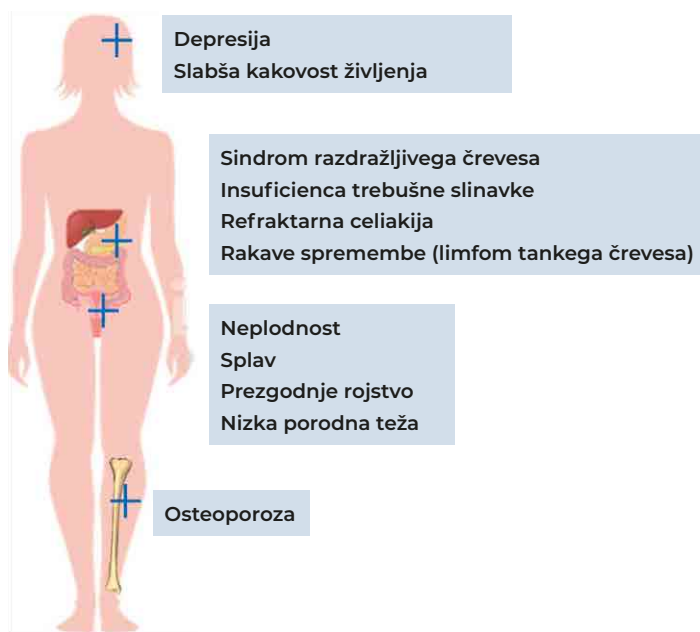
10 Zapleti

CILJI:

- Poznati zaplete celiakije.
- Razumeti pomembnost pravočasnega diagnosticiranja celiakije.

Ob upoštevanju stroge brezglutenske diete običajno vsi simptomi izzvenijo. Ob neupoštevanju diete in če bolezen odkrijemo pri odraslih ali z veliko zamudo, se tveganje zapletov poveča. Med najbolj nevarne zaplete uvrščamo maligni limfom tankega črevesa, zapleti pa lahko prizadenejo tudi druge organske sisteme, kot so reproduktivni, nevrološki, srčno-žilni in hematološki sistem. Lahko se pojavijo psihiatrične motnje, zaradi znižane kostne gostote pa celo zlomi kosti. Vsi ti zapleti, ki se pri otrocih pojavijo redko, so včasih nepopravljivi, zato uvedba stroge brezglutenske diete morda ne privede do popolnega izboljšanja že nastale škode.

Razvoj dolgoročnih zapletov nediagnosticirane in/ali nezdravljene celiakije je zato dodaten pomemben dejavnik, ki kliče po zgodnjem odkrivanju (in ustreznem zdravljenju) bolezni pri vseh bolnikih s simptomi pa tudi pri bolnikih s povečanim tveganjem celiakije.



Slika 21. Možni zapleti celiakije.

ZGODBE BOLNIKOV

Deček, ki je bil kot dojenček operiran zaradi Hirschsprungove bolezni, je bil pri treh letih sprejet na kirurški oddelek zaradi zelo napihnjenega trebuha, zaostanka v rasti in anemije. Zaradi suma na zaporo črevesa so opravili kirurško revizijo. Pozneje se je anemija popravila in deček je začel pridobivati telesno težo, čeprav ne povsem zadovoljivo, kar so pripisovali socialnim razmeram, v katerih je živel. Zaradi nezapletenega zloma roke ga je nekaj mesecev po blagi poškodbi ponovno pregledal kirurg. Po namestitvi mavca se je kost dobro zarasla. V starosti 4 leta je bil ponovno sprejet v bolnišnico zaradi zlomljene noge, ki je zahtevala kirurški poseg. Krvni testi so pokazali anemijo in glede na anamnezo so naročili serologijo celiakije, ki je bila visoko pozitivna.

43-letni gospod je bil napoten na urgenco zaradi bruhanja in hujšanja. Ob pregledu je povedal, da se zadnje pol leta počuti slabo, da je brez teka in da je shujšal 15 kg. Navedel je bolečine v trebuhu in pogosto bruhanje. Že 25 let ima znano celiakijo, a načel brezglutenske diete ne upošteva dosledno. Ob pregledu je navajal bolečine v trebuhu in bil shujšanega videza. V laboratorijskih preiskavah krvi je bila prisotna hipoalbuminemija z elektrolitskimi motnjami. Serološki kazalniki celiakije so bili visoko pozitivni. Ezofagogastroduodenoskopija je pokazala aktivno celiakijo, z RTG pasažo pa so ugotovili subtotalno zožitev distalnega dela dvanajstnika. Globoka duodenoskopija je pokazala tumorsko tvorbo, histološko adenokarcinom, najverjetneje zaplet nezdravljene celiakije, ki so jo kirurško odstranili.

KVIZ**1. Kaj od naštetega je lahko zaplet nezdravljene (ali nediagnosticirane) celiakije?**

(Možnih je več odgovorov.)

- a) anemija
- b) osteoporoza
- c) črevesni limfom
- d) karcinom črevesa
- e) težave s srcem
- f) ledvična insuficienca
- g) kronična vnetna črevesna bolezen
- h) neplodnost

2. Katere zaplete celiakije lahko odpravimo s strogo brezglutensko dieto?

- a) mikrocitno anemijo
- b) osteopenijo
- c) črevesni limfom
- d) epilepsijo

3. Pri katerih bolnikih lahko z uvedbo brezglutenske diete še popravimo zaostanek v rasti oziroma nizko rast?

- a) pri 4-letni deklici
- b) pri 19-letnem fantu
- c) pri 34-letnem moškem
- d) pri 15-letnem dekletu

LITERATURA

1. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J.* 2006; 82(973): p. 705–12.
2. Biagi F, Schiapatti A, Maiorano G, Fraternali G, Agazzi S, Zingone F, et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(6): p. 549–52.
3. Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Med J Aust.* 2017; 207(4): p. 173–8.
4. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients.* 2018; 10(8): p. 1015.
5. Pengiran Tengah DS, Wills AJ, Holmes GK. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2002 Jul;78(921):393-8. doi: 10.1136/pmj.78.921.393. PMID: 12151653; PMCID: PMC1742420.
6. Bommu VJL, Mirza L. Osteoporosis Can Be the Sole Presentation in Celiac Disease. *Cureus.* 2021 Dec 22;13(12):e20602. doi: 10.7759/cureus.20602.
7. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Jun;19(3):401–12.

11

Kakovost življenja bolnikov s celiakijo

Za nekatere bolnike je čas od pojava prvih simptomov do postavitve diagnoze celiakija dolga in težka pot, pri vseh bolnikih pa se pravi izziv začne po postavitvi diagnoze. Odgovore na vprašanja Kaj je gluten in kako se mu lahko izognem? Kaj jesti? Kje jesti? Kako pripraviti brezglutensko hrano? Kako zagotoviti varno okolje v šoli ali vrtcu? Kakšne so moje pravice? lahko najdemo na spletu in na družbenih omrežjih, a se moramo zavedati, da so ti viri lahko nezanesljivi.

Društva za celiakijo so organizacije, kjer lahko bolniki poiščejo odgovore na svoja vprašanja ter dobijo tudi praktično pomoč in podporo pri življenju s celiakijo.

Z vidika bolnika so za spoštovanje brezglutenske diete ključnega pomena:

- sprejemanje boleznih in »izgub« nekaterih vidikov normalnega življenja zaradi omejitev, povezanih z brezglutensko prehrano;
- razumevanje osnov celiakije;
- razumevanje, kaj je brezglutenska prehrana in kaj je uravnotežena prehrana;
- seznanjenost z (industrijskimi) izdelki, ki se lahko uporabljajo pri brezglutenski dieti, in njihova razpoložljivost;
- ugodna cena brezglutenskih izdelkov;
- poznavanje kritičnih točk pri pripravi brezglutenskega obroka;
- ključne veščine za pripravo domačih brezglutenskih izdelkov (kruh, pecivo, itd.) in hrane na splošno;
- možnost varnega prehranjevanja zunaj doma, zlasti v izobraževalnih ustanovah (vrtci, šole), bolnišnicah, domovih za starejše občane itd.;
- sprejemanje dejstva, da je oseba/otrok s celiakijo drugačen zaradi posebnih prehranskih in tudi izobraževalnih potreb;
- podporno/vključujoče okolje, kjer se oseba počuti varna, sprejeta in enaka drugim. To velja zlasti za vrtce in šole, saj so otroci ranljiva skupina prebivalstva. Šolske programe in učne načrte ter uporabljena gradiva in metode moramo prilagoditi bolnikom s celiakijo ter otroke in vzgojitelje seznaniti s potrebami otrok s celiakijo.

Vse te značilnosti moramo upoštevati pri celoviti in multidisciplinarni zdravstveni oskrbi bolnikov s celiakijo ter vključiti različne profile ljudi, da bi jim zagotovili pomoč in podporo ter zaščitili njihovo duševno in telesno zdravje. Tako jim bomo omogočili normalno življenje, kar vodi v zmanjšanje zdravstvenih težav in velikih stroškov, ki so posledica neupoštevanja brezglutenske diete.



12 Klinični primeri

1. Primarni pediater pokliče v pediatrično gastroenterološko ambulanto in prosi za posvet. Predstavi primer 11-letnega dečka z bolečinami v trebuhu, ki se pojavljajo 2- do 3-krat na mesec. Deček uživa normalno, mešano prehrano. Pred tednom dni so bile opravljene serološke preiskave za celiakijo. Rezultati: celokupni IgA – v mejah normale; TGA – 19 (zgornja meja 16). Kaj bi svetovali?
2. 4-letna deklica je bila napotena v gastroenterološko ambulanto zaradi driske. Mama pove, da deklica trikrat dnevno odvaja blato, ki je mehko, a ne povsem tekoče. Doma je poskusila z brezglutensko dieto in odtlej blato odvaja enkrat na dan. Kaj bi svetovali?
3. Mama pripelje v gastroenterološko ambulanto 13-mesečnega sina zaradi družinske obremenjenosti s celiakijo, ki so jo pred petimi meseci diagnosticirali pri starejši hčerki. Katere preiskave bi opravili in kakšna navodila boste dali mami?
4. 17-letni fant je bil sprejet v bolnišnico na načrtovano ezofagogastroduodenoskopijo zaradi suma na okužbo z bakterijo *H. pylori* (pozitiven test iz blata). S preiskavo so ugotovili nodularni gastritis. Rezultati histološke preiskave so potrdili okužbo z bakterijo *H. pylori*, na bioptih dvanajstnika pa so bile opisane spremembe Marsh 3a. Fanta pokličete na kontrolni pregled v ambulanto in opravite serološko testiranje za celiakijo. Protitelesa TGA in protitelesa EMA so negativna. Kakšna bi bila vaša odločitev?
5. 10-letna deklica je bila napotena v gastroenterološko ambulanto zaradi hujšanja in zastoja v rasti. Mama pove, da je bila deklica vedno najmanjša v razredu. Čeprav se redno prehranjuje, se ne redi primerno. Nikoli ne toži za bolečinami v trebuhu, le včasih ji je po kosilu malo slabo, a slabost ni povezana s točno določeno vrsto hrane. Vseskozi je zelo utrujena in včasih bolj razdražljiva. Laboratorijski izvidi pokažejo TGA 200 (zgornja meja 16) in pozitivna protitelesa EMA. Kaj svetujete deklici in njeni mami?
6. 4-letna deklica je bila napotena v gastroenterološko ambulanto zaradi bolečin v trebuhu in zaprtja. Mama je pojasnila, da deklica pogosto toži za bolečinami v trebuhu, predvsem med tednom v večernem času. Bolečina v trebuhu traja nekaj minut in nato sama od sebe izzveni. Enkrat na tri dni odvaja blato, ki je običajno trdo in v obliki majhnih kroglic. Poskusila je z dieto brez kravjega mleka, a očitnih sprememb ni opazila. Mama pove, da je brala o dieti brez glutena, zato se je odločila, da jo bo preizkusila. Na vprašanje, kaj deklica uživa, mama odgovori, da običajno koruzni kruh ali pirine testenine. Belega kruha doma ne jedo več. Odkar so izključili beli kruh, se deklica počuti bolje, zato bi mama želela potrdilo, da ima hči celiakijo, da bi lahko v vrtcu prejela brezglutensko hrano. Kakšna bi bila vaša odločitev?



13 Rešitve kviza

2 ZGODOVINA CELIAKIJE

1. V davni preteklosti ni bilo celiakije, ker tedaj v človeški prehrani ni bilo glutena. Človek je bil lovec in nabiralec, zato se je prehranjeval s sadjem, oreščki, gomolji in občasno z mesom ulovljenih živali. Šele po končani zadnji ledeni dobi je začel pridelovati hrano in pojavile so se prve vrste žit.
2. Iznajdba naprave za jejunalno biopsijo, s katero so prvič uspešno opravili biopsijo distalnega dvanajstnika.

3 EPIDEMIOLOGIJA

1. Razširjenost celiakije v splošni populaciji v Evropi je 1 %.
2. Razlike v ozaveščenosti o celiakiji, virih zdravstvenega varstva in diagnostičnih protokolih, ki se uporabljajo za odkrivanje celiakije.

4 ETIOLOGIJA

- 1) b
- 2) HLA DQ2/DQ8
- 3) 30–40 %
- 4) c, d, e

5 KLINIČNA SLIKA

1. b, d, e
2. Pri zelo majhnih otrocih so znaki in simptomi malabsorpcije bolj pogosti kot pri starejših otrocih in mladostnikih, pri katerih je najpogostejši simptom bolečina v trebuhu. Pri odraslih se bolezen pogosto ne kaže z značilnimi znaki in simptomi, temveč z zunajčrevesnimi znaki ali z drugimi resnimi zapleti.
3. Zgodnje otroštvo (1–4 leta), puberteta in obdobje dojenja pri ženskah.
4. Klasična celiakija se kaže s simptomi in znaki malabsorpcije, tj. drisko, steatorejo, napenjanjem, zastojem v rasti ali izgubo telesne teže, anemijo, nevrološkimi motnjami zaradi pomanjkanja vitamina B in osteopenijo zaradi pomanjkanja vitamina D ter kalcija.
5. Herpetiformni dermatitis. Diagnoza: biopsija kože, ki pokaže patognomonične zrnate depozite imunoglobulina A v papilarnem dermisu. Prisotne so lahko tudi poškodbe črevesne sluznice. Bolniki s hudimi kožnimi simptomi poleg brezglutenske diete včasih potrebujejo tudi zdravila.
6. a, c

6 DIAGNOSTICIRANJE

- 1) c, d
- 2) c
- 3) a, b, c, d, e
- 4) Diagnosticiranje celiakije brez biopsije: raven TGA IgA > 10-krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti, pozitivna protitelesa EMA v drugem vzorcu krvi, v proces diagnosticiranja mora biti vključen pediatrični gastroenterolog.
- 5) Marsh-Oberhuberjevo klasifikacijo.
- 6) b, c

7 SKUPINE S TVEGANJEM

1. Sorodniki bolnika v prvem kolenu.
2. TGA IgA, opravimo lahko tudi genetsko testiranje.
3. Testiranje ni potrebno, ker brat nima genetske nagnjenosti za razvoj celiakije.
4. a

8 ZDRAVLJENJE

1. f
2. Ne, z dieto lahko prične šele po potrditvi diagnoze.
3. Manj kot 20 ppm.
4. PŠENICA, JEČMEN, TRITIKALA, RŽ, KAMUT, PIRA, BULGUR.
5. Ne.

9 SLEDENJE

1. 3–6 mesecev po postavitvi diagnoze.
2. Enkrat na 12–24 mesecev.
3. b
4. Ne.

10 ZAPLETI

1. a, b, c, e, h
2. a, b
3. a

14 Rešitve kliničnih primerov

1. Ponovno testiranje čez približno 3–6 mesecev in ob pozitivnih TGA po potrebi ezofagogastroduodenoskopija (glede na raven protiteles). Do zaključenega diagnostičnega postopka naj ne preide na brezglutensko dieto.
2. Za potrditev diagnoze celiakija je potrebno za vsaj tri mesece v prehrano ponovno uvesti gluten v zadostni količini (10–15 g/dan). Nato ponovite testiranje in nadaljujte v skladu s smernicami. Ponovno uvažanje glutena je varno le pri določeni starosti, s čimer izognemo škodljivim učinkom glutena na otrokovo rast.
3. Določiti je potrebno TGA IgA skupaj z ravnijo celokupnih IgA, razmislite pa lahko tudi o genetskem testiranju. Mami morate razložiti, da pri dečku obstaja tveganje celiakije. Če bodo genetski testi pozitivni, ga spremljamo približno enkrat na leto, ob pojavu simptomov oz. znakov, ki kažejo na celiakijo, pa prej. Deček v tem času ne sme biti na brezglutenski dieti.
4. Predpišete eradikacijsko zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori*. Serološke preiskave za celiakijo je potrebno ponoviti čez 6 mesecev (TGA IgA) in nato razmisliti o ponovni ezofagogastroduodenoskopiji (razen, če je možen pristop brez biopsije). Do naslednjega testiranja naj fant uživa normalno hrano.
5. Deklica ima verjetno celiakijo. Razložite bolezen in diagnostični postopek. Glede na zelo visoke ravni TGA je možen pristop brez biopsije, zato jo naročite na odvzem krvi za določitev protiteles EMA.
6. Opravite lahko serološko testiranje za celiakijo, saj deklica ni bila na brezglutenski dieti. Če so testi pozitivni, nadaljujte po diagnostičnem algoritmu. Svetujte o zdravljenju zaprtja.



Seznam uporabljenih kratic

AOECS	Združenje evropskih društev za celiakijo (<i>angl.</i> Association of European Coeliac Societies)
AGA	antigliadinska protitelesa (<i>angl.</i> anti-gliadin antibodies)
DGP	deamidirani peptid gliadina (<i>angl.</i> deamidated gliadin peptide)
DGP Ab	protitelesa proti deamidiranemu peptidu gliadina (<i>angl.</i> deamidated gliadin peptide antibodies)
EMA	antiendomizijska protitelesa (<i>angl.</i> anti-endomysial antibodies)
ESPGHAN	Evropsko združenje za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (<i>angl.</i> The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
HLA	humani levkocitni antigen (<i>angl.</i> human leukocyte antigen)
IEL	intraepitelni limfociti (<i>angl.</i> intraepithelial lymphocytes)
IgA	imunoglobulin A (<i>angl.</i> immunoglobulin A)
IgE	imunoglobulin E (<i>angl.</i> immunoglobulin E)
IgG	imunoglobulin G (<i>angl.</i> immunoglobulin G)
IgM	imunoglobulin M (<i>angl.</i> immunoglobulin M)
POCT	testiranje ob bolniški postelji (<i>angl.</i> point-of-care-testing)
ppm	delcev na milijon (<i>angl.</i> parts per million)
RC	refraktarna celiakija (<i>angl.</i> refractory celiac disease)
TGA	protitelesa proti tkivni transglutaminazi (<i>angl.</i> tissue transglutaminase antibodies)
TSH	tiroideo stimulirajoči hormon (<i>angl.</i> thyroid-stimulating hormone)

Spletni tečajji za zdravstveno osebje in bolnike s celiakijo

V okviru projekta CD SKILLS (Interreg Danube Transnational Programme) smo pripravili dva inovativna spletna tečaja, namenjena izobraževanju zdravstvenega osebja in bolnikov s celiakijo. Gre za nadgradnjo spletnih tečajev, razvitih v projektu Focus IN CD (Interreg Central Europe Programme) in posodobljenih v skladu z novimi, leta 2020 objavljenimi smernicami združenja ESPGHAN (angl. European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) za obravnavo celiakije. Spletni tečajji, ki so na voljo v angleškem, nemškem, slovenskem, hrvaškem in madžarskem jeziku, so bili v okviru projekta CD SKILLS posodobljeni, dodali pa smo novi jezikovni različici, in sicer v romunskem in češkem jeziku.

Spletni tečajji so na voljo na povezavi: www.celiacfacts.eu.



Interreg Danube Transnational Programme CD SKILLS

brezplačno ✓
interaktivno ✓
razumljivo ✓
izčrpno ✓

Brez skrbi!
TUKAJ NAJDEŠ VSE INFORMACIJE:
www.celiacfacts.eu

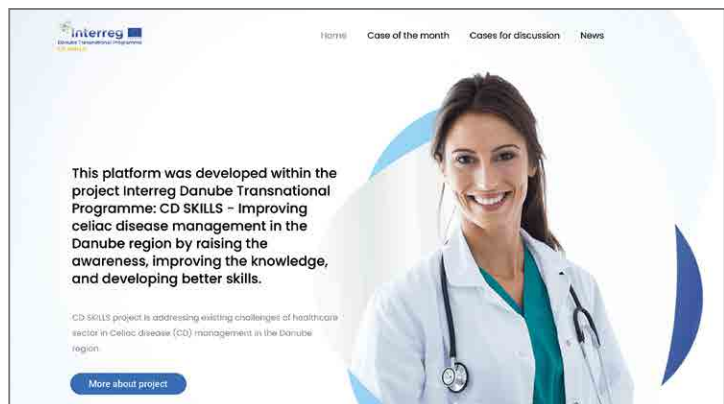
Celiakija?!?

Promocijska razglednica – vabilo k obisku naših spletnih tečajev za zdravstveno osebje in bolnike s celiakijo

Mednarodna platforma CD SKILLS za izmenjavo informacij med zdravstvenimi delavci

V okviru projekta CD SKILLS je bila zasnovana mednarodna platforma, namenjena izmenjavi informacij in znanj ter sodelovanju strokovnjakov v razpravljanju o zahtevnejših primerih s področja celiakije. Vsak mesec smo predstavili zanimiv in poučen »primer meseca« iz klinične prakse. Na platformi objavljamo tudi »primere za razpravo«, v katerih strokovnjaki predstavljajo zahtevnejše primere, zastavljajo vprašanja, izmenjujejo mnenja in morda prav s pomočjo mreže strokovnjakov dobijo potrebne odgovore.

Platforma za izmenjavo : <https://cdskills.eu/>.



Interreg Danube Transnational Programme

HOME Case of the month Cases for discussion News

This platform was developed within the project Interreg Danube Transnational Programme: CD SKILLS – Improving celiac disease management in the Danube region by raising the awareness, improving the knowledge, and developing better skills.

CD SKILLS project is addressing existing challenges of healthcare sector in Celiac disease (CD) management in the Danube region.

More about project

Platforma za izmenjavo znanj s področja celiakije

Publikacije CD SKILLS

V dveh letih in pol izvajanja projekta CD SKILLS smo pripravili štiri publikacije, namenjene bolnikom s celiakijo, zdravstvenim delavcem, gostincem ter študentom medicine in študijskih programov, ki se pri svojem delu srečujejo z bolniki s celiakijo. Naš cilj je izboljšanje znanj, ozaveščanje o celiakiji in poenotenje obravnave celiakije. Vse publikacije so na voljo v jezikih partnerjev in so dostopne na spletni strani projekta: <https://www.interreg-danube.eu/approved-projects/cd-skills> (Library).



Interreg Danube Transnational Programme CD SKILLS

Z roko v roki s celiakijo

Brošura za zdravstvene delavce
»Z roko v roki s celiakijo«

