Poremećaji izazvani glutenom u prehrani

Čičak, Ana Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:096028

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Marija Čičak

Poremećaji izazvani glutenom u prehrani

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb (Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu) pod vodstvom doc.dr.sc. Irene Senečić-Čala, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

CCD	križno reaktivni ugljikohidratni derivati (engl. *cross-reactive carbohydrate derivates*)
CD	celijakija (engl. *coeliac disease*)
DH	dermatitis herpetiformis
FA	alergija na hranu (engl. *food alergy*)
FODMAPs	fermentabilni oligo-, di-, monosaharidi i polioli (engl. *fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols*)
GA	glutenska ataksija (engl. *gluten ataxia*)
GFD	bezglutenska prehrana (engl. *gluten-free diet*)
HLA	glavni kompleks gena tkivne podudarnosti u čovjeka (engl. *human leukocyte antigen*)
IBS	sindrom iritabilnog crijeva (engl. *irritable bowel syndrome*)
Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
LTP	lipidni transferni protein (engl. *lipid transfer protein*)
NCGS	ne-celijakična preosjetljivost na gluten (engl. *non-coeliac gluten sensitivity*)
PR-10	proteinaza 10 (engl. *proteinase 10*)
SPT	kožni ubodni test (engl. *skin prick test*)
TLR	engl. *Toll-like receptor*
WA	alergija na pšenicu (engl. *wheat allergy*)
WDEIA	o pšenici ovisna, tjelesnim vježbanjem potaknuta anafilaksija (engl. *wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

4. GLUTEN 2

5. KLASIFIKACIJA POREMEĆAJA IZAZVANIH GLUTENOM 3

6. AUTOIMUNI POREMEĆAJI 4

6.1. CELIJAKIJA 4

6.1.1. Definicija 4

6.1.2. Patogeneza 4

6.1.3. Klinička slika 5

6.1.4. Dijagnoza 6

6.1.5. Terapija 8

6.2. HERPETIFORMNI DERMATITIS 9

6.2.1. Definicija 9

6.2.2. Klinička slika 9

6.2.3. Dijagnoza 10

6.2.4. Terapija 10

6.3. GLUTENSKA ATAKSIJA 11

6.3.1. Definicija 11

6.3.2. Klinička slika 11

6.3.3. Dijagnoza 11

6.3.4. Terapija 12

7. ALERGIJE 13

7.1. ALERGIJA NA PŠENICU 13

7.1.1. Definicija 13

7.1.2. Klinička slika 13

7.1.3. Dijagnoza 15

8. NE-CELIJAKIČNA PREOSJETLJIVOST NA GLUTEN 16

8.1.1. Definicija 16

8.1.2. Patogeneza 17
8.1.3. Klinička slika 17
8.1.4. Dijagnoza 18
9. ZAKLJUČAK 20
10. ZAHVALE 22
11. LITERATURA 23
12. ŽIVOTOPIS 30

1. SAŽETAK

Poremećaji izazvani glutenom u prehrani

Ana Marija Čičak

Donedavno su celijakija i alergija na pšenicu bile jedine bolesti koje su se povezivale s glutenom. No, rastući problem s kojim se kliničari susreću u svome radu su pacijenti koji se žale na simptome povezane s prehrambenim proizvodima koji sadrže gluten, ali koji nemaju pozitivne dijagnostičke markere za celijakiju, poput tipičnog histološkog nalaza biopsije tankoga crijeva i pozitivnih seroloških nalaza, te alergološke testove za dijagnozu alergije na pšenicu.

Stoga je predložen novi klinički entitet, ne-celijakična preosjetljivost na gluten, te klasifikacija svih poremećaja izazvanih glutenom. Ova podjela dijeli poremećaje izazvane glutenom prema imunopatogenezi u tri oblika: autoimuni (celijakija, herpetiformni dermatitis i glutenska ataksija), alergijski (alergija na pšenicu) i vjerojatno imunološki posredovani (ne-celijakična preosjetljivost na gluten).

Klinička slika ne-celijakične preosjetljivosti na gluten se očituje raznim gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima koji su vrlo slični simptomima celijakije i alergije na pšenicu što može otežati postavljanje dijagnoze. Također, zasada nisu otkriveni biomarkeri specifični za ne-celijakičnu preosjetljivost na gluten te se stoga dijagnoza temelji na isključenju celijakije i alergije na pšenicu.

Svim poremećajima je zajednička povezanost između ingestije glutena i nastupa simptoma te poboljšanje tegoba nakon isključenja glutena iz prehrane. Stoga je bezglutenska prehrana zajednička terapija svih poremećaja izazvanih glutenom. No, prije uvođenja ove prehrane svakako treba postaviti ispravnu dijagnozu. Tijek i težina ovih poremećaja, kao i njihove posljedice, su vrlo različiti te je točna dijagnoza od izrazite važnosti, a uvođenje bezglutenske prehrane prije postavljanja konačne dijagnoze može dovesti do lažno negativnih nalaza i posljedično do krive dijagnoze.

Ključne riječi: poremećaji izazvani glutenom, celijakija, ne-celijakična preosjetljivost na gluten, alergija na pšenicu

2. SUMMARY

Disorders caused by dietary gluten

Ana Marija Čičak

Until recently, celiac disease and wheat allergy where the only conditions associated with gluten. However, patients who complain of symptoms associated with the ingestion of gluten-containing products have been a growing problem in clinical practice, though they lack diagnostic markers for celiac disease, such as negative celiac serology and normal duodenal biopsies, and negative allergy tests for wheat allergy.

Therefore, a new clinical term, non-celiac gluten sensitivity, and classification of gluten-related disorders have been proposed. This classification divides gluten-related disorders into three categories according to their immunopathogenesis: autoimmune (celiac disease, dermatitis herpetiformis and gluten ataxia), allergic (wheat allergy) and probably immune-mediated (non-celiac gluten sensitivity).

Clinical manifestation of non-celiac gluten sensitivity includes various gastrointestinal and extraintestinal symptoms which are very similar to those of celiac disease and wheat allergy making their differential diagnosis challenging. In addition, specific biomarkers for non-celiac gluten sensitivity have not yet been discovered, therefore the diagnosis of this disorder is based on the exclusion of celiac disease and wheat allergy.

There is a common correlation between gluten ingestion and onset of symptoms in these disorders, as well as symptom improvement after the exclusion of gluten from diet. Thus, gluten-free diet is a common therapy for all gluten-related disorders. However, an accurate diagnosis is certainly needed before the introduction of gluten-free diet. Progress of these disorders and their severity, as well as complications, are very different, so proper diagnosis is of crucial interest. Furthermore, the introduction of gluten-free diet before making a correct diagnosis can lead to false negative results and, consequently, inaccurate diagnosis.

Key words: gluten-related disorders, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, wheat allergy

3. UVOD

Žitarice koje sadrže gluten, poput pšenice, raži i ječma, jedan su od sastavnih dijelova čovjekove prehrane te su rasprostranjene širom svijeta. Uvođenje glutena u prehranu čovjeka započelo je između 9000 i 5000 godina pr.Kr. Uzevši u obzir kako se čovječji gastrointestinalni i imunološki sustav razvio oko 2.5 milijuna godina pr.Kr., ovo relativno nedavno uvođenje glutena u prehranu mogući je uzrok što se naš imunološki sustav nije stigao prilagoditi izlaganju glutenu (1).

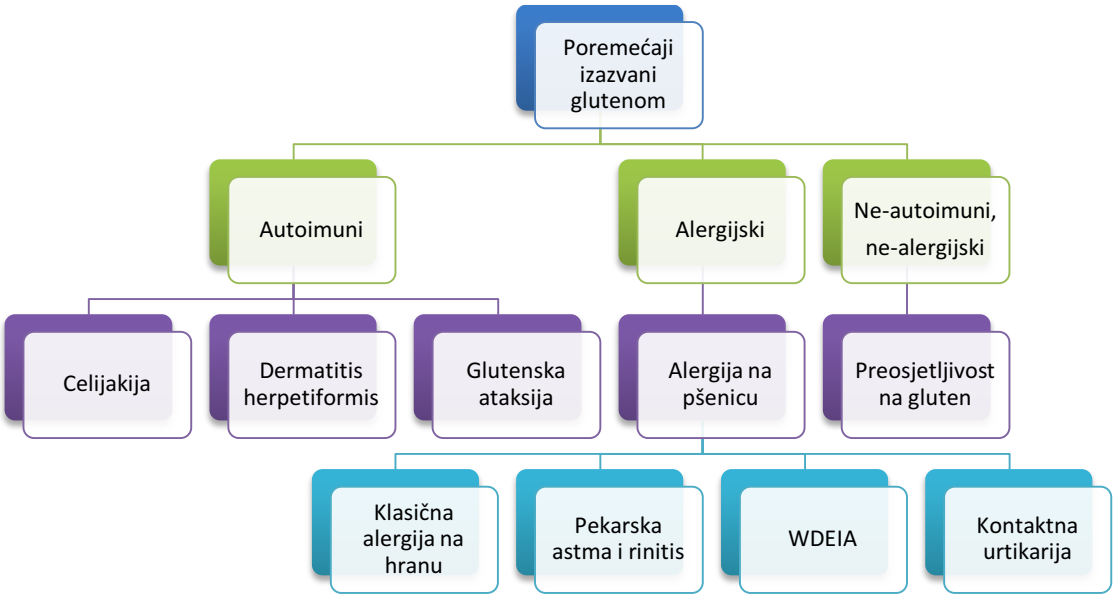
Donedavno je celijakija bila jedini poremećaj koji se povezivao s prehranom glutenom, no u zadnje vrijeme otkriven je niz drugih poremećaja vezanih uz ovaj protein. Štoviše, sve je više pojedinaca koji samoinicijativno, tj. bez preporuke liječnika, prelaze na bezglutensku prehranu. Veliki dio njih to čini zato što je danas to svojevrsni trend, smatraju kako je takva prehrana zdravija pa čak i da pomaže pri dostizanju željene tjelesne težine. Stoga ne iznenađuje podatak da je tržište proizvoda bez glutena već godinama u porastu, a u 2012. godini je u Sjedinjenim Američkim Državama zabilježena zarada od 12.4 milijardi američkih dolara (2). No, dio tih osoba je primijetio povezanost između prehrane proizvodima koji sadrže gluten i pojave gastrointestinalnih i ekstraintestinalnih tegoba, kao i njihovo ublažavanje ili nestanak nakon izbjegavanja ovoga proteina. Upravo je ovoj skupini pojedinaca potrebno utvrditi imaju li prisutan stvaran poremećaj vezan uz konzumaciju glutena, a posebice razaznati je li riječ o celijakiji ili nekom od drugih poremećaja vezanih uz ovu prehranu. Patogeneza i tijek ovih bolesti te njihove posljedice su značajno različite, stoga je točna dijagnoza od izrazite važnosti.

4. GLUTEN

Pšenični proteini se svrstavaju prema svojoj topljivosti na vodotopive albumine, u soli topive globuline, u etanolu topive glijadine te glutenine topive u ureji, detergentu i kalijevoj lužini (3). Gluten je glavni strukturni proteinski kompleks sadržan u klici pšeničnoga zrna, a sastoji se od gluteninske i glijadinske frakcije. Smatra se da je glutenin odgovoran za davanje čvrstoće i elastičnosti tijestu, dok je glijadin čimbenik koji provocira glutensku osjetljivost. Slični toksični proteini otkriveni su u raži (sekalin), ječmu (hordein) i zobi (avenin). Obzirom na vrlo malu zastupljenost štetnog dijela glutena u zobi, ovu žitaricu dobro podnosi i može je konzumirati većina oboljelih od celijakije. Derivati ovih zrna koji sadrže gluten uključuju slad, pšenoraž, kamut i pir (4).

5. KLASIFIKACIJA POREMEĆAJA IZAZVANIH GLUTENOM

Sapone i sur. (5) su predložili podjelu poremećaja izazvanih glutenom u tri kategorije. Prve dvije kategorije obuhvaćaju poremećaje nastale aktivacijom imunološkog sustava, a to su autoimune bolesti poput celijakije, glutenske ataksije i herpetiformnog dermatitisa te alergija na pšenicu. Za razliku od autoimunih bolesti kod kojih se stvaraju autoprotutijela, mehanizam nastanka alergijske reakcije je križno vezanje imunoglobulina E (IgE) za glutenske peptide čime dolazi do degranulacije mastocita i otpuštanja histamina i drugih medijatora. Treća skupina poremećaja je preosjetljivost na gluten, čiji mehanizam nastanka nije niti autoimuni, niti alergijski, već se smatra kako glavnu ulogu ima urođeni imunološki sustav.



Grafički prikaz 1: Predložena klasifikacija poremećaja izazvanih glutenom (5).

6. AUTOIMUNI POREMEĆAJI

6.1. CELIJAKIJA

6.1.1. Definicija

Celijakija (CD, engl. *coeliac disease*) je imunološki posredovan sistemski poremećaj izazvan glutenom u osoba s genetskom predispozicijom, karakteriziran prisutnošću o glutenu ovisnih, promjenjivih simptoma, CD-specifičnih antitijela, HLA (engl. *human leukocyte antigen*) DQ2 ili HLA DQ8 haplotipovima te enteropatije (6).

Epidemiološke studije procjenjuju da je celijakijom zahvaćeno 1% svjetske populacije, uzevši u obzir da je značajan udio neotkrivenih i neliječenih osoba koje boluju od ove bolesti (7, 8). Genetska predispozicija ima ključnu ulogu u nastanku celijakije. U više od 95% pacijenata nalazimo HLA-DQ2 heterodimer, a većina ostalih pacijenata ima pozitivan HLA-DQ8 heterodimer. Celijakija je multigenetska bolest te je stoga ekspresija HLA-DQ2 ili DQ8 molekula nužna, no ne i dovoljna za razvoj bolesti jer otprilike 30-40% bijele populacije ima HLA-DQ2 haplotip, a samo 1% razvije bolest. Rođaci u prvom koljenu bolesnika s celijakijom su viskorizična skupina za razvoj ove bolesti. Procjenjuje se kako doživotni rizik iznosi 4-17% (7, 9). Pod posebice visokim rizikom su rođaci koji su ujedno i homozigoti za HLA-DQ2. Njihova šansa za razvoj celijakije tijekom djetinjstva iznosi otprilike 26% (10, 11).

6.1.2. Patogeneza

Gluten je bogat glutaminima i prolaminima te se stoga nepotpuno probavljuje gastričnim i pankreatičnim peptidazama kao i peptidazama četkaste prevlake crijevne sluznice pa ostaju veliki, do 33 aminokiselina dugački peptidi (12). Ovi peptidi prolaze

epitelnu barijeru crijeva i ulaze u laminu propriju transcelularnim ili paracelularnim putem (13).
Smatra se da u imunološkoj reakciji na gluten sudjeluju i stečeni i urođeni imunološki sustav. Unutar lamine proprije zbiva se stečena imunološka reakcija. Tkivna transglutaminaza (tTg) deamidira glijadin i time mijenja naboj glijadinskih fragmenata što povećava njegovu imunogenost te ubrzava njihovo vezanje za HLA DQ2 ili DQ8 molekule na antigen prezentirajućim stanicama. Glijadin reaktivne CD4+ T stanice prepoznaju glijadinske peptide na antigen prezentirajućim stanicama te proizvode proupalne citokine, posebice interferon gamma (14). Tijekom inflamatorne kaskade otpuštaju se metaloproteinaze i drugi medijatori koji izazivaju oštećenje tkiva (15). Tijekom ovoga procesa stvaraju se tTg protutijela putem nejasnih mehanizama te njihova uloga u modulaciji bolesti nije u potpunosti jasna, no moguće je njihovo sudjelovanje u nastanku sistemskih manifestacija celijakije.

Prisutnost povišenog broja intraepitelnih limfocita (IEL) odražava ulogu urođenog imunološkog sustava u celijakiji zbog toga što se na ovim limfocitima nalaze receptori NK T stanica, NKG2D i CD9/NKG2A koji prepoznaju produkte stresom induciranih gena MICA i MICB te protein HLA-E na epitelnim stanicama (16). Interleukin 15 ima centralnu ulogu u povećanoj ekspresiji NK receptora na ovim citotoksičnim epitelnim stanicama (17). Odnedavno su kao mogući uzrok oštećenja epitelnih stanica putem urođenog mehanizma ubrojeni i neglutenski pšenični proteini (18).

6.1.3. Klinička slika

Celijakija se može prezentirati, osim klasičnom slikom kroničnih proljeva i malnutricije, i raznim nespecifičnim znakovima i simptomima, a može biti i asimptomatska. Nastup simptoma je obično postupan te se bolest javlja u vremenskom periodu od nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon uvođenja glutena u prehranu. Budući da ova bolest može imati vrlo negativne posljedice na zdravlje pojedinca, kao i na rast i razvoj djece, vrlo je važno rano posumnjati na ovu bolest i postaviti dijagnozu. Stoga bi trebalo testirati djecu i adolescente koji imaju neobjašnjive simptome kao što su kronični ili intermitentni proljev, nenapredovanje u

tjelesnom rastu i razvoju, gubitak na tjelesnoj masi, zakašnjeli pubertet, amenoreja, anemija uzrokovana nedostatkom željeza, mučnina ili povraćanje, kronična abdominalna bol, grčevi, distenzija, kronična konstipacija, kronični umor, rekurentni aftozni stomatitis, herpetiformni dermatitis, patološki prijelomi, smanjena mineralna gustoća kostiju i abnormalne vrijednosti jetrenih enzima. Prevalencija celijakije je povećana u rizičnoj skupini kojoj pripadaju osobe koje boluju od diabetes mellitusa tip I, sindroma Down, Turner, i Williams, selektivne deficijencije imunoglobulina A, autoimune bolesti jetre te osobe čiji su rođaci u prvome koljenu oboljeli od celijakije (6). Budući da je klinička slika celijakije vrlo raznolika te se može prezentirati vrlo atipičnim simptomima i znakovima, kod mnogih pacijenata se ova bolest previdi što ih izlaže riziku od nastajanja komplikacija neliječene dugotrajne bolesti poput limfoma i neplodnosti (5).

6.1.4. Dijagnoza

Pri dijagnosticiranju celijakije se koriste protutijela specifična za celijakiju, HLA genotipizacija, biopsija duodenuma te test opterećenja glutenom. U CD-specifična protutijela ubrajamo protutijela protiv tkivne transglutaminaze tip 2 (TG2), endomizijska protutijela (EMA) i protutijela protiv deamidiranog glijadina (DGP). Prilikom interpretacije nalaza protutijela potrebno je uzeti u obzir razinu ukupnog IgA u serumu, dob pacijenta, je li osoba trenutačno na prehrani glutenom te terapiju imunosupresivnim lijekovima zbog mogućih lažno negativnih nalaza. Kod osoba koje imaju niske razine IgA u serumu (ukupni IgA < 0.2 g/L) mjere se razine IgG klase CD specifičnih protutijela (6).

HLA tipizacija je vrlo koristan test za isključenje celijakije zbog svoje negativne prediktivne vrijednosti. Ovo testiranje bi trebalo provesti u pacijenata s nesigurnom dijagnozom celijakije. Kod djeteta s vrlo izraženom kliničkom slikom i visokom sumnjom na celijakiju, visokih razina CD-specifičnih protutijela, a kod kojega se ne planira biopsija tankoga crijeva, preporuča se HLA-DQ2 i HLA-DQ8 tipizacija kako bi se s većom sigurnošću potvrdila dijagnoza (6).

Jedno od glavnih obilježja celijakije je prisutnost enteropatije tankog crijeva. Histološkom analizom mogu se naći različite promjene koje mogu uzrokovati i drugi poremećaji. Smjernice (6) preporučaju biopsiju tijekom ezofagogastroduodenoskopije i to iz područja bulbusa duodenuma (barem jedan uzorak) te iz druge i treće "porcije" duodenuma (barem 4 uzorka). Patohistološki nalaz bi trebao uključivati sljedeće: prisutnost normalnih resica ili stupanj njihove atrofije, hipertrofiju kripti, vilozno-kriptalni omjer, broj intraepitelnih limfocita u odnosu na 100 enterocita te stupnjevanje prema Marsh-Oberhuber klasifikaciji. No, kod nekih pacijenata može se izbjeći duodenalna biopsija. U ovu skupinu ubrajamo osobe s jako izraženom kliničkom slikom i titrom protutijela >10 puta većim od gornje granice normalnih vijednosti, kod kojih je visoka vjerojatnost atrofije crijevnih resica (Marsh 3). Također se u ovim slučajevima preporučuje dodatno HLA testiranje radi potvrđivanja dijagnoze.

Test na CD-specifična protutijela je prvi dijagnostički test pomoću kojeg se odabiru pojedinci za daljnju obradu kako bi se potvrdila ili isključila celijakija. Kao inicijalni test preporuča se analiza IgA klase anti-Tg2 u serumu. Također bi se trebala odrediti razina IgA protutijela, a u slučaju primarne ili sekundarne IgA deficijencije preporuča se napraviti barem još jedan test određivanja IgG klase CD-specifičnih protutijela. Protutijela protiv DGP se mogu koristiti kao pomoćni test kod pacijenata s negativnim nalazima ostalih protutijela, ali s kliničkom slikom vrlo suspektnom na CD, a osobito u djece mlađe od dvije godine (6).

Ako su negativni testovi na IgA CD-specifčna protutijela u pacijenta koji nema IgA deficijenciju, mala je vjerojatnost pozitivne dijagnoze te daljnje testiranje nije preporučeno. No, kod pacijenta s jako izraženim simptomima i postavljenom visokom sumnjom na celijakiju koji je seronegativan, preporuča se biopsija tankoga crijeva i HLA testiranje (6).

Kod asimptomatskih osoba koje imaju visoki rizik za razvoj celijakije, za dijagnozu je potrebna duodenalna biopsija, posebice zbog veće učestalosti lažno pozitivnih nalaza kod ovih pojedinaca (19).

6.1.5. Terapija

Trenutačno je jedina terapija celijakije doživotno izbjegavanje glutena u prehrani. Pridržavanje restriktivnoj bezglutenskoj dijeti dovodi do rezolucije simptoma i postupnoga normaliziranja histološkog nalaza. Međutim, kontrolne biopsije duodenuma pokazuju kako je potpuno cijeljenje intestinalne sluznice rijetko i čini se da niski stupanj inflamacije ostaje prisutan u velikom dijelu liječenih pacijenata (20). Ova dijeta dovodi do normalizacije simptoma u većine pacijenata za otprilike četiri tjedna. Poboljšanje simptoma (prestanak proljeva i smanjenje abdominalne boli) tipično prethodi serološkoj normalizaciji tTg protutijela (za što može biti potrebno nekoliko mjeseci do više od godinu dana) nakon koje slijedi normalizacija (ili barem poboljšanje) histološkog nalaza (21).

6.2. HERPETIFORMNI DERMATITIS

6.2.1. Definicija

Dermatitis herpetiformis (DH) je kronična rekurentna bolest uzrokovana preosjetljivošću na gluten, čija je glavna klinička manifestacija pojava papulovezikularnog svrbećeg osipa (22). DH je rijetka bolest koja pretežito zahvaća mlađe odrasle osobe, s povećanom učestalošću u muškaraca u omjeru 1.5-1.9:1. Kao i kod celijakije, u pacijenata s herpetiformnim dermatitisom je zabilježena visoka prevalencija HLA-DQ2 (90%) i HLA-DQ8 (5%) haplotipova (5).

6.2.2. Klinička slika

Kožne lezije manifestiraju se eritematoznim papulama i urtikarijalnim plakovima sa snažnim osjećajem žarenja i svrbeža. Prisutne su grupirane vezikule i napeti mjehurići s centrifugalnim rastom, seroznoga ili hemoragijskog sadržaja, sa simetričnom distribucijom. Puknućem bula nastaju ogoljena područja egzulcerirane kože i kruste, a posljedično nastaju rezidualne hipopigmentacije ili hiperpigmentacije. Najčešće su zahvaćene ekstenzorne regije tijela: prednji dio bedara, koljena, laktovi, stražnjica te sakralna regija, s tim da područje ramena, lopatice te skalpa također može biti zahvaćeno (23).

Iako samo 10% pacijenata ima probavne tegobe, oštećenje sluznice tankoga crijeva može se naći u 65-75% bolesnika. Čak se i u pacijenata s prividno normalnim nalazom biopsije mogu naći suptilne promjene sluznice poput povećanog broja intraepitelnih limfocita koje idu u prilog glutenskoj preosjetljivosti. Ovi pacijenti u pravilu imaju pozitivnu CD-specifičnu serologiju, a također su pod povećanim rizikom za nastanak komplikacija povezanih s celijakijom poput autoimunih bolesti, anemije, osteoporoze i sl. (5).

6.2.3. Dijagnoza

Za DH su karakteristični IgA zrnasti depoziti na vrhu dermalne papile u području sublamine dense bazalne membrane, a prisutni su i u zahvaćenoj i u zdravoj koži (23). Zlatni standard za dijagnozu DH je direktna imunofluorescencija kože u okolici lezija. Anti-tTg se koriste pri dijagnozi, ali i za procjenu pacijentovog pridržavanja bezglutenskoj prehrani te za procjenu oštećenja crijevne sluznice. Otkrivena su protutijela protiv epidermalne transglutaminaze (anti-eTg), enzima za koji se smatra da je glavni autoantigen kod DH te koji ima 64%-tnu homolognost s tkivnom transglutaminazom. Jaskowski i sur. (24) smatraju kako je 20% anti-tTg negativnih pacijenata zapravo anti-eTg pozitivno.
Budući da je dermatitis herpetiformis kožna manifestacija celijakije, dokazana dijagnoza DH-a bi se trebala uzeti kao indirektan dokaz oštećenja sluznice te stoga nije potrebna duodenalna biopsija (25).

6.2.4. Terapija

Pri postavljanju dijagnoze dermatitisa herpetiformisa, pacijentu bi se trebala preporučiti bezglutenska prehrana, čak i kada nije dokazana enteropatija, s obzirom na to da se radi o osipu koji je osjetljiv na gluten te kako bi se izbjegle moguće komplikacije. Izbjegavanje glutenskih prehrambenih proizvoda smanjuje osjećaj žarenja i pečenja veziko-eritematoznih papula te dovodi do poboljšanja patohistološkog nalaza biopsije duodenuma.

Za simptomatsko liječenje svrbeža i regresiju kožnih promjena može se pacijentu propisati dapson, no treba uzeti u obzir teške nuspojave poput hemolitičke anemije, agranulocitoze, methemoglobinemije i periferne neuropatije. Također treba napomenuti da farmakoterapija nema učinka na enteropatiju, već se oporavak sluznice tankoga crijeva može postići samo uvođenjem bezglutenske prehrane (22).

6.3. GLUTENSKA ATAKSIJA

6.3.1. Definicija

Glutenska ataksija (GA) je definirana kao sporadična cerebelarna ataksija povezana s prisutnošću cirkulirajućih antiglijadinskih protutijela u odsutnosti druge etiologije ataksije. Patogeneza ove autoimune bolesti nije u potpunosti jasna, no postoje dokazi o križnoj reaktivnosti između antigenih epitopa na Purkinjeovim stanicama cerebeluma i glutena (26).

6.3.2. Klinička slika

GA se obično manifestira kao izolirana cerebelarna ataksija ili, rjeđe, kao ataksija u kombinaciji s mioklonusom, palatalnim tremorom ili opsoklonus-mioklonusom. Bolest uglavnom započinje podmuklo oko 50 godina starosti. Svi pacijenti imaju ataksiju hoda, a većina i ataksiju udova. Manje od 10% pacijenata ima gastrointestinalne simptome, no trećina ima pozitivan nalaz enteropatije na bioptatu sluznice tankoga crijeva (5).

6.3.3. Dijagnoza

Anti-tTg2 IgA protutijela su pozitivna u samo 38% pacijenata, ali obično nižih razina u odnosu na CD pacijente. No, za razliku od celijakije, protutijela IgG klase protiv tTg2 su učestalija od IgA klase protutijela. Kombinacija anti-tTg2 i anti-tTg6 je prisutna u 85% pacijenata s ataksijom koji imaju pozitivna AGA protutijela (27). Stoga se u pacijenata s progresivnom cerebelarnom ataksijom preporuča testiranje na glutensku preosjetljivost mjerenjem titra AGA IgA, IgG, anti-tTg2 i, ako je moguće, IgG i IgA

anti-tTg6. Pacijente s pozitivnim titrom anti-tTg2 bi trebalo podvrgnuti biopsiji sluznice tankoga crijeva (5).

6.3.4. Terapija

Odgovor na bezglutensku prehranu ovisi o tome koliko je vremena prošlo od nastupa ataksije do postavljanja dijagnoze. Gubitak Purkinjeovih stanica u cerebelumu, kao krajnji ishod dugotrajne izloženosti glutenu u pacijenata s glutenskom ataksijom, je ireverzibilan proces te je stoga važno što ranije započeti s liječenjem. Bezglutenska prehrana se preporuča svim pacijentima s pozitivnim protutijelima na glutensku preosjetljivost, bez obzira na prisutnost enteropatije (5).

7. ALERGIJE

7.1. ALERGIJA NA PŠENICU

7.1.1. Definicija

Alergija na pšenicu je poremećaj koji nastaje kao posljedica imunoglobulinima E posredovane alergijske reakcije na alergene u pšenici i srodnim žitaricama. Procjenjena prevalencija ove bolesti iznosi između 0.1 i 1% (28). Ovisno o načinu ekspozicije glutenu i imunološkim mehanizmima, klasificira se u klasičnu alergiju na hranu (FA, engl. *food allergy*) sa zahvaćanjem kože, gastrointestinalnog i respiratornog trakta; profesionalnu astmu (pekarska astma) i rinitis; o pšenici ovisnu, tjelesnim vježbanjem potaknutu anafilaksiju (WDEIA, engl. *Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*) te kontaktnu urtikariju (5).

7.1.2. Klinička slika

Alergijske reakcije na ingestiju pšeničnih proizvoda (FA) mogu se manifestirati kao atopijski dermatitis, urtikarija, anafilaksija te WDEIA (5). Neposredna alergija na pšenicu se pretežno pojavljuje u djece, a najčešće nestaje već u školskoj dobi, kao što je slučaj i s alergijama na jaja i mlijeko (29). Većina djece alergične na pšenicu boluje od umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa, a ingestija pšeničnih proizvoda može izazvati tipične reakcije posredovane IgE uključujući urtikariju, angioedem, bronhalnu opstrukciju, mučninu i abdominalnu bol, a u težim slučajevima i sistemsku anafilaksiju (29). Kod odraslih je alergija na pšenicu rijetka, a najčešća varijanta je WDEIA kod koje su simptomi posljedica kombinacije unosa pšeničnih proizvoda i fizičke aktivnosti (kao i nesteroidnih protuupalnih lijekova i alkohola).

Gastrointestinalni simptomi klasične alergije na pšenicu kod odraslih mogu biti blagi i teško prepoznatljivi, a najčešći su proljev i nadutost.

Pekarska astma (BA, engl. *baker's asthma*) i rinitis, poznati još od Rimskoga Carstva, su alergijske reakcije na inhalaciju pšeničnih brašna, a BA je danas jedan od najčešćih uzroka profesionalne astme, s godišnjom incidencijom bolesti u rasponu od 1 do 10 slučajeva na 1000 radnika u proizvodnji kruha (30). Glavni agensi koji uzrokuju pekarsku astmu su žitarična brašna (pšenica, raž i ječam) i enzimi (31). Pšenica se sastoji od četiri klase proteina, uključujući u vodi topive albumine i globuline, glijadine i glutenine, a najjači IgE odgovor je na topive albumine i globuline, posebice one veličine 12-17 kD. Weichel i sur. su otkrili novu obitelj pšeničnih alergena. U serumu 8 pacijenata od njih 17 s potvrđenom dijagnozom BA, kao alergen je otkriven pšenični thioredoxin hb (Tri a25) te njemu homologni protein iz kukuruza, Zea m25 (32).

Otkriveno je nekoliko alergena za koje se sumnja da uzrokuju alergijske reakcije na pšenicu, a prikazani su u tablici 1 (33). Pšenična komponenta Tri a 19 (omega-5 glijadin) se povezuje s pravom alergijom na pšenicu te je važan rizični marker za neposredne reakcije na pšenicu kod djece i za WDEIA nakon oralnog unosa kod odraslih. IgE na alfa-amilazu/inhibitor tripsina sastavnice pšenice povezuje se s respiratornim simptomima nakon profesionalne ili kućne ekspozicije pšeničnom brašnu. Lipidni transferni protein Tri a 14 je također marker za alergijsku reakciju na pšenicu, a nije križno reaktivan na peludi trava (34).

Pacijenti alergični na pelud su često imunološki senzibilizirani na križno reaktivne sastavnice peludi kao i hranu biljnoga podrijetla. Najčešće križno reaktivne sastavnice peludi su križno reaktivni ugljikohidratni derivati (CCD), profilini, proteinaza 10 (PR-10) i lipidni transferni proteini (LTP). Križna reaktivnost se javlja zbog molekularne sličnosti komponenata alergena u višestrukim izvorima alergena i pacijenti zbog toga mogu imati pozitivne nalaze na mnoge alergen specifične IgE testove, uključujući i druge peludi i hranu biljnoga podrijetla.
Pacijenti s WA mogu također reagirati na druge žitarice poput raži i ječma zbog križne reaktivnosti između glutenskih proteina (glijadini i glutenini) (34).

7.1.3. Dijagnoza

Dijagnoza WA se temelji na kožnim ubodnim testovima (SPT, engl. *skin prick test*), *in vitro* specifičnim IgE testovima i funkcionalnim testovima. Kao inicijalni testovi koriste se SPT te *in vitro* IgE testovi, no njihova pozitivna prediktivna vrijednost je manja od 75%, posebice zbog križne reaktivnosti s peludi trava. Također, mnogi komercijalni reagensi za SPT imaju nisku osjetljivost budući da ne sadrže alergene netopive glijadinske frakcije (5).

Funkcionalni testovi obuhvaćaju bronhijalni ekspozicijski test kod pekarske astme i dvostruko slijepi placebom kontrolirani test opterećenja hranom ili otvoreni pokus opterećenja kod FA. Iako se funkcionalni testovi smatraju zlatnim dijagnostičkim standardom, takvo testiranje je skupo, zahtjevno i opasno jer može izazvati teške sistemske reakcije, a u najgorem slučaju i anafilaksiju.

Tablica 1: Glavni pšenični alergeni (33).

Glavni pšenični alergeni						
Ω 5 GLIADIN Tri a 19	αβω GLIADINI	α AMILAZA/TI	PROFILIN	PR-10	LTP Tri a 14	CCD
Rizični biljeg za sistemske reakcije	Biljeg za teške reakcije	Pekarska astma	Križna reaktivnost s drugim peludima	Križna reaktivnost s drugim peludima	WDEIA	Križna reaktivnost s drugim peludima
Povezanost s perzistentnom WA	Biljeg za perzistentnu WA					
Povezanost s WDEIA						

8. NE-CELIJAKIČNA PREOSJETLJIVOST NA GLUTEN

8.1.1. Definicija

Ne-celijakična glutenska preosjetljivost (NCGS) je klinički entitet koji obuhvaća prisutnost gastrointestinalnih i/ili ekstraintestinalnih simptoma povezanih s ingestijom glutena koji nestaju nakon njegova isključenja iz prehrane, u osoba kod kojih je isključena dijagnoza celijakije i alergije na pšenicu (5, 35). NCGS bi trebalo razlikovati od intolerancije na hranu jer je u potonjem slučaju riječ o ne-imunološkom zbivanju nastalom zbog nepotpune ili nepravilne razgradnje prehrambenih sastojaka, za razliku od preosjetljivosti na gluten koja nastaje zbog aktivacije imunološkog sustava (36). Imunopatogeneza NCGS-a nije u potpunosti jasna, no čini se kako glavnu ulogu ima urođeni sustav, a neki autori zagovaraju uplitanje i adaptivnog imunološkog sustava.

Međutim, postoje nesuglasice oko pitanja je li gluten stvarni prehrambeni okidač koji uzrokuje probavne simptome te se kao mogući alternativni uzroci spominju drugi pšenični sastojci, poput FODMAPs-a i amilaza-tripsin inhibitora (18).

Budući da je NCGS relativno novi klinički entitet čija je dijagnoza otežana, između ostalog, nepostojanjem specifičnog kliničkog markera te se temelji na isključivanju ostalih poremećaja, stvarnu prevalenciju je zasada teško utvrditi. No, u nekoliko studija (37-39) se spominje prevalencija od 0.6 do 13%.

8.1.2. Patogeneza

U istraživanju koje su proveli Sapone i sur. (40), u pacijenata s preosjetljvošću na gluten uočena je pojačana ekspresija biljega urođenoga imunološkog sustava *Toll-like* receptora (TLR) 2, u odnosu na pacijente s celijakijom. Nasuprot tomu, biljezi adaptivne imunosti, interleukin (IL)-6 i IL-12, bili su povišeni u pacijenata s CD, ali ne i u NCGS pacijenata. Ovi podaci sugeriraju da u patogenezi NCGS-a glavnu ulogu ima urođeni imunološki sustav.

Postoje sumnje da neki drugi sastavni dijelovi pšenice, izuzev glutena, djeluju kao okidači simptoma. Najčešće se spominju amilaza/tripsin inhibitori, aglutinini pšenične klice te fermentabilni oligosaharidi, disaharidi, monosaharidi i polioli (FODMAPs). S obzirom na to da pšenica i druge srodne žitarice sadrže značajnu količinu FODMAPs-a, vršena su istraživanja u kojima se proučavala efikasnost prehrane s niskim udjelom FODMAPs-a u suzbijanju simptoma kod pacijenata koji boluju od sindroma iritabilnog crijeva i NCGS-a. U studiji koju je provela Biesiekierski sa suradnicima, kako navode Branchi i sur. (41), pacijenti sa samopostavljenom dijagnozom NCGS-a koji su već bili na bezglutenskoj prehrani, pokazali su dodatno poboljšanje na prehrani s niskim razinama FODMAPs-a te nije primijećena razlika u pogoršanju simptoma na ponovno slijepo uvođenje glutena u prehranu u usporedbi s placebom. Međutim, treba uzeti u obzir mogućnost nocebo efekta.

8.1.3. Klinička slika

NCGS je karakteriziran simptomima koji se obično pojavljuju relativno brzo nakon ingestije glutena, nestaju nakon njegove eliminacije iz prehrane, a ponovno se javljaju nakon opterećenja glutenom unutar nekoliko sati ili dana. “Klasična” prezentacija NCGS-a je kombinacija simptoma sličnih IBS-u poput abdominalne boli, nadutosti, konstipacije ili proljeva te sistemskih manifestacija kao što su smušenost, glavobolja, umor, bol u zglobovima i mišićima, utrnulost nogu ili ruku, dermatitis, depresija i anemija (37, 42). Mnogi od ovih pacijenata pri dolasku k liječniku navode

da su primijetili povezanost između konzumacije hrane koja sadrži gluten i pogoršanja simptoma. U dječjoj se populaciji bolest najčešće prezentira tipičnim gastrointestinalnim tegobama poput abdominalne boli i kroničnoga proljeva, dok je od ekstraintestinalnih tegoba, koje su čini se znatno rjeđe, najčešći umor (43).

Tablica 2: Simptomi u pacijenata s NCGS-om prema Branchi i sur. (41).

Simptomi donjeg GI trakta	Simptomi gornjeg GI trakta	Ekstraintestinalni simptomi
Proljev	Bol u epigastriju	Kožni osip
Konstipacija	Mučnina	Depresija
Promijenjen obrazac pražnjenja crijeva	Aerofagija	Smušenost
Abdominalna bol/nelagoda	Gastroezofagealni refluks	Anksioznost
Nadutost	Aftozni stomatitis	Glavobolja
		Utrnulost udova
		Bol u zglobovima/mišićima
		Umor
		Gubitak na tjelesnoj masi

8.1.4. Dijagnoza

Za razliku od celijakije i alergije na pšenicu, ne postoje serološki ili histopatološki kriteriji pomoću kojih bi kliničari mogli potvrditi dijagnozu ne-celijakične preosjetljivosti na gluten. Stoga se dijagnoza ovoga poremećaja temelji na isključenju CD i WA, poboljšanju kliničke slike nakon prelaska na bezglutensku prehranu, kao i pogoršanju pri ponovnom uvođenju glutena. Protutijela specifična za celijakiju, posebice tTg i EMA IgA, su negativna u pacijenata s NCGS-om. Međutim, zabilježena je prisutnost

antiglijadinskih IgG protutijela u 50% ovih pacijenata (37, 44, 45). Kod pacijenata s NCGS-om nije prisutna atrofija resica u bioptatu duodenuma, no uočeno je da pojedinci mogu imati povećanu razinu intraepitelnih limfocita. Međutim, broj intraepitelnih limfocita u NCGS-u (25-40 na 100 enterocita) je manji nego u CD (>40 na 100 enterocita) (40, 45). Dok praktički svi pacijenti s CD-om imaju HLA-DQ2 i/ili DQ8 haplotipove, u pacijenata s NCGS-om je zabilježena prevalencija od 50% što je umjereno povišeno, no usporedivo s prevalencijom u općoj populaciji koja iznosi otprilike 40 % (37, 39). Štoviše, do 24% NCGS pacijenata spominje pozitivnu obiteljsku anamnezu celijakije što upućuje na moguću povezanost ova dva entiteta (46).

HLA tipiziranje je korisno za isključenje celijakije zbog svoje visoke prediktivne vrijednosti. Kada je osoba HLA DQ2/DQ8 pozitivna ili kada je genotipizacija nemoguća, preporuča se test opterećenja glutenom s popratnim serološkim pretragama te duodenalnim biopsijama. U pacijenata kod kojih se sumnja na NCGS (kao i kod sumnje na CD), smatra se da bi kratkotrajno izlaganje glutenu s nižim dozama (3g/dan tijekom 2 tjedna) umjesto klasičnog dugotrajnijeg testa s višim dozama glutena (10g/dan tijekom 6-8 tjedana) bilo za pacijenta prihvatljivije, a jednako djelotvorno (47).

9. ZAKLJUČAK

Danas je poznato da gluten može izazvati različite poremećaje autoimune i alergijske patogeneze, kao i poremećaje kojima još nije otkriven točan mehanizam nastanka poput ne-celijakične glutenske preosjetljivosti, ali za koji se sumnja da glavnu ulogu ima urođeni imunološki sustav.

Celijakija je imunološki posredovan sistemski poremećaj izazvan glutenom u osoba s genetskom predispozicijom. Klinička slika ove autoimune bolesti je vrlo raznolika i ovisi o dobi. Bolest se može prezentirati u ranoj dječjoj dobi klasičnom slikom sa slabim napredovanjem u rastu i razvoju, malnutricijom i proljevima, no u starijoj dobi se češće pojavljuju nespecifični simptomi i znakovi zbog kojih se bolest može previdjeti ili postaviti kriva dijagnoza (najčešće IBS). Za dijagnozu ove bolesti postoje specifični kriteriji koji uključuju analizu titra protutijela specifičnih za celijakiju, biopsiju duodenuma, HLA genotipizaciju, te test opterećenja glutenom.

Alergija na pšenicu je poremećaj koji nastaje kao posljedica imunoglobulinima E posredovane alergijske reakcije na alergene u pšenici i srodnim žitaricama. Ovisno o putu unosa alergena i imunološkim mehanizmima, ovaj poremećaj se dijeli na klasičnu alergiju na hranu sa zahvaćanjem kože, respiratornog ili probavnog trakta, pekarsku astmu i rinitis, kontaktnu urtikariju te o pšenici ovisnu, tjelesnim vježbanjem potaknutu anafilaksiju. Dijagnoza ovih poremećaja se temelji na anamnestičkim podacima, kožnim testovima i *in vitro* specifičnim IgE testovima.

Zadnjoj skupini poremećaja izazvanih glutenom pripada ne-celijakična glutenska preosjetljivost. Ovo stanje karakteriziraju razne probavne i sistemske manifestacije izazvane ingestijom hrane koja sadrži gluten u osoba kod kojih je isključena celijakija i alergija na pšenicu. Klinička slika ove bolesti je vrlo slična ovim poremećajima te također dolazi do poboljšanja tegoba nakon uvođenja bezglutenske prehrane. Budući da za sada ne postoje specifični biomarkeri za dijagnozu NCGS-a, ona se temelji na isključenju CD i WA, poboljšanju kliničke slike nakon prelaska na bezglutensku prehranu, kao i pogoršanju pri ponovnom uvođenju glutena.

Liječenje svih ovih poremećaja se temelji na prehrani iz koje su isključene žitarice koje sadrže gluten poput pšenice, ječma i raži. No, s obzirom na to da danas sve veći broj ljudi samoinicijativno započinje bezglutensku prehranu, važno je naglasiti da se prije uvođenja bezglutenske prehrane moraju isključiti celijakija i alergija na pšenicu. Također, smatra se da bi osobe na bezglutenskoj dijeti trebale biti pod nadzorom nutricionista. Naime, osim što postoje neki specifični nedostatci ove prehrane poput smanjenoga unosa tiamina i vitamina A, loš odabir namirnica također može uzrokovati nutritivne deficite.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Ireni Senečić-Čala, na uloženom trudu i vremenu te svim savjetima tijekom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom ovih šest godina studiranja.

11. LITERATURA

1. Aziz I, Branchi F, Sanders DS. The rise and fall of gluten! Proc Nutr Soc. 2015;74(3):221-6. doi: 10.1017/S0029665115000038.

2. Marchioni Beery RM, Birk JW. Wheat-related disorders reviewed: making a grain of sense. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(6):851-64. doi: 10.1586/17474124.2015.1032252.

3. Tanabe S. Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients. Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72(3):649-59. doi: 10.1271/bbb.70708.

4. Biesiekierski JR, Muir JG, Gibson PR. Is gluten a cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease? Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(6):631-8. doi: 10.1007/s11882-013-0386-4.

5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M i sur. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012;10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13.

6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R i sur. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.

7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S i sur. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003;163(3):286-92.

8. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L i sur. High prevalence of celiac disease in Italian general population. Dig Dis Sci. 2001;46(7):1500-5.

9. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, Zanellati G, Capriglione I, Klersy C i sur. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. Dig Liver Dis. 2008;40(2):97-100. doi: 10.1016/j.dld.2007.10.004.

10. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P i sur. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. N Engl J Med. 2014;371(14):1304-15. doi: 10.1056/NEJMoa1404172.

11. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S i sur. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med. 2014;371:1295-303. doi: 10.1056/NEJMoa1400697.

12. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM i sur. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002;297(5590):2275-9. doi: 10.1126/science.1074129.

13. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. Ann N Y Acad Sci. 2009;1165:195-205. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04037.x.

14. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol. 2002;2(9):647-55. doi: 10.1038/nri885.

15. Mohamed BM, Feighery C, Kelly J, Coates C, O'Shea U, Barnes L i sur. Increased protein expression of matrix metalloproteinases -1, -3, and -9 and TIMP-1 in patients with gluten-sensitive enteropathy. Dig Dis Sci. 2006;51(10):1862-8. doi: 10.1007/s10620-005-9038-4.

16. Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V i sur. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. Gastroenterology. 2003;125(3):730-45.

17. Tang F, Chen Z, Ciszewski C, Setty M, Solus J, Tretiakova M i sur. Cytosolic PLA2 is required for CTL-mediated immunopathology of celiac disease via NKG2D and IL-15. J Exp Med. 2009;206(3):707-19. doi: 10.1084/jem.20071887.

18. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA i sur. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. J Exp Med. 2012;209(13):2395-408. doi:10.1084/jem.20102660.

19. Vécsei A, Arenz T, Heilig G, Arenz S, Bufler P, Koletzko S. Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(5):544-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818c5ff6.

20. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D i sur. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(12):1299-308. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.

21. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. Am J Clin Nutr. 2004;79(4):669-73.

22. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, Uyeda H, Ruaro RT, Empinotti JC. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. An Bras Dermatol. 2014;89(6):865-75; quiz 876-7.

23. Mendes FB, Hissa-Elian A, Abreu MA, Gonçalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. An Bras Dermatol. 2013;88(4):594-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131775.

24. Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, Hill HR, Book LS, Meyer LJ i sur. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. J Invest Dermatol. 2009;129(11):2728-30. doi: 10.1038/jid.2009.142.

25. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(6):633-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x.

26. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, Grünewald RA, Not T, Sanders DS i sur. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. Neurology. 2002;58(8):1221-6.

27. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, Williamson CA, Grünewald RA, Woodroofe NM i sur. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. Neurology. 2006;66(3):373-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000196480.55601.3a.

28. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(1):45–59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004.

29. Ramesh S. Food allergy overview in children. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;34(2):217-30. doi: 10.1007/s12016-007-8034-1.

30. Brisman J, Järvholm B, Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. Occup Environ Med. 2000;57(5):335-40.

31. Sander I, Flagge A, Merget R, Halder TM, Meyer HE, Baur X. Identification of wheat flour allergens by means of 2-dimensional immunoblotting. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(5):907-13. doi: 10.1067/mai.2001.113761.

32. Weichel M, Glaser AG, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P, Crameri R. Wheat and maize thioredoxins: a novel cross-reactive cereal allergen family related to baker's asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):676–681.

33. Van Rooyen C, Van den Berg S. Wheat-related disorders: making sense of coeliac disease and other reactions to wheat and gluten. Current Allergy and Clinical Immunology. 2015;28(3):176-84.

34. Sander I, Rihs HP, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P i sur. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour protein. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(6):1529-37. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.021.

35. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A i sur. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013;5(10):3839-53. doi: 10.3390/nu5103839.

36. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA i sur. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6):1105-18. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.008.

37. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M i sur. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). J Clin Gastroenterol. 2012;46(8):680-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182372541.

38. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. Scand J Gastroenterol. 2013;48(8):921-5. doi: 10.3109/00365521.2013.809598.

39. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A i sur. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(1):33-9. doi: 10.1097/01.meg.0000435546.87251.f7.

40. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M i sur. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. BMC Med. 2011;9:23. doi: 10.1186/1741-7015-9-23.

41. Branchi F, Aziz I, Conte D, Sanders DS. Noncoeliac gluten sensitivity: a diagnostic dilemma. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015;18(5):508-14. doi: 10.1097/MCO.0000000000000207.

42. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Cartenì M, Casolaro V i sur. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. Int Arch Allergy Immunol. 2010;152(1):75-80. doi: 10.1159/000260087.

43. Mastrototaro L, Castellaneta S, Gentile A, Fontana C, Tandoi E, Dellatte S i sur. Gluten sensitivity in children: Clinical, serological, genetic and histological description of the first paediatric series. Dig Liver Dis. 2012;44(Suppl 4):S254-5.

44. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC Med. 2014;12:85. doi: 10.1186/1741-7015-12-85.

45. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F i sur. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. Am J Gastroenterol. 2012;107(12):1898-906; quiz 1907. doi: 10.1038/ajg.2012.236.

46. Carroccio A, Soresi M, D'Alcamo A, Sciumè C, Iacono G, Geraci G i sur. Risk of low bone mineral density and low body mass index in patients with nonceliac wheat-sensitivity: a prospective observation study. BMC Med. 2014;12:230. doi: 10.1186/s12916-014-0230-2.

47. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J i sur. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. Gut. 2013;62(7):996-1004. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302196.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9. siječnja 1992. u Zagrebu. Završila sam osnovnu školu «August Harambašić» te XV. gimnaziju u Zagrebu. Završila sam tri razreda osnovne glazbene škole (klavir). Tijekom srednjoškolskog obrazovanja i studija radila sam za agenciju koja se bavi profesionalnom organizacijom kongresa. Medicinski fakultet sam upisala 2010. godine. Tijekom akademskih godina 2014./2015. i 2015./2016. radila sam kao demonstrator iz Kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu KBC-a Zagreb i kao demonstrator na Katedri za pedijatriju. Bila sam članica organizacijskog odbora ZIMS 2015 (Zagreb International Medical Summit 2015). Služim se engleskim (razina C2), njemačkim i španjolskim jezikom. U slobodno vrijeme volontiram u domu za (ne)zbrinutu djecu sestara Karmelićanki na Vrhovcu.