

Komplikacije celijakije

Petrović, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:156488>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karla Petrovčić

KOMPLIKACIJE CELIJAKIJE

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinike za dječje bolesti Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Zrinjke Mišak, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ALT (*engl. alanine transaminase*) – alanin transaminaza

ANA (*engl. antinuclear antibodies*) – antinuklearna protutijela

Anti-DGP (*engl. deaminated gliadin peptide antibody*) – protutijelo na deamidirani glijadinski peptid

Anti-TG (*engl. antithyroglobulin antibody*) – protutijelo na tireoglobulin

Anti-TPO (*engl. thyroid peroxidase antibody*) – protutijelo na tiroidnu peroksidazu

Anti-tTG (*engl. anti-tissue transglutaminase antibody*) – protutijelo na tkivnu transglutaminazu

APC (*engl. antigen-presenting cells*) – antigen prezentirajuće stanice

AST (*engl. aspartate aminotransferase*) – aspartat aminotransferaza

CTE (*engl. CT enterography*) – CT enterografija

DGP (*engl. deaminated gliadin peptide*) – deamidirani glijadinski peptid

DM1 – dijabetes melitus tipa 1

EATL (*engl. enteropathy-associated T-cell lymphoma*) – s enteropatijom povezan T-stanični limfom

EGD - ezofagogastroduodenoskopija

EMA (*engl. endomysial antibody*) – endomizijska protutijela

FSH (*engl. follicle-stimulating hormone*) – folikulostimulirajući hormon

GA (*engl. gluten ataxia*) – glutenska ataksija

HLA (*engl. human leukocyte antigen*) – humani leukocitni antigen

IEL (*engl. intraepithelial lymphocytes*) – intraepitelijalni limfociti

IFN 1 – interferon 1

IFN γ – interferon gama

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

IL-7 – interleukin 7

IL-15 – interleukin 15

IL-21 – interleukin 21

IPH (*engl. idiopathic pulmonary hemosiderosis*) – idiopatska plućna hemosideroza

LDH (*engl. lactate dehydrogenase*) – laktat dehidrogenaza

LH (*engl. luteinizing hormone*) – luteinizirajući hormon

MRE (*engl. MR enterography*) – MR enterografija

NAFLD (*engl. nonalcoholic fatty liver disease*) – nealkoholna masna bolest jetre

RCD (*engl. refractory celiac disease*) – refraktorna celijakija

RCD 1 (*engl. refractory celiac disease type 1*) – refraktorna celijakija tipa 1

RCD 2 (*engl. refractory celiac disease type 2*) – refraktorna celijakija tipa 2

TCR (*engl. T-cell receptor*) – T-stanični receptor

TSH (*engl. thyroid stimulating hormone*) – tiroidni stimulirajući hormon

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

| | | |
|----|---|----|
| 1. | UVOD..... | 1 |
| | 1.1. Cilj rada..... | 1 |
| | 1.2. Definicija celijakije..... | 1 |
| 2. | EPIDEMIOLOGIJA CELIJAKIJE..... | 2 |
| 3. | PATOGENEZA CELIJAKIJE..... | 3 |
| | 3.1. Genetska predispozicija za celijakiju..... | 3 |
| | 3.2. Imunološki odgovor..... | 4 |
| | 3.3. Okolišni čimbenici..... | 4 |
| 4. | KLINIČKA SLIKA CELIJAKIJE..... | 6 |
| 5. | DIJAGNOSTIKA CELIJAKIJE..... | 8 |
| | 5.1. Serološke pretrage..... | 10 |
| | 5.2. Biopsija sluznice tankog crijeva..... | 11 |
| | 5.3. Genetsko testiranje..... | 13 |
| | 5.4. Smjernice za dijagnozu celijakije u dječjoj i odrasloj dobi..... | 13 |
| 6. | BOLESTI POVEZANE S CELIJAKIJOM..... | 14 |
| 7. | CELIJAKIJA MEĐU SRODNICIMA OBOLJELIH..... | 15 |
| 8. | LIJEČENJE CELIJAKIJE..... | 16 |
| 9. | KOMPLIKACIJE CELIJAKIJE..... | 17 |
| | 9.1. Maligne komplikacije celijakije..... | 17 |
| | 9.2. Nemaligne komplikacije celijakije..... | 18 |
| | 9.2.1. Hematološke komplikacije celijakije..... | 18 |
| | 9.2.2. Muskuloskeletne komplikacije..... | 19 |
| | 9.2.3. Kožne komplikacije..... | 19 |
| | 9.2.4. Orodentalne komplikacije..... | 20 |
| | 9.2.5. Neurološke komplikacije..... | 20 |
| | 9.2.6. Psihijatrijske komplikacije..... | 21 |
| | 9.2.7. Okularne komplikacije..... | 22 |

| | |
|---|----|
| 9.2.8. Jetrene komplikacije..... | 23 |
| 9.2.9. Gušteračne komplikacije..... | 24 |
| 9.2.10. Plućne komplikacije..... | 24 |
| 9.2.11. Bubrežne komplikacije..... | 24 |
| 9.2.12. Komplikacije reproduktivnog sustava i opstetričke komplikacije..... | 25 |
| 9.2.13. Specifične komplikacije u dječjoj dobi..... | 25 |
| 9.3. Refraktorna celijakija..... | 26 |
| 10. PRAĆENJE BOLESNIKA S CELIJAKIJOM..... | 30 |
| 10.1. Praćenje odraslih bolesnika s celijakijom..... | 30 |
| 10.2. Praćenje djece s celijakijom..... | 30 |
| 11. ZAKLJUČAK..... | 32 |
| 12. ZAHVALE..... | 33 |
| 13. LITERATURA..... | 34 |
| 14. ŽIVOTOPIS..... | 44 |

SAŽETAK:

KOMPLIKACIJE CELIJAKIJE

Karla Petrovčić

Celijakija je kronična autoimunosna enteropatija koja zahvaća oko 1% populacije globalno i može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Nastaje u genetski predisponiranih pojedinaca nakon izlaganja glutenu u hrani. Gluten, smjesa pšeničnih proteina, sveprisutni je sastojak današnje prehrane pa se tako može naći u kruhu i pekarskim proizvodima, tjestenini, keksima i kolačima. Slični proteini glutenu, nalaze se i u raži i ječmu, dok se za zob smatra da je sigurna i u većine neće izazvati simptome celijakije. Peptidi glutena, koji nastaju nakon djelomičnog probavljanja, ulaze u laminu propriju tankoga crijeva te tako aktiviraju i urođeni i stečeni imunski odgovor ukoliko postoji genetska predispozicija koja obuhvaća prisutnost HLA -DQ 2 i DQ 8 haplotipa na antigen prezentirajućim stanicama. Naime HLA-DQ2 i DQ8 vežu deamidirane ostatke glutena te tako aktiviraju CD4+ T stanice. Osim CD4+ T stanica, u patogenezi celijakije sudjeluju i CD8+ T stanice, interferoni, interleukini IL-7, IL-15, IL-21 i B stanice koje proizvode protutijela na tkivnu transglutaminazu i deamidirani glijadinski peptid. Simptomi celijakije posljedica su upale, deficijencije mikronutrijenta i autoimunosnog odgovora na tkivnu transglutaminazu, a mogu se prezentirati crijevnim i izvancrijevnim simptomima. Upravo zbog mogućnosti zahvaćanja gotovo bilo kojeg organskog sustava, danas je otežano i često, zakašnjelo dijagnosticiranje celijakije. Dijagnoza celijakije uključuje serologiju i potvrdu anti-tTG protutijela te biopsiju sluznice tankoga crijeva. Celijakija se uspješno liječi strogom doživotnom bezglutenskom prehranom. Kasno prepoznata ili neliječena celijakija može dovesti do razvoja brojnih komplikacija, malignih i nemalignih, dok pravilno provođenje bezglutenske prehrane sprječava njihov razvoj. Cilj ovog rada je prikazati moguće komplikacije celijakije te ukazati na važnost ranog prepoznavanja i pravilnog liječenja.

Ključne riječi: celijakija, gluten, autoimunost, komplikacije celijakije, refraktorna celijakija

SUMMARY:

COMPLICATIONS OF CELIAC DISEASE

Karla Petrovčič

Celiac disease is a chronic autoimmune enteropathy that affects about 1% of the global population, and can occur at any age. It develops in genetically predisposed individuals after exposure to dietary gluten. Gluten, a mixture of wheat proteins, is a ubiquitous component of today's diet and can be found in bread and other baked goods, pasta, cookies and cakes. Similar proteins to gluten can also be found in rye and barley, while oats are considered safe and do not cause symptoms of celiac disease in most people. Gluten peptides, which result from incomplete digestion, enter the lamina propria of the small intestine and thus activate both innate and adaptive immune response in genetically predisposed individuals. Genetic predisposition includes the presence of HLA-DQ2 and DQ8 haplotypes present on antigen-presenting cells. HLA-DQ2 and DQ8 bind deaminated gluten residues and thus activate CD4+ T cells. In addition to CD4+ T cells, CD8+ T cells, interferons, interleukins IL-7, IL-15, IL-21 and B cells which produce antibodies to tissue transglutaminase and deaminated gliadin peptide, are involved in the pathogenesis of celiac disease. The symptoms of celiac disease are a consequence of inflammation, micronutrient deficiency and an autoimmune response to tissue transglutaminase and can present with both intestinal and extraintestinal symptoms. Due to the possibility of affecting almost every organ system, diagnosis of celiac disease is often difficult and delayed. The diagnosis includes serology and confirmation of anti-tTG antibodies, as well as biopsy of the small intestine mucosa. Celiac disease can successfully be managed with a strict, lifelong gluten-free diet. Late diagnosis or untreated celiac disease can lead to the development of numerous complications, both non-malignant and malignant, while proper adherence to a gluten-free diet prevents their development. The aim of this paper is to present the possible complications of celiac disease and highlight the importance of early diagnosis and treatment. *Keywords: Celiac disease, gluten, autoimmunity, complications of celiac disease, refractory celiac disease*

of celiac disease, refractory celiac disease

1. UVOD

1.1. Cilj rada

Cilj ovog rada je dati pregled mogućih komplikacija celijakije te ukazati na značaj ranog prepoznavanja i dijagnosticiranja ove bolesti te važnost pravilnog i doživotnog liječenja.

1.2. Definicija celijakije

Celijakija je imunosno posredovana sistemska upalna bolest koja se javlja u genetski predisponiranih pojedinaca kao posljedica izlaganja glutenu u hrani (1–3). Osnovne značajke su enteropatija, haplotip humanoga leukocitnog antigena (HLA) DQ2 ili DQ8 te u krvi pozitivan nalaz protutijela tipičnih za celijakiju. Ovu kroničnu bolest karakteriziraju brojni simptomi sa strane probavnog trakta ili se bolest može prezentirati i s izvancrijevnim simptomima, ali i kao asimptomatska (1,3,4). Celijakija je kao bolest prepoznata još 1940.-ih kada je nizozemski pedijatar Willem Dicke uočio vezu ove bolesti s pšeničnim glutenom (4). Nekada se smatralo da je celijakija dječja bolest, međutim danas je poznato da može zahvatiti sve dobne skupine (2). Celijakija se liječi strogom doživotnom bezglutenskom prehranom (1,3).

2. EPIDEMIOLOGIJA CELIJAKIJE

Incidencija celijakije raste, dijelom zbog boljeg dijagnosticiranja i prepoznavanja, a dijelom zbog stvarnog rasta učestalosti pojavljivanja bolesti. Smatra se da celijakija globalno zahvaća oko 1% populacije. Prevalencija u žena veća je nego u muškaraca (0,6% naspram 0,4%), a prevalencija u djece u usporedbi s odraslima značajno je veća (0,9% naspram 0,5%) (5). U Europi najmanju prevalenciju ima Njemačka, a najvišu Finska i Švedska (1,6–10). U Hrvatskoj je prije nekoliko godina provedena studija na zdravim sedmogodišnjacima kod upisa u osnovnu školu koja je pokazala prevalenciju od 0,5% što je više od rezultata ranije studije provedene u Međimurju na zdravim srednjoškolcima koja je pokazala učestalost od 0.2% (10).

3. PATOGENEZA CELIJAKIJE

Celijakija je multifaktorijalna autoimunosna bolest u čijem nastanku sudjeluju genetska predispozicija, imunološki status pojedinca i čimbenici okoliša (1,11).

3.1. Genetska predispozicija za celijakiju

Najvažniji genetski čimbenici za razvoj celijakije su DQ2 i DQ8 haplotipi humanog leukocitnog antigena (HLA) eksprimirani na površini antigen prezentirajućih stanica (1,11–13). HLA-DQ2 prisutan je u većine oboljelih (90%), dok je HLA-DQ8 prisutan u 5% oboljelih, preostalih 5% nosi jedan od dva DQ2 alela (11,12). Učestalost HLA genotipova rizičnih za celijakiju iznosi 30% u populaciji, dok će samo 1-3% zahvaćenih i razviti bolest što ukazuje da su HLA haplotipovi nužni za nastanak bolesti, ali ne i dovoljni (11,14). Također, postoji i više od 50 poznatih non-HLA lokusa koji su povezani s nastankom celijakije (11,14,15).

HLA-DQ2 i DQ8 vežu deamidirane glutenske peptide glijadina što potom aktivira CD4+ limfocite T, preko antigen prezentirajućih stanica (APC), na proizvodnju interferona gama (IFN- γ) i interleukina 21 (IL-21) što potom pomaže CD8+ limfocitima u citotoksičnom oštećenju crijevne mukoze (16).

Tkivna transglutaminaza 2 (tTG) izvanstanični i unutarstanični je enzim koji ima dvije ključne uloge u razvoju celijakije: kao deamidaza može pojačati imunski odgovor na gluten te je ciljni autoantigen visoko specifičnim protutijelima (1,17). Tkivna transglutaminaza aktivna je samo u stanjima upale ili ozljede (1). Glutenski peptidi glijadini deamidirani su pomoću tTG-a što podrazumijeva zamjenu glutaminskih ostataka glutaminskom kiselinom (13). Ova biokemijska promjena povećava afinitet vezanja glijadina na HLA-DQ2 i DQ8 i tako povećava antigenost glutena (13,17).

3.2. Imunološki odgovor

Imunološki odgovor u bolesnika s celijakijom uključuje prirodenu i stečenu imunost (13).

Prirodni imunosni odgovor čine antigen prezentirajuće stanice (APC) koje prezentiraju vanjske antigene limfocitima T, te interleukin 15 (IL-15) i tip 1 interferona (IFN-1) (13,18). Poznato je kako IL-15 pomaže intraepitelijalnim limfocitima u uništavanju epitelnih stanica sluznice crijeva (13).

Stečeni imunosni odgovor čine gluten-specifične CD4+T stanice te protutijela na tTG i deamidirani glijadinski peptid (DGP) (13). Gluten specifične CD4+ T stanice, osim što izlučuju proupalne citokine poput interferona gama (IFN- γ) i interleukina 21 (IL-21) i tako stvaraju upalni milje koji vodi u uništavanje tkiva, potiču i B stanice na proizvodnju anti-tTG i anti-DGP protutijela (13).

U mukozni tankog crijeva nalazi se i heterogena skupina T stanica, intraepitelijalni limfociti (IEL), koja može inducirati apoptozu. Njihov je broj povećan u celijakiji i korelira s težinom atrofije resica (1,13). IEL pod djelovanjem citokina može se transformirati u T stanični limfom, malignu komplikaciju celijakije (1,13).

3.3. Okolišni čimbenici

Okolišni čimbenici jedni su od ključnih okidača za nastanak celijakije. Glavni okolišni čimbenik je gluten (lat. gluten-ljepilo), složena smjesa pšeničnih proteina netopljivih u vodi, većinom glijadina i glutenina. Slični proteini nalaze se i u ječmu – hordeini i raži-sekalini. Gluten je ključan sastojak za formiranje čvrstog i elastičnog tijesta u namirnicama kao što je kruh, tjestenina, keksi i kolači. Glijadin sadrži peptidne dijelove koji su djelomično otporni na proteolizu u probavnom traktu. Aminokiseline prolin i glutamin uzrokuju ovakvo teško i djelomično probavljanje glijadina. Nakon djelomične razgradnje, peptidi ulaze u laminu popriju

tankoga crijeva gdje u genetski predisponiranih pojedinaca uzrokuju imunosnu reakciju posredovanu CD4+ T limfocitima (1,9,19).

Istraživanja su pokazala kako dob djeteta pri uvođenja glutena u prehranu ne modificira rizik za celijakiju (12).

Nekada se smatralo kako dojenje djeluje protektivno na nastanak celijakije, međutim nove multicentrične randomizirane studije to nisu potvrdile (12,20).

Postoji kompleksna interakcija između celijakije i crijevne flore. Dokazano je kako djeca i odrasli s celijakijom i bez glutenske prehrane imaju crijevnu disbiozu, a gluten dodatno dovodi do poremećaja u crijevnoj mikrobioti (12,21,22). Nije u potpunosti jasno je li bolest uzrokovana disbiozom ili je disbioza posljedica bolesti (23). Pacijenti s crijevnim simptomima imaju različitu crijevnu floru od pacijenta s dermatitisom herpetiformis što ukazuje i na ulogu crijevne flore na razvoj i prezentaciju bolesti (21). Dokazano je i kako intestinalne infekcije imaju ulogu u nastanku celijakije (12,24). To su, između ostalih, rotavirusne i enterovirusne u djece i *Campylobacter jejuni* infekcije u odraslih (24–27). Moguće je da infekcije mijenjaju propusnost sluznice i mukoznu ekspresiju gena (12,24,27). S druge strane, čini se da bi *Helicobacter pylori* infekcija mogla štiti od nastanka celijakije, međutim mehanizam nije poznat, a i dosadašnje studije su pokazale oprečne rezultate (28).

4. KLINIČKA SLIKA CELIJAKIJE

Celijakija je bolest šarolike kliničke slike. Upravo zbog toga bolest često ostaje neprepoznata (13). Studije u Sjedinjenim Američkim Državama pokazale su kako je u odraslih vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze prosječno 11 godina (7). Nasuprot tome, u Europi su studije pokazale da je prosječno vrijeme od pojave simptoma do dijagnoze 6 mjeseci za djecu, dok kod odraslih kašnjenje u dijagnozi doseže čak i do 13 godina (29). Smatra se da takva razlika nastaje jer obiteljski liječnici kasnije posumnjaju na celijakiju u odraslih nego što to čine pedijatri u djece (29). Simptomi celijakije nastaju kao posljedica upale, deficijencije mikronutrijenata i autoimunskog odgovora na tkivnu transglutaminazu, a mogu se podijeliti na intestinalne i ekstraintestinalne, pri čemu ekstraintestinalno može biti zahvaćen bilo koji organ (1,2,30). Za razliku od prošlosti kada je klinička prezentacija najčešće uključivala gastrointestinalne simptome malapsorpcije u dječjoj dobi, danas sve više prevladavaju ekstraintestinalni simptomi i to u svim dobnim skupinama (13,30).

Gastrointestinalni simptomi (nekada zvani klasičnim simptomima) i danas su česti, međutim blaži su i uključuju proljev, gubitak tjelesne mase, gubitak apetita, nadutost, opstipaciju, abdominalni bol, abdominalnu distenziju i rjeđe povraćanje (1,13,30,31).

Ekstraintestinalni simptomi pojavljuju se u više od polovine oboljelih (30). U ovu skupinu spadaju osteoporoza, osteopenija, osteomalacija, mijalgija, artralgija, artritis, glavobolja, periferna neuropatija, glutenska ataksija, epilepsija, anksioznost, umor, dermatitis herpetiformis, psorijaza, aftozni stomatitis, defekti cakline, kardiomiopatija, plućna hemosideroza, IgA nefropatija, amenoreja, neplodnost i opstetričke komplikacije, anemija, hiposplenizam, steatoza jetre i celijačni hepatitis (1,7,30–33).

Pojava simptoma razlikuje se među spolovima i različitim dobnim skupinama, tako se dijagnoza celijakije u žena postavlja ranije, a simptomi poput nadutosti, opstipacije i sideropenične anemije su češći. U starijih od 65 godina bolest je češća u muškog spola i glavni simptom je anemija, dok su gastrointestinalni simptomi rijetki (30).

U djece mlađe od tri godine vodeći simptomi su abdominalna distenzija, abdominalni bol, zastoj u rastu i proljev. U starije djece vodeći su simptomi abdominalni bol, proljev i abdominalna distenzija (2). Također, sve se češće dijagnosticiraju i asimptomatska djeca i to na temelju probira u obiteljima oboljelih ili u rizičnim skupinama i češće u kasnijoj dječjoj dobi (30,31).

5. DIJAGNOSTIKA CELIJAKIJE

Na celijakiju treba posumnjati i kod odraslih i kod djece ako imaju neke od simptoma ili stanja navedenih u Tablici 1.

Dijagnostika celijakije temelji se na kliničkoj slici, serološkim i histopatološkim nalazima (34). Osoba za vrijeme dijagnostičke obrade treba biti na prehrani koja sadrži gluten kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati (9).

Tablica 1: Simptomi i stanja u kojima je potrebno učiniti probir na celijakiju (prema 34,36,40)

| | |
|----------------|---|
| Odrasli | <p>Kronični (ne-krvavi) proljev</p> <p>Proljev sa značajkama malapsorpcije i gubitkom tjelesne mase</p> <p>Anemija zbog nedostatka željeza u odsutnosti drugih uzroka</p> <p>Gastroenterološki simptomi uz pozitivnu obiteljsku anamnezu za celijakiju</p> <p>Gastroenterološki simptomi uz autoimunu bolest ili nedostatak IgA</p> <p>Neobjašnjivo visok gubitak na ileo-(kolo-) stomu</p> <p>Sindrom iritabilnog crijeva</p> <p>Povišene jetrene transaminaze bez jasnog uzroka</p> <p>Kronični gastrointestinalni simptomi bez obiteljske anamneze za celijakiju ili</p> <p>Osobne anamneze za autoimmune bolesti</p> <p>Mikroskopski kolitis</p> <p>Hashimotov tiroiditis ili Gravesova bolest</p> <p>Osteopenija / osteoporoza</p> <p>Nejasna ataksija ili periferna neuropatija</p> <p>Ponavljajuće aftozne ulceracije / defekti zubne cakline</p> <p>Infertilitet, ponavljajući pobačaji, kasna menarha, rana menopauza</p> <p>Sindrom kroničnog umora</p> <p>Akutni ili kronični pankreatitis nakon isključivanja drugih uzroka</p> |
|----------------|---|

| | |
|--------------|---|
| | <p>Epilepsija; glavobolja (uključujući migrenu), promjene raspoloženja</p> <p>Hiposplenizam ili funkcijska asplenija</p> <p>Psorijaza ili druge kožne promjene osim herpetiformnog dermatitisa</p> <p>Sindrom Down i Turner</p> <p>Pulmonalna hemosideroza</p> <p>IgA nefropatija</p> <p>Pozitivna obiteljska anamneza za celijakiju (srodnik u prvom koljenu)</p> <p>Šećerna bolest tip 1</p> |
| Djeca | <p>Kronični proljev</p> <p>Slabije napredovanje ili gubitak na tjelesnoj masi</p> <p>Niski rast</p> <p>Odgođeni pubertet</p> <p>Amenoreja</p> <p>Anemija zbog nedostatka željeza</p> <p>Mučnine ili povraćanje</p> <p>Grčevi / kronična bol u truhu</p> <p>Distenzija trbuha</p> <p>Kronična opstipacija</p> <p>Kronični umor</p> <p>Rekurirajući aftozni stomatitis</p> <p>Dermatitis herpetiformis</p> <p>Prijelom kosti uz neodgovarajuću traumu/osteopeniju/osteoporozu</p> <p>Poremećene vrijednosti jetrenih transaminaza</p> <p>Djeca i adolescenti koji imaju neku od navedenih bolesti koje se češće javljaju udruženo s celijakijom:</p> <ul style="list-style-type: none"> o šećerna bolest tip 1 o autoimuna bolest štitnjače |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> o sindrom Down o sindrom Turner o sindrom Williams o selektivna deficijencija imunoglobulina A o autoimuna bolest jetre <p>Djeca i adolescenti koji imaju srodnika u prvom koljenu koji boluje od celijakije</p> |
|--|--|

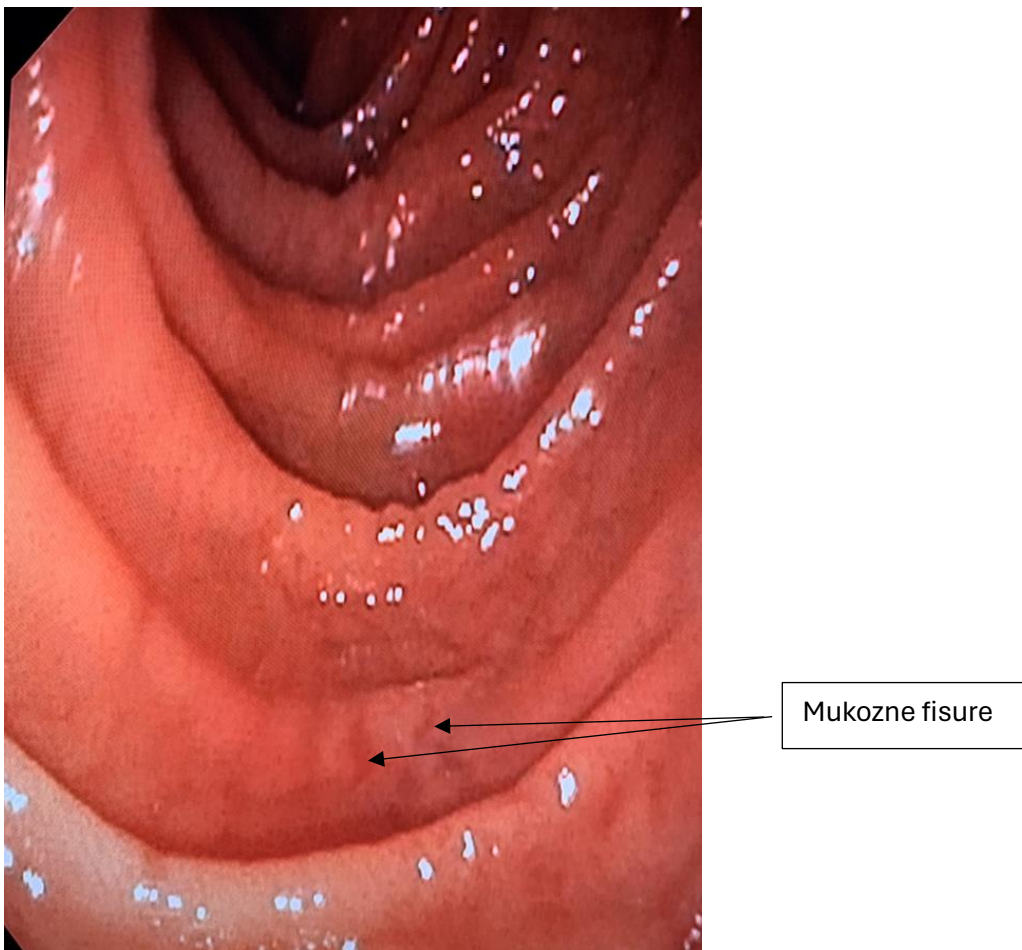
5.1. Serološke pretrage

Serologija uključuje određivanje imunoglobulin A (IgA) protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG), endomizijskih protutijela (EMA) i protutijela na deamidirani peptid glijadina (anti-DGP) (34). Navedena protutijela mogu biti IgA i IgG klase, ali ona IgA klase imaju veću osjetljivost i specifičnost za celijakiju dok protutijela IgG klase imaju visoki postotak lažno pozitivnih nalaza. Anti-tTG protutijela su visoko osjetljiva i specifična te su prva linija dijagnostike (9,35). Budući da i do 10% opće populacije ima nedostatak IgA (IgA deficijenciju), a da uz nedostatak ukupnog IgA serološki testovi mogu biti lažno negativni, inicijalno se uz anti-tTG IgA treba uvijek odrediti i ukupni IgA (9,34,35). Ukoliko je ukupni IgA snižen ili nedostaje potrebno je odrediti protutijelo IgG klase (IgG anti-tTG, IgG EMA, IgG anti-DGP) (36). Važno je napomenuti da IgG protutijela nisu tako osjetljiva i specifična kao IgA protutijela, te ih treba određivati samo u slučajevima IgA deficijencije (35).

5.2. Biopsija sluznice tankog crijeva

Nakon pozitivnih seroloških testova pristupa se duodenalnoj endoskopiji i biopsiji kako bi se potvrdila dijagnoza (9,35).

Promjene specifične za celijakiju koje se mogu vidjeti tijekom endoskopije su mukozne fisure (Slika 1), nodularna mukoza, atrofija bulbosa duodenuma, vidljive submukozne krve žile i smanjena ili izgubljena naboranost, međutim nijedna od tih promjena ne mora biti vidljiva i nije dovoljna za postavljenje dijagnoze bez obzira na iskustvo endoskopičara (9,36). Za dijagnozu se biopsijom mora uzeti uzorak sluznice s četiriju mjesta iz drugog dijela duodenuma i dvaju mjesta iz bulbosa duodenuma (35).



Slika 1: Endoskopski prikaz mukoznih fisura, dobiveno od doc. dr. sc Zrinjke Mišak, dr. med., privatna zbirka

U okviru histopatološkog nalaza treba se opisati (36,37) :

- orijentacija uzorka,
- arhitektura bioptata, odnosno je li arhitektura normalna ili postoji parcijalna, subtotalna ili totalna atrofija resica,
- omjer visine resica i dubine kripti,
- postojanje hiperplazije kripti i subepitelnog kolagena,
- izgled lamine proprije koja je u celijakiji infiltrirana limfocitima, plazma stanicama, eozinofilima i ponekad neutrofilima,
- broj intaeptelnih limfocita (IEL)
- prisutnost Brunnerovih žlijezda

Nalaz treba imati zaključak s Marsh-Oberhuberovom klasifikacijom koja opisuje 3 tipa lezija (Tablica 2) (36,38). Marsh-Oberhuber stupanj 0 označava urednu sluznicu (34,38). Lezija tipa 1 (infiltrativna lezija) je lezija s povećanim brojem IEL (više od 25 limfocita na 100 epitelnih stanica), lezija tipa 2 (hiperplastična lezija) uključuje povećan broj IEL i hiperplaziju kripti, a lezija tipa 3 (destruktivna lezija) povećan broj IEL i atrofiju resica (3a blaga, 3b parcijalna i 3c subtotalna) (34,36,38,39). Za dijagnozu celijakije potrebno je dokazati najmanje leziju tipa 2 (34). Tip 1 lezija nije specifična, a može se pojaviti i u drugim bolestima poput nutritivnih alergija, Crohnove bolesti, bakterijskih i parazitarne infekcije crijeva te imunoloških bolesti (reumatoidni artritis, Hashimotov tireoiditis, sistemski eritematozni lupus) (35,36). Osim celijakije atrofija resica može biti prisutna i u drugim bolestima kao što su infekcije (tropska spru, Giardia lamblia, HIV), Crohnova bolest, amiloidoza, T-stanični limfom povezan s enteropatijom (EATL), a može biti prisutna i zbog uzimanja nekih lijekova (mikofenolat mofetil, kolhicin, losartan) (36).

Tablica 2: Klasifikacija po Marsh-Oberhuberu

| | Marsh 0 | Marsh 1 | Marsh 2 | Marsh 3a | Marsh 3b | Marsh 3c |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|------------------|
| Broj IEL/100 enterocita | <25 | >25 | >25 | >25 | >25 | >25 |
| Crijevne resice | normalne | normalne | normalne | blaga atrofija | umjerena atrofija | potpuna atrofija |
| Dubina kriпти | normalna | normalna | hiperplazija | hiperplazija | hiperplazija | hiperplazija |

5.3. Genetsko testiranje

Određivanje HLA DQ heterodimera nije rutinski test, već se preporuča u osoba koje su započele bezglutensku prehranu prije dijagnostičkog obrađivanja te kod seronegativnih osoba čiji je histopatološki nalaz sugestivan za celijakiju (36). Pozitivan nalaz HLA DQ 2 i DQ 8 heterodimera nije potvrdni test, ali negativan nalaz ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost i isključuje celijakiju (34,40). HLA DQ heterodimer se određuje i kod osoba koje imaju neku od bolesti češće vezanih uz celijakiju te kod članova obitelji oboljelih kako bi se odredilo koga treba dalje pratiti budući da se celijakija može pojaviti bilo kada u životu (36).

5.4. Smjernice za dijagnozu celijakije u dječjoj i odrasloj dobi

Smjernice za postavljanje dijagnoze u dječjoj dobi razlikuju se od onih za odrasle po tome što se dopušta postavljanje dijagnoze i bez biopsije duodenuma ukoliko je titar anti-tTG IgA protutijela $\geq 10x$ od gornje granice normale i ako su u drugom uzroku krvi pozitivna EMA IgA protutijela. Ako je nalaz anti tTG $<10x$ od gornje granice normale ili ako postoji IgA deficijencija potrebno je učiniti biopsiju sluznice tankog crijeva (40). Za postavljanje dijagnoze celijakije u odraslih uvijek je potrebno, uz serološke nalaze, učiniti i biopsiju sluznice tankog crijeva (36).

6. BOLESTI POVEZANE S CELIJAKIJOM

Celijakija se često javlja udružena s drugim autoimunskim bolestima (35).

Jedna od autoimunskih bolesti koja se često povezuje s celijakijom je i dijabetes melitus tip 1 (DM1). Globalno, rizik od istovremene pojavnosti celijakije i DM1 varira s prevalencijom koja iznosi od 1,6% (Francuska) do 11,1% (Indija) (41). Obično se najprije razvije DM1, ali se dijagnoza ponekad postavlja istodobno (41,42). Naime, ove dvije bolesti dijele rizične genotipove HLA-DQ 2 i HLA-DQ 8 koji se pojavljuju u 90% pacijenata s DM1 (42). Osim toga, smatra se da bi obje bolesti mogle imati zajedničke okolišne čimbenike koji sudjeluju u razvoju bolesti (poput virusa i mikrobioma crijeva) (41).

Rizik od razvitka autoimunskih bolesti štitnjače (Hashimotov tireoiditis i Gravesova bolest) tri je puta veći u oboljelih od celijakije nego u općoj populaciji. Tako će 10% oboljelih od celijakije imati znakove tiroidne disfunkcije, a 26% serološke znakove tiroidnog autoimunog zbivanja. Nasuprot tome 2-7% oboljelih od autoimunskih bolesti štitnjače, imat će i celijakiju. Mehanizmi u podlozi obiju bolesti su genetski, a i pokazano je kako IgA -tTG protutijela mogu reagirati s tkivom štitnjače (42).

Pacijenti s Addisonovom bolešću također su rizična skupina za razvoj celijakije. Studije su pokazale kako je prevalencija celijakije među ovim bolesnicima 5-12%, a također oboljeli od celijakije imaju veći rizik za razvoj Addisonove bolesti (42)

Među pacijentima oboljelih od Sjörgrenova sindroma, autoimunosne bolesti koja zahvaća egzokrine žlijezde, celijakija se može naći s prevalencijom od 4,5 do 15% (42).

Celijakija se može pojaviti i u oko 5% pacijenta s dilatativnom kardiomiopatijom, a uzrok bi mogao biti deficijencija mikronutrijenta i/ili upalni i autoimunosni mehanizmi (42).

Celijakija je učestalija i u kromosopatijama poput sindroma Down, Turner i Williams (35). Celijakija je nađena u oko 6% pacijenta sa sindromom Down, 4% pacijenta sa sindromom Turner i u oko 4-11% pacijenta s Williamsovim sindromom (43).

Totalna i parcijalna IgA deficijencija prisutna je u 2% pacijenta s celijakijom što je otprilike 10 puta više nego u općoj populaciji te je podjednako učestala i u odraslih i u djece (44). Pokazano je kako se u 29% odraslih s IgA deficijencijom pojavljuju i duge autoimunosne bolesti (44) . U ovih bolesnika preporučuje se napraviti probir na celijakiju, i to IgG serologijom (43).

U ovu skupinu spadaju i autoimunosne jetrene bolesti, međutim one su dodatno pojašnjene u sklopu poglavlja 9. Komplikacije celijakije

7. CELIJAKIJA MEĐU SRODNICIMA OBOLJELIH

Rizik od celijakije veći je u bližih krvnih srodnika (braća, sestre, roditelji i potomci) u usporedbi s općom populacijom i iznosi oko 10% (35,36). Rizik je veći u žena nego u muškaraca (8,4% naspram 5,2%) (45). Za dalje krvne srodnike nema preciznih podataka i daljnje studije su potrebne, ali također imaju veći rizik od obolijevanja naspram opće populacije (45).

8. LIJEČENJE CELIJAKIJE

Doživotna stroga bezglutenska prehrana osnova je liječenja celijakije (9,35,46). Ona podrazumijeva prehranu bez pšenice, raži i ječma, dok je zob sigurna i tek u malom postotku pacijenta može dovesti do razvoja bolesti (36). Poboljšanje simptoma nastupa unutar nekoliko dana ili tjedana nakon uvođenja bezglutenske prehrane (9). Osim ublažavanja simptoma, bezglutenska prehrana dovodi i do normalizacije protutijela i oporavka crijevne sluznice i resica te smanjuje rizik od nastanka komplikacija (35). Iako vrlo djelotvorna, bezglutenska prehrana ima i brojne mane poput visokih cijena, nedostatnih informacija o sadržaju glutena u prehrambenim proizvodima, anksioznosti prilikom posjeta restoranima te straha od kontaminacije proizvoda glutenom (9,35). Strogo pridržavanje bezglutenske prehrane se procjenjuje u 42-91% odraslih (46).

Zbog svega navedenog, uočeno je kako su potrebne alternativne metode liječenja (47). Noviji lijekovi koji se istražuju djeluju na brojne patogenetske mehanizme prisutne u celijakiji (47). Larazotid acetat, antagonist zonulina, pojačava *tight junctions* i tako smanjuje prelazak glutena kroz crijevnu sluznicu (35,47). Oralna enzimatska terapija peptidazama, koje razgrađuju gluten u želudcu i tako sprječavaju njegov kontakt sa sluznicom tankog crijeva, uključuje protil endopeptidazu, STAN1, ALV003 (latiglutenaza) i druge (47). Indukcija tolerancije na gluten osnova je djelovanja cjepiva Nexvax2 koji desenzitizira pacijente na glijadnske peptide (35,47). Inhibicija tTG osnovni je princip djelovanja lijeka ZED1227 koji dovodi do inhibicije stvaranja specifičnih T stanica i tako smanjuje upalu (47). Međutim svi se ovi lijekovi još istražuju te je jedini sigurni izbor liječenja i dalje bezglutenska prehrana (47).

9. KOMPLIKACIJE CELIJAKIJE

U uže komplikacije celijakije spadaju maligne komplikacije i refraktorna celijakija (1), dok nemaligne komplikacije mogu biti ujedno i simptomi (crijevni i izvancrijevni), kojima se neprepoznata i/ili neliječena bolest može prezentirati.

Važno je naglasiti da pravilno provođenje liječenja, odnosno pridržavanje stroge bezglutenske prehrane, sprječava razvoj komplikacija (1, 36).

9.1. Maligne komplikacije celijakije

Zakašnjela ili nepravilno liječena celijakija dovodi pacijente u opasnost od nastanka malignih bolesti (35). Oboljeli od celijakije imaju šest do devet puta veću vjerojatnost za nastanak non-Hodgkinovog T-staničnog intestinalnog limfoma i, u nešto manjoj mjeri, B-staničnog limfoma (35).

Smatra se kako zloćudne stanice potječu od intraepitelnih limfocita (IEL), što se može manifestirati kao klonalna limfoproliferacija niskog gradusa te je onda to tip 2 refraktorne celijakije (RCD 2), i kao agresivni s enteropatijom povezani T-stanični limfom (EATL) (48,49). RCD 2-IEL obilježen je obilnom infiltracijom epitela crijeva limfocitima, međutim limfociti krvlju mogu dospjeti i u druge organe poput kože, jetre i pluća i to čak bez nastanka EATL-a (48). EATL može nastati de novo, iako u do polovine slučajeva nastaje preko RCD2-IEL (35,48). EATL ima petogodišnje preživljenje od manje od 60% ukoliko nastane de novo, dok EATL koji nastaje kao komplikacija RCD 2 ima petogodišnje preživljenje manje od 5% (48).

EATL se obično prezentira s bolovima u trbuhu, proljevom, gubitkom tjelesne mase, anoreksijom, perforacijom crijeva i crijevnom hemoragijom u bolesnika kod kojih simptomi perzistiraju ili se pogoršavaju na bezglutenskoj prehrani (50,51). U rizične faktore između ostalih spadaju uznapredovala dob, muški spol i HLA-DQ2 homozigotnost (50). Najčešća lokalizacija (90% slučajeva) je tanko crijevo, međutim može biti zahvaćen i želudac i debelo

crijevo (50,51). Ukoliko se EATL pojavi na nekoj od ekstraintestinalnih lokalizacija poput kože, slezene, limfnih čvorova, vjerojatno znači da se EATL razvio od RCD 2 (50). Makroskopski, tumor može biti u obliku ulkusa, plakova, striktura ili velikih egzofitičnih masa koje protrudiraju u crijevo (50). Dijagnostika uključuje ezofagogastroduodenoskopiju (EGD), CT enterografiju (CTE), MR enterografiju (MRE), genetska testiranja, imunotipiziranje i biopsiju (50). U laboratorijskim nalazima mogu se naći povišenje laktat dehidrogenaze (LDH), hipoalbuminemija i anemija (36). Liječenje se sastoji od kirurškog uklanjanja tumora, kemoterapije i transplantacije autolognih matičnih stanica (35,49–51). Ne postoje standardizirani protokoli jer je ova bolest rijetka (50).

Adenokarcinom tankoga crijeva još je jedna od malignih komplikacija celijakije (35). Riječ je o izuzetno rijetkom tumoru u općoj populaciji, dok je učestaliji u oboljelih od celijakije (35). Najčešća lokalizacija je jejunum, a nije povezan s RCD-om (35,51). Na adenokarcinom treba posumnjati kod naglo nastale subokluzije ili okluzije crijeva i/ili anemije u bolesnika, a posebice u bolesnika oboljelih od celijakije (35).

9.2. Nemaligne komplikacije celijakije

U nemaligne komplikacije celijakije ubrajaju se hematološke, muskuloskeletne, kožne, orodentalne, neurološke, psihijatrijske, okularne, jetrene, gušteračne, plućne, bubrežne i reproduktivne komplikacije, komplikacije specifične za dječju dob i refraktorna celijakija (Tablica 3).

9.2.1. Hematološke komplikacije

Hematološke komplikacije uključuju anemiju koja može nastati zbog manjka željeza, folata i cijanokobalamina kao posljedica malapsorpcije ovih mikronutrijenata, a može postojati i kao

anemija kronične bolesti u podlozi upale. Učestalija je u odraslih, pretežito u osoba starije životne dobi (30,32,52,53).

Ostale komplikacije su hiposplenizam, koji dovodi do povećane vjerojatnosti nastanka infekcija uzrokovanih inkapsuliranim mikroorganizmima, trombocitoza i trombocitopenija, pri čemu je trombocitoza češća, zatim rjeđe leukopenija i koagulopatija (30,32,53,54).

9.2.2. Muskuloskeletne komplikacije

Smanjena gustoća kostiju (osteopenija i osteoporoza) česta je komplikacije i u odraslih i u djece. Nastaje na podlozi upale i cirkulirajućih citokina, autoimunskog odgovora i malapsorpcije kalcija i vitamina D iz crijeva (30,32,54–56). Ukoliko se ne može otkriti uzrok osteoporoze, treba misliti na celijakiju (30).

Artralgije se pojavljuju u 30% dijagnosticiranih (32). Aksijalni/periferni artritis moguće da je češći no što se prije smatralo, iako su dosadašnje studije inkonkluzivne (32,54).

9.2.3. Kožne komplikacije

Jedna od prvih opisanih ekstraintestinalnih komplikacija bio je dermatitis herpetiformis (DH), dok se danas DH smatra kožnim oblikom celijakije. Riječ je o imunoso posredovanim promjenama kože koje se češće javljaju u muških pojedinaca, rijetko prije 16 godina. Gastrointestinalni simptomi pojavljuju tek u trećine pacijenata s DH. Promjene kože polimorfne su u obliku papula ili vezikula koje svrbe, a mogu se nalaziti na ekstenzornim dijelovima tijela poput koljena i laktova, zatim na stražnjici i donjim dijelovima leđa. Promjene mogu obuhvaćati i veće površine kože. Biopsija kože pokazuje tipične granularne IgA depozite i neutrofilnu infiltraciju u papilarnom dermisu. Naime, u koži postoji transglutaminaza 3, epidermalna transglutaminaza, za koju se vežu protutijela i tako pokreću upalnu reakciju koja rezultira dermatitisom. Promjene cijele bez ožiljaka, ali sporo regrediraju (30,32,36,54,57).

Pacijenti s celijakijom imaju i do tri puta veći rizik od razvoja psorijaze, međutim postoje oprečne studije o patološkoj povezanosti (32,54,58).

Nespecifične promjene kože uključuju suhu kožu, tanku kosu, lako nastajanje modrica i lomljive nokte, a posljedica su manjka mikronutrijenata, posebice cinka (32,36,54).

9.2.4. Orodentalne komplikacije

Aftozni stomatitis pojavljuje se često (do 25%), više zahvaćajući djecu i adolescente nego odrasle. Karakteriziran je malim, ali bolnim ulkusima usne šupljine koji mogu biti rekurentni. Nije jasno je li aftozni stomatitis posljedica autoimunskog odgovora ili manjka mikronutrijenata (30,32,36,54,59).

Ukoliko se celijakija razvije u vrijeme nicanja trajnih zubi, obično prije sedme godine života, mogu se razviti defekti zubne cakline. To mogu biti defekti u boji, rupice, udubljenja, hipoplazija i hipomineralizacija cakline. Defekti cakline pojavljuju se simetrično, obično zahvaćajući sjekutiće i kutnjake. Smatra se da nastaju imunosno posredovanim mehanizmima u kombinaciji s manjkom mikronutrijenata. Defekti zubne cakline mogu biti i jedina ili rana manifestacija bolesti, pa u tom slučaju treba svakako misliti na celijakiju (30,32,36,54,60)

9.2.5. Neurološke komplikacije

Glutenska ataksija (GA) najčešća je neurološka komplikacija. Zahvaća osobe srednje životne dobi. Zbog gubitka koordinacije mišićnih skupina dolazi do poremećaja u hodu, ravnoteži, disartrije, nistagmusa i drugih okulomotornih simptoma. Većinom je cerebelarna, a može nastupiti sporo ili biti brzo progredirajuća. Manje od 10% pacijenta pati od gastrointestinalnih simptoma (30,32,36,54,61). GA nastaje kao posljedica križne reaktivnosti protutijela između Purkinjeovih stanica i glutenskih peptida. U mozgu se perivaskularno mogu naći infiltrati anti-

tTG protutijela, a u ovih bolesnika otkrivena su i protutijela na transglutaminazu 6 koja se primarno eksprimira u mozgu. Gubitak Purkinjeovih stanica i atrofija cerebeluma, koji mogu posljedično nastati, ireverzibilni su. Stoga je rana dijagnoza ključna u zaustavljanju progresije bolesti i sprječavanju trajnih posljedica (54,61).

Periferna neuropatija druga je najčešća neurološka komplikacija celijakije (62). Može se prezentirati kao senzorna, multifokalna motorna ili senzomotorina polineuropatija (32,36). Simptomi mogu biti slabost ekstremiteta, bolne parestezije i nestabilnost, koje narušavaju kvalitetu života (32). Vjerojatni mehanizam molekularna je mimikrija između gangliozida perifernih živaca i glutenskih peptida, međutim dodatna istraživanja su potrebna (32).

Epilepsija je rijetka neurološka komplikacija, prezentacija su obično kompleksne parcijalne konvulzije, a mehanizam nastanka nije razjašnjen (30,32,36,63).

Osobe s celijakijom češće će imati glavobolje od njihovih zdravih kontrola. To mogu biti migrene ili tenzijske glavobolje, a mehanizam koji bi mogao biti u podlozi nastanka proupalni su citokini koji dovode do promjene krvožilnog tonusa (30,36,63).

Ostale, iznimno rijetke, komplikacije opisane u literaturi su pseudotumor cerebri, cerebralni vaskulitis i generalizirana akutna koreja (32).

9.2.6. Psihijatrijske komplikacije

Celijakija ima veliki psihološki utjecaj na pojedinca, dio zbog uzročne povezanosti sa samom bolesti, a dio kao rezultat bolesnikova doživljaja bolesti i bezglutenske prehrane (64).

Nedavne studije pokazale su kako osobe oboljele od celijakije imaju značajno veći rizik za obolijevanje od shizofrenije. Točan mehanizam nije u potpunosti poznat, ali smatra se da ulogu u nastanku imaju folati, odnosno njihov manjak uslijed malapsorpcije, i blizina gena za celijakiju i shizofreniju (65).

Anksioznost, depresivni poremećaj i distimija učestaliji su u oboljelih od celijakije nego u zdravoj populaciji, međutim treba uzeti u obzir i teret koji nosi kronični proces koji zahvaća crijeva i prehranu koja mora biti regulirana (32,36,54).

Poremećaji koncentracije, pažnje i pamćenja, konfuzija i dezorijentacija se također češće javljaju u oboljelih od celijakije (36).

Kronični umor može biti prisutan i u 37% oboljelih pri dijagnozi i predstavlja veliki problem za oboljele, narušavajući im kvalitetu života (32,64). Treba uzeti u obzir da za umor ne postoji jasna definicija, a studije koriste različite upitnike, pa rezultate treba interpretirati s oprezom (64).

9.2.7. Okularne komplikacije

Iako rijete, okularne komplikacije treba uzeti u obzir u oboljelih od celijakije. Retinopatija, uzrokovana manjkom vitamina A, može dovesti do noćne sljepoće, karakteriziraju je žute/ bijele lezije na retini. Manjak vitamina A također može dovesti do suhoće oka. Hipokalcemija, uslijed manjka vitamina D, koja traje dulje od 12 mjeseci može dovesti do razvitka mrežnice. Neutrofilni orbitalni miozitis i uveitis isto mogu biti prisutni (66).

9.2.8. Jetrene komplikacije

Oštećenja jetrenog parenhima česta su u bolesnika s celijakijom. Naime, smatra se kako povećana propusnost crijeva i posljedično ulazak bakterijskih antigena, ali i antigena iz hrane putem portalne cirkulacije dovodi do upale i oštećenja jetre. Drugi predloženi mehanizam za nastanak jetrenog oštećenja je ulazak upalnih stanica, citokina i kemokina iz crijeva, putem portalne vene, u jetru. Dodatno, i crijeva disbalansirana mikrobiota vjerojatno igra ulogu u jetrenom oštećenju. Depoziti autoprotutijela na tTG su nađena u uzorcima biopsije jetre, što također pridonosi jetrenom oštećenju (67).

Jetrene komplikacije mogu se podijeliti na celijačni hepatitis, autoimunosne jetrene bolesti povezane s celijakijom i nealkoholna masna bolest jetre (67,68).

Celijačni hepatitis ili kriptogena hipertransaminazemija česta je jetrena komplikacija celijakije s prevalencijom između 10 i 50%, karakteriziran je blagim ili umjerenim porastom serumskih transaminaza, alanin- i aspartat-aminotransferaze (ALT i AST), obično bez prisutnosti drugih simptoma i znakova oštećenja jetre. Blagi ili umjereni porast jetrenih enzima znači da su povećani manje od pet puta od gornje granice, također omjer AST/ALT je manji od jedan. Nije opisan patognomonični histološki nalaz celijačnog hepatitisa, već najčešće su to limfocitni infiltrati portalnih duktusa, steatoza i fibroza. Jetrena oštećenja i povišeni enzimi nestaju nakon 6 do 12 mjeseci bezglutenske prehrane (32,67,68).

Nešto rjeđe jetrene komplikacije uključuju autoimunosne jetrene bolesti poput autoimunosnog hepatitisa, autoimunosnog kolangitisa, primarnog bilijarnog kolangitisa i primarne bilijarne skleroze. Prevalencija varira između 2 i 8%. Ono što karakterizira ove bolesti je nastanak povezan s genetskom predispozicijom za autoimunosne bolesti i slab odgovor na uvođenje bezglutenske prehrane (67).

Oboljeli od celijakije pod povećanim su rizikom za nastanak nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD), jednim od vodećih uzroka kronične jetrene bolesti u svijetu. Taj rizik najveći je u prvih pet godina nakon dijagnoze, ali ostaje značajno povišen i u daljnjim godinama (69).

9.2.9. Gušteračne komplikacije

Akutni pankreatitis, kronični pankreatitis i egzokrina disfunkcija gušterače također se mogu povezati s celijakijom (54). Nekoliko čimbenika povezuje se s nastankom patologije gušterače (70). Malnutricija uzrokovana celijakijom može dovesti do funkcionalnih i strukturnih promjena tkiva gušterače, tako će manjak proteina dovesti do smanjene proizvodnje enzima, kao i do fibroze i atrofije acinusa (70,71). Podležeća upala crijeva dovodi do smanjenog izlučivanja kolecistokinina i sekretina što rezultira promijenjenim sastavom i pražnjenjem žuči i porastom rizika od mikrolitijaze i pankreatitisa (70). Upala crijeva može uzrokovati i periampularnu stenozu duodenuma što dovodi do opstrukcije i posljedično do akutnog pankreatitisa (54,70,71). Na kraju, obje bolesti dijele imunološke karakteristike povećanog Th1 odgovora i produkcije citokina (70,71).

9.2.10. Plućne komplikacije

Pluća su rijetko zahvaćen organ u celijakiji (32). Jedna studija (72) pokazala je kako oboljeli od celijakije imaju 1,24 puta veći rizik od nastanka kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB). Dokazana plućna komplikacija celijakije je Lane-Hamiltonov sindrom, koji od 1971.godine do danas broji manje od 100 prijavljenih slučajeva. Riječ je o idiopatskoj plućnoj hemosiderozi (IPH) koja koegzistira uz celijakiju. Sindrom se očituje hemoptizama koje mogu biti životno ugrožavajuće u akutnoj fazi, a posljedica su difuznog alveolarnog krvarenja (32,73).

9.2.11. Bubrežne komplikacije

Oboljeli od celijakije imaju veći rizik obolijevanja od glomerulonefritisa, najčešće IgA nefropatije i završnog stadija bubrežne bolesti (74).

9.2.12. Komplikacije reproduktivnog sustava i opstetričke komplikacije

Žene oboljele od celijakije imaju kasnije menarhe od zdravih kontrola, a raniji nastup menopauze, što zajedno dovodi do kraćeg reproduktivnog dijela života. Također, žene oboljele od celijakije imaju povećan rizik od sekundarne amenoreje (32,75).

Žene koje imaju celijakiju, češće će patiti od opstetričkih komplikacija kao što su neobjašnjiva neplodnost, pobačaji, prijevremeno rođenje, intrauterini zastoje u rastu (IUGR) i mala porođajna masa novorođenčeta (75). Nisu razjašnjeni točni mehanizmi nastanka ovih komplikacija, međutim smatra se da ulogu imaju deficijencija mikronutrijenta poput cinka i selena koji su nužni za proizvodnju luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH), zatim manjak folne kiseline te oštećenje posteljice anti-tTG protutijelima koje vodi u apoptozu trofoblasta (30,75).

9.2.13. Specifične komplikacije u dječjoj dobi

Zastoj u rastu i niski rast česti su problemi koji se javljaju kod djece s celijakijom (54,76–79). Za zastoj u rastu smatra se da je multifaktorijalan, a čimbenici koji pridonose su malapsorpcija mikronutrijenata, upalni odgovor i citokini koji mogu dovesti do poremećaja u sekreciji hormona rasta (GH) i inzulinu sličnog faktora rasta (IGF), a neke studije navode kako se u bolesnika mogu naći protutijela na stanice hipofize i hipotalamusa, odnosno navode imunosnu podlogu zastoja u rastu (76,77,79). Nakon uvođenja bezglutenske prehrane, dolazi do naglog rasta, vrlo izraženog u prvih šest mjeseci te se ciljna visina u većine oboljelih dosegne unutar tri godine (54,77–79). Međutim, neka djeca ne dosegnu svoju ciljnu visinu jer je dijagnoza celijakije prekasno postavljena ili se bezglutenska prehrana ne provodi dosljedno (54,77,79). Stoga, kod zastoja u rastu treba uvijek misliti na celijakiju, iako nema crijevnih simptoma, kako bi se djeci omogućilo dostizanje njihove ciljne visine (77).

Zakašnjeli pubertet uslijed hipogonadizma još je jedna komplikacija celijakije dječje dobi (54,78,79). U dječaka postoji i rezistencija na androgene (54,79). Patogeneza je nejasna, ali

se smatra da ulogu imaju deficijencija mikronutrijenata uslijed malapsorpcije, protutijela usmjerena na hormone, receptore i endokrine organe te sustavna upala koja čini nepogodni okoliš za rast i razvoj (54,79).

9.3. Refraktorna celijakija

Refraktorna celijakija (Refractory celiac disease, RCD) definira se kao perzistiranje ili ponovno javljanje simptoma malapsorpcije i atrofije resica usprkos strogom pridržavanju bezglutenske prehrane najmanje godinu dana (80–82). Refraktorna celijakija rijetka je komplikacija celijakije te se procjenjuje da zahvaća oko 1% oboljelih (35,82). Prosječna dob pojavljivanja je 50 godina, a više su zahvaćene žene nego muškarci (35,83). RCD se može podijeliti u dva podtipa koja se razlikuju u kliničkoj prezentaciji, histološkom nalazu i molekularnim biljezima te je iznimno bitno razlikovati ih zbog drugačijeg liječenja i prognoze (81,82). RCD tip 1 (RCD 1) blaži je oblik bolesti sa simptomima nalik na neliječenu aktivnu celijakiju, dok je RCD tip 2 (RCD 2) teži oblik bolesti s izraženijom malnutricijom (81). Prezistirajući ili rekurentni simptomi koji bi trebali pobuditi sumnju na RCD su proljev, gubitak tjelesne mase, anemija i deficijencija mikronutrijenata te moguća teška klinička slika koja uključuje krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, vrućicu, noćno znojenje te opstrukciju crijeva (82). Podjela na RCD 1 i 2 temelji se na imunofenotipizaciji i molekularnim karakteristikama IEL-a (82). U RCD tipu 1, normalni IEL su poliklonalno umnoženi s normalnim površinskim markerima CD3+ i CD8+, što se viđa i u neliječene aktivne celijakije (35,81,82). U RCD tipu 2 prisutni su, u barem 20%, aberantni IEL koji nemaju površinske CD3 i CD8 markere te monoklonalno premještanje gama lanca na T staničnom receptoru (TCR) koje može, ali i ne mora biti prisutno (35,81,82). Patogeneza RCD tipa 1 nije poznata, međutim otkrivena je uloga citokina interleukina (IL)- 7, 15, 21 u patogenezi RCD tipa 2 (81). Najviše je istražena uloga IL-15, za koji se smatra da promovira klonalnu ekspanziju aberantnih IEL-a antiapoptotičkim učinkom (80,81). Dodatno, otkrivena je parcijalna trisomija na prvom kromosomu i visoka učestalost HLA-DQ 2 homozigotnosti u oboljelih od RCD tip 2, kao i neki okolišni čimbenici poput Epstein-Barr virusne infekcije koji bi

mogli imati ulogu u patogenezi (80,81). RCD tip 2 ima lošiju prognozu od tipa 1, s petogodišnjim preživljenjem između 44% i 58%, zbog teže malnutricije i većeg rizika za nastanak EATL-a, te se RCD 2 može smatrati i prelimfomom ili limfomom niskog gradusa s razvitkom EATL-a u 33% do 52% oboljelih unutar pet godina od dijagnoze (35,80,81). Razvoj EATL-a moguć je i u pacijenta s RCD tipom 1, iako je taj rizik puno niži (80,81). Dijagnostika RCD uključuje određivanje pridržavanja bezglutenskoj prehrani razinom anti-tTG protutijela (koja mogu biti pozitivna pri nepridržavanju prehrani, a većinom su negativna u RCD) i određivanjem glutenskih peptida u stolici i urinu (80,81). Nakon što se isključi nepridržavanje bezglutenskoj prehrani, pristupa se endoskopiji i biopsiji tankoga crijeva (80–82). Ukoliko se endoskopski nađe ulcerativni duodenojejunitis najvjerojatnije je riječ o RCD tipu 2 (81). Definitivna dijagnoza postavlja se na temelju biopsije i prisutnosti atrofije resica te broju aberantnih limfocita (IEL>20% za RCD tip 2) otkrivenih molekularnim metodama (80–82). Ostale pretrage koje se mogu napraviti su endoskopija video-kapsulom, CT i MR enterografija za određivanje i analizu komplikacija poput EATL-a i ulceracija (81,82).

Kao prva linija liječenja i za tip 1 i za tip 2 RCD-a primjenjuje se otvorena kapsula budesonida koji dovodi do kliničkog i histološkog poboljšanja (81,82). Ako kortikosteroidi ne daju rezultat, u RCD tipu 1 mogu se dodati imunosupresivi poput azatioprina i merkaptopurina (80–82). Imunosupresivi nisu lijekovi izbora u RCD tipu 2 jer mogu dovesti do ubrzanja nastanka limfoma te se, ukoliko kortikosteroidi ne djeluju, uvode kemoterapeutici poput kladribina, pentostatina i fludarabina ili se nakon agresivne kemoterapije izvodi autologna transplantacija matičnih stanica (80–82). Noviji lijekovi su anti-IL-15 monoklonsko protutijelo i JAK inhibitori (81,82). Ne treba zaboraviti ni na oralnu, enteralnu ili parenteralnu nutritivnu potporu koju ovi pacijenti osobito trebaju (82).

Tablica 3: Nemaligne komplikacije celijakije

| | |
|-----------------------------------|--|
| Nemaligne komplikacije celijakije | |
| Hematološke | Sideropenična anemija Megaloblastična anemija Anemija kronične bolesti Hiposplenizam, trombocitoza i trombocitopenija, leukopenija, koagulopatija |
| Muskuloskeletne | Osteopenija, osteoporoza Artralgije Aksijalni/periferni artritis |
| Kožne | Dermatitis herpetiformis Psorijaza Suha koža, tanka kosa, lomljivi nokti, lako nastajanje modrica |
| Orodentalne | Aftozni stomatitis Hipoplazija i hipomineralizacija cakline |
| Neurološke | Glutenska ataksija Periferna neuropatija Epilepsija glavobolje |
| Psihijatrijske | Shizofrenija Anksioznost, depresija i distimija Poremećaji koncentracije, pažnje i pamćenja Konfuzija, dezorijentiranost Kronični umor |
| Okularne | Retinopatija Suhoća oka Neutrofilni orbitalni miozitis Uveitis |
| Jetrene | Celijačni hepatitis Autoimunosne bolesti jetre NAFLD |

| | |
|--|---|
| Nemaligne komplikacije celijakije (nastavak) | |
| Gušteračne | Akutni i kronični pankreatitis Egzokrina disfunkcija |
| Plućne | Lane-Hamiltonov sindrom |
| Bubrežne | Glomerulonefritisi |
| Reproduktivne i opstetričke | Kasna menarha Rana menopauza Amenoreja Neploidnost, pobačaji, IUGR, prijevremen porođaj, mala porođajna masa novorođenčeta |
| Dječje dobi | Zastoj u rastu Niski rast Zakašnjeni pubertet |
| Refraktorna celijakija | Refraktorna celijakija tip 1 i tip 2 |

10. PRAĆENJE BOLESNIKA S CELIJAKIJOM

Nakon postavljanja dijagnoze celijakije potrebno je i odrasle bolesnike i oboljelu djecu dalje redovito pratiti (35,84).

10.1. Praćenje odraslih bolesnika s celijakijom

Praćenje bolesnika s celijakijom iznimno je važno jer se na taj način procjenjuje pridržavanje bezglutenske prehrane, moguća pojava uz celijakiju vezanih autoimunskih bolesti i omogućuje rana dijagnoza komplikacija. Obično se prvi pregled u sklopu praćenja obavlja 6 mjeseci nakon dijagnoze, a zatim svakih 12-24 mjeseca, osim ukoliko se pojave komplikacije pa su potrebni učestaliji pregledi svakih 3-6 mjeseci. Obavljaju se konzultacije s nutricionistom i krvne pretrage (kompletna krvna slika (KKS), anti-tTG, tiroid stimulirajući hormon (TSH), anti-tireoperoksidaza (anti-TPO), anti-tireoglobulin (anti-TG), feritin, folna kiselina, vitamin D3, transaminaze i metabolički profil, antinuklearna protutijela (ANA)). Radiološke pretrage gustoće kostiju (denzitometrija) trebalo bi napraviti nakon 12-18 mjeseci na bezglutenskoj prehrani, a ultrazvuk (UZV) abdomena kod postavljanja dijagnoze i kasnije po potrebi kako bi se isključio hiposplenizam i druge moguće komplikacije. Smjernice ne preporučuju nužno ponavljanje duodenalne biopsije, osim ukoliko dođe do perzistiranja simptoma i deficijencije mikronutrijenata u laboratorijskim nalazima (35).

10.2. Praćenje djece s celijakijom

Djeca s celijakijom trebala bi obaviti pregled unutar 3-6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze te nakon toga svakih 6 mjeseci do normalizacije anti-tTG protutijela. Nakon normalizacije protutijela pregled bi se trebao obavljati svakih 12-24 mjeseci. Tijekom praćenja provjerava se pridržavanje bezglutenskoj prehrani, postojanje intestinalnih i ekstraintestinalnih simptomi, obavljaju se antropometrijska mjerenja i prati se rast i razvoj djeteta, provode se krvne pretrage (anti-tTG IgA ili neko protutijelo IgG klase ukoliko postoji IgA deficijencija, KKS,

željezo, hemoglobin, folna kiselina i vitamin D3, transaminaze, TSH, anti-TPO, anti-TG) te savjetovanje o važnosti pridržavanja bezglutenske prehrane. Rutinski radiološki pregledi gustoće kostiju se ne preporučuju. Ne preporuča se raditi ponovnu biopsiju duodenuma, osim u rijetkim slučajevima (84).

11. ZAKLJUČAK

Celijakija je kronična autoimunosna bolest, čiji je razvitak povezan s ingestijom glutena. Etiologija je multifaktorijalna, čimbenici okoliša isprepliću se s genetskom predispozicijom i imunološkim karakteristikama. Karakterizirana je specifičnim serološkim, histopatološkim i genetskim nalazima. Celijakija je bolest čija incidencija raste i pretpostavlja se da će i dalje rasti, stoga je iznimno bitno njeno prepoznavanje. Danas je celijakija sve više prepoznata ne samo kao bolest koja zahvaća primarno probavni sustav, već i bolest koja se može prezentirati i sistemskim izvancrijevnim simptomima. Neprepoznavanje simptoma i posljedično zakašnjela dijagnoza može dovesti do loših i značajnih posljedica za pojedinca. Upravo zbog toga, iznimno je važno da liječnici svih specijalnosti budu upoznati s njezinom širokom i šarenom kliničkom slikom. Celijakija može zahvatiti gotovo svaki organski sustav, uključujući središnji i periferni živčani sustav, zglobove, kosti, pluća, bubrege, oči, jetru, gušteraču, zube i usnu šupljinu, spolne organe, kožu, slezenu i krvotvorni sustav. Bitno je imati sve ove organske sustave na umu kad se razmišlja o celijakiji. Također, u oboljelih od celijakije povećan je rizik za obolijevanje od malignih bolesti poput adenokarcinoma tankoga crijeva i T/B-staničnog limfoma pa ovi bolesnici moraju biti na oprezu. Dijagnostika celijakije uključuje određivanje porasta specifičnih IgA protutijela (u posebnim slučajevima, ako postoji IgA deficijencija, i IgG protutijela), biopsiju sluznice tankoga crijeva i genetsko testiranje. U djece u posebnim slučajevima nije potrebno napraviti biopsiju sluznice tankog crijeva, a u odraslih je ona potrebna za postavljanje dijagnoze. Možda će se u budućnosti i smjernice za odrasle promijeniti.

Celijakija se liječi strogom i doživotnom bezglutenskom prehranom, koja dovodi ne samo do kliničkog oporavka i nestanka simptoma te normalizacije i histološkog i laboratorijskih nalaza nego i sprječava razvoj komplikacija, međutim prehrana je za dio oboljelih teret zbog visoke cijene, zahtjevnosti i nemogućnosti opuštenog uživanja u hrani. Upravo zbog toga istražuju se nove nedijetetne terapije.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Zrinjki Mišak, dr. med. na trudu i strpljenju kroz ovaj proces.

Veliko hvala i svim mojim nemedicinskim i medicinskim prijateljima na godinama podrške, pomoći, razumijevanja i uvjeravanja da će sve biti dobro na kraju. Bilo bi puno teže ići kroz ovo dugotrajno obrazovanje bez potpore svih vas. Hvala i V, koji je bio pomoć i podrška na samoj završnici.

Neizmjereno sam zahvalna svojoj obitelji mami Dariji, tati Željku i sestri Marti što su uvijek bili tu uz mene, vjerovali u mene i bili ogromna podrška oduvijek.

Posebno hvala i našoj Luni, koja me pratila od početnih koraka školovanja do mjesec dana prije završetka i uvijek (djelomično) budno slušala moja ponavljanja i tako postala najpametnijim psom u susjedstvu, a i šire.

13. LITERATURA

1. Mišak Z. Celijakija.U: Vucelić B i sur, ur Upalne bolesti crijeva. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. Str. 501–16.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, i sur. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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
3. Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(Suppl 1):S49-S63. doi: 10.1111/apt.16847
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, i sur. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
5. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, i sur. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:823–36. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
6. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, i sur. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:507–25. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523.
7. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2021;160(1):63–75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
8. Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, Verma AK, Galeazzi T, Gesuita R, i sur. Increased prevalence of celiac disease in school-age children in Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;18(3):596-603. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.013.

9. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
10. Mašić M, Musil V, Petričević Vidović T, Sičaja E, Hojsak I, Jadrešin O, i sur. Point-of-care screening for coeliac disease in schoolchildren reveals higher disease prevalence in Croatia. *Healthcare (Switzerland)*. 2022; 11(1):64. doi: 10.3390/healthcare11010064.
11. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, i sur. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
12. Lionetti E, Catassi C. The role of environmental factors in the development of celiac disease: What is new? *Diseases*. 2015;3(4):282-293. doi: 10.3390/diseases3040282.
13. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, i sur. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1–18. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.
14. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):449–63. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.449.
15. Romanos J, Rosén A, Kumar V, Trynka G, Franke L, Szperl A, i sur. Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut*. 2014 Mar;63(3):415–22. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304110
16. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:137. doi: 10.3389/fmed.2017.00137.
17. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):746–53. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.007.
18. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):425-35. doi: 10.1016/j.bpg.2015.05.001.

19. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:78–81. doi: 10.1111/jgh.13703.
20. 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.
21. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, i sur. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(5):934-41. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029a9.
22. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med.* 2021;53(1):1797–805. doi: 10.1080/07853890.2021.1990392.
23. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: Cause, consequence or co-Evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900-23. doi: 10.3390/nu7085314.
24. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front Pediatr.* 2018;6:350. doi: 10.3389/fped.2018.00350.
25. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, i sur. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct;101(10):2333-40. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x.
26. Porter CK, Choi D, Cash B, Pimentel M, Murray J, May L, i sur. Pathogen-specific risk of chronic gastrointestinal disorders following bacterial causes of foodborne illness. *BMC Gastroenterol.* 2013;13(1):46. doi: 10.1186/1471-230X-13-46.

27. Oikarinen M, Puustinen L, Lehtonen J, Hakola L, Simell S, Toppari J, i sur. Enterovirus infections are associated with the development of celiac disease in a Birth Cohort Study. *Front Immunol.* 2021;11:604529. doi: 10.3389/fimmu.2020.604529.
28. Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PHR, Rundle A, Sonnenberg A, i sur. Original contribution decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol.* 2013; 178(12):1721-30. doi: 10.1093/aje/kwt234
29. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, i sur. Diagnostic delays in children with coeliac disease in the Central European region. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Oct 1;69(4):443–8. doi: 10.1097/MPG.0000000000002424.
30. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical features and diagnosis. *Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):19-37. doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.001.
31. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, i sur. Clinical presentation in children with coeliac disease in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Apr 1;72(4):546–51. doi: 10.1097/MPG.0000000000003015.
32. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal manifestations and associated conditions. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jan;54(1):8-21. doi: 10.1097/MCG.0000000000001267.
33. Bishop J, Ravikumara M. Coeliac disease in childhood: An overview. *J Paediatr Child Health.* 2020 Nov;56(11):1685-93. doi: 10.1111/jpc.14674.
34. Mišak Z, Hojsak I, Despot R, Jadrešin O, Kolaček S, Konjik V, i sur. Celiac disease – new guidelines, what is new? – diagnostic algorithm from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association. *Lijec Vjesn.* 2022;144 Suppl1: 43–9. doi: 10.26800/LV-144-supl1-8

35. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, i sur. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
36. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, i sur. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun 1;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
37. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lähdeaho ML, Popp A, Laurila K, i sur. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One.* 2013;8(10):e76163. doi: 10.1371/journal.pone.0076163.
38. 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):1185-94. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019.
39. Hayat M, Cairns A, Dixon MF. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):393-4. doi: 10.1136/jcp.55.5.393.
40. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, i sur. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
41. Goodwin G. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: Distinct autoimmune disorders that share common pathogenic mechanisms. *Horm Res Paediatr.* 2020 Apr 1;92(5):285–92. doi: 10.1159/000503142.
42. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:127589. doi: 10.1155/2013/127589.

43. Zingone F, Bai JC, Cellier C, Ludvigsson JF. Celiac disease–related conditions: Who to test? *Gastroenterology*. 2024;S0016-5085(24)00282-8. doi: 10.1053/j.gastro.2024.02.044.
44. Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(10):850-4. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824b2277.
45. 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 Nov;110(11):1539-48. doi: 10.1038/ajg.2015.296
46. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, i sur. Diagnosis and treatment patterns in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2019 Aug;64(8):2095-2106. doi: 10.1007/s10620-019-05528-3
47. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tye-Din JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;18(3):181-195. doi: 10.1038/s41575-020-00378-1.
48. Cording S, Lhermitte L, Malamut G, Berrabah S, Trinquand A, Guegan N, i sur. Oncogenetic landscape of lymphomagenesis in coeliac disease. *Gut*. 2022;71(3):497–508. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322935.
49. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, i sur. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: A large retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2013 May;45(5):377-84. doi: 10.1016/j.dld.2012.12.001.
50. Al Somali Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja M, Sureda A, El Fakih R, Aljurf M. Enteropathy-associated T cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021 Apr;16(2):140-7. doi: 10.1007/s11899-021-00634-4.
51. Marafini I, Monteleone G, Stolfi C. Association between celiac disease and cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 10;21(11):4155. doi: 10.3390/ijms21114155.

52. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Muñoz Alférez MJ, Moreno-Fernandez J, i sur. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: A comprehensive review. *Nutrients*. 2019;11(11):2557. doi: 10.3390/nu11112557.
53. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1401-11. doi: 10.3109/00365521.2012.706828.
54. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct 1;12(10):561–71. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131.
55. Dos Santos S, Lioté F. Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity. *Joint Bone Spine*. 2017 May;84(3):263-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.007
56. Kondapalli AV, Walker MD. Celiac disease and bone. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):756-64. doi: 10.20945/2359-3997000000561.
57. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):728-31. doi: 10.1111/ced.13992.
58. Acharya P, Mathur M. Association between psoriasis and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun 1;82(6):1376–85. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.039.
59. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez De Castro C, De Dios A, Palacios L, i sur. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients*. 2018 Jun 21;10(7):800. doi: 10.3390/nu10070800
60. Inchingolo AD, Dipalma G, Viapiano F, Netti A, Ferrara I, Ciocia AM, i sur. Celiac disease-related enamel defects: A systematic review. *J Clin Med*. 2024 Feb 28;13(5):1382. doi: 10.3390/jcm13051382.

61. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: Gluten ataxia. *Dig Dis*. 2015 May 6;33(2):264–8. doi: 10.1159/000369509.
62. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, Llido JP, Lanza G, Tiribelli C, i sur. Celiac disease and neurological manifestations: From gluten to neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 8;23(24):15564. doi: 10.3390/ijms232415564.
63. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, Montuori M, Villa MP, Cucchiara S, i sur. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease *Epilepsy Behav*. 2019;99:106393. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.036
64. Skjellerudsveen BM, Omdal R, Grimstad T. Fatigue in celiac disease: A review of the literature. *JGH Open*. 2019 Jan 8;3(3):242-8. doi: 10.1002/jgh3.12134.
65. Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Cheungpasitporn W, Ungprasert P. Association between celiac disease and schizophrenia: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(4):442–6. doi: 10.1097/MEG.0000000000001048.
66. Martins TG, Costa AL, Oyamada MK, Schor P, Sipahi AM. Ophthalmologic manifestations of celiac disease. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jan 18;9(1):159-62. doi: 10.18240/ijo.2016.01.26.
67. Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: From putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients*. 2018 Jul 12;10(7):892. doi: 10.3390/nu10070892.
68. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. *Clin Liver Dis*. 2019 May;23(2):167-76. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.001.
69. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green PHR, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol*. 2015 Jun 1;62(6):1405–11. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.013.

70. Alkhayyat M, Saleh MA, Abureesh M, Khoudari G, Qapaja T, Mansoor E, i sur. The risk of acute and chronic pancreatitis in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2021 Aug 1;66(8):2691–9. doi: 10.1007/s10620-020-06546-2.
71. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136-1142.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.023.
72. Ludvigsson JF, Inghammar M, Ekberg M, Egesten A. A nationwide cohort study of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in coeliac disease. *J Intern Med*. 2012 May;271(5):481–9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02448.x
73. Grech AK, Yu C. Lane-Hamilton syndrome. *Respirol Case Rep*. 2023 Aug 1;11(8): e01188. doi: 10.1002/rcr2.1188.
74. Welander A, Prütz KG, Fored M, Ludvigsson JF. Increased risk of end-stage renal disease in individuals with coeliac disease. *Gut*. 2012 Jan;61(1):64–8. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300134.
75. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, i sur. Celiac disease and reproductive disorders: Meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582–93. doi: 10.1093/humupd/dmu007.
76. Singh AD, Singh P, Farooqui N, Strand T, Ahuja V, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in patients with short stature: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):44-54. doi: 10.1111/jgh.15167.
77. Meazza C, Pagani S, Gertosio C, Bozzola E, Bozzola M. Celiac disease and short stature in children. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014 Sep;9(5):535-542. doi: 10.1586/17446651.2014.932248.

78. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021 Jul 9;10(4):53-71. doi: 10.5409/wjcp.v10.i4.53.
79. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: Clinical features and mechanisms. *Front Pediatr*. 2019 Mar 5;7:56. doi: 10.3389/fped.2019.00056.
80. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):137-44. doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.010.
81. Hujoel IA, Murray JA. Refractory celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):18. doi: 10.1007/s11894-020-0756-8.
82. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA clinical practice update on management of refractory celiac disease: Expert review. *Gastroenterology*. 2022 Nov 1;163(5):1461–9. . doi: 10.1053/j.gastro.2022.07.086.
83. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;8(3):323-8. doi: 10.1586/17474124.2014.887438
84. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, i sur. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents with Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Sep 1;75(3):369–86. doi: 10.1097/MPG.0000000000003540.

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.12.1999. u Zagrebu. Odrasla sam u Virovitici gdje sam pohađala OŠ Vladimir Nazor i tamo prvi put zavoljela učenje. Školovanje sam nastavila u Gimnaziji Petra Preradovića u Virovitici, a 2018. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U slobodno vrijeme volim putovati, planinariti i voziti bicikl.