

Uloga liječnika obiteljske medicine u dijagnostici celijakije

Market, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:059823>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Market

**Uloga liječnika obiteljske medicine u
dijagnostici celijakije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju
Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Silvije Čuković
Čavke i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.**

Mentor rada: doc. dr. sc. Silvija Čuković Čavka

Popis skraćenica

CD - celijakija (engl. celiac disease)

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

IgA-TG – IgA protutijela na tkivnu transglutaminazu

tTG – tkivna transglutaminaza

EMA – endomizijska protutitijela

Anti-DGP – protutijela protiv deamidiranih formi glijadinskih peptida

GFD – bezglutenska dijeta (engl. gluten-free diet)

DT1 – dijabetes tip 1

POC test – testiranje na mjestu skrbi (engl. point-of-care test)

HLA – humani leukocitni antigen (engl. Human Leukocyte Antigen)

ESPGHAN – Europsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)

DEXA – denzitometrija (engl. dual-energy x-ray absorptiometry)

BMD – gustoća kostiju (engl. bone mineral density)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod	1
2. Epidemiologija celijakije	2
3. Etiopatogeneza celijakije	3
4. Patofiziologija celijakije	4
5. Klinička slika celijakije	5
5.1. Simptomi u djece	5
5.2. Simptomi u odraslih	6
5.3. Specifični oblici celijakije	6
6. Dijagnostika celijakije u odraslih	8
7. Dijagnostika u djece i adolescenata	10
7.1. Tko bi trebao biti podvrgnut testiranju za CD?	10
7.2. Dijagnostički alati	10
7.2.1. Protutijela specifična za celijakiju	10
7.2.2 HLA-testiranje na HLA-DQ2 i HLA-DQ8	10
7.2.3. Patohistološka analiza duodenalne biopsije	11
7.3. Dijagnostički pristup djeci ili adolescentima sa simptomima celijakije	11
7.3.1. Što učiniti ako su testovi na antitijela specifična za celijakiju pozitivni?	12
7.3.2. Kod kojih pacijenata nije potrebna duodenalna biopsija?	12
7.4. Dijagnostički pristup asimptomatskoj djeci ili adolescentima pod visokim rizikom	13
7.5. Evaluacija smjernica	13
8. Uloga obiteljskog liječnika u dijagnostici celijakije	14
9. Terapija celijakije	15
10. Praćenje pacijenata	16
10.1. Praćenje odraslih	16
10.2. Praćenje djece dijagnosticirane ESPGHAN smjericama	17
11. Komplikacije	18
12. Pitanje masovnog probira	19
13. Zaključak	20
ZAHVALE	21
LITERATURA	22
ŽIVOTOPIS	27

SAŽETAK

ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U DIJAGNOSTICI CELIJAKIJE

Marija Market

Celijakija (CD) je sustavna, imunološki posredovana bolest, koju izaziva gluten iz pšenice i srodni prolamini koji se nalaze u ječmu i raži. Pojavljuje se u 1% opće populacije. Simptomatologija je izrazito varijabilna i ovisna o dobi. Kod djece je češća klasična klinička slika koja se prezentira između sedmog i dvadest i četvrtog mjeseca života. Kod odraslih postoje dvije skupine simptoma, crijevni i vancrijevni. Mnogi pacijenti imaju blage simptome bez znakova malapsorpcije ili ih uopće nemaju. Dijagnostika kod odraslih je bazirana na serološkom testiranju i dokazu atrofije na patohistološkoj analizi sluznice dvanaesnika. Preporuča se testirati i asimptomatske osobe s povišenim rizikom za razvoj celijakije.. Dijagnostika djece obavlja se u nekim slučajevima bez biopsije crijeva ako osoba ima klasičnu kliničku sliku, visok titar protutijela u dva različita uzorka krvi te dokazane promjene DQ2DQ8 heterodimera. Obiteljski liječnik ima ključnu ulogu u prepoznavanju i dijagnostici celijakije, praćenju pacijenata i probiru osoba s povišenim rizikom za razvoj celijakije..

Ključne riječi: celijakija, obiteljski liječnik, dijagnostika, probir, liječenje, praćenje

SUMMARY

THE ROLE OF FAMILY DOCTOR IN DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE

Marija Market

Celiac disease is a systemic, immune-mediated disease caused by gluten from wheat and related prolamins found in barley and rye. Appears in 1% of the general population. Symptomatology is highly variable and age-dependent. Children are more likely to develop classical clinical manifestations which are presented between the seventh and twenty fourth months of life. In adults, there are two groups of symptoms, intestinal and extraintestinal. Many patients have mild symptoms without signs of malabsorption or have no symptoms at all. Adult diagnosis is based on serological testing and histopathological analysis of the duodenal mucosa which proves atrophy. Testing is recommended to asymptomatic people at high risk of developing celiac disease. Diagnosis of children can be done without duodenal biopsy if a person has a classical symptoms, a high antibody levels in two different blood samples and alter DQ2DQ8 heterodimers proven. A family doctor plays a key role in recognizing and diagnosing celiac disease, monitoring patients, and screening people at high risk of developing celiac disease.

Key words: celiac disease, family doctor, diagnosis, screening, treatment, monitoring

1. Uvod

Celijakija (CD, engl. celiac disease) je sustavna, imunološki posredovana bolest, koju izaziva gluten iz pšenice i srodni prolamini koji se nalaze u ječmu i raži (1). Pojavljuje se kod genetski predisponiranih pojedinaca. Karakterizirana je varijacijama u kliničkoj prezentaciji uzrokovanoj ingestijom glutena, prisutnošću CD-specifičnih protutijela i prisustvom HLA-DQ2 i HLA-DQ8 haplotipova. Kliničke se značajke celijakije znatno razlikuju od pacijenta do pacijenta. Kod male djece u kliničkoj slici dominiraju intestinalne manifestacije koje dovode do malapsorpcije. Za dijagnozu je potrebna prisutnost IgA-TG protutijela (IgA protutijela na tkivnu transglutaminazu) i patohistološka potvrda atrofije sluznice analizom višestrukih biopsija sluznice dvanaesnika. Kod nekih pojedinaca koji su već započeli prije dovršetka dijagnostike isključili gluten iz prehrane potrebno je ustvrditi najprije postojanje HLA-DQ2 i HLA-DQ8 haplotipova (1, 2). Jedini način liječenja celijakije je doživotna dijeta bez glutena (GFD, engl. gluten-free diet), koja uključuje izbjegavanje pšenice, ječma, raži i njihovih derivata te dovodi do cijeljenja crijevne sluznice i smirivanja simptoma celijakije kod većine pacijenata. Provođenje GFD zvuči kao jednostavna terapijska metoda, međutim, eliminacija navedenih namirnica iz prehrane zapravo je vrlo zahtjevna. Kod novodijagnosticiranih pacijenata, osobito u djece i adolescenta, osim GFD, u terapiju je važno uvesti mikronutrijente poput željeza, folne kiseline, vitamina D i vitamina B12. Potrebno je trajno pratiti pacijente zbog mogućih komplikacija (1).

2. Epidemiologija celijakije

Celijakija, na svjetskoj razini, obuhvaća 1% opće populacije (1). U zemljama Zapadne Europe, vrlo je česta bolest - zabilježena je prevalencija od pedeset do sedamdeset i pet oboljelih na sto tisuća stanovnika u Ujedinjenom Kraljevstvu i pedeset do dvjesto pedeset oboljelih na sto tisuća stanovnika u ostalim zemljama (3). U Finskoj je zabilježena prevalencija celijakije od 2,4%, u Njemačkoj 0,3%, a u Italiji 0,7% što sve ukazuje na značajne razlike u prevalenciji u različitim europskim zemljama (4). Šezdesetih godina dvadesetog stoljeća u Švedskoj se incidencija celijakije kretala od 1/250 do 1/5000 u Danskoj, dok se u SAD-u kretala između 1/3500 do 1/10000 živorođene djece. Te razlike se mogu pripisati različitostima genske konstelacije populacije, ali i vanjskim čimbenicima u vidu različitih koncentracija toksičnih glijadinskih frakcija u brašnu, različitih prehrambenih navika, te razlikama u provođenju dijagnostičkog postupka (5, 6).

3. Etiopatogeneza celijakije

U nastanku antigenskih kompleksa sudjeluju HLA-DQ heterodimeri, gluten i autoantigen tkivna transglutaminaza (tTG), enzim s kojim reagiraju protutijela. Tkivna transglutaminaza se nalazi u crijevnoj sluznici u svim slojevima, s tim da je najviše ima u submukozi, a oslobađa se mehaničkim stresom ili oštećenjem stanice upalom (6). Tkivna se transglutaminaza veže s glutenom u stabilni kompleks nakon što ga deaminira i promijeni mu strukturu. Takav gluten se onda pojačano vezuje na HLA-DQ2 i time aktivira HLA-DQ2 determinirane CD4 limfocite T (7). T stanice prepoznaju glutenski antigen jedino ako je vezan na površinu molekule HLA. Patohistološko ispitivanje serije bioptičkih uzoraka sluznice tankog crijeva nakon ingestije glutena pokazuje aktivaciju limfocita unutar dva sata. To se smatra primarnim etiopatogenetskim mehanizmom u nastanku promjena u tankom crijevu. Osjetljivost na gluten promijenjiva je u različitim pacijenata, ali i u istog pacijenta u različitim razdobljima života (6, 8, 9).

4. Patofiziologija celijakije

Etiologija malapsorpcije nije isključivo posljedica oštećenja sluznice tankog crijeva.

Osim oštećenja sluznice značajni činitelji su: ispadi u apsorpciji i funkciji žučnog mjehura, smetnje enterohepatičke cirkulacije žučnih soli, parcijalna insuficijencija egzokrine funkcije gušterače te kontaminacija tankog crijeva bakterijama. Sluznične promjene i njihov opseg redovito prati i poremećaj gastrointestinalnih hormona.

Enzimi tankog crijeva su sniženi. Najosjetljiviji među njima je laktaza čija se aktivnost prva smanjuje i posljednja oporavlja. Stupanj tolerancije laktoze ne mora biti paralelan stupnju oštećenja sluznice. U aktivnoj fazi bolesti povećava se aktivnost prostaglandina koji stimuliraju adenilciklazu i smanjuju aktivnost Na-K ATP-aze te tako dovode do proljeva (6, 10, 11, 12, 13).

5. Klinička slika celijakije

Klinički simptomi su izrazito varijabilni: od jedva uočljivih, blagih simptoma, do očitih, odmah prepoznatljivih. Simptomi ovise i o dobi pacijenta (5, 6, 11).

5.1. Simptomi u djece

U djece, bolest obično nastupa u dobi između 7. i 24. mjeseca. U »klasičnim« slučajevima celijakija se očituje oko osamnaestog mjeseca života punom kliničkom slikom. Glavni su simptomi kronični proljev, abdominalna distenzija, mršavljenje, anoreksija, razdražljivost i nenapredovanje. Kod nekih pacijenata javlja se i povraćanje, rijetko i kao izoliran simptom (naročito moguć u dojenčadi). Kada se uvede brašno u prehranu, kod većine pacijenata kroz nekoliko tjedana javlja se klinička slika koja može podsjećati na Hirschsprungovu bolest (6). Stolice postaju učestale, obilne, masna izgleda, prodornoga mirisa. Trbuh se povećava zbog hipotonije miškulature trbušne stijenke, generalizirane hipotonije, smetnji crijevnoga motiliteta i nakupljanja tekućine i plinova u crijevima. Opća jaka hipotonija, međutim, može biti uzrokom opstipacije. U takvih bolesnika nalazimo dilatirani kolon kao i u Hirschsprungovoj bolesti. Appetit se smanjuje, pa dijete gubi na težini. Takav poremećaj težine većinom je veći od poremećaja rasta. Međutim, zaostatak u rastu kod većine djece ipak bude očit. U manjega broja bolesnika bolest može početi i žestokim proljevom s posljedičnim teškim metaboličkim poremećajima i šokom. To se posebno očituje nakon akutne infekcijske bolesti ili pogreške u prehrani. Ovakva stanja mogu se javiti tijekom bolesti kada govorimo o celijakičnim krizama. U kliničkoj slici mogući su također i: edemi (hipoproteinemija), bljedoća kože i sluznica (anemija), simptomi rahitisa (deficit vitamina D), hipoprotrombinemija s mogućim krvarenjem (deficit vitamina K), tetanija (hipomagnezemija i hipokalcemija), batičasti prsti (odraz kronične bolesti). Pravi rahitis

je rijedak jer dijete u toj akutnoj fazi malapsorpcije ne raste. U mnogim slučajevima dijete je izrazito razdražljivo, svojevoljno i emocionalno nestabilno (5, 6, 11).

5.2. Simptomi u odraslih

Uobičajna prezentacija celijakije kao klasične malapsorpcije u djetinstvu proširila se na niz neklasičnih simptoma u odrasloj dobi. Ove simptome možemo razvrstati u dvije skupine: tipične gastrointestinalne simptome (proljevi, steatoreja, gubitak na težini, nadutost, bol u abdomenu, simptomi nalik sindromu iritabilnog kolona, promjene frekvencije stolice) i abnormalnosti izvan gastrointestinalnog sustava (osteoporoza, abnormalni testovi jetrene funkcije, anemija zbog nedostatka željeza, bolesti kostiju, dermatitis) (14, 15).

Uz to, mnogi pacijenti nemaju simptome ili imaju blage simptome bez znakova malapsorpcije (15, 16). Istraživanje je pokazalo da je 12 % odraslih imalo očitu malapsorpciju prije uvođenja jejunalne biopsije kao dijagnostičke metode, za razliku od 63% kojima je celijakija dijagnosticirana upravo tim postupkom (17). Također, neke studije pokazuju da 3,8 % zdravih ljudi ima pozitivnu serologiju na celijakiju (18).

5.3. Specifični oblici celijakije

Bolje poznavanje etiopatogeneze te varijabilnost kliničke slike dovelo je i do razlikovanja više oblika celijakije, koji nisu »klasični«, ali koji su sve češći, a to su: tiha (nijema, asimptomatska) CD, potencijalna CD (bolest "niskog" stupnja) te latentna CD (6). Kod tihe CD simptomi su neznatno izraženi ili ih nema. Enteropatija je jasno izražena, a bolest se povremeno otkrije serološkim testom. Susreće se kod neliječenih, kod onih koji su prekinuli liječenje ili kod srodnika oboljelog. Potencijalna CD se nalazi u osoba s pozitivnim anti-endomizijskim protutijelima i/ili pozitivnim protutijelima na

tTG, s tipičnim HLA predisponirajućim genotipom (DQ2 ili DQ8). Sluznica tankog crijeva je normalna ili minimalno promijenjena. To se odnosi na povećanu intraepitelnu limfocitnu infiltraciju, a mogu postojati i znakovi aktivacije staničnog imuniteta. Bolest je češća kod rođaka bolesnika. Latentna CD se javlja kod onih kod kojih je gluten do tada bio neškodljiv, ali iz nekog razloga dođe do oštećenja crijevne sluznice. Kada primjene GFD, histološki nalaz im se popravlja, te takav uredan ostaje i nakon ponovnog uvođenja glutena u prehranu. Kod njih je potreban oprez (5, 6, 11, 19, 20).

6. Dijagnostika celijakije u odraslih

U posljednjih pedeset godina povećala se učestalost celijakije u svijetu, a poboljšane dijagnostičke metode dovele su u zadnjih deset godina i do povećanja stope dijagnosticiranja celijakije (15). Utjecaj na incidenciju i prevalenciju zadnjih godina imala su i znanstvena istraživanja, bolja edukacija i stalna upozoravanja na opasnost od bolesti (5). Prevalencija CD u svijetu i dalje raste, a mnogi pacijenti ostaju nedijagnosticirani (15). Kao prva linija u dijagnostici pacijenta pod sumnjom na celijakiju koristi se testiranje na IgA protutijela na tkivnu transglutaminazu (14). Takvo serološko testiranje ima visoku specifičnost i osjetljivost (21). Pacijente pri tom treba savjetovati da budu na glutenskoj dijeti šest tjedana prije nego se provedu serološka testiranja i patohistološka analiza sluznice. Da bi se dijagnoza potvrdila obavezna je duodenalna biopsija (14). Biopsijom se dobiva patohistološki nalaz na kojem se vidi atrofija resica crijevne sluznice (22). U jednom istraživanju, 68% ispitanika s pozitivnom serologijom imalo je i promijenjene sluznice tankog crijeva karakteristične za CD (Marsh II ili III lezija) (4). Danas se prepoznaju i blaži stupnjevi glutenske enteropatije bez atrofije crijevnih resica (Marsh I i II lezija) (21).

Tradicionalni način dijagnostike celijakije bila je jejunalna biopsija. Ona je bila doista neugodna za pacijente. Danas se koristi duodenalna biopsija, koja je puno prihvatljivija. Endoskopska biopsija traje deset minuta u usporedbi sa jejunalnom biopsijom koja je trajala pola sata. Ova promijena posebno utječe na dijagnostiku celijakije kod odraslih, jer je kod djece i dalje potrebna endoskopija u općoj anesteziji koja ima manje prednosti. Lječnici obiteljske medicine mogu izravno upućivati pacijenta na endoskopiju ukoliko sumnjaju na celijakiju, a uloga gastroenterologa ostaje u vidu dugotrajne skrbi koja podrazumijeva rano otkrivanje biokemijskih i

hematoloških abnormalnosti te malignih promijena. To uključuje mjerenje serumskih razina folne kiseline i kalcija te hemokult (16).

Kao zaključak, za dijagnostiku celijakije, važno je znati ovih 10 stvari: IgATG je najbolji serološki test za detekciju, celijakija se može prepoznati endoskopski, ali normalan nalaz crijevne sluznice ne isključuje dijagnozu celijakije, preporučeno je uzeti četiri biopsije u distalnom dijelu duodenuma i dvije u bulbarnom dijelu na položajima devet i dvanaest sati radi maksimalne osjetljivosti histološke potvrde, razmotriti upućivanje na serološko testiranje srodnika oboljelih, pacijenata s DT1 (dijabetes tip 1), Downovim sindromom, Turnerovim sindromom i Williamsovim sindromom, te onih s preuranjenom osteoporozom, nedostatkom željeza, abnormalnim biokemijskim testovima jetre i drugim abnormalnostima koje mogu upućivati na ovu dijagnozu (23). One koji su već na GFD treba testirati na HLA-DQ2 i HLA- DQ8 haplotipove. Osnova u terapiji je GFD, novodijagnosticiranin odraslim osobama treba napraviti laboratorijske nalaze zbog mogućeg nedostatka mikronutrijenata (željezo, folna kiselina, cink, bakar) te provjeriti razine vitamina D i denzitometriju kostiju. Sve pacijente treba pratiti i vidjeti pridržavaju li se GFD, odrasle pacijente koji imaju trajne i relapsirajuće simptome treba podvrgnut daljnjoj dijagnostici u cilju evaluacije ispravnosti dijagnoze. Također treba pratiti pacijente s refraktornom bolešću zbog mogućeg razvoja komplikacija (23, 24).

7. Dijagnostika u djece i adolescenata

7.1. Tko bi trebao biti podvrgnut testiranju za CD?

Testiranje treba biti ponuđeno dvijema skupinama: prva skupina (djeca i adolescenti s neobjašnjivim simptomima i znakovima kroničnog ili povremenog proljeva, s neuspjehom u napredovanju, gubitkom na težini, usporenim rastom, odgođenim pubertetom, amenorejom, nedostatkom željeza, mučninom i povraćanjem, kroničnim bolovima u truhu, grčevima ili napetosti u truhu, konstipacijom, kroničnim umorom, rekurentnim aftoznim stomatitisom, herpetiformnim dermatitisom, osteopenijom/osteoporozom i abnormalnim hepatogramom) i druga skupina (asimptomatska djeca i adolescenti s povećanim rizikom za CD - pacijenti koji imaju dijabetes tip 1, Downov sindrom, autoimunu bolest štitnjače, Turnerov sindrom, Williamsov sindrom, izolirani nedostatak IgA, autoimunu bolest jetre i srodnici oboljelih od celijakije u prvom koljenu) (2).

7.2. Dijagnostički alati

7.2.1. Protutijela specifična za celijakiju

Protutijela na celijakiju su anti-TG ili EMA koja se određuju u krvi pacijenta. Mjerenje anti-DGP IgG protutijela također mogu biti potrebna ako se radi o pacijentu sa sniženim nivoom IgA u krvi (2, 14).

7.2.2 HLA-testiranje na HLA-DQ2 i HLA-DQ8

Koristi se u pacijenata koji imaju serološke testove negativne, a u patohistološkom nalazu blagu limfocitnu infiltraciju da bi se isključila dijagnoza celijakije ukoliko je HLA-

test negativan. Također, u pacijenata koji imaju razvijenu kliničku sliku sa visokim titrom protutijela da bi se izbjegla biopsija, dijagnozu možemo potvrditi HLA-testiranjem (2).

7.2.3. Patohistološka analiza duodenalne biopsije

Patohistološke značajke glutenske enteropatije su varijabilne. Mogu biti točkaste, a kod manjeg broja bolesnika se pojavljuju samo u bulbusu dvanaesnika. Moramo imati na umu da promijene sluznice nisu specifične za celijakiju i da se mogu pronaći i kod drugih enteropatija. Poželjno je uzeti jednu biopsiju u bulbarnom dijelu te četiri iz distalnijih dijelova dvanaesnika. U opisu patohistološkog nalaza potrebno je navesti lokalizaciju s koje je uzet uzorak, opis resica i stupanj njihove atrofije, broj intraepitelnih limfocita i ocjenu prema Marsh klasifikaciji (2, 4, 21, 22).

7.3. Dijagnostički pristup djeci ili adolescentima sa simptomima celijakije

Pacijenti na glutenskoj dijeti upućuju se na serološko testiranje. Mjeri im se i ukupna razina IgA u krvi. Ako postoji primarni ili sekundarni humoralni nedostatak IgA, testira ih se na IgG protutijela (anti-TG, anti-DGP ili EMA). Kod simptomatskih bolesnika kod kojih se brzim testom na mjestu skrbi potvrdilo postojanje CD-specifičnih protutijela (POC test) , treba potvrditi serološkim testom, jer brzi testovi nemaju visoku pouzdanost (2, 21). Ako su protutijela IgA klase negativna u simptomatskog pacijenta, vrlo je vjerojatno da uzrok simptoma nije celijakija u tom trenutku te se daljnje testiranje ne preporučuje, osim ako nije riječ o jednoj o posebnih okolnosti: mlađi od 2 godine, ograničena konzumacija glutena, teški simptomi, obiteljska predispozicija, te ako je osoba na imunosupresivnoj terapiji. U seronegativnim slučajevima, a uz teške simptome i izrazitom kliničkom sumnjom na celijakiju preporuča se biopsija sluznice dvanaesnika i HLA-testiranje. Ako patohistološki nalaz ukazuje na celijakiju a HLA-

testovi su negativni, vjerojatno nije riječ o celijakiji. Kada biopsija duodenuma, uzeta tijekom rutinske dijagnostike pri obradi gastrointestinalnih simptoma pokaže patohistološku sliku celijakije (Marsh I-III lezije), potrebno je obaviti serološko testiranje i HLA-testiranje. Ukoliko ti nalazi ne budu pozitivni isključuje se dijagnoza celijakije i sumnja se na druge uzroke enteropatije (npr. alergija na hranu, autoimuna enteropatija) (2).

7.3.1. Što učiniti ako su testovi na antitijela specifična za celijakiju pozitivni?

Djeca koja imaju pozitivnu serologiju trebaju pedijatrijskog gastroenterologa ili pedijatra s iskustvom da potvrde ili isključe dijagnozu. Kada je dijagnoza postavljena uvodi im se GFD. Uvođenje GFD prije postavljanja dijagnoze može ometati dijagnostički postupak. Pozitivnu serologiju treba potvrditi pozitivnim patohistološkim nalazom. Kad je patohistološki nalaz karakterističan (prema Marsh klasifikaciji II–III), možemo potvrditi dijagnozu celijakije. Ako je pak nalaz prema Marsh klasifikaciji 0 ili I (više od dvadest i pet limfocita na sto epitelnih stanica) treba provesti daljnja testiranja da bi se potvrdila dijagnoza celijakije (2, 4, 21).

7.3.2. Kod kojih pacijenata nije potrebna duodenalna biopsija?

Kod djece i adolescenata sa znakovima ili simptomima celijakije uz visok titar protutijela u serumu, velika je vjerojatnost da će patohistološki nalaz pokazati atrofiju resica (Marsh III). U ovoj situaciji pedijatrijski gastroenterolog može razgovarati s roditeljima i pacijentom (ako je dijete dovoljno staro za razgovor) povodom daljnjih obavljanja testova (EMA, HLA) za konačno postavljanje dijagnoze CD-a bez biopsije. Ako je EMA pozitivna onda se postavlja dijagnoza celijakije i uvodi se GDF (2).

7.4. Dijagnostički pristup asimptomatskoj djeci ili adolescentima pod visokim rizikom

Ako je dostupno, HLA-test treba ponuditi kao prvu opciju. Negativni rezultati tog testa isključuju dijagnozu celijakije. Ako je pacijent je DQ8 i / ili DQ2 pozitivan, ako je pozitivan samo na beta lanac HLA-DQ2 kompleksa (DQB1 0202), ili HLA testiranje nije učinjeno, pacijenta treba potvrditi serološkim testiranjima (anti-TG IgA i ukupni IgA), ali po mogućnosti ne prije nego što dijete navrší 2 godine. Pojedini pacijenti mogu imati prolazne serumske razine antitijela specifične za CD, osobito anti-TG2 i anti-DGP. Tada ih treba uputiti na biopsiju . Ako je provedeno početno ispitivanje brzim testom na mjestu skrbi (POC test) takav nalaz treba potvrditi serološkim testom (2, 21). Kako bi se izbjegle nepotrebne biopsije kod osoba s niskim razinama anti-TG, preporučuje se testirati na prisutnost EMA u serumu. Ako je EMA test pozitivan dijete treba uputiti na biopsiju (2).

7.5. Evaluacija smjernica

Jedna je prospektivna studija evaluirala ESPGHAN smjernice u dijagnostici celijakije. Rezultati su pokazali da se u 11% slučajeva može postaviti dijagnoza bez duodenalne biopsije (25).

8. Uloga obiteljskog liječnika u dijagnostici celijakije

Lječnici obiteljske medicine imaju ključnu ulogu u dijagnostici celijakije. Međutim, problem je što mnogi liječnici obiteljske medicine imaju različite poglede o načinu dijagnostike celijakije i neadekvatno znanje o pravilima za probir na celijakiju u osoba s povišenim rizikom za razvoj bolesti. Jedno istraživanje je pokazalo da su neki liječnici obiteljske medicine koristili serološke pretrage u dijagnostici, dok su drugi preporučali GFD kao prvi dijagnostički alat što je potpuno neadekvatno. Neki od njih bi zaljučili dijagnostiku sa pozitivnim serološkim nalazom bez da bi pacijente uputili na patohistološku dijagnostiku te dalje u sekundarnu, gastroenterološku skrb (26). Budući da su dostupne adekvatne dijagnostičke metode i adekvatno liječenje, liječnici obiteljske medicine trebaju uzeti u obzir dijagnozu celijakije kao moguću u pacijenata sa zbunjujućim simptomima (27). Studija u Estoniji provedena nad 1160 školaraca koji su serološki testirani ukazuje da je svijest o celijakiji među obiteljskim liječnicima vrlo niska te da je im potrebna dodatna edukacija o simptomima celijakije, rizičnim čimbenicima i serološkim testovima. Također, potrebno je educirati i javnost (28, 29). Liječnici obiteljske medicine na svom radnom mjestu trebaju imat dostupne brze testove na mjestu zdravstvene skrbi, te ih koristiti u slučaju sumnje na dijagnozu celijakije (2).

9. Terapija celijakije

Jedina učinkovita metoda liječenja celijakije je cjeloživotna GFD koja podrazumijeva uklanjanje pšenice, raži, ječma i njihovih derivata iz prehrane (1). Budući da je provođenje GFD zahtjevno za pacijente, istraživanja su pokazala da pri terapiji pacijent treba imati podršku obitelji, prijatelja i udruge za pacijente i da to utječe i na ishod bolesti (1, 30). Pacijenti i njihove obitelji se često informiraju preko interneta, pa je važno da ih zdravstveno osoblje vodi kroz informiranje o bolesti. Bolje razumijevanje bolesti dovodi do veće suradljivosti. Također je važno pacijentima skrenuti pozornost na komplikacije te rizične čimbenike, a osim toga treba ih poticati i na uklanjanje drugih navika opasnih po zdravlje kao što je primjerice pušenje (30).

10. Praćenje pacijenata

10.1. Praćenje odraslih

Pacijenti se trebaju pratiti da bi se ustvrdilo snalaze li se s novim režimom prehrane, imaju li zaostalih simptoma te da bi se uočile komplikacije. Ukoliko se kod pacijenta posumnja da je nehotično konzumirao gluten, predlaže se razgovor s nutricionistom. Ispravna GDF potvrđuje se anamnestički i serološkim testiranjem. Kod pacijenata bez kliničkog odgovora na GFD ili onih s relapsa simptoma preporučuje se napraviti patohistološki nalaz. Potrebano je pratiti pacijenta dok se ne normalizira titar protutijela (15). U jednom istraživanju, restrospektivnom analizom medicinskih kartona pacijenata s celijakijom, procijenjivao se doprinos rutinskih laboratorijskih pretraga idenzitometrije u praćenju tih pacijenata. Svi pacijenti su imali pozitivne serološke nalaze i/ili pozitivan patohistološki nalaz te su redovito dolazili na kontrole. Kontrole su obuhvaćale nalaze hemoglobina, vitamina B12, folne kiseline, statusa željeza, kalcija, vitamina D, glukoze, funkciju štitnjače i denzitometriju.. Zabilježena je anemija u 24,4% pacijenata, nedostatak željeza u 38%, nedostatak folne kiseline u 22,6% i nedostatak vitamina B12 u 15,9% pacijenata. Svi nedostaci su se oporavili unutar jedne do dvije godine. Autoimune bolesti su se pojavile u pedeset bolesnika (od njih dvjesto i pedeset, s tim da ih je trideset i sedam vjerojatno bilo povezano s celiakijom) tijekom praćenja. Osteoporoza i osteopenija bile su prisutne u 23,3% i 35% pacijenata pri postavljanju dijagnoze. U većine bolesnika mineralna gustoća kosti (BDM, engl. bone mineral density) se poboljšala ili stabilizirala tijekom praćenja, dok se u 8% pacijenata pogoršala. Zaključak je da rutinski laboratorijski pregledi nisu nužni u skupini onih pacijenata koji su pri dijagnosticiranju celijakije imali sve normalne laboratorijske vrijednosti, a denzitometrija se preporuča (24).

10.2. Praćenje djece dijagnosticirane ESPGHAN smjernicama

Nakon postavljanja dijagnoze celijakije prema recentnim smjernicama Europskog udruženja za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, potrebno je pažljivo daljnje praćenje djeteta od strane gastroenterologa i nutricioniste. Pacijente treba redovito pratiti do gubitka simptoma i normalizacije titra protutijela. Dužina vremena potrebnog za normalizaciju vrijednosti protutijela u krvi ovisi o početnim razinama protutijela, ali općenito je prihvaćeno da bi se oporavak trebalo dogoditi unutar dvanaest mjeseci od početka GFD. Prema ESPGHAN-ovim smjernicama u pacijenata koji ispunjavaju dijagnostičke kriterije za CD, nepotrebno je raditi kontrolnu biopsiju tankog crijeva na GFD. Međutim, ako nema kliničkog odgovora na GFD u simptomatskih bolesnika, nakon pažljive procjene stanja uhranjenosti i isključivanja nepridržavanja GFD, potrebna je kontrolna biopsija. Test opterećenja glutenom ne bi trebalo provoditi osim ako se sumnja u početnu dijagnozu, ali ne u djece mlađe od pet godina starosti niti u vrijeme pubertetskog rasta, osim ako je dijete HLA-DQ2 i HLA-DQ8 negativno i stavljeno na GFD bez odgovarajućeg testiranja. Količina glutena koja se koristi u testu opterećenja trebala bi iznositi oko petnaest grama na dan (2).

11. Komplikacije

Celijakija može dovesti do razvoja malignih bolesti, osobito gastrointestinalnih limfoma i raka jednjaka (16). Britansko društvo za gastroenterologiju preporučuje dugoročno praćenje tih bolesnika, iako je apsolutni rizik od komplikacija malen (31). Međutim, kod netretiranih pacijenata i u onih s tihim oblikom bolesti, bez simptoma, celijakija je povezana s udvostučenjem smrtnosti zbog već spomenutih maligniteta i limfoma tankog crijeva jer oni zbog svojeg asimptomatskog tijeka često nisu motivirani prihvatiti GDF (21, 22). Komplikacije celijakije također obuhvaćaju poremećaje koji ostaju trajno, a to su mikroskopski kolitis, egzokrina disfunkcija gušterače i refraktorna celijakija (15).

U pacijenata s celijakom mogu se pojaviti druge imunološki posredovane bolesti (15% svih imunološki posredovanih bolesti) tijekom cijelog njihovog života. Takvo pojavljivanje često se povezuje sa ženskim spolom i razinom spolnih hormona. Ipak, rezultati nekih istraživanja pokazuju da je učestalost imunološki posredovanih bolesti u bolesnika s celijakom bila slična u svim dobnim skupinama i kod oba spola. Međutim, žene s celijakijom nakon pedesete godine života imaju povećanu učestalost drugih imunološki posredovanih bolesti za razliku od muškaraca. Dermatitis herpetiformis je češći kod muškaraca, dok je atopija bila češća kod žena. Nema razlika u tipu imunološki posredovane bolesti kod srodnika u prvom koljenu bez obzira na spol (32).

Neka istraživanja su pokazala porast pojave anksioznosti i depresije kod bolesnika s celijakijom kojima je crijevna sluznica u fazi cijeljenja zbog terapijske primjene GFD. To izaziva zabrinutost da liječenje celijakije može dovesti do povećanog rizika od poremećaja raspoloženja (33).

12. Pitanje masovnog probira

Učinkovita dijagnostika kojom struka danas raspolaže trebala bi se primjeniti u rizičnim skupinama za razvoj celijakije kao što su srodnici oboljelih ili pacijenti oboljeli od dijabetesa tipa 1, autoimune bolesti štitnjače, autoimune bolesti jetre, sindroma iritabilnog crijeva i nekih genetskih sindroma (34). Budući da serološka testiranja imaju visoku specifičnost i osjetljivost zadnjih godina se sve češće raspravlja o ideji masovnog probira stanovništva (21). Međutim, postojeća istraživanja nisu pokazala da masovni probir na CD ima smisla, ali svakako se smatra da je probir potreban kod viskorizičnih skupina (34). Djeca otkrivena ranim probirom već tada mogu imati imati bolest koja kasnije vodi u rizik od trajnih komplikacija (35-38). Odgoda dijagnosticiranja celijakije može dovesti do još ozbiljnijih stanja u odrasloj dobi kao što je osteoporotski prijelom, refraktorna celijakija i maligna bolest (39). Dakle, dugoročni pozitivan ishod za pacijente otkrivene probirom i klinički manifestne pacijente podupiru korištenje probira u rizičnim skupinama. Osobito je važno posvetiti pozornost asimptomatskim pacijentima i pacijentima s vancrijevnim manifestacijama bolesti (40).

13. Zaključak

Celijakija na svjetskoj razini obuhvaća 1% opće populacije. U različitim zemljama u Europi postoji neobjašnjiva razlika u prevalenciji celijakije, ali se smatra da ta razlika potječe između ostalog i od razlika u dijagnostičkom postupku, u dosljednosti u provođenju algoritama i kvaliteti zdravstvenog sustava. Varijabilna simptomatologija u kliničkoj slici, od asimptomatskih pacijenata do klasičnih kliničkih manifestacija, također često onemogućava liječnika obiteljske medicine u jednostavnom postavljanju dijagnoze. Mnogi pacijenti ostaju nedijagnosticirani, što dovodi do razvoja većeg broja komplikacija. S obzirom na varijabilnu kliničku sliku nužna je kontinuirana edukacija obiteljskih liječnika radi podizanja svijesnosti o raznolikosti u kliničkoj slici. Također, liječnik obiteljske medicine treba biti upućen u moguć razvoj komplikacija osobito kod asimptomatskih pacijenata jer su oni osobito ugroženi s obzirom da im je suradljivost manja. Obiteljski liječnik je osobito važan u praćenju pacijenata kako bi se povećala suradljivost pri terapiji i ranijoj dijagnostici potencijalnih komplikacija. S obzirom na to da liječnik obiteljske medicine u sustavu prati pacijente cijele obitelji, njegova uloga je iznimno važna u provođenju probira na srodnike pacijenta u prvom koljenu i u probiru osoba visokorizičnih za razvoj celijakije. Liječnik obiteljske medicine je ključna je osoba u provođenju i primjeni smjernica za dijagnostiku, liječenje i praćenje pacijenata s celijakijom u suradnji s gastroenterolozima.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Silviji Čuković-Čavki, na ukazanoj pomoći, strpljenju i vodstvu tijekom pisanja ovog rada. Zahvaljujem i cijeloj obitelji koja mi je bila podrška i potpora kad god je trebalo tijekom svih ovih godina studija. Hvala i svim mojim prijateljima koji su mi pomagali i savjetovali me i s kojima sam provela i lijepe i teške trenutke tijekom studiranja.

LITERATURA:

1. Garg K, Gupta RK. What a practitioner needs to know about celiac disease? *Indian J Pediatr.* 2015;82(2):145-51.
2. Husby S, Koletzko S, Korpony-Szabo JR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54:136-160.
3. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-1719.
4. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-95.
5. Marsh MN editor. *Coeliac disease.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. Str. 136-191.
6. Votava-Raić A, Tješić-Drinković D, Omerza L. Celijakija. *Pedijatrija danas* 2006;2(2):133-153.
7. Lock RJ, Gilmour JE, Unsworth DJ. Anti-tissue transglutaminase, anti-endomysium and anti-RI-reticulin autoantibodies - the antibody trinity of coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(2):258-62.
8. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 1992;102(1):330-54.
9. Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:741-7.

10. Anderson CM, Gracey M, Bruke V. Coeliac disease: Some still controversial aspects. Arch Dis Child. 1972;47:292-8.
11. Raić F, Votava-Raić A. Glutenska enteropatija (celijakija). U: Raić F, Votava-Raić A. urednici. Pedijatrijska gastroenterologija. Zagreb: Naprijed: 2002. str. 162-169.
12. Votava-Raić A., Lutkić A. Sekundarni deficit enzima sluznice tankog crijeva. U: Raić F, Votava-Raić A, urednici. Pedijatrijska gastroenterologija. Zagreb: Ljevak; 2002. str. 174-176.
13. Murray JA. The widening spectrum of coeliac disease. Am J Clin Nutr. 1999; 69;354-65.
14. Lau MSY, Hopper AD, Sanders DS; Improving the detection of coeliac disease. Practitioner. 2016;260(1795):13-7.
15. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):656-76.
16. Acalovschi M, Jayanthi V, Probert CS, Mayberry JF. Management of coeliac disease: a changing diagnostic approach but what value in follow up? Qual Health Care.1992;1(1):26-8.
17. Logan RFA, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. BMJ.1983;286(6359):95-7.
18. Shamir R, Yehezkely-Schildkraut V, Hartman C, Eliakim R. Population screening for celiac disease: follow- up of patients identified by positive serology;. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(4):532-5.

19. Kolaček S. Coeliac disease: atypical presentation, complications and associated disorders. *Slov Pediatr.* 2000;7(Suppl 1):68.
20. Labate A, Gambardella A, Messina D. Silent coeliac disease in patients with childhood coeliac disease localization-related epilepsies. *Epilepsia.* 2001;42:1153-5.
21. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):441-52.
22. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Coeliac disease detected by screening is not silent - simply unrecognized. *QJM.* 1998;91(12):853-60.
23. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1396-404.
24. Burger JPW, van der Laan JJH, et al. Low yield for routine laboratory checks in follow-up of coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):233-239.
25. Benelli , Carrato V, Martelossi S, et al. Coeliac disease in the ERA of the new ESPGHAN and BSPGHAN guidelines: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2016;101(2):172-6.
26. van Gils T, Senler TG, van der Horst HE, Mulder CJJ, Bouma G, de Vries H. The daily practice of (suspected) coeliac disease management by general practitioners: A qualitative approach. *Eur J Gen Pract.* 2018;24(1):236-242.
27. Devlin SM, Andrews CN, Beck PL. Celiac disease. CME update for family physicians. *Can Fam Physician.* 2004;50:719-25.
28. Ress K, Harro M, Maaros HI. High prevalence of coeliac disease: Need for increasing awareness among physicians. *Dig Liv Dis* 2007;39(2):136-9.

29. Barbero EM, McNally SL, Donohue MC. Barriers impeding serologic screening for celiac disease in clinically high-prevalence populations. *BMC Gastroenterol.* 2014;5;14:42.
30. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, et al. Support for patients with celiac disease: A literature review. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(2):146-59.
31. Bebb JR, Lawson A, Knight T, Long RG. Long-term follow-up of coeliac disease - what do coeliac patients want? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(6):827-31.
32. Kotze LMDS, Kotze LR, Moreno, Nisihara R. Immune mediated disease in patients with celiac disease and their relatives: a comparative study of age and sex. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(4):346-351.
33. Doyev R, Cohen S, Ben-Tov A, Weintraub Y, Amir A, Galai T, et al. Ultra-short Celiac Disease Is a Distinct and Milder Phenotype of the Disease in Children. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):167-172.
34. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J* 2015;3:106-120.
35. Bjorck S, Brundin C, Karlsson M, et al. Reduced bone mineral density in children with screening-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:526-532.
36. Nurminen S, Kivela L, Taavela J, et al. Factors associated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2015;15:125.

37. Cellier C, Flobert C, Cormier C, et al. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000;355:806.
38. Kivela L, Kaukinen K, Huhtela H, et al. At-risk screened children with celiac disease are comparable in disease severity and dietary adherence to those found because of clinical suspicion: A large cohort study. *J Pediatr* 2017;183: 115-121.e2.
39. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006;38:374-380.
40. Kivelä L, Popp A, Arvola T, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Long-term health and treatment outcomes in adult coeliac disease patients diagnosed by screening in childhood. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(7):1022-1031.

ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Marija Market

Datum i mjesto rođenja: 10.11.1993., Dubrovnik, Republika Hrvatska

Obrazovanje

2012-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2008-2012. Opća gimnazija Dubrovnik, Dubrovnik

2000-2008. Osnovna škola Mokošica, Dubrovnik