

CELIJAKIJA - BOLEST DJECE I ODRASLIH

Ana Votava-Raić, Fedor Raić, Duška Tješić-Drinković, Đuro Vranešić, Margareta Dujšin, Jurica Vuković, Irena Senečić-Čala, Lana Omerza*

U radu se na pregledan način iznosi Celijakija - Glutenska enteropatija u djece i u odraslih. Iznijeta su dosadašnja znanja uz novije spoznaje u svim poglavljima (nakon Definicije i Kratkog povijesnog osvrt), a to su: Epidemiologija, Etiopatogeneza, Patofiziologija, Klinička slika, Diferencijalna dijagnoza, Dijagnoza, Skrining na celijakiju, Liječenje i Prognoza, čime se nastojalo postići sveobuhvatnost. Istaknuto je slijedeće: bolest se, iako nedovoljno, ali ipak češće dijagnosticira; usprkos nekih kontroverzi, smatra se imunološkom bolešću; u kliničkoj prezentaciji uočavaju se promjene, tj. i u djece i u odraslih sve su češći "neklasični" oblici, što ima za posljedicu niz opasnosti; komplikacije bolesti (osobito one ozbiljne) bolje su definirane; u dijagnostičkom postupku naziru se neke nove mogućnosti, ali je i nadalje nužno tragati za jednostavnijim (po mogućnosti neinvazivnim) i kratkotrajnijim postupkom. Bit liječenja i nadalje je trajna bezglutenska dijeta, koja, međutim nije u cijelosti oslobođena glutena i koje se nije laganu pridržavati. Nove spoznaje nameću i brojna pitanja koja čekaju odgovore i rješenja, među kojima je jedno od važnijih, pitanje o skriningu na bolest u pojedinim skupinama, ali i u općoj populaciji, te o testovima i postupcima koji bi bili prihvatljivi za ispitanike, pouzdani za zaključke i povoljni za zdravstveno osiguranje.

Deskriptori: CELIJAKIJA, DJECA, ODRASLI, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA

Definicija

Celijakija - Glutenska enteropatija (GE) je kronična bolest, pretežno proksimalnih dijelova tankog crijeva, koja nastaje zbog neadekvatne imune reakcije u kontaktu s glutenom u genetski predisponiranih osoba. Bitne su joj karakteristike: *trajna* (doživotna) *nepodnošljivost glutena*, *različit stupanj oštećenja* (morfološkog i funkcijskog) *sluznice tankog crijeva* i *različit spektar kliničkih simptoma* (od kojih nisu svi posljedica malapsorpcije; postoje mišljenja prema kojima je GE bolest cijelog organizma). Uklanjanje glutena iz hrane dovodi do nestanka histoloških i kliničkih znakova bolesti, a njegovo ponovno uvođenje uzrokuje recidiv crijevnih histoloških

promjena, dok klinički simptomi mogu i izostati. Bolest se javlja u djece i u odraslih, ali je "klasična" bolest češća u prvim godinama života (1-5).

Kratki povijesni osvrt

Godine 1887. Samuel Gee iz St. Bartholomew bolnice održao je u Bolnici za bolesnu djecu u Great Ormond Street u Londonu predavanje pod naslovom "On the coeliac affection" (6). Godinu kasnije predavanje je objavljeno u izvještajima njegove bolnice. Taj se rad smatra prvim cjelovitim opisom bolesti i u pravilu se navodi u svim kasnijim publikacijama. Godine 1908. Herter je uveo novo ime bolesti - intestinalni infantilizam - smatrajući uzrokom bolesti poremećaj crijeвне flore (7).

Heuber 1909. opisuje bolest kao tešku insuficijenciju probave (8). Do 1950. kao mogući uzroci bolesti navođeni su smetnje u fosforilizaciji masti, nedovoljne sekrecije probavnih sokova i enzima (naročito gušterače) ili se smatralo da bolest može biti posljedica različitih stanja, pa se i govorilo o sindromu celijakije. U

tom se razdoblju bolest pokušavala liječiti, na temelju iskustva, raznim dijetama. U Engleskoj je Leonard Parsons iz prehrane isključio masti, a u SAD-u na preporuku Johna Howlanda isključivani su ugljikohidrati, a prema drugoj preporuci dodavane su u dnevni jelovnik banane u velikim količinama, i to ne samo zbog kalorijske vrijednosti već i zbog uvjerenja da imaju izravno ljekovito djelovanje (9-11). Poboljšanje stanja bolesnika bilo je vrlo promjenljivo, a smrtnost je bila značajna.

Tek su pedesetih godina samostalni radovi Wima Dickea (Haag) kao i oni u zajednici s Dolf Weijersom i Jan van de Kamerom (Utrecht) objavili otkriće glutena i doveli do velikoga pomaka u poznavanju i liječenju bolesti (12, 13). Prvi radovi, međutim, nisu naišli na razumijevanje te su tiskani sa zakašnjenjem od nekoliko godina. Idući napredak u poznavanju bolesti omogućila je primjena peroralne aspiracijske biopsije sluznice tankoga crijeva (1958. istodobno u SAD i u Engleskoj); u našoj smo zemlji aspiracijsku biopsiju crijevne sluznice uveli prvi 1970., što je i u nas omogućilo in-

*Zavod za gastroenterologiju i prehranu
Klinika za pedijatriju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Ana Votava-Raić
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
10000 Zagreb, Šalata 4

tenzivno proučavanje ove bolesti (14-17). Paralelno su se razvijale i mnogobrojne laboratorijske metode ispitivanja metabolizma i apsorpcije hranjivih tvari. Zbog potrebe bolje suradnje, točnije klasifikacije malapsorpcije, definicije, dijagnostike i liječenja celijakije, osnovano je 1968. g. u Parizu s 14 članova Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju (kasnije je dodano - i prehranu) čiji je prvi predsjednik bio Dolf Weijers.

Epidemiologija

Uobičajeno je da se navode primjeri incidencije GE u Švedskoj od 1:250 ili 1:5000 u Danskoj, zabilježeni 60-ih godina 20. stoljeća. U SAD-u incidencija se u tim godinama kretala između 1:3500 do 1:10000 živorođene djece. Primjeri se ističu kako bi se istaknule velike razlike u zemljama iste regije (što se može primijeniti i na druge zemlje), a koje se, moguće, mogu bar jednim dijelom pripisati drugačijoj genetskoj konstelaciji pojedinih populacija, ali i nekim različitim vanjskim čimbenicima, kao što je npr. različita koncentracija toksičnih glijadinskih frakcija u brašnu, različite prehranske navike, ali i drugačiji dijagnostički postupak (18).

Znanstvena istraživanja, bolja edukacija liječnika i stalna upozoravanja na opasnost od bolesti zadnjih godina imali su "utjecaj" i na incidenciju i prevalenciju bolesti. Pitanje je, međutim, da li su povećane incidencija i prevalencija bolesti posljedica upravo boljeg prepoznavanja bolesnika ili je bolest u porastu. Skrining u općoj populaciji u nekim europskim zemljama, SAD-u i Australiji govore da prevalencija GE iznosi 1 na 100-200 stanovnika. To je dovoljan razlog zbog kojeg se celijakija može smatrati značajnim zdravstvenim problemom (18).

ETIOPATOGENEZA

Genetski čimbenici

Udruženost glutenske enteropatije (GE) i određenog tipa humanoga antigena (HLA) je poznata. Od svih genetskih markera, najranije je uočena povezanost GE s HLA molekulama klase I, i to s fenotipom B8 koji je prisutan u barem 75% ili čak više od 80% bolesnika s GE. Isti

serološki marker nosi 20-30% zdravog stanovništva. Nadalje, uočena je povezanost sa HLA molekulama klase II, i to HLA-D3 fenotipom u sjevernoj Europi, HLA-DR5/DR7 fenotipom u južnoj Europi, te s HLA-DQ2 antigenom. U bijelaca su geni koji kodiraju DQ2 i DR3 snažno povezani i obično se nasljeđuju zajedno, te nalazimo haplotip DR3-DQ2.

U zadnje je vrijeme otkrivena i povezanost celijakije s DQ8 antigenom. Učestalost pojedinih HLA fenotipova različita je u raznim zemljopisnim područjima i narodima. U zadnjih desetak godina od ostalih HLA markera za GE odvojio se po svojoj značajnosti HLA-DQ2 antigen. On je prisutan u 90-95% bolesnika bez obzira na njihovo podrijetlo, u usporedbi s učestalošću od 20-30% među zdravim Europljanima. Iako i dalje postoje mišljenja da bi neki za sada neprepoznati geni HLA sustava mogli dodatno pridonijeti genetskoj predispoziciji za celijakiju, dosadašnja istraživanja čvrsto podupiru jedino primarnu vezu s HLA-DQ2, te u manjeg broja bolesnika s HLA-DQ8 kao zajedničkim nazivnikom eventualnih drugih HLA asocijacija. Točnije, predispozicija za GE imaju osobe koje nose DQ2 (ili DQ8) molekulu na T limfocitima u crijevu i zato mogu vezati i predočiti peptidne ostatke glutena reaktivnim T limfocitima. DQ2 i DQ8 molekule primarno su produkti HLA-DQ2 i HLA-DQ8 gena, no mogu postojati i osobe s nekim drugim serološkim HLA markerima (19-23).

Uloga HLA-DQ alela u celijakiji.

Svaka DQ molekula je heterodimer kojeg čine dva polipeptida: alfa i beta lanac. Ti su lanci inkorporirani u staničnu membranu, a njihove krajnje $\alpha 1$ i $\beta 1$ domene imaju "džepove", mjesta na koje se vežu peptidi. Celijakija je primarno vezana za dva HLA-DQ alela, (HLA-DQ-A1*0501 i HLA-DQB1*02). Genetski produkt tih alela je heterodimerna molekula DQ (α_1 *0501, β_1 *02) (=DQ2) obično su genotip DR5/DR7. Pacijenti s ovom DR kombinacijom dijele istu genetsku informaciju koja je, prema današnjim spoznajama, ključna za intoleranciju glutena, odnosno, nose isti DQ α , β heterodimer na svojim stanicama kao i osobe s HLA DQ2 genom.

Naime, DQ podregije (aleli) koji kodiraju karakterističan α , β heterodimer usko su vezane za DR7 i DR5 regije gdje na 6. kromosomu i nasljeđuju se zajedno. Razlika je jedino u tome što je u osoba sa DR3-DQ2 haplotipom DQ molekula kodirana s istog kromosoma, a u DR5-DQ7/DQ7-DQ2 heterozigota je slijed informacija podijeljen između dva kromosoma. U većini populacija koje su detaljnije izučavane, 90% ili više ispitanika s GE nose ovaj DQ (α_1 *0501, β_1 *02) heterodimer, kao i 20-30% zdravih ljudi. Udio bolesnika kod kojih je taj DQ heterodimer kodiran u cis (na istom kromosomu) odnosno trans (na dva kromosoma) položaju ovisi o frekvenciji pojedinih haplotipova koji uključuju DR3, DR5 i DR7 gene.

Ostaje manja proporcija bolesnika s GE (2-10%) koji nemaju DQ (α_1 *0501, β_1 *02) heterodimer. Velika većina tih osoba nosioci su raznih DR4 antigena koji se nasljeđuju vezano s DQ β_1 alelom karakterističnim za HLA-DQ8 antigen. Danas se smatra da je molekula odgovorna za osjetljivost na gluten u tih bolesnika produkt HLA-DQ8 gena, tj. (α_1 *0301, β_1 *0302) heterodimer (19, 21, 22).

Jasno je, međutim, da uz HLA-DQ i gluten, u nastanku antigenih kompleksa, mora postojati i treći faktor, a to je po svoj prilici autoantigen tkivna transglutaminaza (tTG), enzim (odnosno skupina enzima) s kojim reagiraju endomizij-ska protutijela. Smješten je i u crijevu, unutar stanica i izvan njih. Glavna mu je ekstracelularna uloga kontrola tkivnih oštećenja. tTG se oslobađa iz stanica mehaničkim stresom ili oštećenjem stanice upalom, infekcijom ili apoptozom. tTG katalizira deaminaciju dijelova glutamina sudjelujući u dinamici zbivanja unutar bjelančevina. U crijevnoj sluznici tTG se nalazi u svim slojevima, a osobito je prisutna u submukozi. Analize in vitro i in vivo pokazuju da tTG deaminira glijadin na više mjesta, čime mijenja njegovu strukturu i veže se s promijenjenim glijadinom u stabilni kompleks. Izgleda da se tek nakon tog procesa gluten pojačano vezuje na DQ2 molekule antigen-prezentirajućih stanica i stimulira HLA DQ2 determinirane CD4 limfocite T lamine proprije. No, i nadalje otvorenim ostaje pitanje je li tTG neophodna da primarno

pokrene T-staničnu aktivnost prema glutenu, ili je primarno zbivanje T-stanični odgovor na "neobrađeni" gluten, s posljedičnim oštećenjem tkiva, oslobađanjem tTG iz stanica i pokretanjem začaranog kruga u kojem tTG samo podržava i pojačava postojeću specifičnu staničnu preosjetljivost na gluten (24).

Obiteljska pojava celijakije

Sklonost obiteljskoj pojavi može se izraziti kao omjer prevalencije među rođacima bolesnika u odnosu na prevalenciju u cjelokupnoj populaciji, a najčešće se rabi omjer koji se temelji na riziku za braću i sestre bolesnika, tzv. λ_s . Omjer oko 1 govori protiv genetske predispozicije za bolest. Za GE je vrijednosti λ_s između 30-60, što je više nego za druge multifaktorski uzrokovane bolesti poput reumatoidnog artritisa, šećerne bolesti i multipla skleroze. Međutim, ako se izračun ograniči na utjecaj HLA sustava na pojavu bolesti među braćom i sestrama, onda omjer λ_s HLA iznosi između 2, 3,5 i 5. Iz toga proizlazi da bi važnost nekih drugih, za sada neidentificiranih gena koji ne pripadaju HLA sustavu bila veća u određivanju predispozicije čovjeka za GE. Isto se može zaključiti na temelju činjenice da je bolest prisutna u oko 70% jednojajčanih blizanaca, ali u svega oko 40% HLA podudarnih braće i sestara. Varijabilna penetrantnost je utjecaj vanjskih čimbenika (ne samo hrane s glutenom) mogu objasniti činjenicu da se bolest ne javlja u svakog monozigotnog blizanca bolesnika s GE. Drugo moguće objašnjenje leži u činjenici da jednojajčani blizanci, iako genetski identični u začetku, mogu tijekom sazrijevanja imunološkog sustava stvoriti različite spektre stanične imunosti i imunoglobulinskih receptora (19, 21-23).

Bolest u genski disponiranih osoba inducira gluten koji je vrlo kompleksan polipeptidni sastavni dio endosperma zrna pšenice, raži i ječma (njegov sadržaj u zobu i danas je predmetom različitih mišljenja), a uloga mu je u opskrbi dušikom za vrijeme klijanja; daje i bolju kakvoću brašnu. Proteini žitarica dijele se u 2 glavne grupe: prolamine koji su topivi u alkoholu i polimerne glutenine. Prolamini nose različita imena, ovisno o njihovu porijeklu: prolamini iz pšeni-

ce su glijadini, iz raži sekalini, iz ječma hordeini, iz zobu avenini, te zeini iz, za bolesnike od GE, netoksičnog kukuruza. Proteini žitarica, nadalje, dijele se na različite klase prema svojstvu otapanja: glijadini se otapaju u 40% do 90% etanolu, glutenini nisu topivi u etanolu, vodi i fiziološkoj otopini. Postoji podjela i na visoko, srednje i nisko molekularne. Većina glutenskih proteina spada u niskomolekularnu grupu gdje se dalje dijele u α , β , δ , ω subfrakcije. Molekularna težina glijadina kreće se od 32 do 58 kDa. Značenje glutena u nastanku bolesti za sada nije poznato. Posebno je značajno istaći da proteini u žitaricama variraju, a to je dodatni razlog kompliciranosti biokemijskih studija i nemogućnosti stvaranja tzv. mapa toksičnosti (3-5, 19, 25-31).

Osjetljivost na gluten promjenljiva je u različitim bolesnika, ali i u istog bolesnika u raznim razdobljima života. Histopatološko ispitivanje serijski dobivenih bioptičkih uzoraka sluznice tankog crijeva u bolesnika nakon unošenja glutena pokazuje aktivaciju limfocita u lamini propriji unutar dva sata. Ovaj se stanični odgovor smatra primarnim patogenetskim mehanizmom u nastanku promjena tankog crijeva. T-stanice prepoznaju antigen "toksičnoga" glijadina neizravno; on, naime, mora biti vezan na površinu molekule HLA (19, 28).

Najstarija teorija o etiopatogenezi, danas vjerojatno samo od povijesnog značenja, je tzv. *toksična (biokemijska) teorija* koja prolazi od pretpostavke o manjku peptidaza u crijevnoj sluznici čime izostaje enzimski detoksikacija glutena, zbog čega se on nakuplja i štetno djeluje na osjetljivu sluznicu. Od povijesnog značenja je vjerojatno i *lecitinska teorija* prema kojoj prirodna abnormalnost u sintezi glikoproteina stanične membrane enterocita omogućuje spajanje glutena s izmijenjenom polisaharidnom komponentom glikoproteina što dovodi do lecitinske lize s propadanjem epitelnih stanica tankoga crijeva (2-5).

U etiopatogenetskom smislu sve više dolazi do izražaja imunološka podloga GE, iako je činjenica da mnoge imunološke abnormalnosti nađene u glutenskih enteropata nisu specifične za tu bolest. Tako, npr., neka istraživanja pokazuju da

se rezultati reakcije seruma prema različitim bjelančevinama cerealia u bolesnika s glutenskom enteropatijom i u osoba kontrolne skupine razlikuju samo u visini titra protutijela. I osobe s HLA-antigenom B8 pokazuju viši titar serumskih protutijela prema glijadinu u usporedbi s onima bez toga antigena, bez obzira na to pripadaju li skupini bolesnika ili kontrolnoj skupini (32-36).

Postavlja se i pitanje različite izraženosti imunoloških zbivanja tijekom raznih životnih razdoblja bolesnika, kao i njihovo centralno djelovanje ili sudjelovanje u trajnosti histološke i/ili kliničke bolesti. Iako je osnovna pogreška koja uzrokuje celijakiju nedovoljno poznata, nema sumnje u promjenu stanične i humoralne imunosti. Gluten uveden u prehranu bolesnika s GE sistematski dovodi do imuniziranja i nastanka humoralnih (IgG, IgM) protutijela i aktivacije stanične imunosti prema antigenima glutena uz uobičajeni sekrecijski odgovor IgA. Glavni su imunološki nalazi u bolesnika imunološki odgovor T-stanica induciran glijadinom, stvaranje limfokina i visok titar antiglijadinskih protutijela. U kojoj su mjeri, međutim, te neosporne imunološke promjene temeljene u nastanku bolesti, teško je reći i zahtijeva daljnja istraživanja. Prema svemu sudeći, krajnja točka i cilj patogenetski djelovanja je enterocit. Kako bolest izravno ovisi o glutenu, moguće je da se gluten ili neke njegove funkcije vežu za enterocit i pretvaraju ga u cilj za citotoksične faktore ili za imunoglobuline i komplement. U lamini propriji mogu se pojaviti alergijske reakcije I., III. ili IV. oblika, no nije jasno jesu li one primarni fenomen ili sekundarna pojava visoke koncentracije nepotpuno probavljenih toksičnih frakcija glutena, zbog manjka specifičnih peptidaza (36, 37).

Stanična imunost u djece s GE ispitana je uporabom dinitroklorbenzena (DNCB), pa je nađeno da je test negativan u više od 50% celijakične djece u usporedbi s tek oko 9% negativnih rezultata u djece kontrolne skupine. Moguće je, međutim, kako je riječ o sekundarnoj promjeni, jer je test negativan samo u 2,5% djece na bezglutenskoj dijeti (35-37).

Izvršena su mnogobrojna istraživanja s ciljem točne identifikacije imunoloških poremećaja u bolesnika s GE. Među prve, dosad najbolje analize ubrajaju se nalaz cirkulirajućih protutijela na glijadinske frakcije u serumu bolesnika (AGA), pri čemu IgG AGA pokazuju veću osjetljivost nego IgA AGA. Nađene su i povećane koncentracije protutijela na antigene u hrani koji nisu podrijetlom iz žitarica. Sva su vjerojatno posljedica povećane crijevne propusnosti. Mnogi od ovih imunoloških nalaza česta su pojava i u osoba kontrolne skupine, a razlike su nerijetko samo u visini titra protutijela. Među protutijelima koja ne potječu iz hrane posebno značenje pripada antiretikulinskim protutijelima (ARA).

Imunofluorescentnom metodom dokazano je više tipova IgA kojima pripada ograničena vrijednost za razliku od protutijela razreda IgA kojima pripada vrlo značajna uloga u patofiziološkim mehanizmima u bolesnika s celijakijom. Usko povezana s antiretikulinskim protutijelima i GE je i skupina protutijela razreda IgA protiv vezivnog tkiva (antiendomizijska protutijela, EMA) koja reagiraju samo s vezivnim tkivom glatke muskulature jednaka primata. ARA i EMA posljednjih se dvadesetak godina intenzivno istražuju jer je njihovo sudjelovanje u nastanku i održavanju oštećenja sluznice tankog crijeva neosporno. Istražuju se i specifična anti tTG protutijela, koja se stvaraju u crijevnoj sluznici u prisutnosti glutena. Za njihovu pojavu u serumu bolesnika ponekad je nužno i više godina. Premda mehanizmi njihova javljanja i djelovanja nisu posve jasni, vjerojatno je kako su ta protutijela rezultat i posljedica složenih procesa kojima gluten pokreće imunološka i autoimunološka zbivanja i postaje patogenim (34, 35, 38-42). Posljednjih su godina u djece s celijakijom nađena serumska protutijela IgA na humani jejunum, ali su ona, prema nekim istraživanjima istovjetna EMA protutijelima (34, 35). Sva ova protutijela nestaju na bezglutenskoj dijeti, ponovno se pojavljuju kod izlaganja glutenu i održavaju jačinu crijevnog oštećenja (34, 35, 40).

Mnogi su istraživači uspoređivali broj stanica koje sadrže imunoglobuline različitih razreda u uzorcima sluzni-

ce tankoga crijeva u djece i u odraslih s GE te u kontrolnoj skupini odgovarajuće dobi. U djece s glutenskom enteropatijom broj stanica koje su sadržavale IgA bio je dvaput veći, a broj stanica s IgM dva i pol puta veći od istih stanica nađenih u djece kontrolne skupine. Također je nađena povećana sinteza IgA u djece s GE, nakon provokacije glutenom. Vjerojatno je da je u ranoj fazi celijakije pospješena sinteza IgA. Tome u prilog govore nalazi urednoga ili sniženoga broja stanica s IgA u odraslih bolesnika. Moguće je da nakon nekoga razdoblja dolazi do zasićenja stimulacije. U neke djece nađen je i povećan broj stanica s IgE. Bezglutenska dijeta u djece dovodi do normalizacije sluznice, što se odražava i u normalizaciji broja i raspodjele stanica koje sadrže imunoglobuline (27, 34-36, 43).

U odrasloj dobi normalizacija crijevnih sluznica u tijeku bezglutenske dijetne nije redovita pojava. Nadalje, izvjesno je da je celijakija češća u djece s manjkom IgA, no u tom slučaju proces nakon dijetne bez glutena nije uvijek reverzibilan. Istraživanja sluznice tankog crijeva za vrijeme provokacije glutenom pokazuju da se najjače promjene nalaze u lamini propriji. Elektronskim mikroskopom najveće se promjene vide na bazalnoj membrani epitelnih i endotelnih stanica, na endotelu, malih krvnih žila, na fibrilima vezivnog tkiva te na upalnim stanicama. Vjerojatno je riječ o odloženim imunokompleksima koji sadrže uglavnom protutijela IgA te komponente komplemenata (26, 34, 35, 43).

U odraslih nakon provokacije glutenom takve promjene nisu nađene. U bolesnika s GE, u dječjoj i u odrasloj dobi, u sluznici tankog crijeva karakterističan je nalaz povećana gustoća intraepitelnih limfocita u usporedbi s gustoćom enterocita, ali ti nalazi nisu uvijek razmjerni jačini sveukupnih sluzničnih promjena. Kako je broj intraepitelnih limfocita u djece na dijeti bez glutena u jasnom opadanju, smatra se da je njihovo brojenje koristan pokazatelj osjetljivosti prema glutenu. Primjenom specifičnih protutijela dokazano je da su gotovo svi intraepitelni limfociti zdrave crijevnih sluznica supresijsko-citotoksičnog fenotipa. To vrijedi i za većinu intraepitelnih limfocita u sluznici tankog crijeva neliječenih

bolesnika, ali u njih vjerojatno dolazi do promjene migracije leukocita zbog limfocina oslobođenih na poticaj različitih glutenskih peptidnih frakcija. Moguće je da je celijakija rezultat defekta supresijskih T-stanica specifičnih za gluten u genetski predodređenih osoba. Vrlo je zanimljivo mišljenje prema kojemu je enterični adenovirus važan vanjski čimbenik u procesu nastanka GE. Prema nekim istraživanjima, nađena je imunološka križna reakcija između bjelančevina (E 1B-5B kDA) adenovirusa 12 i glijadina. Analiza aminokiselina pokazuje osam istovjetnih aminokiselina od njih 12 u obje bjelančevine (34, 35, 44).

U prilog ovoj teoriji je i nalaz povišenoga titra neutralizirajućih protutijela za adenovirus 12 nađenih u bolesnika s celijakijom. Sintetički dobivena bjelančevina adenovirusa 12, dana bolesnicima s celijakijom, uzrokovala je određeno pogoršanje stanja crijevnih sluznica, dok u drugom vrlo sličnom pokusu nije bilo posljedica u neliječene kao niti u liječene djece. Stoga je jasno da je teorija o adenovirusu 12 kao jednom od čimbenika u nastanku celijakije još uvijek u fazi istraživanja, ali je prema dosadašnjim rezultatima moguće da mu pripada određena iako nikako ne i odlučujuća uloga (34, 35).

Patološke promjene

Morfološke promjene crijeva kod GE odnose se u prvom redu na promjene građe sluznice koje možemo vrlo jasno utvrditi na biopsijama. Uzorci sluznice tankoga crijeva obrađuju se najčešće metodama svjetlosne mikroskopije, ali se rabe i histokemijske, enzimske i elektronskomikroskopske metode analize. Osnovni morfološki supstrat kod svih oblika GE je različit stupanj poremećaja arhitekture sluznice tankoga crijeva što se očituje kroz oblike vilozne atrofije. Promjene resica dovode do njihova zadebljanja, skraćivanja i promjene oblika, pa se iz prstolikih resica javljaju zdepaste resice, oblika poput jezika, brazdi i mozaika. U najtežim se slučajevima vidi potpuno izravnana površina sluznice. Ove promjene mogu se vidjeti već i binokularnom lupom, a osobito se dobro uočavaju pregledom sluznice na scanning

elektronskom mikroskopu. U rutinskoj histološkoj analizi rabi se bojenje hemalaun-eozinom i PAS bojenje, ali se, ako treba, primjenjuju i druge histokemijske metode, imunohistološke i elektronsko-mikroskopske.

Za nalaz je odlučujuće izvršiti mikrometrijsku analizu uzorka koja jedina daje precizne brojčane pokazatelje stupnja oštećenosti sluznice. Jedino mikrometrijska analiza daje mogućnost objektiviziranja promjena i oštećenja sluznice tankoga crijeva, a kasnije, u opetovanim biopsijama i mogućnost usporedbe stanja sluznice. Zatim se analizira stanje epitelnog pokrova resica i kripta, kada procjenjujemo izgled enterocita i enteroblasta, stanje, obojenost i vakuolizaciju citoplazme, statifikaciju jezgara, broj mitozu, izgled vrčastih epitelnih stanica i osobito broj intraepitelnih limfocita (IEL). Kod GE enterociti na površini sluznice jejunuma pokazuju veće i teže promjene od enteroblasta kripta. Osnovne promjene vide se najprije u promjeni visine epitelnih stanica koje umjesto cilindričnih postaju kubične, pa čak i plosnate. Citoplazma enterocita izgleda gušća i eozinofilna, granice između stanica su sve manje vidljive, četkasta zona na površini stanica postaje tanja i nestaje, a jezgre gube svoj bazalni položaj i vidi se slika pseudostratifikacije. Između enterocita se uočava povećan broj intraepitelnih limfocita. Dokazana je uska povezanost između izlaganja glutenu i broja intraepitelnih limfocita koji su uglavnom limfociti. Njihov broj se smanjuje na bezglutenskoj prehrani. Već nekoliko sati nakon uvođenja glutena u prehranu broj T-limfocita počinje opet rasti. Drži se kako intraepitelni limfociti u prisutnosti glutena uzrokuju leziju enterocita oslobađajući medijatorske tvari koje dovode do promjena.

Sličan celularni odgovor opaža se i u sluznici rektuma te se postupak utvrđivanja broja T-limfocita u sluznici rektuma predlaže kao dijagnostički postupak. Histokemijske i elektronskomikroskopske analize enterocita jejunuma potvrdile su ove nalaze. Epitel kripta uglavnom ne pokazuje promjene ili su one vrlo slabe. Međutim, uočljiv je porast broja mitozu. Vrećaste i Panethovee stanice su urednog izgleda, ali im se može smanji-

ti broj. Upalni odgovor u lamini propriji vidi se po različito gustim difuznim upalnim infiltratima uglavnom mononukleara, među kojima prevladavaju plazma stanice, osim u bolesnika s imunodeficijencijom. Znakovi akutne upale se ne vide. U lamini propriji valja obratiti pozornost na vaskularizaciju te izgled i količinu vezivnih vlakana. Ne smije se izostaviti ni pregled muskularis mukoze i submukoze, ako je prisutna. Kod *svakoga* mikroskopskoga ispitivanja sluznice mora se izvršiti mikrometrijsko mjerenje visine resica (VR), kripta (VK) i cijele sluznice (VS). Osobito je važno izračunati omjer visina kripte: visina resice (VK/VR, normalno=0,4-0,6) i visina resice: visina kripte (VK/VR, normalno=2,00-2,5) koji vrlo točno određuju stupanj atrofije. Na kraju pregleda broji se količina intraepitelnih limfocita; broj od 30 intraepitelnih limfocita na 100 enterocita je granična vrijednost. Na temelju svih utvrđenih elemenata mikroskopskoga pregleda i mikrometrijskoga mjerenja utvrđuje se stupanj promjene građe sluznice. Pri tome se razlikuju tri stupnja promjena koje opisujemo kao *infiltrativna*, *hiperplastična* i *destruktivna* lezija (4, 5, 19, 26, 45-47).

Bitni elementi promjene sluznice tankog crijeva: limfocitna infiltracija epitela, hiperplazija Lieberkühnovih kripta, progresivni gubitak epitelnog površine i atrofija resica mogu se prema Marschu klasificirati na slijedeće stupnjeve:

- I. stupanj (limfocitni enteritis) - arhitektura sluznice djeluje normalno, postoji invazija epitela limfocitima;
- II. stupanj (limfocitni enteritis s hiperplazijom kripta) - nalazi se intraepitelna limfocitoza i hiperplazija kripta s njihovim produžavanjem i razgranjivanjem uz značajno povećan indeks proliferacije;
- III. stupanj (ravna sluznica) - nalaze se intraepitelna limfocitoza, hiperplazija kripta i atrofija resica. Detaljnije uzevši, razlikuju se tri stupnja atrofije resica:
 - III. A - resice su skraćene i zdepaste;
 - III. B - resice su jasno atrofične ali se mogu prepoznati;
 - III. C - resice su odsutne ili rudimentarne, a sluznica nalikuje sluznici kolona.

Nadalje, u bolesnika s trajnom (refrakternom) atrofijom crijevnih resica mogu se razlikovati dvije imunohistološke subgrupe na temelju imunofenotipizacije intraepitelne populacije limfocita. Jednu grupu čini atrofična sluznica aberacija populacije T-stanica, dok je druga grupa karakterizirana odsutnošću ekspresije CD3, CD8, CD30 i CD103. U ovih bolesnika s nezrelom populacijom intraepitelnih limfocita opasnost od prijelaza stanica u stanice limfoma vrlo je velika. Bezglutenska dijeta dovodi nakon određenog vremena do oporavka crijevne sluznice. Oporavak korelira sa stupnjem početnog oštećenja i u pravilu nije potpun. Iznimku čine neki odrasli bolesnici (do 5%) čija je crijevna sluznica refrakternost na bezglutensku dijetu (19, 48, 49).

Patofiziologija

Po svemu sudeći, etiologija malapsorpcije ne može se dovesti isključivo u vezu s oštećenjem sluznice tankog crijeva. Značajni su činitelji i kontaminacija tankoga crijeva bakterijama, ispadi u apsorpciji i funkciji žučnog mjehura, smetnje enterohepatične cirkulacije žučnih soli, smetnje crijevnog motiliteta i parcijalna insuficijencija egzokrine gušterače.

Poremećaj gastrointestinalnih hormona, koji se redovito javlja, održava rasprostranjenost sluzničnih promjena. Enzimi četkaste prevlake sluznice tankog crijeva (disaharidaze, dispeptidaze, alkalna fosfataza) sniženi su. Najvulnerabilniji je enzim laktaza čija se aktivnost prva smanjuje a posljednja oporavlja. Aktivnost disaharidaza obično nije jednolična u tankome crijevu (kao što ni morfološko oštećenje nije jednoliko), pa zbog toga stupanj tolerancije laktoze ne mora biti paralelan stupnju oštećenja sluznice. U bolesnika s aktivnom bolešću nalazi se u sluznici tankoga crijeva znatno povećanje prostaglandina za koje se vjeruje kako stimuliraju aktivnost

adenilciklaze i smanjuju aktivnost Na-K ATP-aze i tako pridonose proljevu (2, 4, 5, 50-52).

Klinička slika

Klinički simptomi su različiti: od blagih (jedva uočljivih) do jako izraženih i odmah prepoznatljivih, što dijelom ovisi i o dobi bolesnika (3-5, 18). U djece se bolest obično očituje u dobi između 7. i 24. mjeseca. U "klasičnim" slučajevima izražena je punom kliničkom slikom oko 18. mjeseca života. Glavni su simptomi kronični proljev, abdominalna distenzija, mršavljenje, anoreksija, razdražljivost i nenapredovanje. U određenog broja bolesnika javlja se i povraćanje, rijetko i kao izoliran simptom (naročito moguć u dojenčadi). U većine bolesnika nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon uvođenja brašna u prehranu stolice postaju učestale, obilne, masna izgleda, prodornoga mirisa. Trbuh se povećava zbog hipotonije muskulature 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, pa klinička slika može podsjećati na Hirschsprungovu bolest. Tek se smanjuje, dijete gubi na težini. Poremećaj težine većinom je veći od poremećaja rasta. Međutim, u većine djece zaostatak u rastu je vidan. U manjega broja bolesnika bolest može početi i žestokim proljevom (posebno nakon akutne infekcijske bolesti ili pogreške u prehrani) s posljedičnim teškim metaboličkim poremećajima i šokom. Ovakva stanja mogu se javiti tijekom bolesti kada govorimo o celijakičnim krizama.

U kliničkoj slici mogući su i edemi zbog hipoproteinemije, a zbog anemije je redovita bljedoća kože i sluznica. Javljaju se i simptomi deficita D vitamina, iako je pravi rahitis rijedak jer dijete u akutnoj fazi malapsorpcije ne raste. Manjak K vitamina dovodi do hipoprotrombinemije s mogućim krvarenjem, a hipokalcemija i hipomagnezemija mogu uzrokovati tetaniju. Čest klinički nalaz su i batičasti prsti, kao posljedica kronične bolesti. U mnogim slučajevima dije-

te je izrazito razdražljivo, emocionalno nestabilno i svojeglavo (3-5).

Nastanak bolesti kasnije u djetinjstvu obično se manifestira atipičnom kliničkom slikom. Karakteristike su pretežno ekstraintestinalni simptomi koji su nalik simptomima bolesti u odraslih. Uobičajeni su nizak rast, odgođen pubertet, smetnje u zglobovima i anemija, uz blage intestinalne simptome ili bez njih. Također se i neki oblici epilepsije i anomalije zubiju (osobito zubne cakline) dovode u vezu s neizliječenom celijakijom. Ispitivanja u obiteljima bolesnika pokazuju mogućnost čak i teških oštećenja crijevne sluznice, a bez kliničkih manifestacija (18, 49, 53-56).

U odraslih klinička je slika vrlo različita i u pravilu nijedan simptom ili skupina simptoma nisu karakteristični. U odrasloj se dobi bolest javlja oko dva puta češće u žena, a što se može objasniti činjenicom da izbijanju bolesti može pridonijeti trudnoća. Nadalje, u tom razdoblju, kao i izvan njega, u žena je češći manjak željeza i kalcija zbog čega se provodi dijagnostički postupak. Moguće je, zatim, da žene češće traže liječničku pomoć. To je i razlogom da se bolest u žena najčešće dijagnosticira u četvrtom ili petom desetljeću, a u muškaraca desetljeće kasnije. Pritom, međutim, valja razlikovati pojmove: vrijeme utvrđivanja dijagnoze, vrijeme pojave kliničkih simptoma i pravi nastanak bolesti - oštećenje crijevne sluznice. Kada se bolest dijagnosticira u odrasle osobe, teško je reći kada je ona zaista započela. Smatra se, iako bolest može nastati u odraslih i to supklinički, asimptomatski ili s izraženom kliničkom slikom, ipak u bar jedne trećine, bolest započinje u djetinjstvu. Pažljivo uzeta anamneza, naime, govori o usporenom napredovanju, razdobljima nekontroliranoga proljeva i drugim smetnjama, što upozorava na to da se bolest ne prepoznaje uvijek na vrijeme (18, 30, 57, 58).

Najčešći simptomi (obično pojedinačno izraženi) u odraslih bolesnika jesu:

- opći: opća slabost, gubitak težine, nizak krvni tlak, neznatno povišena temperatura;

- gastrointestinalni: glositis, aftozne ulceracije, proljev, anoreksija, mučnina i povraćanje, abdominalna distenzija, vidljiva peristaltika, bolovi i flatulencija;
- metabolički i endokrini: anemija, sklonost krvarenju, edemi, parestezije, noćno mokrenje;
- mišićno-koštani: miopatija, bolovi u kostima, osteopenija, osteomalacija, spontani prijelomi;
- neuropsihijatrijski: periferna neuropatija, cerebrosposinalne degeneracije, anksioznost i depresija;
- reprodukcijski: smetnje menstrualnog ciklusa, smanjena (muška i ženska) plodnost, relaps bolesti u trudnoći;
- kožni: psorijaza, oralne ulceracije, linearna IgA dermatozna, kožni nekrotizirajući vaskulitis, stečena cutis laxa, kronična urtikarija, nodularni prurigo, nekrotizirajući migracijski eritem, ihtioza i sindrom sličan pelagri (3, 4, 57, 58).

Međutim, najčešća kožna bolest koja se dovodi u vezu s GE i kojoj se posljednjih godina posvećuje posebna pažnja je *Dermatitis herpetiformis (Dühring-Brocq) (DH)* (59, 60). Bolest najčešće nastaje u adolescenciji i ranoj dobi, češća je u muškog spola (3:2), osim u slučajevima vrlo ranog očitovanja, kada je odnos obrnut. Bolest ima izrazitu sklonost prema kroničnom tijeku (38, 61). Etiopatogeneza je nejasna, ali značajna uloga pripada HLA-genotipovima B, (DR3 i DQ2) u kombinaciji s glutenom kao vanjskim čimbenikom. Ponekada se bolest naziva i *celijakijom kože*. Histološki nalaz kože pokazuje subepidermalne vezikule s brojnim eozinofilima i neutrofilima, limfocitima i dijelovima leukocitnih jezgara. Na periferiji vezikula mogu se naći mikroapscesi s eozinofilima i neutrofilima. U više od 80% bolesnika, direktna imunofluorescencija pokazuje u vrhovima kožnih papila depozite IgA, kako zahvaćenoj, tako i u nezahvaćenoj koži. Ponekad se mogu naći i depoziti C3, IgM i IgG (3, 4, 61).

U kliničkoj slici najčešći su kožni nalazi vezikule, urtikarijalne promjene i ekzorijacije, ponajviše locirane na laktovima, podlakticama, glutealnim regijama i koljenima. Vezikule obično nastaju u urtikarijalnom području, ali se mogu javiti i na potpuno zdravoj koži. Kožne se promjene mogu javiti i na trupu (osobito u recidivu). U prvom napadaju bolesti, lice i kapilicij su pošteđeni, ali su jednako izloženi opasnosti od izbivanja promjena ako je bolest dugotrajna, a naročito u egzacerbaciji ili recidivu bolesti. U starijoj dobi bolest je u pravilu blaža, a moguć je i spontani nestanak. Kako promjene izazivaju jaku nelagodu, bolesnik najčešće dolazi k liječniku s mnogobrojnim ekzorijacijama - posljedicom jakog svrbeža - tako da dijagnoza ne mora uvijek biti jasna (3, 4, 61).

Crijevne promjene u bolesnika s DH su česte (u 60% do 90%) i odgovaraju crijevnom oštećenju u GE, iako su u pravilu slabijeg intenziteta. Enteropatija može prethoditi kožnim erupcijama, a može se javiti i naknadno. Klinički simptomi i/ili biokemijski nalaz karakteristični za GE javljaju se u oko 40% bolesnika s DH, a njihova jačina varira od blage do umjerenе (teške gastrointestinalne smetnje su rijetke). S druge strane, u subkliničkim ili asimptomatskim slučajevima GE kožne promjene mogu biti jedini znak bolesti (3, 4, 18, 61).

Povezanost GE i DH nije jasna. Učinak glutena na pojavu kožnih promjena u domeni je pretpostavka. Prema jednoj od njih gluten utječe na kožu djelujući na makrofage koju vežu IgA i atakirajući specifične T-stanice. Drugi su mogući mehanizmi aktivacije neutrofila u koži s posljedičnim kožnim erupcijama: makrofag s vezanim IgA aktivira komplement koji djeluje (nepoznatim mehanizmima) na neutrofile i citokini u T-stanicama omogućuju migraciju neutrofila od lokalnih mikrovaskularnih prostora do područja depozita glutena.

Malapsorpcija nije presudna za pojavu kožnih lezija, a ostaje i nerazjašnjeno zašto se nepodnošljivost glutena u jednom slučaju manifestira kao enteropatija, a u drugom kao DH s enteropatijom. Nadalje, utjecaj bezglutenske dijeta koja dovodi do nestanka crijevnih simptoma

(posebno u djece) teže se može rastumačiti u regresiji kožnih promjena. Osim toga vrijeme potrebno za poboljšanje kožnih lezija znatno je duže. Moguće je da je ista ili slična genetska konstelacija odgovorna za povezanost GE i DH. Međutim, vrlo je vjerojatno da i neki vanjski čimbenici imaju ulogu u nastanku jedne ili druge bolesti i njihove kombinacije.

U liječenju je važna bezglutenska dijeta, ali nije jednostavno uvjeriti bolesnike u njezino značenje. Nešto je lakše s bolesnicima koji imaju jasno izražene crijevne simptome, osobito stoga što je efekt bezglutenske dijeta na simptome enteropatije relativno brz. Bezglutenska dijeta, prema iskustvu, skraćuje primjenu nekih lijekova koji se primjenjuju u terapiji DH, kao npr. dapsona, sulfapiridina i kolhicina (18, 61).

Manifestacije GE su brojne. Bolest se u bilo kojoj dobi može javiti kao *tipična*, *atipična* ili u kombinaciji s *pridruženim bolestima i komplikacijama*, pa i njihovim međusobnim kombinacijama (3, 4, 18, 54, 55, 62). Mnoge od ovih pojavnosti nije uvijek jednostavno dovesti u vezu s GE, a u slučajevima jasne povezanosti, nije ih lagano klasificirati, pa je razumljivo da o tome i danas postoje neusuglašena mišljenja. Npr. u okviru današnjih saznanja o GE kao bolesti cijelog organizma, a ne samo crijeva, simptomi, prije smatrani komplikacijama, danas se svrstavaju u kliničku, iako pretežno atipičnu sliku bolesti.

U *pridružena stanja* ubrajaju se npr. manjak IgA, šećerna bolest tipa I, cistična fibroza, shizofrenija, autizam, miastenia gravis, Addisonova bolest, vaskulitis, kronična upalna crijevna bolest, reumatoidni artritis, autoimuni tiroiditis itd. (55, 63-70). Posebno se ispituje veza između glutena i rizika od razvoja autoimune bolesti.

Moguće je objašnjenje u učinku peptida glutena na permeabilnost tankog crijeva za makromolekule. Peptidi glutena povećavaju oslobađanje zonulina iz enterocita; zonulin omogućuje reverzibilni paracelularni prolaz antigeno aktivnih makromolekula u laminu propriju. Ovo zbivanje omogućuje abnormalne imune reakcije u subepitelnom okruženju i mo-

guće su uzrokom autoimunih procesa u genski predodređenih ljudi (18, 70-73).

Komplikacije GE nešto su jasnije definirane. Javljaju se u bolesnika u kojih dijagnoza nije utvrđena ili bezglutenska dijeta nije provođena. Najozbiljnije komplikacije su premaligna stanja i maligne bolesti, karcinomi i češći limfomi crijeva (ali i ekstraintestinalnog sustava). Na opasnost od limfoma treba misliti kad izostane odgovor na bezglutensku dijetu kao kod refrakterne GE i ulceroznog jejunitisa. Oba stanja mogu progredirati u tzv. EATL (Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma) i smatraju se premaligim stanjima (3, 4, 18, 74-78).

Refrakterna GE (uz pretpostavku da je dijagnoza GE točno utvrđena) općenito uzevši karakterizirana je izraženom malapsorpcijom i totalnom atrofijom crijevnih resica (bez znakova limfoma), bez odgovora na bezglutensku dijetu nakon mnogo mjeseci njene primjene. Prema svojoj kliničkoj i biološkoj prezentaciji može se podijeliti u dva stupnja: U bolesnika s I. stupnjem refrakterne crijevne sluznice često se razvijaju autoimune bolesti, infekcijske i tromboemolične komplikacije (79, 80). Stanje se obično javlja u mlađih odraslih bolesnika. Mortalitet je značajniji čak ako se i ne razvije maligna bolest. U liječenju se koriste kortikosteroidi i azathioprine. U nekim slučajevima treba razmotriti i cyclosporine A, tacrolimus i vrlo učinkovit infliximab (79-81). Bolest II. stupnja nalazi se uglavnom u bolesnika između 50. i 60. godine. U većine bolesnika nastaju: izražena malapsorpcija uz jaki proljev i gubitak težine, bolovi u trbuhu, kožne promjene, kronične infekcije pluća i sinusa i često neobjašnjiva povišena temperatura. Liječenje nije lagano i najčešće je bez učinka. U nekih bolesnika mogu koristiti infuzije infliximaba. Imunosupresivi kao azathioprine ili 6-mercaptopurine spadaju u drugi red liječenja. Međutim, svi su ovi lijekovi vrlo rizični zbog opasnosti od progresije u limfom. U budućnosti će se vjerojatno moći koristiti monoklonska protutijela (79, 80, 82).

Ulcerozni jejunitis (ili jejunoileitis) smatran je neoplastičnom komplikacijom GE, čemu u prilog idu dokazi na imunohistopatološkom i molekularnom

nivou. U velikog broja bolesnika nastaje T-stanični limfom. Klinička slika dobro je definirana. Bolesnici su u 6. ili 7. desetljeću, s anamnezom o kroničnim bolovima u trbuhu, koji je izrazito distendiran; daljnji su simptomi povišena tjelesna temperatura, proljev, steatoreja i gubitak na težini. Moguća su intestinalna krvarenja, perforacija crijeva (proces zahvaća cijeli crijevni zid) s peritonitisom ili stenozom s opstrukcijom na raznim razinama crijeva. Dijagnoza se utvrđuje tek nakon isključenja drugih bolesti s ulceracijama tankog crijeva kao što su npr. Crohnova bolest, shemični enteritis, radijacijski enteritis, promjene zbog lijekova i neki (iako rjeđi) infektivni procesi. Biopsija sluznice je nesigurna ili pokazuje sliku GE, te je za dijagnozu nužna eksplorativna laparotomija s uzimanjem uzoraka cijelog zida tankog crijeva. U liječenju je važna stroga bezglutenska dijeta, iako je, izolirano primijenjena, često neučinkovita, te se kombinira s kortikosteroidima. U obzir nerijetko dolazi i kirurško liječenje, resekcija dijelova crijeva zahvaćenih bolešću ili njezinim komplikacijama (80, 83, 84). Bolje poznavanje etiopatogeneze i raznolikosti kliničke slike dovelo je i do razlikovanja više oblika GE, od kojih se posebno spominju:

- Tiha (nijema, asimptomatska) GE. Simptomi su neznatno izraženi ili ih nema. Bolest se povremeno otkrije serološkim testiranjem. Enteropatija je jasno izražena. Bolest se susreće u neliječenih osoba, nakon prekida liječenja, u rođaka bolesnika i sl. (4, 5, 18, 55, 85).
- Potencijalna GE (bolest "niskoga" stupnja). Nalazi se u osoba s pozitivnim anti-endomizijskim antitijelima i/ili pozitivnim antitijelima na tTG, s tipičnim HLA predisponirajućim genotipom (DQ2 ili DQ8). Sluznica tankog crijeva je normalna ili minimalno promijenjena (obično povećana intraepitelna limfocitna infiltracija; mogu postojati znakovi aktivacije staničnog imuniteta). Bolest se češće susreće u rođaka bolesnika (4, 5, 18, 55, 86).
- Latentna GE. U nekih osoba, do tada neškodljiv gluten, iz nekih razloga oštećuje crijevnu sluznicu; Na be-

zglutenskoj dijeti histološki se nalaz popravlja. Uredan nalaz ostaje kod ponovnog uvođenja glutena u prehranu. Nužan je oprez! (4, 5, 18, 55, 86).

Diferencijalna dijagnoza

Uvriježeno je da se diferencijalna dijagnoza temelji na bioptičkom crijevnom nalazu (uz pomoć ostalih nalaza). Intestinalna biopsija može razlikovati celijakiju od drugih klinički sličnih bolesti kao što su: intestinalne limfangiektazije, abetalipoproteinemija, eozinofilna gastroenteropatija, agamaglobulinemija, cistična fibroza, insuficijencija egzokrinog pankreasa. Analiza bioptičkoga uzorka tankoga crijeva nije pouzdana u razlikovanju celijakije od prolazne nepodnošljivosti glutena, alergije na bjelanjčevine kravljega mlijeka i drugih alergijskih gastroenteropatija, obiteljske enteropatije i postinfekcijskih stanja. Veliki diferencijalno dijagnostički problemi nastaju kod ekstragastrointestinalne, posebno monosimptomatske prezentacije bolesti (4, 5, 18).

DIJAGNOZA

Laboratorijski nalazi

Čest je nalaz *anemija*, uglavnom hipokromna mikrocitna zbog deficita željeza. Rijetko se nalazi megaloblastična anemija, uglavnom u bolesnika s oštećenim ileumom. U djece s neliječenom bolešću folna je kiselina u serumu i u eritrocitima obično snižena. Količina folne kiseline u pravilu je u porastu na bezglutenskoj dijeti i ponovno, u padu kod izlaganja glutenu, pa se smatra da može poslužiti kao skrining test. Daljnji su nalazi snižene serumske vrijednosti kalcija, fosfora, alkalne fosfataze i magnezija. Hipoproteinemija (posebno hipalbuminemija) nastaje uglavnom zbog eksudativne enteropatije, ali je pogoršati mogu i smanjeni unos bjelanjčevina i njihova nedovoljna sinteza.

Od određenog značenja može biti kvantitativno ispitivanje masti u stolicama (obično u 72 sata), a određeno značenje pripada ispitivanju ksilozemije 15', 30', 45', 60', 90' i 120' nakon opterećenja d-ksilozom nazoduodenalnom sondom

(obično se daje 0,5 do 1 g d-ksiloz/kg TT u 10% otopini). Za ispitivanje *crijevne permeabilnosti* mogu se koristiti (ne suviše osjetljivi) testovi manitolom (nađene su vrijednosti smanjene zbog gubitka crijevne površine), laktulozom i celobiozom (vrijednosti su povećane zbog mogućnosti prolaza kroz paracelularne "pukotine") (4, 5). Značenje pripada i *serumskim protutijelima*, čije je ispitivanje neinvazivno, visoko osjetljivo, iako ne i 100% i uz napomenu da o njihovoj pouzdanosti i korisnosti ni danas stavovi nisu posve usuglašeni (4, 5, 17, 18, 33-37, 87).

U vrijeme utvrđivanja dijagnoze IgA AGA i IgG AGA prisutni su u većini (ali ne u svih) bolesnika s GE. IgG AGA osjetljiviji su od IgA AGA, ali se nalaze i u oko 25% bolesnika s drugim probavnim smetnjama, pa i u zdrave djece, zbog čega je broj lažno pozitivnih nalaza vrlo visok. (Primjeri bolesti u kojih se često nađu pozitivna IgA AGA jesu: postinfekcijska malapsorpcija, Crohnova bolest i nepodnošljivost bjelanjčevina kravljega mlijeka). Osim toga, IgG AGA su pozitivni u bolestima izvan probavnog sustava, kao što su: atopijski dermatitis, pemfigus, pemfigoid, reumatoidni artritis i sakroidoza. Pouzdanost AGA ovisna je i o dobi bolesnika. Osjetljivost IgG AGA i IgA AGA veća je u dojenčadi i male djece nego u veće djece i odraslih s celijakijom. Postoji i dodatni uvjerljiv praktični razlog za oprez u interpretaciji IgA AGA u dijagnozi celijakije, a to je visoka prevalencija manjka IgA u djece s ovom dijagnozom. Nakon uvođenja bezglutenske dijete dolazi do postupnoga smanjenja serumskih AGA, ali su njihove razine u crijevnim sekretima visoke. Nakon ponovnoga uvođenja glutena u prehranu titar AGA raste u većine bolesnika, ali nije jasno je li ovaj porast znak relapsa oštećenja crijevne sluznice ili je samo "sjećanje" na patološka zbivanja.

Visoka specifičnost (96 do 100%) u aktivnoj celijakiji pripisuje se protutijelima ARA: osjetljivost je od 16 do 76%. Nestanak ARA korelira s nalazom crijevne sluznice: s oporavkom sluznice protutijela nestaju i ponovno se javljaju u relapsu bolesti. EMA su također visoko specifična; pozitivna su u gotovo svih neliječenih bolesnika, ali češće poslije dru-

ge godine života. Također se smatraju osjetljivim pokazateljima "tihoga" relapsa tijekom izlaganja glutenu. Ne nalaze se u zdrave djece. Pouzdanija je primjena testova u međusobnoj kombinaciji ili primjena svih četiriju testova (AgA AGA, IgG AGA, IgA ARA, EMA), uz analizu imunoglobulina u plazmi zbog potrebe uvida u nalaz IgA (34, 35, 87).

U posljednje se vrijeme provodi i intenzivno ispituje i dijagnostička pouzdanost protutijela na tTG. Ispitivanja protutijela na tTG još uvijek nije široko dostupno, a pored toga i metode nisu usklađene. Tako se npr. u nekim laboratorijima koristi antigen iz jetre kunića, a u drugima testovi s ljudskim supstancijama (H-tTG), te se test provodi bilo rekombinantnim antigenom ili antigenom iz ljudskih eritrocita. Različiti postupci dovode do različitih rezultata u osjetljivosti i specifičnosti testa. Vršena su i uspoređivanja pouzdanosti EMA i H-tTG, te je nađeno da je osjetljivost oba testa preko 90%, dok je specifičnost EMA znatno viša od tTG. U skladu s tim su i saznanja da tTG test može biti pozitivan i u drugim bolestima kao što su npr.: dijabetes tipa I, kronična bilijarna ciroza, psorijatični ili reumatoidni artritis, srčane mane i sl. Stoga, prema današnjim spoznajama tTG-test ne nadmašuje značenje EMA. Potrebna su, međutim, daljnja ispitivanja posebno zato što se antitijela na tTG nalaze i u slini bolesnika, pa bi ovaj test zbog neinvanzivnosti bio izuzetno koristan, kako u bolesnika, tako i u provođenju skrininga (engl. screening) na bolest (18, 87, 88). Nijedan od ovih testova, međutim, ne može u potpunosti zamijeniti biopsiju sluznice tankoga crijeva, ali može biti koristan u ukupnom dijagnostičkom postupku, u praćenju bolesnika i u skraćivanju vremena potrebnoga za konačnu dijagnozu (4, 5, 18).

Međutim, unatoč svemu navedenom, dijagnostički postupak se i nadalje temelji na *analizi više uzoraka sluznice tankoga crijeva*, uzetih s različitih mjesta, što daje uvid u rasprostranjenost promjena i rasprostranjenost njihove jačine. Preporučuje se izvođenje biopsije višekratnom sukcijskom peroralnom bioptičkom kapsulom. Tako dobiveni uzorci crijevne sluznice u pravilu su kvalitetniji čime je omogućena adekvatnija analiza.

Bioptički uzorci dobiveni endoskopom potječu uglavnom iz distalnog duodenuma, manji su i često oštećeni, što otežava pretragu (4, 5, 18, 19, 45, 46, 48, 49). Tek usput treba napomenuti da postoje i endoskopski znakovi GE, kao npr. reducirani i izravnani nabori, fisure u sluznici i vidljiva prokrvljenost. Nalaz nije dijagnostički, ali indicira biopsiju (89).

Dijagnostički kriteriji (do kojih se došlo nakon brojnih usuglašavanja različitih mišljenja, a za koje se može pretpostaviti da će u budućnosti također doživjeti promjene, ovisno o novim saznanjima) *jesu*: nalaz sluznice tankoga crijeva u početku bolesti u skladu s dijagnozom, puna klinička remisija na dijete bez glutena, nalaz cirkulirajućih IgA protutijela na gliadin, retikulin, endomizijum i tTG (ili samo na endomizijum i tTG) uz određivanje ukupnog serumskog IgA i nestanak protutijela na bezglutenskoj dijeti. Dijagnozi u prilog ide i nalaz HLA-tipiziranja: HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 (4, 5, 90-93).

Provokacija glutenom nije obavezna, ali je indicirana u svim slučajevima kada je prvotno utvrđena dijagnoza nesigurna. Biopsija sluznice tankog crijeva provodi se nakon 2 godine (ili dužega perioda) bezglutenske dijete, u vrijeme pretpostavljene normalizacije sluznice; iduća rebiopsija radi se nakon višemjesečne provokacije glutenom s ciljem dokaza ovisnosti prvotnog oštećenja o glutenu. Pogoršanje histopatološkog sluzničnog nalaza potvrđuje dijagnozu celijakije. U slučaju nalaza uredne crijevne sluznice kod ponovnog izlaganja glutenu u obzir dolazi još jedna biopsija "za svaki slučaj" nakon dvije do tri godine uobičajene prehrane. Potreba provođenja dugotrajnog dijagnostičkog postupka s više biopsija nije rijetka i sreće se u slijedećim slučajevima:

- U dojenčadi i male djece u kojih se klinička slika pojavila u prva 24 mjeseca života,
- U bolesnika, bez obzira na dob, u kojih je nalaz EMA (ili IgG AGA uz nedostatak ukupnog IgA) bio negativan, uz pozitivnu biopsiju,
- U bolesnika u kojih je biopsija sluznice tankoga crijeva bila netipična

ili je klinički odgovor na bezglutensku prehranu, bio neodgovarajući uz pozitivna EMA,

- U ostalim netipičnim slučajevima kao npr.:
 - u djece u koje je dijagnoza utvrđena na temelju anamneze, kliničke slike, imunoloških, apsorpcijskih i drugih testova;
 - u djece u koje je biopsija crijeva izvršena u "pogrešno" vrijeme, npr. u vrijeme "napamet" date bezglutenske dijete;
 - u veće djece i adolescenata koji planiraju povratak na prehranu glutenom, usprkos liječničkom savjetu (4, 5, 93).

Provokaciju glutenom valja provesti nakon završetka rasta i u svih onih bolesnika koji to žele kako bi bili sigurni da nisu u skupini onih malobrojnih (oko 5%) u kojih je nepodnošljivost prema glutenu bila stečena, odnosno prolazna i u veće djece i adolescenata koji planiraju povratak na prehranu glutenom usprkos liječnikom savjetu.

Provokacija glutenom nije uvijek jednostavan postupak. S provokacijom se moraju složiti roditelji djeteta, što nije uvijek lagano provedivo jer znaju da je gluten doveo do bolesti njihova djeteta. U svrhu provokacije obično se dodaje gluten u prahu u količini od 5 do 15 g dnevno u djetetovu bezglutensku hranu. U slučaju da takva mogućnost ne postoji, daje se hrana s glutenom, npr. glutenski kruh čija jedna kriška sadrži 2,5 g glutena. Provokacija glutenom može se provoditi i uobičajenom hranom, ali je ovaj način manje prihvatljiv jer će u većine djece kasnije ponovno biti nužna bezglutenska prehrana koju će bolesnici teže prihvatiti. U manjega broja djece u kojoj će se razviti simptomi bolesti provokacija glutenom se prekida i provjerava se sluznica tankoga crijeva. U djece bez kliničkih simptoma biopsija crijevne sluznice se odgađa za vrijeme nakon bar 3 mjeseca uobičajene prehrane koje je potrebno za poticanje protutijela i patohistoloških promjena (4, 5).

Provokaciju glutenom valja izbjegavati u nekim životnim razdobljima, tako primjerice, u prvih pet godina života može dovesti do zaostatka u rastu i do defekta zubne cakline. Osjetljivo razdoblje za ponovno uvođenje glutena može biti i pubertet. Laboratorijski testovi poput imunoloških, testova crijevne apsorpcije i permeabilnosti mogu biti korisni (više od kliničkih simptoma) u skraćivanju vremena izlaganja glutenu. U rijetkim slučajevima, kada postoji klinička sumnja na GE, a svi su testovi negativni, dolazi u obzir i provođenje testa rektalne provokacije glutenom. Pretraga se temelji na fiziološkoj činjenici da sluznični imuni sustav i njegovi recirkulirajući limfociti senzibilizirani antigenom reagiraju i u rektumu (94).

U odraslih se dijagnoza bolesti, kao i u djece temelji na nalazu biopsije sluznice tankoga crijeva. Nastale promjene, međutim, rjeđe su posljedica neke druge bolesti. Druga je biopsija nužna da se provjeri proces normalizacije sluznice na bezglutenskoj dijeti, dok je treća nakon provokacije glutenom nužna samo u oboljelih s nesigurnom dijagnozom, kao npr. u onih koji su stavljani na bezglutensku dijetu bez pregleda sluznice tankoga crijeva. Specifičan HLA koristan je nalaz, cirkulirajuća protutijela u prilog su dijagnozi, ali nisu od presudnog značenja (18). Moguće je da će se u budućnosti dijagnoza GE temeljiti na *kulturi tkiva* (u uvjetima *in vitro*). U laboratorijskim okolnostima analizirat će se ponašanje građe i funkcije bolesnikova crijevnog biopтата u prisutnosti glutena i bez njega (4, 5, 95).

Skrining na GE

Dvojako je stajalište s kojeg treba razmotriti skrining na GE:

- skrining među osobama koje imaju kliničke simptome i/ili bolesti koje mogu biti i izraz GE;

Serološko testiranje trebalo bi provesti u slučajevima kao što su:

- neobjašnjiv, kronični proljev s malapsorpcijom ili bez nje;
- neobjašnjiv gubitak težine;

- sideropenična anemija i manjak folne kiseline;
 - manjak e ili k vitamina;
 - osteoporoza;
 - neobjašnjivo povišenje transaminaza;
 - bolesnici s autoimunim bolestima;
 - bolesnici s neobjašnjivim neurološkim smetnjama;
 - bliski rođaci (96-98).
- skrining u široj populaciji.

O masovnom skriningu postoje različita mišljenja (99-103).

U prilog skriningu govore slijedeće činjenice: prevalencija oko 2% u općoj europskoj populaciji; u većine bolesnika bolest je nedijagnosticirana; serološki testovi su visoko osjetljivi i specifični; postoji učinkovito liječenje; u nedijagnosticiranih i neliječenih bolesnika postoji rizik od komplikacija među kojima su najopasniji maligni limfomi. Protiv masovnog skrininga (bar za sada) govore istraživanja iz kojih je vidljivo da komplikacije nisu toliko česte koliko se pretpostavljalo. Stoga je moguće da bi profilaktička dobrobit rane dijagnoze skriningom bila mala. Pored toga zna se da postoje oblici GE s minimalnim crijevnim histološkim promjenama, bez odraza u serološkim testovima; postoje asimptomatski oblici s odrazom u serološkim testovima. Postoje i serološki-nijemi oblici bolesti i drugi primjeri varijacija GE. Nisu provedene ni ekonomske analize opravdanosti masovnog skrininga. Na temelju svega, vjeruje se da za sada nema opravdanja za masovni skrining (99).

S teoretskog stajališta navest ćemo mogući postupak skrininga:

Nakon testiranja HLA-sustava, u 30% DQ2 i DQ8 - pozitivnih (u 70% populacije negativne na HLA-DQ2 i DQ8 celijakija nije vjerojatna) treba provesti skrining serološkim testovima (EMA, tTGA) - u pozitivnih je indicirana biopsija sluznice tankog crijeva (u negativnih

celijakija nije vjerojatna), koja će potvrditi/neće potvrditi celijakiju (101, 102). Neke opaske: Postupak je skup, a iz etičkih razloga trebalo bi težiti protokolima koji ne uključuju genetska ispitivanja.

Liječenje

Temelj liječenja je stroga doživotna bezglutenska dijeta koju je lako propisati. Njezino provođenje, međutim, nije uvijek jednostavno. Hrana ne smije sadržavati pšenicu, raž i ječam (4, 5, 18). Zob je i nadalje predmetom analiza i diskusija. Općenito je prihvaćeno mišljenje da zob većina bolesnika tolerira, ali da se ona ipak ne može u cijelosti smatrati neškodljivom. Naime, prema nekim ispitivanjima zob može uzrokovati neke abdominalne smetnje, pa i bol. Većina istraživača smatra da zob ne treba preporučiti u prehrani čak ni u osoba s GE koje ju toleriraju i zbog činjenice da se u hrani nalazi nerijetko kontaminirana s glutenom iz pšenice, raži i ječma (13, 18, 19, 26, 28-31).

U djece teškog općeg stanja s jakim proljevom, distenzijom trbuha, u koje anamneza i kliničko-laboratorijski nalazi govore za celijakiju, valja uvesti bezglutensku dijetu odmah, a biopsiju sluznice tankog crijeva odgoditi za 7 do 15 dana, tj. do oporavka djeteta. To razdoblje bezglutenske dijete neće promijeniti crijevnu sluznicu, ali će omogućiti bioptički postupak bez nepotrebnoga rizika. To je ujedno rijetka situacija u kojoj je dozvoljena (pa čak i preporučljiva) primjena bezglutenske dijete bez uvida u nalaz sluznice tankog crijeva i to samo tijekom vrlo ograničenog perioda; u svim drugim slučajevima "napamet" data bezglutenska dijeta je kontraindicirana (4, 5).

U osoba s oštećenom sluznicom tankoga crijeva čije je oštećenje dokazano vezano uz gluten, bezglutenska dijeta je prema današnjim saznanjima doživotna, bez obzira na izraženost kliničkih simptoma. Provođenje ove dijete u kućnoj sredini obično nije teško, jer izbor hrane nije malen. Međutim, industrijska hrana (uključujući i neka pića kao što su npr. voćni sokovi i pivo), nerijetko sadrži gluten, pa ako njezin sastav nije posebno naveden, valja je izbjegavati (4, 5, 18).

Iako je gluten vanjski čimbenik koji nesumnjivo dovodi do GE to ne znači da ga bolesnici uopće ne toleriraju. Osjetljivost prema glutenu varira među bolesnicima, ali u iste osobe u različitim fazama bolesti i različitoj životnoj dobi. Osim toga, stav prema bezglutenskoj dijeti različita je u različitim zemljama. Tako standardna bezglutenska dijeta u većini zemalja zapadne Europe sadrži kao kontaminat male količine glutena u pšeničnom škrobu. Škrob poboljšava kvalitetu i okus hrane i većina bolesnika ga tolerira. Odgovor na ovakvu bezglutensku dijetu, kako u kliničkom statusu bolesnika, tako i u histološkom nalazu njegove crijevne sluznice je dobar. U drugim zemljama, kao npr. u SAD-u, Australiji i Kanadi pšenični se škrob u bezglutenskoj hrani ne dozvoljava. Prema standardima u SAD-u hrana s pšeničnim škrobom ne smije biti označena kao bezglutenska, već kao hrana s niskom koncentracijom glutena (28-30).

Usprkos brojnih različitih mišljenja i rasprava, većina istraživača smatra da dnevna količina glutena od oko 50 mg nije štetna (dnevni unos glutena u zdravih osoba iznosi oko 13 grama). Ova je spoznaja svakako važna jer je u realnosti teško prihvatljivo da je moguće apsolutno izbjegavanje glutena i uz strogo pridržavanje bezglutenske dijetete (28). Hrana treba biti bogata bjelančevinama, mineralima i vitaminima. One topljive u mastima u početku liječenja valja davati parenteralno. Posebnu pozornost treba obratiti davanju preparata željeza, a u izrazito teškim slučajevima u kojima je patološkim procesima zahvaćen i distalni dio tankoga crijeva (ileum) valja davati i folnu kiselinu i B12 vitamin (4, 5).

U bolesnika s teškim oštećenjima sluznice tankoga crijeva koja su praćena funkcionalnim oštećenjima, u prvom radu deficitom aktivnosti disaharidaza, posebno laktaze, preporučljiva je i dijeta bez laktoze (iznimno i bez drugih disaharida). U nekim je slučajevima nužna i dijeta bez bjelančevina kravljeg mlijeka. Dijeta bez laktoze (koju neki primjenjuju rutinski u početku liječenja) i dijeta bez bjelančevina kravljeg mlijeka privremene su i u pravilu su potrebne do morfološkoga, a time i funkcionalnoga, oporavka sluznice tankoga crijeva (4, 5,

51). Rijetko, u bolesnika s posebno teškom kliničkom slikom bolesti u kojih je izražena nepodnošljivost uobičajene hrane ili dijete indicirana je privremena primjena semielementarne hrane (obično nazogastričnom ili nazoenteralnom sondom). Iznimno, nužna je i kratkotrajna potpuna parenteralna prehrana.

U bolesnika u celijakičnoj krizi nužna je korekcija metaboličkih poremećaja. U situacijama opasnim po život indicirani su (kratkotrajno) kortikosteroidi koji popravljaju stanje šoka, smanjuju gastrointestinalne simptome i "podizuju" opće stanje. U odraslih je otpornost oštećene sluznice (nema odgovora na bezglutensku dijetu) moguća. U nekim se takvim slučajevima pokazalo učinkovitim liječenje kortikosteroidima i/ili ciklosporinom (4, 5, 45, 46, 48, 52, 80-82). Prema najnovijim istraživanjima, u liječenju se mogu koristiti - iz glutena izolirani - repetitivni polipeptidi i pentapeptidi koji vezuju sluznična autoprotutijela. Novi terapijski pristup (još u eksperimentalnoj fazi) koristi se metodom hiposenzibilizacije davanjem glutenskog antigena (80, 81).

Praćenje bezglutenske dijetete

Prema današnjim saznanjima, najveći broj djece u koje je ustanovljena celijakija, zahtijevaju trajnu bezglutensku dijetu, kako bi se održala normalna sluznica tankoga crijeva. Pridržavanje dijetete smanjilo bi rizik od nastanka lokalnih i općih komplikacija. Nažalost, postoji značajan broj djece koja se, zbog osobnih ili socioekonomskih razloga u obitelji, ne pridržavaju dijetete. Takvi bolesnici mogu pokazivati, u slučajevima kada se provode provjere sluznice tankoga crijeva, sluznične promjene razne jačine. Također se i značajnoga broja odraslih bolesnika u kojih je celijakija dijagnosticirana u djetinjstvu nalazi patološki promijenjena crijevna sluznica. Iako je veliki broj ovih bolesnika bez simptoma, ipak osobe sa sluzničnim abnormalnostima zaostaju u razvoju, a nerijetko pokazuju i biokemijske promjene u usporedbi s osobama na bezglutenskoj dijeti i s urednom sluznicom tankoga crijeva. Mnogobrojna iskustva pokazuju da se dijeta najbolje provodi u bolničkim uvjetima i da je najviše

potkrepljuju dobivanje na težini, normalizacija stolica i općeg stanja. Važno je redovito praćenje protutijela na celijakiju (osobno EMA) šest do deset mjeseci od dijagnoze i uvođenja bezglutenske dijetete (4, 5).

Poseban su problem djeca u pubertetu i tzv. tinejdžeri. Rast i pubertetski razvoj bit će uredni u onih koji se pridržavaju bezglutenske dijetete, isto, s druge strane, normalan razvoj ne jamči da je sluznica tankoga crijeva uredna. Izuzetno je važno da se ustraje na bezglutenskoj dijeti i da se moguća potrebna provokacija glutenom izbjegne. S mladim djevojkama koje su izložene mogućnosti trudnoće valja posebno razgovarati kako bi se ponovno predočila potreba dijetete i u trudnoći (57, 103, 104).

Prognoza

Uz pridržavanje bezglutenske dijetete u dječjoj dobi prognoza je odlična. Brzina oporavka je različita: od brzoga u blažim slučajevima (2 do 3 tjedna) do onoga unutar 6 mjeseci u bolesnika s teškom histopatološkom i kliničkom slikom bolesti. U pravilu, najbrže se normaliziraju stolice djeteta, usporedno s njegovim općim stanjem (ili neposredno nakon toga), dok se sluznica tankoga crijeva oporavlja znatno kasnije. Prema nekim ispitivanjima crijevna se sluznica oporavlja u nekoliko mjeseci (prosječno 8 do 24) nakon uvođenja bezglutenske dijetete (4, 5, 18). Neprovođenje bezglutenske dijetete može biti uzrokom i smrti, a nosi i rizik od maligne bolesti u probavnom (ne samo u intestinalnom) sustavu, većinom u odrasloj dobi (4, 5, 18, 105).

Završne napomene

Intenzivno proučavanje GE promijenilo je mnoge stavove o toj bolesti, otvorilo brojna pitanja, a time nametnulo neminovnost dodatnih istraživanja i donošenja rješenja. Neke novije ili u novije vrijeme potvrđene spoznaje i pitanja koja zahtijevaju odgovor možemo podijeliti s obzirom na *gluten, kliničku sliku i dijagnostički postupak*.

POSTAVKE ZA RAZMIŠLJANJE

Gluten

- U mehanizmu nepodnošenja glutena koja je uloga infekcije i povećane crijevne propusnosti?
- Većina bolesnika tolerira malu količinu glutena; najveća neškodljiva količina glutena varira od osobe do osobe.
- Kolika je prihvatljiva količina glutena? (za sada vjerojatna doza iznosi 50 mg/dan)
- Kolika je mogućnost razvijanja metoda detoksikacije glutena?
- Kolika je mogućnost razvijanja metoda utvrđivanja i točnog određivanja kontaminacije hrane glutenom?
- Opisana je nepodnošljivost zobi, ali je većina bolesnika dobro tolerira.
- Kolika je učestalost nepodnošljivosti zobi u bolesnika?
- Pšenični škrob sadrži malu količinu glutena, ali je u mnogim zemljama uključen u bezglutensku hranu.
- Da li je potpuna bezglutenska dijeta uopće moguća?
- Uloga bezglutenske dijete u bolesnika s latentnom i potencijalnom GE? Ako je dijeta nužna, kakva je njezina provedivost?
- Nepodnošljivost glutena bez enteropatije - prolazno stanje?

Klinička slika

- GE je najčešća doživotna bolest u zapadnoj Europi i SAD-u (zahvaća oko 1% dječje populacije); mogući su svi oblici bolesti: tipična (češća u male djece), atipična, tiha, potencijalna i latentna.
- U odraslih bolest se javlja češće nego što se pretpostavljalo, a najčešće su pojavnosti svi oblici "neklasičnih" oblika bolesti.

- "Neklasični" oblici bolesti sve su češći bez obzira na dob bolesnika.
- Koji čimbenici uvjetuju nastanak bolesti i tip kliničke slike? Dob kada se uvodi gluten u prehranu? Količina glutena?
- Koji su simptomi dijelom bolesti, a koji spadaju u pridružena stanja i komplikacije?
- Uloga prirodne prehrane - odgađanje nastanka bolesti ili prevencija bolesti?
- Uloga GE i glutena u nastanku nekih autoimunih bolesti.
- Mehanizmi maligne transformacije intraepitelnih limfocita u refrakternoj GE.
- Značenje dugotrajne klinički tihe bolesti u nastanku autoimunih i malignih bolesti.

Dijagnostički postupci

- Potreba razvijanja osjetljivih i pouzdanih testova za otkrivanje blagih i umjerenih oštećenja crijevne sluznice.
- Korisnost rektalne provokacije glutenom.
- Potreba provođenja skrininga - u kojoj populaciji i kojim metodama?

Svako daljnje istraživanje, razmišljanje i usklađivanje stavova bit će doprinos u nastojanjima rješavanja opsežne problematike GE koja sve više od individualne bolesti postaje i javno-zdravstveni problem. Zbog visoke prevalencije, sve češćeg nespecifičnog načina obolijevanja u svim dobnim skupinama i pojave dugotrajnih i ozbiljnih komplikacija, celijakiji će u nadolazećem vremenu biti posvećeno mnogo rada, razmjenjivanja dobivenih rezultata i prostora u pisanim materijalima.

Zaključno možemo reći da je važno na bolest misliti i u svih suspektnih osoba provesti skrining, a u indiciranim slučajevima i dijagnostički postupak, čime će se kratkoročno i dugoročno poboljšati zdravlje pojedinaca, ali i smanjiti

broj neotkrivenih bolesnika u uvjetima neprovođenja skrininga u širokoj populaciji.

LITERATURA

1. Farrel JR, Kelly CP. Celiac disease. *New Engl J Med* 2002; 346: 180-88.
2. Anderson CM, Gracey M, Burke V. Coeliac disease: Some still controversial aspects. *Arch Dis Child* 1972; 47: 292-8.
3. Raić F, Votava A, Vranešić Đ i sur. Glutenska enteropatija (celijakija). *Jugosl Pedijatr* 1989; (Supl 1): 127-34.
4. Votava-Raić A. Glutenska enteropatija (celijakija). U: Vrhovac i sur., ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed, 1997; 946-50 i 3. izd. 2003; 857-62.
5. Raić F, Votava-Raić A. Glutenska enteropatija (celijakija) U: Raić F, Votava-Raić A. Ur. *Pedijatrijska gastroenterologija*, Zagreb, Naprijed, 2002; 162-9.
6. Gee S. On the coeliac affection. *St Bart Hosp rep* 1888; 24: 17-20.
7. Herter CA. *On Infantilism from Chronic Intestinal Infection*. New York: MacMillan, 1908.
8. Heubner O. Probatna insuficijencija. U: Mayerhofer E, Dragišić B. *Pedijatrija*, II. dio, Nakladni Zavod Hrvatske, Zagreb, 1948; 694-5.
9. Parsons LG. Coeliac disease. *Am J Dis Child* 1932; 43: 1293-346.
10. Howland DJ. Prolonged intolerance of carbohydrates. *Trans Am Pediatr Soc* 1921; 33: 11-9.
11. Weijers HA, Van de Kamer JH, Dicke WK. Celiac disease. *Adv Pediatr* 1957; 9: 277-318.
12. Dicke WK. Coeliakie: een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie, MD Thesis, University of Utrecht: 1950.
13. Dicke WK, Weijers HA, van de Kamer JH. Coeliac disease: II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42: 34-42.
14. Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine: the intestinal biopsy capsule. *Amer J Dig Dis* 1957; 2: 236-39.
15. Raić F, Votava A. Peroralna aspiraciona biopsija tankog crijeva u dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi. *Jug. Pedijatr* 1972; 15: 231-3.
16. Raić F, Votava A, Krstulović B. Naša iskustva s peroralnom aspiracijskom biopsijom sluznice tankoga crijeva. *Lij. Vjes* 1977; 92: 955-60.
17. Raić F, Votava A. Osvrt na nekadašnju i sadašnju dijagnostiku malapsorpcionog sindroma. *Jug.pedijatr* 1977; 30: 87-91.

18. Marsh MN ur. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; 136-91.
19. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102 (1): 330-54.
20. Jurčić Z, Brkljačić-Šurkalović L, Kerhin-Brkljačić V i sur. Fenotip HLA-DR u hrvatske djece s glutenskom enteropatijom. *Liječ Vjesn* 1998; 120: 273-7.
21. Tješić-Drinković D, Votava-Raić A. Povezanost HLA-sustava i celijakije. *Paediatr Croat (Suppl 3)*; 2000; 44: 123-7.
22. Žunec R, Grubić Z, Jurčić Z. Molecular characterisation of HLA class II genes in three autoimmune disease in Croatian patients. *Coll Antropol* 1996; 20 (Suppl): 43-6.
23. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3): 695-9.
24. Lock RJ, Gilmour JE, Unsworth DJ. Anti-tissue transglutaminase, anti-endomysium and anti-RI-reticulon autoantibodies-the antibody trinity of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1999; 116 (2): 258-62.
25. Anderson CM, Frazer AC, French JM, Gerrard JW, Sammons HG, Smellie JM. Coeliac disease. *Gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. Lancet* 1952; 836-42.
26. Phillips AD. Small intestinal mucosa in childhood in health and disease. *J. Scand Gastroenterol (suppl)*, 1981; 70: 65-85.
27. Votava-Raić A, Andreis I, Tješić-Drinković D, Vranešić Đ, Andreis A. Enteropatije. *Paediatr Croat* 2000; 44 (Supl 1): 2-33.
28. Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 741-7.
29. Lundin KEA, Nilsen EM, Scott HG. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1649-52.
30. Storsrud S, Olsson M, Arvidsson R, Lenner R. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 163-9.
31. Thompson T. Gluten contamination of commercial oat products in the United States. *N Engl J Med* 2004; 351: 2021-2.
32. Raić F, Votava A. Imunologija u gastroenterologiji. *Jug pedijat* 1975; 18: 203-8.
33. Peršić M. Gastrointestinalni sekretorni imuni sustav u kroničnim poremećajima probavnog trakta djeteta. *Doktorska radnja. Sveučilište u Rijeci*, 1993.
34. Votava-Raić A, Andreis I, Tješić-Drinković D, Andreis A. Crijevni imunološki sustav u djece i njegovi poremećaji. *Liječ Vjesn* 1998; 120: 72-9.
35. Votava-Raić A, Andreis I, Tješić-Drinković D, Andreis A. Imunološki aspekti glutenske enteropatije. *Paediatr Croat* 1998; 42 (Supl 1): 67-70.
36. Peršić M. Imunologija u gastroenterologiji. U: *Pedijatrijska gastroenterologija*, ur. Raić F, Votava-Raić A, Ljevak, Zagreb, 2002; 14-22.
37. Grgurić J, Percl M, Dominis M, Mutić D. Struktura lokalnih imunoglobulin producirajućih stanica u djece s malapsorpcionim sindromom. *Arhiv ZMD* 1987; 31: 5-11.
38. Peters MS, McEnvoy MT. IgA antiendomysial antibodies in dermatitis herpetiformis. *J m Acad Dermatol* 1989; 21: 125-8.
39. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Med* 1994; 95: 78-82.
40. Žižić V, Kolaček S, Brumen V. Važnost određivanja antiglijadinskih i endomizijalnih protutijela u postupku dijagnostike celijakije. *Paediatr Croat* 2000; 44: 9-15.
41. Bonamico M, Ferri M, Nenna R. Tissue transglutaminase autoantibody detection in human saliva: a powerful method for celiac disease screening. *J Pediatr* 2004; 144 (5): 632-6.
42. Baldas V, Tommasini A, Santon D. Testing for anti-human transglutaminase antibodies in saliva is not useful for diagnosis of celiac disease. *Clin Chem* 2004; 50 (1): 216-9.
43. Jurčić Z, Jurčić SR, Žaja Franulović O, Zubčić A, Tešija A. Izolirani nedostatak imunoglobulina A u serumu djece s glutenskom enteropatijom. *Paediatr Croat* 2003; 4: 135-9.
44. Popat S, Bevan S, Braegger CP. Genome screening of coeliac disease. *J Med Genet* 2002; 39: 328-31.
45. Votava A, Raić F, Vranešić Đ, Tuđa M. Ultrastrukturne promjene enterocita jejunuma kod malapsorpcije. *Libri oncol*.
46. Vranešić Đ. Histološke ultrastrukturne promjene sluznice jejunuma kod glutenske enteropatije. *Paediatr Croat* 1995; 39: 103-213.
47. Batinić D, Votava A, Raić F, Boranić M. Imunofluorescentno obilježavanje stanica koje sadrže imunoglobulin u biopičkom materijalu sluznice jejunuma. *Jug ped* 1987; 30: 81-4. i 1987; 16 (3): 195-202.
48. Marsh MN. The mucosal pathology of gluten sensitivity. In: *March MN, ur. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; 136-91.*
49. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease - active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150-1.
50. Votava A, Raić F, Lutkić A, Mihailović V. Aktivnost intestinalnih disaharidaza u djece s malapsorpcijskim sindromom. *Jug. Pedijat* 1978; 21: 159-64.
51. Votava-Raić A., Lutkić A. Sekundarni deficit enzima sluznice tankog crijeva. U: *Raić F, Votava-Raić A (ur) Pedijatrijska gastroenterologija, Zagreb, Ljevak, 2002; 174-6.*
52. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-65.
53. Visakorpi JK, Maki M. Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 83: 10-3.
54. Collin P, Hallstrom O, Maki M. Atypical coeliac disease found with serological screening. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 245-50.
55. Kolaček S. Coeliac disease: atypical presentation, complications and associated disorders. *Slov Pediatr* 2000; 7 (Supl 1): 68.
56. Catasi C, Fasano A. New developments in childhood coeliac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 238-43.
57. Tješić-Drinković D, Dujšin M, Votava-Raić A. Adolescencija i glutenska enteropatija. U: *Votava-Raić A, Marinović B, Dumić M ur. Adolescencija - aktualni problem, izdanje Medicinskog fakulteta u Zagrebu, prosinac 2003; 105-10.*
58. Grefte JM, Bouman JG, Grond J. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1988; 41: 886-91.
59. Duhring L. Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1884; 3: 225-7.
60. Brocq L. De la dermatite herpetiforme de Duhring. *Ann Dermatol Syphiligr* 1888; Second Ser: 9.
61. Votava-Raić A, Tješić-Drinković D. Gluten-sensitive enteropathy in Dermatitis herpetiformis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2000; 8 (4): 239-44.
62. Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet JC. Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood* 1998; 92: 3879-86.
63. Collin P, Reunala T, Pukkala E. Coeliac Disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215-8.
64. Cronin CC, Shanahan F. Insuline-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1096-7.
65. Sategna-Guidetti C, Bruno M. Auto-immune thyroid disease and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 927-31.
66. Anjos S, Polychronakos C. Mechanisms of genetic susceptibility to type I diabetes: beyond HLA. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 187-95.

67. Pavone L, Fiumara A, Bottaro G. Autism and coeliac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 72-5.
68. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60 (10): 1581-5.
69. Bianchi ML, Bardella MT. Bone and celiac disease. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 465-71.
70. Iughetti L, Bulgarelli S, Forese S. Endocrine aspects of coeliac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 805-18.
71. Rostami K, Mulder CJ, Stapel S. Autoantibodies and histogenesis of celiac disease. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12 (2): 101-6.
72. Lunt H, Florkowski CM, Bramwell Cook H. Bone mineral density. Type I diabetes, and coeliac disease. *Diabetes Care* 2001; 24: 791-2.
73. Cataldo D, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-3.
74. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16: 217-26.
75. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115 (3): 191-5.
76. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *Q J Med* 2003; 96: 345-53.
77. Verkarre V, Romana SP, Cerf-Bensussan N. Gluten-free diet, chromosomal abnormalities, and cancer risk in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 140-2.
78. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716-9.
79. Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B. Distinction between coeliac and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000; 37 (1): 70-7.
80. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut* 2003; 52: 205-11.
81. Gillet HR, Arnott IDR, McIntyre M. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-5.
82. Wahab P, Crusius J, Meijer J. Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease-an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 767-74.
83. Ashton Key M, Diss TC, Pan L. Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1997; 151: 493-8.
84. Green P, Fleischauer A, MacGowan DJL, Hourihane DOB, Tanner WA. Duodeno-jejunal adenocarcinoma as a first presentation of coeliac disease. *J Clin Pathol* 1996; 49: 602-4.
85. Labate A, Gambardella A, Messina D. Silent coeliac disease in patients with childhood coeliac disease localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42: 1153-5.
86. Troncone R, Greco L, Mayer M. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996; 412 (Suppl): 10-4.
87. Fasano A, Catasi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
88. Freeman HJ. Strongly positive tissue transglutaminase antibody assays without celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2004; 18 (1): 25-8.
89. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F. Reevaluation of duodenal endoscopic marker in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 (86): 714-6.
90. Weijers HA, Lindquist B, Anderson ChM, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Hadorn B, Gruttner R. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-3.
91. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-3.
92. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
93. Working Group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam. When is a coeliac a coeliac? *Eur J Gastroenterol* 2001; 13: 1123-8.
94. Ensari A, Marsh MN, Morgan S. Diagnosing coeliac disease by rectal challenge: a prospective study based on immunopathology, computerized image analysis and logistic regression analysis. *Clin Sci (Land)* 2001; 101 (2): 199-207.
95. DeRitis G, Auricchio S, Jones HW. In vitro (organ culture) studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in coeliac disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 41-9.
96. Hill I, Fasano A, Schwartz R. The prevalence of coeliac disease in at risk groups of children in United States. *Pediatr Res* 2000; 136: 86-90.
97. Schober E, Bittman B, Granditsch G. Screening by anti-endomysium antibody for coeliac disease in diabetic children and adolescent in Austria. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 391-6.
98. Fasano A, Berti I, Geraduzzi T. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (3): 286-92.
99. Logan RFA. Screening for coeliac disease - has the time come for mass screening? *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 15-9.
100. Mulder CJJ. Do we have to screen the general population for coeliac disease instead of only patients with so-called associated diseases? *Digest Liver Dis* 2000; 32: 780-1.
101. Sanders DS. Coeliac disease: is case finding the correct ethical and logistical approach? *Gut* 2003; 52: 1070-74.
102. Kumar PJ. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 170.
103. Fabiani E, Taccari LM. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr* 2000; 136 (6): 841-3.
104. Hogberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (7): 751-4.
105. Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-71.

Summary

COELIAC DISEASE - DISEASE OF CHILDREN AND ADULTS

A. Votava-Raić, F. Raić, Duška Tješić-Drinković, Đ. Vranešić, M. Dujšin, J. Vuković, I. Senečić-Čala, L. Omerza

The main goal of this review is to present coeliac disease in children and adults as we know it today together with recent breakthroughs in all of its areas: epidemiology, etiopathogenesis, pathophysiology, clinical presentation, differential diagnosis, coeliac screening, treatment and prognosis. The following is emphasized: although still insufficient the disease is diagnosed more and more frequently; in spite of some controversy it is still considered an immunological disease; there are some changes in clinical presentation: non classical forms are more frequent in children as well as adults resulting in various complications (especially serious ones) are better defined. There are some new possibilities concerning diagnostics procedures but they should remain short, simple and possibly non-invasive. The principle treatment is still lifetime gluten free diet. New research opens up many new areas yet to be answered, the most important refers to screening procedures within certain groups but also in the general population and reliable tests and procedures which are acceptable for subjects undergoing testing and favourable with health insurance.

Descriptors: COELIAC DISEASE, CHILDREN, ADULTS, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS, THERAPY