

## Celijakija u odrasloj dobi

### *Celiac Disease in Adults*

Silvija Čuković-Čavka, Marija Crnčević Urek, Marko Brinar, Nikša Turk

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Celijakija je česta kronična autoimunosna bolest koja se javlja u 1% zapadne populacije, a karakterizira je doživotna nepodnošljivost glutena u genski predisponiranih osoba. Bolest ima vrlo šarenu kliničku sliku, može se očitovati u bilo kojoj životnoj dobi, a mogu nastupiti teške komplikacije ako se ne liječi. Zlatni standard u postavljanju dijagnoze celijakije u odrasloj populaciji je patohistološka verifikacija atrofije tankog crijeva iako su serološki testovi (protutijelo na tkivnu transglutaminazu, antiendomizijsko protutijelo) prvi korak u identifikaciji potencijalnih bolesnika. Dijagnostičku obradu (serološki testovi i biopsija sluznice) potrebno je zaključiti prije isključivanja glutena iz dijeta. Bolest se liječi isključivo doživotnom bezglutenskom prehranom. Edukacija bolesnika ključna je za uspješno liječenje. Neliječeni bolesnici imaju veće zdravstvene rizike od bolesnika koji se pravilno pridržavaju bezglutenske prehrane. Osim celijakije gluten u ljudi može izazvati još dva poremećaja: alergiju i osjetljivost na gluten. U podlozi ovih poremećaja različiti su patomehanizmi i vrlo je važno razlikovati ih i pravilno dijagnosticirati.

**Ključne riječi:** celijakija, gluten, protutijelo na tkivnu transglutaminazu, antiendomizijsko protutijelo, bezglutenska prehrana, edukacija bolesnika

**Summary** Celiac disease is a frequent chronic autoimmune disease affecting approximately 1% of the population in the Western hemisphere. It is characterized by an abnormal response to gluten in genetically predisposed individuals. The disease has various clinical manifestations and serious complications can occur if left untreated. It can develop at any point in time during life. Intestinal biopsy with confirmation of mucosal atrophy is the gold standard in diagnosing adult celiac disease, but serologic tests (anti-endomysial antibody, anti-tissue transglutaminase antibody) provide an effective first step in identifying biopsy candidates. Serologic testing and biopsy should be done before initiating a gluten-free diet. A lifelong adherence to a gluten-free diet is the only available treatment. Patient education is crucial to successful treatment. Patients with untreated celiac disease have greater health risks than those who adhere to this treatment. Besides celiac disease, there are two forms of gluten-related diseases: wheat allergy and gluten sensitivity. Due to pathogenic differences, it is very important to properly diagnose various forms of gluten-related disorders.

**Key words:** celiac disease, gluten, anti-tissue transglutaminase antibody, anti-endomysial antibody, gluten-free diet, patient education

**Gluten** je heterogena mješavina glijadina i glutenina u pšenici ili sličnih bjelančevina u raži i ječmu. Gluten ima viskozna i elastična svojstva koja mu omogućavaju postizanje jedinstvene teksture i okusa tijesta koje se priprema od pšeničnog brašna. Navedena svojstva glutena razlog su za njegovu široku uporabu u prehrambenoj industriji (1). Gluten nije samo univerzalan sastojak kruha, kolača i tjestenina nego često i skriveni sastojak industrijski pripremljenih juha, umaka, slatkiša i suhomesnatih proizvoda. Iz navedenih razloga unos glutena u prehrani, osobito zapadnih populacija, visok je i iznosi 15–50 grama/dan (2). Najvažnije aminokiseline koje gluten sadržava jesu glutamin (30%) i prolin (10%). Zbog visokog sadržaja glutamina gluten je bogat dušikom koji je nuždan za klijanje sjemena, a prolin čini gluten otpornim na degradaciju gastrointestinalnim enzimima i tako omogućuje da veliki imunogenični glu-

tenski peptidi dopru do površine sluznice i potaknu razvoj upalne reakcije (3). Ljudi unose žitarice često, gotovo svakodnevno u organizam, ali za neke osobe gluten je toksičan i može izazvati tri različita poremećaja: kroničnu autoimunosnu bolest – **celijakiju, alergiju na pšenicu i osjetljivost na gluten**. U podlozi ovih poremećaja različiti su patomehanizmi te ih je vrlo važno razlikovati i pravilno dijagnosticirati (4).

### *Definicija celijakije*

Celijakija ili **glutenska enteropatija** kronična je autoimunosna bolest koju izaziva gluten u osoba s genskom predispozicijom, a karakterizira je doživotna nepodnošljivost glutena. Bolest se javlja u 1% populacije, u svakoj život-

noj dobi, liječi se bezglutenskom prehranom, a poremećeni imunosni odgovor ne može se izliječiti privremenim izostavljanjem glutena iz prehrane (3-5).

## Povijest celijakije

U razdoblju neolitika ljudi su se počeli baviti uzgojem žitarica i rabiti ih za prehranu. Tako su antigeni pšenice i ječma ušli u probavnu cijev čovjeka, do tada primarno lovca i skupljača divljih plodova, nenaviklog na žitarice u hrani. Crijevo čovjeka moralo se prilagoditi novom načinu prehrane i na novu, do tada nepoznatu, antigenu stimulaciju. Ipak, ovisno o genskoj predispoziciji, neki se nisu uspjeli prilagoditi novoj prehrani bez posljedica pa se kod njih razvila bolest nepodnošenja glutena – celijakija (grč. κοιλιακος – trbušni). Prvi poznati opis bolesti dao je grčki liječnik Aretej iz Kapadokije u 2. stoljeću poslije Krista, a klasični opis celijakije u djece i odraslih objavio je krajem 19. stoljeća engleski pedijatar *Samuel Gee* pod naslovom “*On the coeliac affection*”. Početkom 20. stoljeća pokušalo se pomoći ovim bolesnicima raznim dijetama. Godine 1950. nizozemski pedijatar *Wim Dicke* opisao je u svojoj disertaciji opažanje da isključenje žitarica iz prehrane djece dovodi do dramatičnog poboljšanja bolesti, a ponovno uzimanje brašna recidiv tegoba. To opažanje bilo je rezultat prirodnog eksperimenta tijekom rata kad je vladala nestašica žitarica, a u laboratorijskim uvjetima potvrdila ga je pedijatričarica *Charlotte Anderson* koja je otkrila da je upravo gluten sastojak koji izaziva simptome bolesti (6).

## Epidemiologija celijakije

Godinama se smatralo da je celijakija isključivo bolest Starog kontinenta. Ipak, kako su postali dostupni serološki testovi, tako je epidemiološkim studijama kojima je učinjen probir različitih grupa ljudi utvrđeno da je bolest raširena u cijelom svijetu, a javlja se prosječno u 1:100 (2, 3). Desetljećima se također smatralo da se celijakija javlja gotovo isključivo u ranoj dječjoj dobi. Posljednjih godina epidemiološkim i serološkim istraživanjima utvrđeno je da se bolest može pojaviti u svakoj životnoj dobi, dapače, prema recentnim epidemiološkim podacima vršak incidencije registriran je čak u petom ili šestom desetljeću života (7). Rođaci u prvom koljenu imaju viši rizik od pojave bolesti (1:10) od onih u drugom koljenu (1:40) (2, 3, 7). Monozigotni blizanci pokazuju visoku stopu konkordantnosti od 75% za pojavu celijakije (8).

## Patogeneza bolesti

Unošenje glutena u probavnu cijev oboljelih izaziva oštećenje – inicijalno upalu, a potom i atrofiju crijevne sluznice koja zbog toga ne može normalno apsorbirati hranjive tvari. Tri su ključna elementa potrebna za nastanak bolesti: gluten, genska predispozicija i imunosni odgovor (2-4). Nema sumnje da je celijakija genska bolest. Nasljeđuje se poligenski, interakcijom više lokusa i faktora okoli-

ša. Smatra se da su HLA-geni odgovorni za približno 40% genskog rizika od razvoja celijakije (9). Aleli HLA-DQ imaju važnu ulogu u genskoj predispoziciji za razvoj celijakije. Većina bolesnika (približno 90-95% oboljelih), nosioci su heterodimera HLA-DQ2 (HLA-DQ ( $\alpha 1^*0501$ - $\beta 1^*02$ )) kodiranog genima HLA-DQA1\*0501 i HLA-DQB1\*02, koji mogu biti raspoređeni u cis ili trans-položaju. Preostali bolesnici (5-10%) nositelji su ili heterodimera HLA-DQ8 (HLA-DQ ( $\alpha 1^*0301$ , $\beta 1^*0302$ )) ili dijela heterodimera HLA-DQ2 (10). Iako je za razvoj celijakije nužna prisutnost HLA-DQ2 ili HLA-DQ8-heterodimera, oni nisu dovoljni za nastanak bolesti. Tako osobe koje nemaju celijakiju mogu biti također nosioci ovih genskih promjena te je u različitim populacijama zabilježena različita prevalencija DQ2DQ8-heterodimera koja iznosi uglavnom 30-40%. Još se istražuju utjecaji i ne-HLA-gena u nastanku celijakije i u vezi s tim pitanjem nema definitivnih zaključaka. Poremećeni imunosni odgovor, odnosno gubitak tolerancije organizma na gluten rezultat je različitih imunosnih mehanizama: mehanizma prirodne imunosti posredovane intraepitelnim limfocitima, stečenoga specifičnog Th1-odgovora na gluten i stvaranja protutijela na autoantigen – tkivnu transglutaminazu (tTG). Tkivna transglutaminaza je enzim koji se nalazi u crijevu, a s njim reagiraju endomizijska protutijela. Glavna mu je funkcija kontrola tkivnih oštećenja. Tkivna transglutaminaza deamidira glijadin, mijenja njegovu strukturu i veže se s promijenjenim glijadinom u stabilni kompleks. Sasvim eksplicitno nije razjašnjena uloga tkivne transglutaminaze u patogenezi celijakije (2, 3, 5).

## Klinička slika celijakije

Celijakija ima vrlo šarenu kliničku sliku, a ako se ne liječi, može doći do razvoja teških komplikacija bolesti. Za razliku od pojave bolesti u dječjoj dobi kad su jasni i tipični simptomi kronične bolesti crijeva (obilne, proljevaste smrdljive stolice, gubitak težine, povraćanje, zastoj u rastu), u odraslih bolesnika simptomi mogu biti vrlo tihi te se u gotovo trećine bolesnika tegobe ne mogu na prvi pogled povezati s probavnim sustavom. S obzirom na to da tipični simptomi upućuju na poremećaj funkcije crijeva, u malih bolesnika moguće je relativno brzo i lako dijagnosticirati bolest. Velik dio bolesnika odrasle dobi nema tegoba probavnog sustava, nego se bolest manifestira isključivo ekstraintestinalnim simptomima (anemija, ataksija, herpetiformni dermatitis, neplodnost, osteoporoza). Ako simptomi ipak sugeriraju problem u probavnoj cijevi, mogu biti i vrlo nespecifični (napuhnutost u trbuhu, konstipacija). U odrasloj dobi često su tegobe vezane uz različite druge organske sustave (2, 3, 5, 7, 11-13). Kako razlikovanje simptoma celijakije od mogućih pridruženih bolesti može biti vrlo teško, bolesnici katkad godinama lutaju od liječnika do liječnika u potrazi za uzrokom svojih tegoba. To je sigurno i jedan od glavnih razloga zašto postoji tako velik nerazmjer u omjeru između dijagnosticiranih i nedijagnosticiranih bolesnika u odrasloj dobi. Među najčešćim simptomima u odrasloj dobi jesu umor i iscrpljenost koji se mogu javiti sasvim nezavisno od anemije. Promjene na koži tipa dermatitis herpetiformis ima 10% bolesnika s celijaki-

jom. Bolest može utjecati na fertilitet žena pa može uzrokovati recidivne spontane pobačaje, a neprepoznata može se klinički očitovati tek tijekom trudnoće i puerperija, odnosno pogoršati ako je odranije poznata. Osobitost je ove bolesti da se simptomi među bolesnicima mogu vrlo razlikovati. Bolesnik može imati sve od navedenih simptoma ili samo nekoliko ili jedan ili nijedan. Postoje čak bolesnici kojima je pretilost jedan od simptoma celijakije. Stoga, s obzirom na vrlo šarenu prezentaciju bolesti definirani su ovi podtipovi celijakije: klasična, atipična, tiha i latentna bolest. Klasična celijakija ima tipične simptome poremećaja probavnog sustava često s dominantnim simptomima malapsorpcijskog sindroma. Za atipičnu celijakiju karakterični su ekstraintestinalni simptomi (zakasnjeli pubertet, rahitis, osteopenija, osteoporozna, psihijatrijski poremećaji tipa shizofrenije, epilepsija, neuromuskularni poremećaji, dermatitis herpetiformis). Bolest može biti i potpuno asimptomatska. U tom slučaju, kad su kod bolesnika pozitivni serološki testovi uz očitu atrofiju sluznice, bolest nazivamo "tihom", a u slučaju pozitivnih seroloških testova, ali bez promjena na sluznici crijeva bolest se naziva "latentnom" (2-4, 6, 7). Visokorizična stanja za paralelnu pojavu celijakije jesu: anemija, osteopenija, dijabetes tipa I, autoimunosni hepatitis, primarna bilijarna ciroza, genski sindromi poput Turnerova i Downova sindroma, autoimunosne endokrinopatije poput bolesti štitnjače i Addisonove bolesti, neurološke bolesti poput ataksije, miastenije, epilepsije i IgA-nefropatija (14).

### Komplikacije bolesti

Atrofija sluznice tankog crijeva dovodi do poremećaja apsorpcije. Ako bolest nije dijagnosticirana duže vrijeme, postaju klinički jasni znakovi malapsorpcijskog sindroma. Zbog nemogućnosti adekvatne resorpcije hranjivih tvari razvija se u bolesnika gubitak težine ili kod djece zastoj u rastu. Anemija se razvija zbog nedostatka željeza, folne kiseline i vitamina B12. Malapsorpcija kalcija i D-vitamina dovodi do osteopenije i osteoporozne koja može biti uzrok fragilnosti kostiju. Manji dio bolesnika (oko 10%) ima poremećaj zgrušavanja krvi zbog nedostatka vitamina K. Među komplikacijama bolesti, osim malapsorpcijskog sindroma, posebnu pažnju privlače maligne komplikacije bolesti. Registrirana je povezanost celijakije i razvoja maligne bolesti. Incidencija malignih bolesti u ovih je bolesnika povećana, osobito limfoma i adenokarcinoma tankog crijeva, ali su evidentirani i slučajevi Hodgkinova i ne-Hodgkinova limfoma, hepatocelularnog karcinoma, karcinoma orofarinksa, jednjaka i debelog crijeva. Smatra se da se razvoj maligne bolesti može spriječiti provođenjem striktno bezglutenske dijeta. Ne odgovore svi bolesnici pozitivno na uvođenje bezglutenske dijeta. Bolest kod koje unatoč strogoj bezglutenskoj dijeti ne dolazi do oporavka atrofične sluznice definiramo kao intraktabilnu ili refraktornu celijakiju. Prevalencija ove komplikacije iznosi od 0,7 do 3,0% prema različitim serijama, a danas se smatra da je refraktorna bolest rezultat patološke klonske proliferacije intraepitelnih T-stanica, najvjerojatnije predstadij T-staničnog limfoma (EATL – engl. *enteropathy-associated T-cell lymphoma*) (15-18).

## Dijagnostika celijakije

**U dijagnostici celijakije pet je važnih elemenata** koji omogućavaju adekvatno provođenje dijagnostičkog postupka: **klinička sumnja na celijakiju, serološki testovi, patohistološka analiza sluznice tankog crijeva, genska analiza DQ2DQ8-heterodimera i pozitivan klinički odgovor na bezglutensku prehranu.** Iako recentno objavljene smjernice ESPGHAN omogućavaju u neke djece postavljanje dijagnoze celijakije bez biopsije, još i danas je zlatni standard u postavljanju definitivne dijagnoze celijakije u odrasloj dobi patohistološka verifikacija sluznice tankog crijeva (19-21). Ostali navedeni elementi vrlo su korisni u dijagnostičkom postupku, a važnost ranog postavljanja dijagnoze nije potrebno naglašavati jer se radi o doživotnoj kroničnoj bolesti s mogućim teškim posljedicama ako se kasno otkrije ili ne liječi (16, 17, 20, 21).

Osnovna pravila dijagnostike celijakije su:

1. Bolesnik mora uzimati prehranu koja sadržava gluten najmanje 6-8 tjedana prije započinjanja dijagnostičkog postupka.
2. Uvijek je potrebno završiti dijagnostički postupak i potvrditi ili isključiti celijakiju prije preporuke o započinjanju bezglutenske dijeta.
3. Uvijek je potrebno u početku dijagnostičkog postupka odrediti ukupni IgA u krvi radi izbjegavanja "lažno negativnog" nalaza testiranjem IgA tTG u bolesnika s deficijencijom IgA u serumu.
4. Pri jasnoj kliničkoj sumnji u slučaju negativnih nalaza inicijalne obrade potrebno je reevaluirati negativan serološki i/ili patohistološki nalaz.
5. Genski test (određivanje DQ2DQ8-heterodimera) služi kao isključni test, a ne potvrdni jer oko 40% populacije ima promjene DQ2DQ8-heterodimera. Pozitivan nalaz potvrđuje gensku podlogu za razvoj celijakije, a ne dijagnozu bolesti.
6. U provođenju endoskopske procedure potrebno je pridržavati se pravila endoskopske dijagnostike s obzirom na mjesto uzimanja uzoraka (dvanaesnik), broj uzoraka (4-6) i pravilo o orijentaciji (fiksiranje uzorka na filtrirni papir uz asistenciju medicinske sestre ili tehničara).

**Klinička sumnja** na celijakiju nedvojbeno je nezaobilazan prvi korak u dijagnostici ove bolesti. Dobro poznavanje prirode bolesti iznimno je važno da bismo uopće posumnjali na postojanje bolesti, a u tom postupku presudna je informiranost liječnika. Naime, kako se radi o bolesti poznatoj tisućljećima, ali s recentno revidiranom definicijom, potrebno je educirati ne samo studente medicine nego i liječnike svih struka o novim saznanjima o ovoj bolesti. U odrasloj dobi, gdje kod bolesnika dominantno nalazimo razne izvancrijevne komplikacije i manifestacije bolesti, tek dobro poznavanje kompletne šarolikosti kliničke slike povećava osjetljivost kliničara na razmatranje celijakije kao moguće diferencijalne dijagnoze odgovorne za tegobe bolesnika. Stoga, bez kliničke sumnje na celijakiju, uzimanja



adekvatne anamneze i statusa bolesnika nema pravodobnog postavljanja dijagnoze celijakije u odrasloj dobi (7).

Testovi kojima se određuju serumska protutijela rabe se u algoritmu za probir bolesnika kao samostalan inicijalni test, a u kombinaciji s biopsijom tankog crijeva u algoritmu kod kliničke sumnje na celijakiju. Osim u dijagnostici bolesti serološki su testovi važni i u praćenju bolesnika. Većina testova se temelji na mjerenju specifičnih protutijela IgA-razreda pa je mjerenje koncentracije ukupnog IgA u krvi na početku dijagnostičkog procesa važno radi isključivanja deficijencije imunoglobulina A-klase. Najranije su bila otkrivena protutijela na glijadin. Antiglijadinska protutijela IgG-razreda (AGA-IgG) imaju izrazito visoku osjetljivost, ali znatno nižu specifičnost, a antiglijadinska protutijela IgA-razreda (AGA-IgA) imaju nižu osjetljivost u odnosu na AGA-IgG, ali im je specifičnost znatno viša. Danas se i jedan i drugi test smatraju opsoletnim za odraslu populaciju i nisu dio aktualnih dijagnostičkih algoritama (2, 3, 7).

Endomizijska IgA-protutijela (EMA-IgA) u odraslih bolesnika imaju najveću osjetljivost i specifičnost. Međutim, osjetljivost EMA-IgA-protutijela znatno ovisi o dobi bolesnika. U djece mlađe od dvije godine endomizijska su protutijela manje osjetljiva nego glijadinska protutijela. Kombinacija testova značajno pridonosi diferentnosti serodijagnostike, a smanjuje učestalost lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza (22). Posljednjih desetak godina otkako je pronađen glavni ciljni autoantigen – tkivna transglutaminaza (tTG) određivanje protutijela na tTG nezamjenjiv je test u dijagnostici celijakije (19-21). Protutijela na tkivnu transglutaminazu specifični su pokazatelji za celijakiju, ali je EMA specifičnija od anti-tTG-a. U slučaju dokazanog IgA-deficita preporučuje se mjerenje IgG-tTG-protutijela. Novija istraživanja otkrila su specifična protutijela na glijadinske peptide deamidirane tkivnom transglutaminazom (DGP). Veza između deamidiranih peptida za HLA-molekulu je specifičnije i čvršće, što dovodi do snažnijeg imunogenog odgovora (1). Protutijela na deamidirane glijadinske peptide imaju visoku osjetljivost i specifičnost za celijakiju jednako kao i IgA-tTG-protutijela, a prisutna su u celijakičara vrlo rano, čak i u djece mlađe od dvije godine. U aktualnim dijagnostičkim algoritmima za celijakiju u odrasloj dobi primarno mjesto po važnosti zauzimaju protutijela na tkivnu transglutaminazu i endomizijska protutijela. U algoritmu za probir bolesnika ključno mjesto imaju protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTG) (5, 20, 21).

**Patohistološka verifikacija** sluznice dvanaesnika još je i danas zlatni standard za postavljanje dijagnoze celijakije. Biopsije treba uzimati u drugom i trećem odsječku dvanaesnika, po dvije do tri biopsije u svakom dijelu, pojedinačno, uz orijentaciju uzoraka na celuloza-acetatnoj podlozi, tako da se dobiju ukupno najmanje 4-6 uzoraka tkiva. Uzimanjem manjeg broja uzoraka sluznice smanjuje se senzitivnost. U slučaju nesigurnog ili negativnog nalaza treba ponoviti biopsije sluznice dvanaesnika (23). Klasični endoskopski pregled dvanaesnika s uzimanjem uzoraka u distalnom dijelu dostatan je za postavljanje dijagnoze celijakije, ali razvojem endoskopske tehnologije koja promovira iznimna mikroskopska povećanja, visoku rezoluciju i virtualnu kromoendoskopiju i tako omogućuje mnogo detaljniju

vizualizaciju, u budućnosti će sigurno doći do pomaka u dijagnostičkom pristupu ovim bolesnicima.

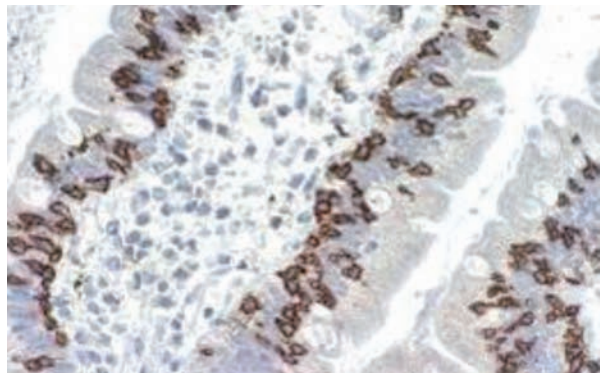
Glavne značajke patohistološke analize celijakije jesu atrofija crijevnih resica, hiperplazija kripata i povećan broj intraepitelnih limfocita. Prema *Marsh-Oberhuberovoj* klasifikaciji razlikuju se ovi stadiji patohistoloških promjena:

stadij 0 – normalna sluznica,

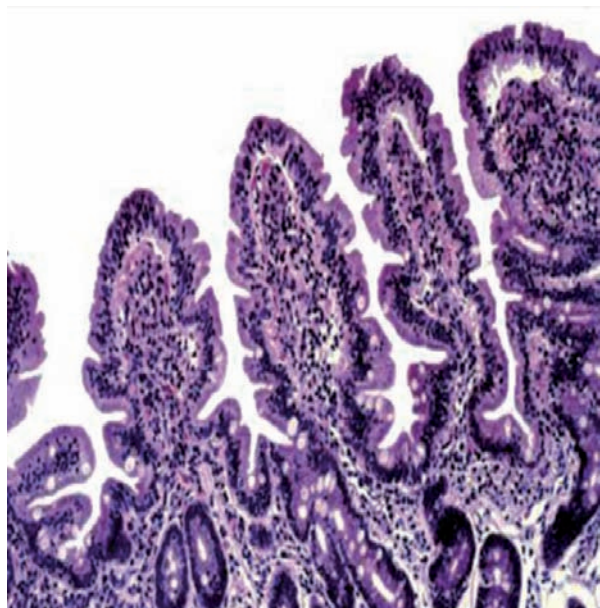
stadij I – povećan broj intraepitelnih limfocita (> 40/100 stanica) (slika 1),

stadij II – hiperplazija kripata s većim brojem intraepitelnih limfocita (povećanje debljine kripata i skraćivanje resica) (slika 2),

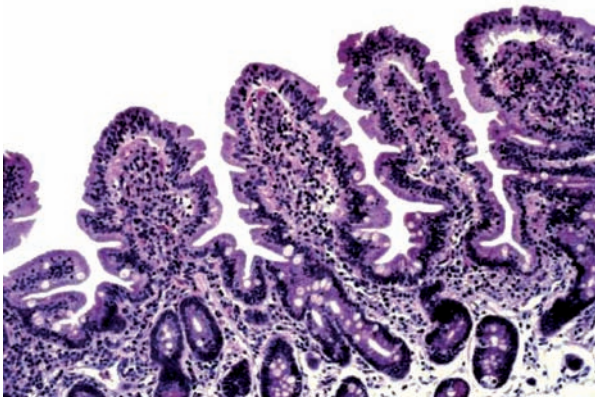
stadij III – atrofija resica: parcijalna (slika 3), suptotalna i totalna (slika 4) (24).



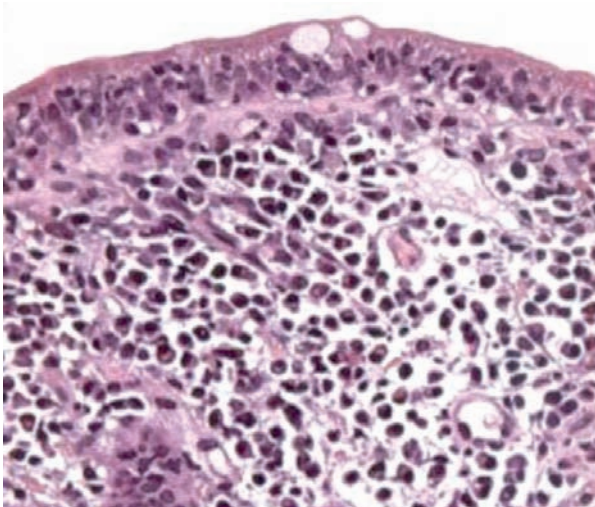
Slika 1. Stadij I – Marsh I – povećani broj intraepitelnih limfocita (> 40/100 epitelnih stanica) bojeno imunohistokemijski s anti-CD3-protutijelom; slike 1-4. dobivene ljubaznošću prof. dr. sc. J. Jakić-Razumović, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb.



Slika 2. Stadij II – Marsh II – hiperplazija kripata s većim brojem intraepitelnih limfocita (povećanje debljine kripata i skraćivanje resica), H-E, x400



Slika 3. Stadij III – Marsh IIIa - parcijalna atrofija crijevnih resica s povećanjem broja intraepitelnih limfocita, H-E, x200



Slika 4. Stadij III – Marsh IIIc - totalna atrofija crijevnih resica i povećani broj intraepitelnih limfocita, H-E, x200

**Analiza DQ2DQ8-heterodimera**, s obzirom na zastupljenost promjena u općoj populaciji (30-40%), isključni je test u dijagnostičkom postupku pa negativan nalaz praktički isključuje celijakiju. Stoga je gensko testiranje korisno u nejasnim, odnosno dvojbenim slučajevima ili u testiranju rođaka bolesnika s celijakijom radi donošenja odluke o potrebi praćenja ovih osoba (2, 3, 5, 19-21).

**Procjena kliničkog odgovora na bezglutensku dijetu** nezaobilazan je element u postavljanju definitivne dijagnoze bolesti. Zapažanjem kliničkog odgovora i kontrolom laboratorijskih nalaza koji potvrđuju poboljšanje stanja bolesnika i oporavak apsorptivne funkcije crijeva potvrđuje se pozitivan odgovor na uvedenu bezglutensku dijetu (20, 21).

U dijagnostičkom postupku za dokazivanje celijakije u odrasloj dobi razlikuju se **dva osnovna pristupa**: pristup bolesniku s kliničkom sumnjom na celijakiju i pristup osobi kod koje je potrebno učiniti probir. U proširenom smislu, u dijagnostičke algoritme u vezi s celijakijom u odrasloj dobi ulazi i algoritam za dokazivanje refraktorne celijakije.

**Kod kliničke sumnje na celijakiju** preporučuje se inicijalno odmah učiniti oba dijagnostička postupka: serološki test i ezofagogastroduodenoskopiju.

Serološki test uključuje analizu protutijela na tkivnu transglutaminazu i/ili endomizijska protutijela.

S obzirom na to da je rutinski tTG-test klase IgA, obavezno je na samom početku dijagnostičkog postupka odrediti ukupni IgA u krvi jer će u slučaju snižene vrijednosti imunoglobulina A u krvi protutijela biti lažno negativna.

Tijekom ezofagogastroduodenoskopije uzimaju se prema protokolu biopsije silaznog dijela dvanaesnika (4-6x).

Treba napomenuti da se u odraslih bolesnika dijagnostički postupak znatno razlikuje od onog u dječjoj dobi. Naime, u odraslih bolesnika dijagnostički postupak obuhvaća razne pretrage kojima se mora isključiti i druga najčešća patologija probavne cijevi (tumori, upalna bolest crijeva, hormonski poremećaji).

Mogući ishod osnovnih pretraga pri kliničkoj sumnji na celijakiju jest ovaj:

- 1) pozitivan nalaz tTG/EMA u krvi + atrofija sluznice = dokazana celijakija;
- 2) pozitivan nalaz tTG/EMA u krvi + negativna patohistološka analiza zahtijeva primarno ponavljanje biopsija dvanaesnika striktno poštujući sva pravila endoskopske i patohistološke procedure, a potom u slučaju ponovnoga negativnog nalaza i kliničke sumnje daljnje praćenje i ev. proširenje obrade;
- 3) negativan nalaz tTG/EMA u krvi + atrofija sluznice zahtijeva u slučaju sniženog IgA određivanje protutijela IgG-klase te u slučaju ponovnoga negativnog nalaza protutijela razmatranje ostalih uzroka atrofije uz određivanje DQ2DQ8-heterodimera;
- 4) ako je adekvatno proveden postupak, negativan nalaz tTG/EMA u krvi + negativan nalaz patohistološke analize dvanaesnika isključuju celijakiju; pri jasnim kliničkim simptomima mogu se odrediti DQ2DQ8-heterodimeri i u slučaju pozitivnog HLA-nalaza ev. dalje pratiti bolesnika.

#### Postupak probira bolesnika na celijakiju

Postupkom probira na celijakiju potrebno je odrediti protutijela na tkivnu transglutaminazu i ukupni IgA u krvi. U slučaju pozitivnog nalaza tTG-a potrebno je učiniti biopsije dvanaesnika i patohistološku analizu. U slučaju negativnog nalaza tTG-a, a uredne vrijednosti IgA u krvi, potrebno je učiniti genski test i na taj način koncipirati ev. daljnje praćenje bolesnika ovisno o razlogu probira (rođak u prvom koljenu, status pridružene bolesti). U slučaju negativnog nalaza tTG-a i snižene vrijednosti IgA u krvi potrebno je učiniti test IgG-klase i ovisno o nalazu nastaviti dijagnostički postupak kako je opisano.

#### Praćenje bolesnika s celijakijom

Nakon završetka dijagnostičkog postupka bolesnicima se u slučaju potvrde dijagnoze celijakije preporučuje liječenje



bezglutenskom prehranom i daljnje redovito kliničko i laboratorijsko praćenje. Nakon postavljanja dijagnoze celijakije iznimno je važno bolesnike uputiti da se jave i učlane u udrugu bolesnika s celijakijom. U našoj zemlji Hrvatsko društvo za celijakiju djeluje u okviru Celiko centra u Zagrebu, Tomašićeva 10. Rad udruge usmjeren je na potporu bolesnika i njihovih obitelji u pogledu promjene načina života, provođenja pravila bezglutenske prehrane i znanja o bolesti. U okviru edukacije o bezglutenskoj prehrani i evaluacije nutritivnog statusa važna je uloga nutricionista. U okviru naše Poliklinike KBC-a Zagreb djeluje Ambulanta za kliničku prehranu Centra za kliničku prehranu.

U bolesnika otkrivenih probirom (asimptomatski) korisno je učiniti kontrolnu biopsiju tankog crijeva, a u klinički manifestnih dovoljno ih je pratiti određivanjem protutijela u krvi. U tom smislu pozitivan nalaz protutijela na tTG ili EMA pri postavljanju dijagnoze i normalizacija vrijednosti nakon uvođenja bezglutenske dijeta potvrđuju dijagnozu celijakije. Za razliku od djece u odrasloj dobi za nestanak protutijela na gluten u krvi i oporavak sluznice potrebno je znatno duže vrijeme, katkad i do godinu dana. U svjetlu mogućih štetnih posljedica dugotrajne ekspozicije glutenu, u posljednje se vrijeme ponovno dovodi u pitanje potreba za dokazom histološkog oporavka atrofije sluznice u odraslih. Naime, perzistiranje atrofije sluznice na kontrolnom pregledu nalaže potrebu pojačanog opreza u pogledu razvoja refraktorne bolesti ili maligne komplikacije.

U slučaju perzistiranja kliničkih simptoma unatoč bezglutenskoj prehrani nakon godinu dana dijeta potrebno je razmotriti refraktornu bolest i reevaluirati ulaznu dijagnozu (20, 21, 25). Nakon revizije inicijalnoga patohistološkog i serološkog nalaza i HLA-tipizacije mogu se registrirati dva različita ishoda:

1. Ako su bolesniku potvrđena pozitivna antitijela (tTG/EMA) u krvi prije uvođenja dijeta i patohistološki dokazana atrofija sluznice, potrebno je primarno evaluirati unos glutena u organizam i ponoviti serološko testiranje.
  - a) U slučaju pozitivnoga serološkog nalaza najvjerojatnije se radi o promicanju glutena u prehrani te je stoga potrebno detaljno ponoviti edukaciju o pravilima bezglutenske prehrane (nutricionist, udruga bolesnika).
  - b) U slučaju negativnoga kontrolnog nalaza serološkog testa suradljivost je dobra, ali je potrebno učiniti proširenu patološku analizu bioptičkih uzoraka u smislu dijagnostike refraktorne celijakije.
2. Ako je serološki nalaz (EMA, tTG) u bolesnika bio na početku obrade negativan i nije evidentirana atrofija sluznice na patohistološkoj analizi, po svemu nije se radilo o celijakiji pa treba dalje istraživati uzrok bolesnikovih tegoba.

## Diferencijalna dijagnoza celijakije

Ovisno o simptomima kojima se bolest prezentira, u odrasloj dobi vrlo je široka diferencijalna dijagnoza celijakije, a

osobito je važno sa sigurnošću dijagnostičkim postupcima isključiti upalnu ili malignu bolest u probavnoj cijevi. Osim toga, patološki odgovor na gluten nije uvijek celijakija, nego dolaze u obzir i druga dva entiteta – alergija na brašno te osjetljivost na gluten.

**Alergija na brašno** (engl. *wheat allergy*, WA) pripada u skupinu alergija na hranu koje su rezultat poremećenog imunskog odgovora na antigen unesen oralnim putem. Alergija na hranu može se očitovati različitim simptomima na različitim organskim sustavima i može se klasificirati u posredovanu IgE-om (gastrointestinalna preosjetljivost i oralni alergeni sindrom); "miješanu" (čine je neke IgE i neke stanične komponente, a uključuje eozinofilni ezofagitis i eozinofilni gastroenteritis) te T-stanični alergijski gastrointestinalni poremećaj (enteropatije, enterokolitisi i proktitis uzrokovani bjelančevinama iz hrane). Alergija na brašno može se očitovati širokom lepezom simptoma: kao urtikarija/angioedem, anafilaksija, atopijski dermatitis, respiratorni simptomi (engl. *wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*, WDEIA i okupacijska astma) ili probavni poremećaji. U dijagnostici alergija na hranu rabe se kožni *prick*-testovi, *patch*-testovi, testovi određivanja koncentracije specifičnog imunoglobulina E te opterećenje hranom. Liječenje obuhvaća izostavljanje alergena iz prehrane te primjenu kortikosteroida ako nema adekvatnog odgovora na eliminaciju alergena (2, 26-28).

**Osjetljivost na gluten** (engl. *gluten sensitivity*, GS) poremećaj je koji karakteriziraju simptomi nepodnošenja glutena, ali su u bolesnika negativni testovi na alergiju, sluznica tankog crijeva nije atrofična, a u krvi ne dolazi do razvoja specifičnih protutijela protiv glutena (EMA, tTG). Pojava osjetljivosti na gluten predominantno je posljedica prirodne imunosti inducirane glutenom, a bez znakova aktivacije stečene imunosti. Dijagnoza je etablirana na sastanku eksperata u Londonu u veljači 2011. godine gdje je formulirana nova nomenklatura i klasifikacija poremećaja izazvanih glutenom, a za sada se postavlja isključivanjem celijakije i alergije na gluten (2).

## Liječenje celijakije

Celijakija se liječi isključivo striktnom bezglutenskom prehranom. Prognoza bolesti je izvrsna uz pravilno, doživotno provođenje bezglutenske dijeta u kojoj su iz prehrane isključene žitarice koje sadržavaju gluten – pšenica i njezine razne varijacije (durum, semolina, pir, kamut, bulgur), raž, ječam, tritikale, a po svemu i zob s obzirom na to da je često onečišćena u procesu skladištenja i obrade (5, 7, 29).

Razne namirnice prirodno ne sadržavaju gluten (riža, krumpir, kukuruz, meso, riba, voće, povrće), a postoje i dijetetski proizvodi bez glutena namijenjeni bolesnicima s celijakijom označeni napomenom „bez glutena“ i/ili simbolom prekriznog klasa pšenice (brašno, tjestenine, kruh, kolači, slatkiši).

U bezglutenskoj prehrani mogu se rabiti ove žitarice: amaranta, heljda, slanutak, Jobove suze, leća, proso, grašak, kvinoa, sirak, soja, tapioka i divlja riža. Ove žitarice i njihova brašna dostupna su u dućanima zdrave hrane.

Provođenje bezglutenske prehrane, osobito u početku prihvatanja pravila i navika, nije jednostavno. Stoga bolesnici nerijetko dolaze u kušnju da ponovno pokušaju uzimati namirnice koje sadržavaju gluten. Može se dogoditi da pritom nemaju simptoma i pogrešno zaključče da im nije više potrebna bezglutenska dijeta. Stoga ih je potrebno posebno upozoriti na tu činjenicu i više puta naglašavati da i najmanje količine glutena u celijakičara dovode do patološke stimulacije crijevne sluznice i rizika od nastanka brojnih komplikacija ove bolesti.

Pravilnim provođenjem bezglutenske prehrane simptomi bolesti nestaju, postupno se smanjuje razina protutijela u krvi i potom normalizira, a sluznica se tankog crijeva oporavlja. I klinički i sluznični oporavak kod djece je puno brži te već nakon nekoliko dana dolazi do poboljšanja općeg stanja i prestanka proljeva. U odrasloj dobi također nastupa oporavak, ali je postupniji i svakako sporiji nego kod djece.

## Zaključak

Celijakija je najčešća kronična bolest probavne cijevi u odrasloj dobi, ali zbog nespecifičnih simptoma i nepoznavanja prirode bolesti većina bolesnika u svijetu još se dijagnosticira sa zakašnjenjem ili pak ostaje nedijagnosticirana. Još i danas, kao ilustracija bolesti vrijedi model "sante leda" *Richarda Logana* iz 1990. godine. On je naime uspio vidljivi dio sante leda (1/10) s dijagnosticiranim slu-

čajevima bolesnika, a onaj veći dio sante leda (9/10) koji je ispod površine mora s nedijagnosticiranim bolesnicima. Koji su razlozi za takav omjer? Šarolikost izvancrijevnih manifestacija bolesti, asimptomatska bolest (latentna ili tiha), neprepoznavanje uzroka problema... Iz tih razloga, nažalost, smatra se da u Europi omjer dijagnosticiranih i nedijagnosticiranih slučajeva bolesti danas iznosi 1:5-13.

Nepoznavanje dijagnostičkog algoritma i nedosljedno provođenje dijagnostičkog postupka dodatni su razlozi za kašnjenje u postavljanju dijagnoze celijakije. Vjerujem da su bolja informiranost medicinara o recentnim saznanjima struke o celijakiji, "niži prag" za postavljanje kliničke sumnje na celijakiju i prihvaćanje pravila dijagnostičkog postupka ključni elementi potrebni za postizanje pozitivnog pomaka u otkrivanju ove važne bolesti koja ima po svemu kriterije javnozdravstvenog problema.

Osim toga, očito je da celijakija nije jedini poremećaj koji nastaje kao posljedica nepodnošenja glutena, nego se radi samo o dijelu spektra poremećaja čija incidencija raste. I u tom smislu medicinari trebaju učiniti dodatni napor. U većini slučajeva, na temelju kliničke slike moguće je razlikovati alergiju od druga dva poremećaja (celijakija i osjetljivost na gluten). Određivanje specifičnih biomarkera prvi je korak u daljnjem definiranju vrste poremećaja. Ako je serološkom i patohistološkom analizom sluznice dvanaesnika isključena celijakija, definitivni korak dijagnostičkog postupka je opterećenje glutenom u dvostruko slijepom pokusu kako bi se potvrdila ili isključila dijagnoza osjetljivosti na gluten.

## Literatura

1. KONING F. Celiac disease: quantity matters. *Semin Immunopathol* 2012;34(4):541-9.
2. CATASSI C, FABIANI E, IACONO G i sur. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-66.
3. TJON JM, Van BERGEN J, KONING F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010;62:641-51.
4. SAPONE A, BAI JC, CIACCI C i sur. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13.
5. GUJRAL N, FREEMAN HJ, THOMSON ABR. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18(42): 6036-59.
6. FARRELL RJ, KELLY CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-8.
7. TACK GJ, VERBEEK WH, SCHREURS MW, MULDER CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(4):204-13.
8. NISTICO L, FAGNANI C, COTO I i sur. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55:803-8.
9. Van BELZEN MJ, KOELEMAN BP, CRUSIUS JB i sur. Defining the contribution of the HLA region to cisDQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun* 2004;5:215-20.
10. KARELL K, LOUKA AS, MOODIE SJ i sur. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
11. ZIPSER RD, PATEL S, YAHYA KZ i sur. Presentations of Adult Celiac Disease in a Nationwide patient Support Group. *Dig Dis Sci* 2003;4:761-4.
12. TELEGA G, RIVERA BENNET T, WERLIN S. Emerging New Clinical Patterns in the Presentation of Celiac Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:164-8.
13. DEWAR DH, CICLITIRA PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl1):S19-24.
14. FREEMAN HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:1828-31.
15. GREEN PH, JABRI B. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:625-39.
16. WEST J, LOGAN RF, SMITH CJ i sur. Malignancy and mortality in people with celiac disease: Population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-9.
17. SOLAYAMANI-DODARAN M, WEST J, LOGAN RF. Long-Term Mortality in People with Coeliac Disease diagnosed in Childhood Compared with Adulthood. A population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):864-70.
18. DAUM S, CELLIER C, MULDER CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):413-24.
19. HUSBY S, KOLETZKO S, KARPONAY-SZABO IR i sur. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.
20. WGO-OMGE Practice Guidelines. Celiac Disease. *World Gastroenterology News* 2005;10(Issue 2):1-8.
21. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1977-80.
22. RASHTAK S, ETTORE MW, HOMBURGER HA, MURRAY JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of celiac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008;28(6):805-813.
23. PAIS WP, DUERKEN DR, PETTIGREW NM i sur. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;67:1082-7.
24. VILLANACCI V, MAGAZZU G, PELLEGRINO S i sur. Comparison of the Marsh-Oberhuber classification with a new Minerva Gastroenterol Dietol 2010;56(4):371-5.
25. PATEY-MARIAUD De SERRE N, CELLIER C, JABRI B i sur. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000;37(1):70-7.
26. INOMATA N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):238-43.
27. MIŠAK Z, HOJSAK I. Alergija i probavni trakt. *Paediatr Croat* 2006;50(Supl 1):81-6.
28. TURKALJ M, MRKIĆ I. Alergijske reakcije na hranu. *Liječ Vjesn* 2012;134:168-73.
29. RICHMAN E. The safety of oats in the dietary treatment of celiac disease. *Proc Nutr Soc* 2012;29:1-4.

### Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:

Doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
e-mail: silvija.cukovic@gmail.com

### Primljeno/Received:

29. 12. 2012.  
December 29, 2012

### Prihvaćeno/Accepted:

8. 1. 2013.  
January 8, 2013