

# Neurološke manifestacije i komplikacije autoimunih bolesti crijeva u djece

Radenka Kuzmanić Šamija<sup>1</sup>, Kristina Lovrić<sup>2</sup>

*Upalna bolest crijeva i celijakija autoimune su bolesti kojima su crijeva zajednički specifični ciljni organ, ali obje se smatraju sistemskim bolestima koje se mogu manifestirati i izvanintestinalnim simptomima.*

*Cilj istraživanja: Istražiti učestalost neuroloških poremećaja sa celijakijom i upalnom bolesti crijeva u dječjoj i adolescentnoj dobi.*

*Materijali i metode: Istraživanje je provedeno retrospektivno prikupljanjem podataka u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. U istraživanje je uključeno 122-je bolesnika s dijagnozom upalne bolesti crijeva ili celijakije. Ispitanicima su analizirani podaci: spol i dob prilikom dijagnoze autoimune bolesti crijeva, prisutnost i tip neuroloških simptoma te dob u kojoj je došlo do manifestacije.*

*Rezultati: Najviše bolesnika je bolovalo od Crohnove bolesti (35,2%), potom od ulceroznog kolitisa (30,3%) te celijakije (27,9%). Udio djece s neurološkim simptomima u skupini oboljelih od celijakije je 32,4%, ulceroznog kolitisa 16,2% i Crohnove bolesti 4,7%. Udio neuroloških simptoma u istraživanoj skupini je veći kod oboljelih od celijakije nego kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva i postoji statistički značajna povezanost neuroloških simptoma s vrstom bolesti ( $P=0,005$ ). Najčešći neurološki simptom u istraživanoj skupini je glavobolja, a ostale neurološke manifestacije su: epilepsija, cerebrovaskularna bolest, pervazivni razvojni poremećaj, zastoj u psihomotornom razvoju i tikovi.*

*Zaključak: Upalne bolesti crijeva i celijakija kronične su bolesti kojima je potrebno dugoročno praćenje liječnika gastroenterologa, ali iako neurološke manifestacije nisu učestale, određeni dio bolesnika ih ima ili će ih razviti, stoga je važno pravodobno prepoznavanje, a može biti potrebno i dugoročno praćenje neurologa i u odrasloj dobi.*

**Ključne riječi:** UPALNE BOLESTI CRIJEVA; CELIJAKIJA; NEUROLOŠKI POREMEĆAJI

## UVOD

Upalna bolest crijeva i celijakija autoimune su bolesti kojima su crijeva zajednički specifični ciljni organ, ali obje se smatraju sistemskim bolestima koje se mogu manifestirati i izvanintestinalnim simptomima i imati raznoliku kliničku sliku. U oboljelih od upalnih bolesti crijeva i celijakije mogu se pojaviti neurološki simptomi, njihova pojavnost nije dovoljno istražena, a znanstveni članci o neurološkim manifestacijama u pedijatrijskoj populaciji s upalnom bolešću crijeva su malobrojni i sastoje se uglavnom od sporadičnih prikaza slučajeva.

Dosad je u literaturi opisana prisutnost epilepsije, cerebrovaskularne bolesti, periferne neuropatije, kronične ili ponavljajuće glavobolje, poteškoća u učenju, ADHD-a (deficit po-

zornosti/hiperaktivni poremećaj), hipotonije, poteškoća u razvoju i tikova (1). Nekoliko neuroloških manifestacija značajno je povezano s celijakijom u dječjoj populaciji. Najčešća je glavobolja koja se prezentira u čak petine slučajeva. Rjeđe manifestacije su ataksija i neuropatija. Također je opisana i epilepsija, a najčešći tip napadaja je žarišni napadaj s poremećenom svijesću. U vezi s celijakijom posebno se opisuje epilepsija za koju je karakteristična prisutnost okci-

<sup>1</sup> KBC Split, Klinika za dječje bolesti, Spinčićeva 1, Split, Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2, Split

<sup>2</sup> Ordinacija obiteljske medicine dr. Fani Katić Vejo

### Adresa za dopisivanje:

doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, KBC Split, Klinika za dječje bolesti, Spinčićeva 1, Split, e-mail: [dadakuzmanicsamija@gmail.com](mailto:dadakuzmanicsamija@gmail.com)

Primljeno/Received: 31. 10. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 02. 12. 2020.

pitalnih kalcifikacija (2). Također se u djece češće zamjećuju hipotonija, poteškoće u razvoju i u učenju (3). Uočen je povećan rizik od razvoja psihijatrijskih poremećaja u bolesnika s celijakijom. U djece su opisani ADHD, poremećaji iz spektra autizma, anksioznost, poremećaji raspoloženja i prehrane te depresija. Za panični poremećaj, autizam i ADHD malo je izvještaja koji upućuju na povezanost i potrebna su dodatna ispitivanja (2).

Dijagnoza upalnih bolesti crijeva i celijakije u dječjoj populaciji katkad je izazovna, jer je riječ o sistemnim bolestima koje se nužno uvijek ne prezentiraju samo gastrointestinalnim simptomima. Neki bolesnici imaju i neurološke manifestacije bolesti koje su rijetke i mogu ostati neprepoznate. U novije se vrijeme sve više prepoznaje povezanost neuroloških manifestacija i autoimunih bolesti crijeva. Sve navedeno djeluje kao motiv za nova istraživanja, kako bi se osvijestila potreba za ranim prepoznavanjem neuroloških simptoma i time poboljšao pristup u terapiji i ishod.

Cilj je ovog istraživanja odrediti učestalost pojavljivanja neuroloških manifestacija u djece oboljele od upalne bolesti crijeva i celijakije koji su liječeni u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. te proučiti pojavljuju li se u istraživanoj skupini bolesnika iste neurološke manifestacije koje su opisane u literaturi i dosadašnjim istraživanjima. Podciljevi su: odrediti medijan dobi postavljanja dijagnoze autoimune bolesti crijeva i neurološke manifestacije, odrediti distribuciju neurološke manifestacije ovisno o spolu te istražiti njenu pojavnost u odnosu na vrijeme postavljanja dijagnoze (prije/za vrijeme/nakon) autoimune bolesti crijeva.

## ISPITANICI I METODE

Ispitanici su sva djeca oboljela od autoimunih bolesti crijeva koja su hospitalizirana i liječena u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. Kriteriji uključenja: bolesnici oba spola u dobi do 18 godina, liječeni pod dijagnozom Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, nedeterminiranog kolitisa ili celijakije. Kriteriji isključenja: bolesnici stariji od 18 godina i oni s nedovoljnim brojem podataka za praćenje.

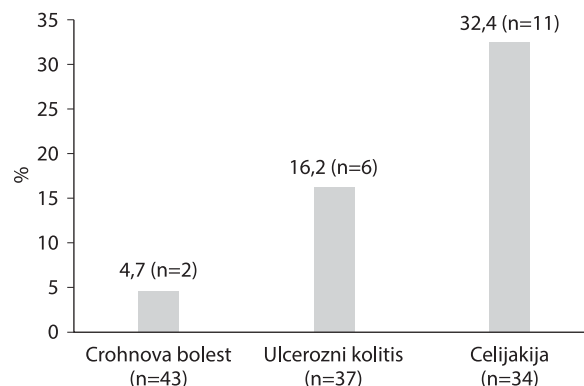
Prema ustroju istraživanje je kvalitativno, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog, tj. opisnog tipa. Izvori podataka su pisani Protokol Klinike za dječje bolesti KBC-a Split i arhiva povijesti bolesti i otpusnih pisama. Svakom bolesniku analizirani su: dijagnoza - Crohnova bolest (CB), ulcerozni kolitis (UK), nedeterminirani kolitis (NK) i celijakija, vrijeme dijagnoze autoimune bolesti crijeva, spol, pojava neuroloških simptoma, dob prilikom pojave neurološke manifestacije, vrsta neurološkog simptoma te pojavnost (prije/za vrijeme/nakon) dijagnoze autoimune bolesti crijeva.

va. Obrada podataka obavljena je u statističkom paketu SPSS 20. Primijenjeni su Mann Whitney U test i Hi-kvadrat test. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

Udio hospitalizacija djece oboljele od upalnih crijevnih bolesti i celijakije u ukupnom udjelu hospitalizacija na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. je između 1,5% i 3,2%. Od 122-je bolesnika, najviše ih je bolovalo od CB-a (35,2%), potom od UK-a (30,3%) i celijakije (27,9%). Troje bolesnika je imalo istodobno i CB i celijakiju, a kod njih petero je utvrđena dijagnoza NK-a. Medijan dobi postavljanja dijagnoze autoimune bolesti je 12,8 godina. Razdioba CB-a, UK-a i celijakije nije se statistički značajno razlikovala između djevojčica i dječaka ( $p=0,593$ ).

U skupini djece iz KBC-a Split koja boluju od autoimunih bolesti crijeva udio one s neurološkim simptomima kod celijakije je 32,4%, kod UK-a 16,2% i kod CB-a 4,7%. Postoji statistički značajna povezanost neuroloških simptoma s vrstom bolesti ( $p=0,005$ ) (Slika 1).



SLIKA 1. Prikaz udjela neuroloških simptoma u oboljelih od celijakije, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti

Neurološki simptomi su se pojavili kod ukupno 18-ero bolesnika, a medijan dobi pojave iznosio je 12,9 godina. Dječaci su češće imali neurološke simptome uz autoimunu bolest crijeva nego djevojčice, ali među njima nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti neuroloških simptoma ( $p=0,63$ ).

Neurološki simptomi u osmero bolesnika su registrirani prije, u njih troje tijekom i u devetero nakon postavljanja dijagnoze autoimune bolesti. Najčešći neurološki simptom u istraživanoj skupini je glavobolja kod sedmero bolesnika (5,7%). Pronađene su i ostale neurološke manifestacije koje su opisane u literaturi: epilepsija, cerebrovaskularna bolest, pervazivni razvojni poremećaj, zastoj u psihomotornom razvoju i tikovi (Tablica 1).

**Tablica 1. Prikaz neuroloških manifestacija u istraživanoj skupini, broj bolesnika koji su razvili neurološke simptome i njihov udio (%) u ukupnom broju ispitanika.**

Neurološka manifestacija	Broj bolesnika	Udio (%)
Glavobolja	7	5,7
Epilepsija	3	2,5
Epileptični napadaj	3	2,5
Usporen psihomotorni razvoj	4	3,2
Pervazivni razvojni poremećaj	3	2,5
Tremor	2	1,6
Cerebrovaskularna bolest	1	0,8
Tikovi	1	0,8
Vertigo	1	0,8

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

U našem istraživanju dječaci su češće bolovali od CB-a i UK-a, a djevojčice od celijakije, ali razdioba u ovom uzorku nije statistički značajna. No rezultat da je celijakija češća u djevojčica podudara se sa zaključkom metaanalize autora *Singa i sur.* (4) o globalnoj prevalenciji celijakije, gdje se navodi da je dokazana celijakija 1,5 puta češća kod žena u usporedbi s muškarcima. Također se navodi i to da je češća kod djece u usporedbi s odraslima (4).

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju povezanost neuroloških simptoma s autoimunim bolestima crijeva i slažu se s rezultatima drugih istraživanja. Neurološki simptomi se češće pojavljuju kod celijakije u usporedbi s CB-om i UK-om, a češće u UK-u u odnosu na CB. Studija *Ben-Ora* (1) pokazala je značajnu povezanost neuroloških simptoma s upalnim bolestima crijeva kod djece. Oboljeli od UK-a imaju sličan ili čak i veći rizik razvoja neuroloških komplikacija u odnosu na oboljele od CB-a, iako ona ima više sistemnog zahvaćanja u usporedbi s UK-om (1). Kao mogući uzroci nastanka neuroloških simptoma u ovim bolestima navode se autoimuni procesi temeljeni na molekularnoj mimikriji i križnoj reaktivnosti, malapsorpcije koje vode do nedostatka folne kiseline, vitamina B1, B6, B12, elemenata u tragovima te indirektni i direktni utjecaji upalnih procesa. Nastanku mogu pridonijeti također okolišni i nasljedni čimbenici oboljelog, štetni učinci terapije i komplikacije imunosupresije te emocionalni stres (1). Kod UB-a i celijakije imunološka uključenost i vaskulitis mogu pridonijeti nastanku glavobolje. Jatrogena glavobolja kao nuspojava mesalazina pojavljuje se samo u slučajevima upalne bolesti crijeva, a mesalazin se primjenjuje u terapiji UK-a i CB-a radi protuupalnog djelovanja na tkivo crijeva (1). Kod celijakije točan uzrok neuroloških manifestacija nije posve jasan, ali se povezuje s upalnim, imunološkim i prehranbenim učincima bolesti (5).

Udjeli neuroloških simptoma u oboljelih od celijakije i UBC-a u našoj istraživanoj skupini podudaraju se s podatkom iz literature, gdje se navodi da učestalost neuroloških simptoma nije posve jasna, ali prevalencija u odraslih varira između 0,2% i 35,7% (1). U istraživanju *Diaconua* (6) 33,3% od ukupno 48-ero bolesnika imalo je neurološke simptome kao manifestaciju celijakije, što je slično našim rezultatima. Studija kojoj su autori *Işıkay i Kocamaz* (5) pokazala je drukčiji rezultat. Od ukupno 297-ero bolesnika oboljelih od celijakije njih 13,5% je imalo neurološke simptome. Mogući razlog veće učestalosti neuroloških simptoma u našem istraživanju je u odabiru ispitanog uzorka u koji su uključeni hospitalizirani bolesnici, kod kojih je i očekivana veća sklonost komplikacijama, dok ambulantno liječeni bolesnici koji nikad nisu bili hospitalizirani, ali imaju neku od istraživačkih bolesti, nisu uključeni u našu istraživanu skupinu.

U navedenim istraživanjima, kao i u našem, najčešća neurološka manifestacija bila je glavobolja (5, 6). Ona se u našoj istraživanoj skupini pojavila kod 5,7% bolesnika. U sustavnom pregledu koji obuhvaća 40 članaka objavljenih između 1987. i 2017. godine o povezanosti glavobolje i celijakije prosječna prevalencija glavobolje u dječjoj populaciji bila je 18,3% (95% CI 10,4—30,2%). Najčešće su glavobolje bile migrene, a do 75% bolesnika je imalo poboljšanje i povlačenje simptoma pošto je uvedena bezglutenska prehrana (7). *Lionetti i sur.* (8) u njihovoj studiji navode pojavu glavobolje kod 25% bolesnika prije dijagnoze celijakije.

Nekoliko je studija pokazalo značajnu povezanost migrene s celijakijom i UBC-om. Mogući uzrok nastanka su povećana propusnost crijeva i upala. Mozak i gastrointestinalni trakt povezani su neuroendokrinim, neuralnim, imunološkim i humoralnim putovima. Komunikacija između središnjeg i enteričkog živčanog sustava odvija se dvosmjerno. Otkriće crijevne mikrobiote i njena uloga u osovini crijevo-mozak povezuje se s funkcijama mozga i neurološkim bolestima poput migrene i autizma (9, 10). Mikrobiota utječe na osovini crijevo-mozak koji djeluje putem dvaju mehanizama: indirektna veza preko neurotransmitera dobivenih iz crijeva (primjerice serotonin), upalnih medijatora i hormona te izravna veza preko vagusnog živca. Utjecaj neurotransmitera na imunološku modulaciju povezuje se s prisutnošću serotonininskih receptora na imunološkim stanicama, uključujući makrofage, monocite, dendritičke stanice i limfocite, a takva povezanost mogla bi osvijetliti utjecaj serotonina na upalno stanje crijeva i ulogu koju ima u povećanju osjetljivosti na gastrointestinalne bolesti (poput UK-a, CB-a i celijakije). Središnji živčani sustav može modulirati crijevnu mikrobiotu preko parasimpatikusa, simpatikusa i neuroendokrinih peptida. Psihološki čimbenici i stres mogu potaknuti otpuštanje hormona koji oslobađa kortikotropin (engl. corticotropin-releasing hormone, CRH) iz hipotalamusa koji će

utjecati na lučenje kortizola iz nadbubrežne žlijezde, a to dovodi do promjena u propusnosti crijeva (11).

U celijakiji i UBC-u dolazi do povećane propusnosti crijeva i proupalnog imunološkog odgovora. U serumu bolesnika tijekom epizoda migrene pronađene su povećane razine proupalnih citokina TNF alfa i IL-1  $\beta$ , a ti citokini mogu djelovati na nociceptore trigeminalnog živca i na taj način uzrokovati migrenu. Kod povećane propusnosti crijeva snažan okidač proupalnog imunološkog odgovora je istjecanje lipopolisaharida (LPS) iz crijevnog lumena u cirkulaciju, a ovisno o genetičkoj osjetljivosti može doći do proupalnog odgovora na različitim dijelovima tijela, kao što je to na nociceptorima trigeminalnog živca u slučaju migrene (9).

U literaturi je zabilježena pojava celijakije kod djece koja boluju od autizma, ali nije dokazana povezanost tih dviju bolesti (12). Postoje istraživanja o učinku bezglutenske prehrane s kontradiktornim rezultatima, jer je u nekim studijama zabilježeno poboljšanje, dok u drugima nije. Trenutno nema dovoljno dokaza koji podupiru uvođenje bezglutenske prehrane kao terapije u autizmu (13).

Zabilježena je prisutnost epilepsije i kod UBC-a i kod celijakije (14). Kao mogući uzroci nastanka epilepsije kod UBC-a navode se tromboembolija, nedostatak vitamina B12 i tiamina (15). Uloga upale u razvoju epilepsije nije razjašnjena i predmet je novijih istraživanja (14). U nastanku epilepsije ulogu može imati i poremećen sastav mikrobiote kod kroničnih UBC-a. Dokaz tome je prikaz slučaja 22-godišnje djevojke koja je bolovala od CB-a i epilepsije, a nakon transplantacije fekalne crijevne mikrobiote zdravog donora došlo je do potpunog povlačenja simptoma obiju bolesti. Bolesnici je bila dijagnosticirana epilepsija u 6. godini života, a CB u 17. godini. Nakon uspješne terapije bolesnica je praćena i nije imala napadaje usprkos prestanku primjene anti-epileptične terapije natrijevim valproatom. To je prvi zabilježeni slučaj u kojem je primijenjena transplantacija fekalne mikrobiote u terapiji epilepsije i ova studija otvara nove vidike u mogućnostima terapije, no svakako su potrebna daljnja istraživanja (16). Kod bolesnika s celijakijom zabilježena učestalost epilepsije je između 1%-5%, što se slaže s našim rezultatima (5). Nastanak epilepsije povezuje se s nedostatkom piridoksina, folata i s glutenskom neurotoksičnošću (5). Iako se točan uzrok ne zna, smatra se da ulogu može imati i autoimunosna reakcija kao posljedica križne reakcije između antigliadinskih protutijela sa sinapsinom, proteinom živčanog sustava (17). U literaturi je često opisana povezanost celijakije i epilepsije s okcipitalnim kalcifikacijama i cerebelarnom degeneracijom (14). Prema istraživanju *Juliana* (18) bezglutenska prehrana je učinkovita u kontroli epilepsije u 53% slučajeva oboljelih od celijakije. Tom terapijom dolazi do smanjenja učestalosti napadaja, a to onda omogućuje snižavanje doze antiepileptičkih lijekova, a kod nekih bole-

snika dolazi do potpunog poboljšanja i prestanka primjene lijekova. Neki bolesnici koji boluju od celijakije mogu imati neurološke manifestacije bolesti bez gastrointestinalnih simptoma. Stoga se bolesnicima koji imaju epilepsiju nepoznatog uzroka može obaviti serološki probir na celijakiju i primjenom bezglutenske prehrane poboljšati kontrola napadaja (18).

U našem istraživanju zabilježen je slučaj cerebrovaskularne bolesti kod bolesnika oboljelog od ulceroznog kolitisa. Ulcerozni kolitis dijagnosticiran je u dobi od 13,58 godina, a u dobi od 15,5 godina u relapsu bolesti je došlo i do neurološke komplikacije nastankom tromboze venskih sinusa, koja se klinički manifestirala kao intenzivna glavobolja. Cerebralna tromboza venskih sinusa je rijetka komplikacija UK-a, ali je opisana u literaturi i uglavnom je riječ o prikazima slučajeva (19, 20, 21). Prikaz slučaja dječaka kod kojeg se tri godine nakon dijagnoze ulceroznog kolitisa razvila neurološka komplikacija u dobi od 15 godina sličan je podacima iz našeg istraživanja. Bolesnik se klinički prezentirao akutnom glavoboljom i boli u vratu, a dijagnostičkom obradom utvrđena je tromboza sagitalnog, lijevog sigmoidnog i transversalnog sinusa kao i u slučaju našeg bolesnika (21). Upalna bolest crijeva je faktor rizika za razvoj venske tromboze zato što upala pogoduje stvaranju hiperkoagulabilnosti. Povećavaju se razine prokoagulantnih faktora (faktori V, VIII., IX. i fibrinogen), a snižavaju se razine antikoagulantnih faktora (protein C i S, antitrombin III.), dolazi do aktivacije trombocita i smanjenja fibrinolize (20).

U slučajevima poput navedenog iznimno je važno navrijeme posumnjati na neurološku manifestaciju kao komplikaciju osnovne bolesti, posebice kod mladih bolesnika kod kojih kardiovaskularni rizici nisu učestali kao kod onih odraslih. Pravodobnim prepoznavanjem i promptnom reakcijom liječnika u terapijskom pristupu mogu se spriječiti neurološka oštećenja i potencijalno fatalni ishod.

Glavni nedostatak ove studije je retrospektivno prikupljanje podataka iz protokola, povijesti bolesti i otpisnih pisama iz arhiva, čime oni mogu biti nepotpuni. Relativno mali broj bolesnika uključenih u studiju može biti jedan od ograničavajućih čimbenika, tako da je za potvrdu dobivenih rezultata potrebno provesti studiju na većem uzorku.

## LITERATURA

1. Ben-Or O, Zelnik N, Shaoul R, Pacht A, Lerner A. The neurologic profile of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Child Neurol.* 2015;30:551-7. doi: 10.1177/0883073814521296.
2. Gobbi G, Bouquet F, Greco L i sur. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet.* 1992;340:439-43. doi: 10.1016/0140-6736(92)91766-2.
3. Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2015;148:1175-86. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.044.

4. Singh P, Arora A, Strand T i sur. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:823-36. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
5. Işıkay S, Kocamaz H. The neurological face of celiac disease. *Arq Gastroenterol.* 2015;52:167-70. doi: 10.1590/S0004-28032015000300002.
6. Diaconu G, Burlea M, Grigore I, Anton DT, Trandafir LM. Celiac disease with neurologic manifestations in children. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013;117:88-94.
7. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache associated with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10:1445. doi: 10.3390/nu10101445.
8. Noghani M, Rezaeizadeh H, Fazljo S, Keshavarz M. Gastrointestinal headache; a narrative review. *Emerg (Tehran).* 2016;4:171-83.
9. Hemert S, Breedveld A, Rovers J i sur. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 2014;5:241. doi: 10.3389/fneur.2014.00241.
10. Carabotti M, Scirocco A, Maselli M, Severia C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28: 203-9.
11. Arzani M, Jahromi S, Ghorbani Z i sur. Gut-brain axis and migraine headache. *J Headache Pain.* 2020;21:15. doi: 10.1186/s10194-020-1078-9.
12. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre E. Psychiatric comorbidity in children and adults with gluten-related disorders. *Nutrients.* 2018;10:875. doi: 10.3390/nu10070875.
13. Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther.* 2013;35:578-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.04.011.
14. Rana A, Musto A. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2018;15:144. doi: 10.1186/s12974-018-1192-7.
15. Casella G, Tontini GE, Bassotti G i sur. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8764-82. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8764.
16. He Z, Cui B, Zhang T i sur. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3565-8. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3565.
17. Alaedini A, Okamoto H, Briani C i sur. Immune cross-reactivity in celiac disease: anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol.* 2007;178:6590-5. doi: 10.4049/jimmunol.178.10.6590.
18. Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. *J Neurol.* 2019;266:1557-65. doi: 10.1007/s00415-018-9025-2.
19. Masot R, Pérez P, Nieto J i sur. Central venous sinus thrombosis in a boy with acute severe ulcerative colitis. *Front Pediatr.* 2019;7:19. doi: 10.3389/fped.2019.00019.
20. Liu Y, Ren D, Zhou Q, Gao L. Cerebral sinovenous thrombosis in a child with ulcerative colitis. *Medic Balt.* 2020;99:e18649. doi: 10.1097/MD.00000000000018649.
21. Shahid R. Case series of two patients presenting with cerebral venous sinus thrombosis in association with ulcerative colitis. *JSMC Clin Case Rep.* 2019;4:4.

## SUMMARY

## Neurological manifestations and complications of autoimmune gastrointestinal diseases in children

Radenka Kuzmanić Šamija, Kristina Lovrić

*The aim was to investigate the association of neurological disorders with celiac disease and inflammatory bowel disease (Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis) in children and adolescents. The research was conducted retrospectively by collecting data from available hospital documentation at Department of Paediatrics, Split University Hospital Centre, during the period from January 1, 2015 to December 31, 2019. The study included 122 patients diagnosed with inflammatory bowel disease or celiac disease. The following data were analysed: sex and age at the time of autoimmune bowel disease diagnosis, presence and type of neurological symptoms, and age at the onset of disease manifestation. The greatest proportion of patients suffered from Crohn's disease (35.2%), followed by ulcerative colitis (30.3%) and celiac disease (27.9%). The proportion of children with neurological symptoms was 32.4% in patients with celiac disease, 16.2% in those with ulcerative colitis and 4.7% in those with Crohn's disease. The proportion of children with neurological symptoms was higher in patients with celiac disease than in those with inflammatory bowel disease, and there was a statistically significant association of neurological symptoms with the type of disease ( $p=0.005$ ). The most common neurological symptom in the study group was headache; other neurological manifestations were epilepsy, cerebrovascular disease, pervasive developmental disorder, psychomotor developmental delay and tics. In conclusion, inflammatory bowel diseases and celiac disease are chronic diseases that require long-term follow-up by a gastroenterologist; however, although neurological manifestations are uncommon, some patients develop them, so timely recognition is important, and long-term follow-up by neurologists may be necessary in adulthood.*

**Key words:** INFLAMMATORY BOWEL DISEASES; CELIAC DISEASE; NEUROLOGIC MANIFESTATIONS