



Celijakija – nove smjernice, što je zaista novo? – dijagnostički postupnik Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora

Celiac disease – new guidelines, what is new? – diagnostic algorithm from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

Zrinjka Mišak^{1,2}✉, Iva Hojsak^{1,2,3}, Ranka Despot^{4,5}, Oleg Jadrešin¹, Sanja Kolaček^{1,2}, Vlatka Konjik^{3,6}, Goran Pačevski^{7,8},
Barbara Perše⁹, Irena Senečić-Čala^{2,10}, Duška Tješić-Drinković^{2,10}, Jurica Vuković^{2,10}, Orjena Žaja^{5,9,11}

¹Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska

⁴Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, KBC Split

⁵Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

⁶Klinika za pedijatriju, KBC Osijek

⁷Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

⁸Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

⁹Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

¹⁰Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

¹¹Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

CELJAKIJA, DJECA, BIOPSIJA, PROTUTIJELA,
BEZGLUTENSKA PREHRANA

Keywords

CELIAC DISEASE, CHILDREN, BIOPSY, ANTIBODIES,
GLUTEN-FREE DIET

SAŽETAK. Uvod i cilj: Celijakija je imunosno posredovana, kronična sistemska bolest uzrokovana glutenom i srodnim prolaminima koja se pojavljuje u genetski predisponiranih osoba, a liječi se strogom, doživotnom prehranom bez glutena. To je jedna od najčešćih gastrointestinalnih i sistemskih bolesti s prevalencijom od 1%, ali nerijetko se, zbog različitih kliničkih prezentacija, ne prepoznaje ili se dijagnosticira kasno, ponekad i nakon višegodišnjeg trajanja simptoma. S ciljem ranijeg prepoznavanja te ujednačavanja dijagnostike, liječenja i daljnjeg praćenja oboljele djece, Hrvatsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu HLZ-a (HDPGHP) odlučilo je izraditi ovaj postupnik. Metode: Postupnik se temelji na europskim smjernicama, spoznajama dobivenim pretragom dostupne znanstvene i stručne literature te na stručnom mišljenju članova Upravnog odbora HDPGHP. Rezultati: U detalje su razrađene smjernice za dijagnostiku i liječenje celijakije u dječjoj dobi s predloženim postupnikom. Zaključak: Pravovremeno prepoznavanje i postavljanje dijagnoze celijakije te pravilno liječenje dovodi do nestanka simptoma i oporavka djeteta, sprječava razvoj komplikacija i poboljšava kvalitetu života.

SUMMARY. Introduction and aim: Celiac disease is immune mediated, chronic systemic disorder elicited by gluten and related prolamines in genetically susceptible individuals that is treated with strict, life-long gluten-free diet. It is one of the most common gastrointestinal and systemic diseases with the prevalence of 1%, but often, due to different clinical presentations, it is not recognized or diagnosed with delays, sometimes after several years of having symptoms. In order to identify patients earlier and to harmonize the diagnostic procedures, treatment and follow-up of children with celiac disease, the Croatian Medical Association, Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (HDPGHP) decided to develop this algorithm. Methods: The algorithm is based on European guidelines, the knowledge gained from searching available scientific and clinical literature and on expert opinion of HDPGHP Board members. Conclusion: Timely recognition and diagnosis of celiac disease and proper treatment lead to the disappearance of symptoms and recovery of the child, prevents the development of complications and improves quality of life.

Celijakija je imunosno posredovana, kronična sistemska bolest uzrokovana glutenom i srodnim prolaminima, koja se pojavljuje u genetski predisponiranih osoba. Klinički se može očitovati različitim simptomima, a osnovne značajke su enteropatija,

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1944-3536>
Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klailčeva 16, 10000 Zagreb, e-pošta: zrinjka.misak@gmail.com

TABLICA 1. SIMPTOMI I BOLESTI/STANJA KOD KOJIH SE SAVJETUJE TRAŽITI CELIJAKIJU

TABLE 1. SYMPTOMS AND DISEASES/CONDITIONS IN WHICH IT IS RECOMMENDED TO LOOK FOR CELIAC DISEASE

Gastrointestinalni simptomi / Gastrointestinal symptoms	kronični ili povremeni proljev / chronic or recurrent diarrhea distendirani trbuh / abdominal distension kronična opstipacija koja ne odgovara na uobičajenu terapiju / chronic constipation recidivirajuća bol u trbuhu / recurrent abdominal pain recidivirajuća mučnina, recidivirajuće povraćanje / recurrent nausea, recurrent vomiting
Ekstraintestinalni simptomi / Extraintestinal symptoms	gubitak tjelesne mase, nenapredovanje / loss of weight, failure to thrive zastoj u rastu, niski rast / stunted growth, short stature odgođeni pubertet / delayed puberty amenoreja / amenorrhea iritabilnost / irritability kronični umor / persistent fatigue neuropatija / neuropathy artritis, artralgijska / arthritis, arthralgia kronična sideropenična anemija / chronic sideropenic anemia smanjena mineralizacija kostiju (osteopenija/osteoporozna) / low bone mineral density (osteopenia/osteoporosis) ponavljani prijelomi kosti / recurrent bone fractures rekurentni aftozni stomatitis / recurrent aphthous stomatitis osip tipa dermatitis herpetiformis / rash like dermatitis herpetiformis defekti zubne cakline / dental enamel defects poremećeni jetreni biokemijski nalazi / abnormal liver biochemistry tests
Pozitivna obiteljska anamneza / Positive family history	bliski srodnici oboljelih (prvo koljeno) / first degree relatives
Autoimune bolesti / Autoimmune diseases	šećerna bolest tip 1 / diabetes mellitus type 1 autoimuna bolest štitnjače / autoimmune thyroid disease autoimuna bolest jetre / autoimmune liver disease
Ostalo / Other	sindrom Down / Syndrome Down sindrom Turner / Syndrome Turner sindrom William's-Beuren / Syndrome William's-Beuren IgA deficijencija / IgA deficiency

prisutnost haplotipa humanoga leukocitnog antigena (HLA) DQ2 ili DQ8 i protutijela tipičnih za celijakiju. To je jedna od najčešćih gastrointestinalnih i sistemskih bolesti s prevalencijom od oko 1 %¹. Celijakija se liječi strogom, doživotnom prehranom bez glutena, odnosno prehranom bez pšenice, raži i ječma i svih namirnica u kojima se nalaze ove žitarice.

Celijakija se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi i može se očitovati različitim simptomima na različitim organskim sustavima što otežava njeno prepoznavanje i nerijetko odgađa postavljanje dijagnoze^{2,3}. Stoga je važno znati kod kojih sve simptoma i stanja treba posumnjati na celijakiju i kako ju pravilno dijagnosticirati.

Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) donijelo je prve preporuke za dijagnozu celijakije 1969. godine⁴. Nakon toga smjernice su nekoliko puta revidirane, posljednji puta 2020. godine^{1,5}. S vremenom su se preporuke mijenjale, od toga da je za dijagnozu celijakije bilo potrebno učiniti 3 biopsije sluznice tankog crijeva (na prehrani s glutenom, za vrijeme bezglutenske prehrane i nakon opterećenja glutenom) do toga da se, pod određenim uvjetima, dijagnoza može postaviti i bez biopsije^{1,4}.

Usprkos tomu što su dijagnostičke smjernice dobro definirane, europske studije (u neke su uključeni i podaci za Hrvatsku) su pokazale da se dijagnoza celijakije postavlja sa zakašnjenjem, nerijetko ne pridržavajući se smjernica, a ni znanje zdravstvenih djelatnika o celijakiji nije zadovoljavajuće^{3,6,7}.

Imajući to na umu i uzimajući u obzir da je celijakija česta bolest koja neprepoznata, nepravilno dijagnosticirana i neliječena ili nepravilno liječena može dovesti do brojnih komplikacija, te da do sada ne postoje nacionalne smjernice za dijagnozu celijakije u dječjoj dobi, Hrvatsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu HLZ-a (HDPGHP) odlučilo je izraditi ovaj postupnik. Postupnik se temelji na europskim smjernicama, znanstvenim spoznajama i stručnom mišljenju članova Upravnog odbora HDPGHP-a. Sadržaj postupnika autori su raspravili on-line komunikacijom, a zaključci su doneseni konsenzusom.

Ove smjernice namijenjene su pedijatrima, liječnicima školske i adolescentne medicine, liječnicima obiteljske medicine te pedijatrima gastroenterolozima. Smjernice su izrađene bez financijske potpore bilo koje institucije, tvrtke ili udruge.

Klinička slika

Celijakija se može očitovati različitim simptomima na različitim organskim sustavima. Ranije su se simptomima dijelili na klasične (kronični proljev, gubitak tjelesne mase, slabije napredovanje) i atipične, ali danas, kada su klasični simptomi postali puno rjeđi, dijele se na simptome sa strane probavnog trakta i na one izvan probavnog sustava (tablica 1). Važno je napomenuti da celijakija može postojati i bez ikakvih simptoma što se najčešće otkriva probirom u obiteljima oboljelih ili probirom u rizičnim skupinama¹.

Naime, celijakija se češće javlja udruženo s različitim autoimunim i nekim drugim bolestima, kao što su šećerna bolest tip 1, autoimuna bolest štitnjače, jetrene autoimune bolesti, selektivni nedostatak IgA, kromosopatije (Downov, Turnerov, Williamsov sindrom)¹.

Različiti simptomi kojima se bolest može očitovati otežavaju i ponekad značajno odgađaju postavljanje dijagnoze. Prema podacima iz literature vrijeme od pojave simptoma do dijagnoze za djecu je kraće nego za odrasle. Ipak, prema pedijatrijskoj studiji iz centralne Europe, u koju su bili uključeni i centri iz Hrvatske, kod više od 5% djece za dijagnozu je trebalo više od 3 godine³. Stoga je potrebno poznavati simptome, podizati svjesnost o bolesti i misliti na celijakiju ne samo kod pacijenata s gastrointestinalnim tegobama.

Preporuka

- Preporuča se tražiti celijakiju kod djece sa simptomima, bolestima i stanjima navedenim u tablici 1.

Dijagnoza

Dijagnoza celijakije temelji se na kombinaciji kliničke slike, seroloških i histopatoloških nalaza¹.

Protutijela

Protutijela specifična za celijakiju koja rabimo u dijagnostičkom postupniku su protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG), endomizijska protutijela (EMA) i protutijela na deamidirani peptid glijadina (DGP). Navedena protutijela mogu biti imunoglobulin (Ig) A i IgG klase, ali samo ona IgA klase smatraju se visoko osjetljivima i specifičnima za celijakiju. Protutijela IgG klase imaju visoki postotak lažno pozitivnih nalaza pa njihovu primjenu treba ograničiti samo na osobe sa selektivnim nedostatkom IgA^{1,2}.

Dosadašnje studije i meta-analize pokazale su da je kao početni test u dijagnostičkom postupku kod sumnje na celijakiju najprikladniji anti-tTG-IgA^{5,8}. Stoga se kod sumnje na celijakiju, kao prvi korak, savjetuje odrediti ukupni IgA i anti-tTG-IgA⁵.

Kod bolesnika s niskom koncentracijom ukupnog IgA (IgA deficijencija), treba kao drugi korak odrediti

neko od protutijela IgG klase (DGP-IgG, EMA-IgG ili anti-tTG-IgG).

Dijete s pozitivnim nalazom protutijela na celijakiju treba na daljnju obradu uputiti pedijatrijskom gastroenterologu⁵.

Ovisno o titru protutijela, pedijatrijski gastroenterolog će odlučiti o daljnjem tijeku dijagnostičkog postupka. Visoke vrijednosti anti-tTG-IgA, $\geq 10x$ od gornje granice normale dobar su prediktor celijakiji svojstvene enteropatije (Marsh 2–3) pa se mogu rabiti kao kriterij za odabir dijagnostičkog postupka bez biopsije. Treba rabiti samo testove s kalibracijskim krivuljama koji unutar svog mjernog raspona imaju vrijednost $10x$ veću od gornje granice normale. Za postavljanje konačne dijagnoze celijakije pristupom bez biopsije kod djece koja imaju visoki anti-tTG-IgA uvijek se mora uzeti drugi uzorak krvi i odrediti EMA, test koji ima visoku specifičnost⁹. Ovaj postupak ima za cilj izbjeći moguće tehničke pogreške ili pogrešno označavanje uzoraka kod prvog vađenja krvi. Iako su visoki rezultati anti-tTG-IgA ($\geq 10x$ gornja granica normale) rijetki u djece s normalnom histopatološkim nalazom, pozitivan rezultat EMA-IgA smanjit će stopu lažno pozitivnih rezultata⁵.

Niže vrijednosti anti-tTG-IgA ($< 10x$ gornja granica normale) nisu dovoljno pouzdane za postavljanje dijagnoze bez biopsije⁵. Jednako tako, anti-tTG IgG klase, kao i IgG-DGP, nemaju dovoljnu pouzdanost i ne postoji gornja granica koja bi se mogla koristiti za dijagnostički pristup bez biopsije. Stoga, u slučaju da postoji nedostatak ukupnog IgA i da se kod sumnje na celijakiju koristi neko od IgG protutijela (IgG-DGP, anti-tTG-IgG) za konačnu dijagnozu celijakije uvijek treba učiniti i biopsiju sluznice tankog crijeva⁵.

Treba, međutim, imati na umu da postoje i lažno negativni rezultati protutijela i to ako je osoba na imunosupresivnoj terapiji ili ako ne uzima gluten u prehrani. Naime, smanjeni unos glutena ili već započeta bezglutenska prehrana dovest će već unutar nekoliko tjedana do smanjenja titra ili čak i do negativnih rezultata protutijela. Nakon 6–12 mjeseci provođenja bezglutenske prehrane 80% osoba s celijakijom imati će negativne serološke nalaze^{5,10}. To drugim riječima znači da se bezglutenska prehrana ne smije započeti prije završetka cijelog dijagnostičkog postupka. Ukoliko postoji visoka klinička sumnja na celijakiju, čak i uz negativna protutijela, dijete treba uputiti na daljnju obradu i biopsiju sluznice tankog crijeva, a prije toga nikako ne uvoditi bezglutensku prehranu.

Osim navedenih protutijela, ranije su se koristila i antiglijadinska protutijela, ali zbog svoje niske specifičnosti ona više nisu u dijagnostičkom postupniku. Postoje i brzi testovi („Point-of-care“ testovi), testovi iz sline i stolice, ali budući da nisu dovoljno pouzdani, ne koriste se u dijagnostici celijakije^{5,10}.

Preporuke

- kao početni test u djece sa sumnjom na celijakiju savjetuje se odrediti ukupni serumski IgA i anti-tTG-IgA
- kod djece s niskom IgA koncentracijom, treba kao drugi korak odrediti neki od IgG testova (DGP-IgG, anti-tTG-IgG ili EMA-IgG)
- samo u djece s vrlo visokom koncentracijom anti-tTG-IgA (najmanje 10x više od gornje granice normale) može se razmotriti provođenje dijagnostičkog postupka bez biopsije
- u dijagnostičkom postupku bez biopsije, kod djece koja imaju anti-tTG-IgA $\geq 10x$ gornja granica normale, dijagnoza celijakije mora se potvrditi pozitivnim nalazom EMA u drugom uzorku krvi

Biopsija

Usprkos napretku na polju serologije, niti jedan postojeći test nema 100%-tnu osjetljivost i specifičnost pa je biopsija sluznice tankog crijeva ključni korak u postavljanju konačne dijagnoze celijakije^{2,10}. Tek posljednjih 10 godina, samo pod određenim uvjetima, moguće je u dječjoj dobi postaviti dijagnozu celijakije bez biopsije⁵.

Biopsati sluznice tankog crijeva uzimaju se tijekom gornje endoskopije. S obzirom da oštećenje sluznice ne mora biti jednoliko raspoređeno, a i budući da su u literaturi prikazani slučajevi koji su imali promjene samo u bulbusu duodenuma, za histološku analizu potrebno je uzeti više bioptata, najmanje četiri iz dubokog duodenuma i jedan iz bulbusa duodenuma^{5,11,12}.

Kao i kod serologije, biopsiju treba uzeti dok je dijete na prehrani koja sadrži gluten jer se duodenalna sluznica oporavi na bezglutenskoj prehrani pa nalaz biopsije ne mora biti tipičan za celijakiju¹⁰.

Histopatološku analizu treba provoditi samo na dobro orijentiranim uzorcima, a histopatološki nalaz treba sadržavati sljedeće elemente^{1,5}:

- ocjenu orijentacije uzorka (dobra ili loša)
- opis resica (uredne ili stupanj atrofije)
- opis kriпти
- odnos resica i kriпти (omjer resica i kriпти koji je < 2 ukazuje na leziju sluznice)
- broj intraepitelijalnih limfocita (IEL)
- zaključak s Marsh-Oberhuberovom klasifikacijom: tip 0 – uredan nalaz, tip 1 – infiltrativna lezija (povećani broj IEL, > 25 IEL na 100 enterocita), tip 2 – hiperplastična lezija (povećani broj IEL i hiperplazija kriпти), tip 3 – destruktivna lezija (atrofija resica; 3a blaga, 3b parcijalna, 3c totalna)^{13,14}.

Za dijagnosticiranje celijakije potrebno je imati nalaz Marsh 2 ili 3, dok se Marsh 1 ne smatra dovolj-

nim za dijagnozu. U slučaju nepodudarnih rezultata između anti-tTG-IgA i histopatologije, potrebno je zatražiti ponovno rezanje bioptata i/ili drugo mišljenje iskusnog patologa⁵.

Preporuke

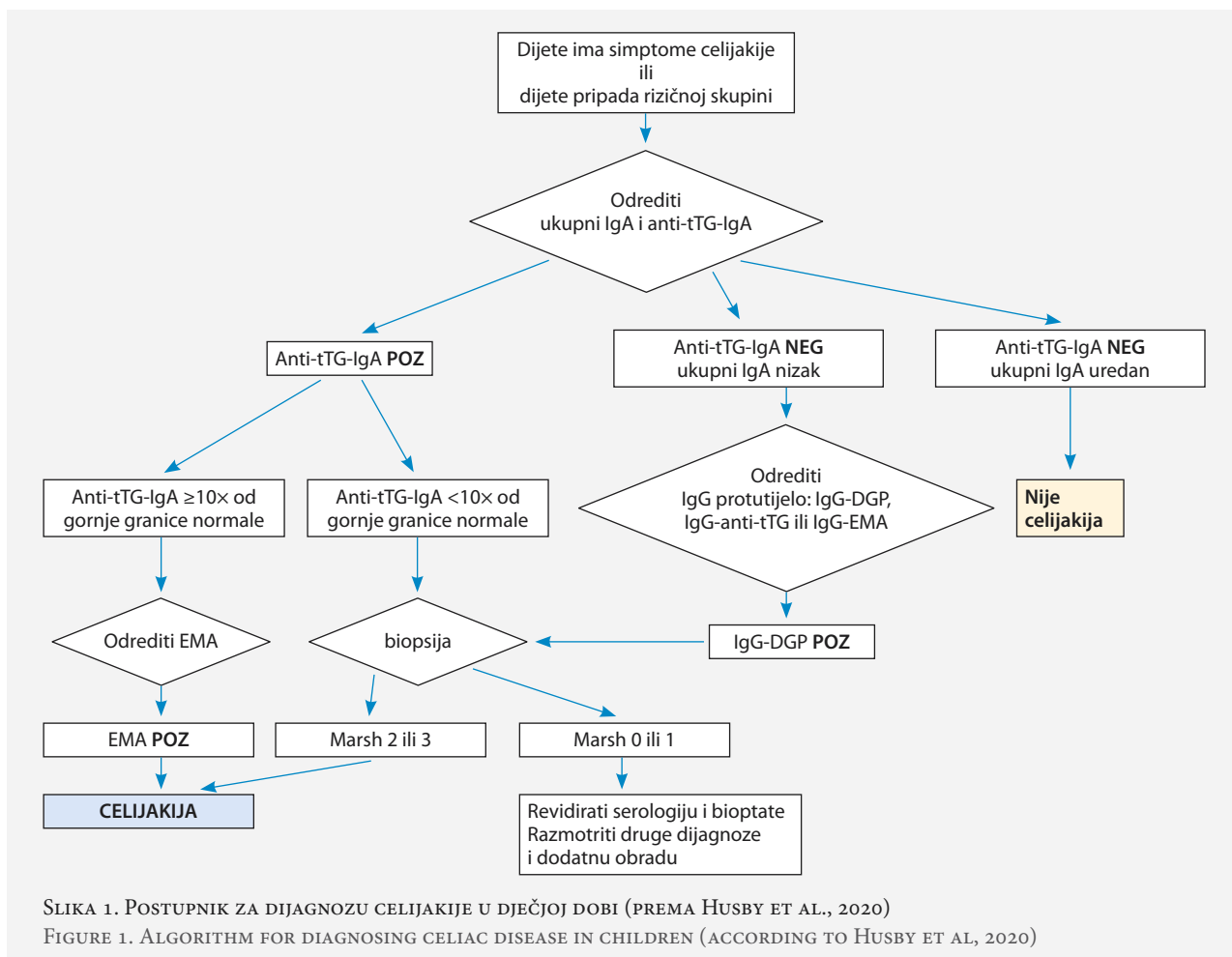
- za histološku procjenu bioptata (dok je dijete na prehrani koja sadrži gluten) potrebno je uzeti najmanje četiri bioptata iz distalnog duodenuma i najmanje jedan iz bulbusa duodenuma
- očitavanje nalaza treba izvesti na optimalno orijentiranim biopstatima
- histopatološki nalaz treba sadržavati ocjenu orijentacije uzorka, opis resica i kriпти, odnos resica i kriпти, broj IEL i zaključak s Marsh-Oberhuberovom klasifikacijom

HLA DQ heterodimer

Poznato je da bolesnici s celijakijom nose DQ2 ili DQ8 haplotip humanog leukocitnog antigena (HLA) II razreda glavnog kompleksa tkivne snošljivosti. Većina bolesnika s celijakijom, njih više od 90%, ima DQ2 heterodimer kodiran s DQB1*02 i DQA1*0501 (DQ2) alelima u cis poziciji (na jednom kromosomu) u DR3 bolesnika ili u trans poziciji (na oba kromosoma) u DR5/7 heterozigotnih bolesnika. Preostalih 10% bolesnika nosi HLA DQA1*03 i HLA DQB1*0302 alele koji kodiraju HLA DQ8¹⁵.

Naglašava se da oko 30–40% opće populacije ima pozitivan nalaz HLA DQ2 i/ili 8, ali samo manji dio njih (1% opće populacije) nekada u životu razvije celijakiju¹⁶. Stoga, iako je HLA DQ2 i/ili DQ8 pozitivan heterodimer neophodan, nije dovoljan za razvoj celijakije. Ta činjenica daje HLA tipizaciji visoku negativnu prediktivnu vrijednost pa se i u dijagnostičkom postupku može koristiti kao pomoć u isključivanju celijakije. Naime, ukoliko je bolesnik negativan za HLA DQ2 i DQ8, celijakija se s velikom vjerojatnosti može isključiti.

U preporukama ESPGHAN-a iz 2012. godine u dijagnostičkom protokolu bez biopsije bilo je potrebno odrediti HLA DQ heterodimer, koji je, uz visoko pozitivan nalaz anti-tTG i pozitivan EMA, ako je bio pozitivan za DQ2 i/ili DQ8, pridonosio dijagnozi celijakije¹. U novije vrijeme više studija je ispitivalo ulogu određivanja HLA DQ heterodimera i pokazalo se da ono ne pridonosi većoj točnosti dijagnoze bez biopsije, uz uvjet da su ispunjeni ostali kriteriji (anti-tTG-IgA $\geq 10x$ gornje granice normale i pozitivan nalaz EMA u drugom uzorku krvi)^{5,11,17}. Stoga, HLA tipizaciju nije potrebno raditi ako bolesnik ispunjava kriterije za dijagnozu celijakije neovisno o tome radi li se o dijagnozi na temelju biopsije ili bez biopsije. Ako bolesnik ima negativan nalaz HLA DQ2 i DQ8 heterodimera, rizik za celijakiju je vrlo nizak, dok sam pozitivan



nalaz (bez drugih dijagnostičkih kriterija) ne potvrđuje dijagnozu celijakije⁵.

Preporuke

- HLA tipizacija ne daje dodatnu potvrdu dijagnoze ako su ispunjeni ostali kriteriji za postavljanje dijagnoze
- određivanje HLA-DQ2 i DQ8 nije potrebno kod djece koja imaju pozitivan nalaz anti-tTG IgA bez obzira hoće li dijagnoza biti potvrđena biopsijom ili bez biopsije
- testiranje HLA DQ2 i DQ8 može biti od koristi u isključivanju celijakije, jer ako nema rizičnih alela, celijakija je malo vjerojatna

Algoritam

Dijagnoza celijakije postavlja se na temelju pozitivnih nalaza protutijela specifičnih za celijakiju i histopatološkog nalaza bioptata sluznice tankog crijeva. Postupnik za postavljanje dijagnoze celijakije u dječjoj dobi prikazan je na slici 1.

Za razliku od smjernica za odrasle koje ne dozvoljavaju mogućnost postavljanja dijagnoze bez biopsije¹⁰,

u dječjoj dobi, ukoliko su zadovoljeni određeni uvjeti, dijagnoza celijakije može se postaviti i bez biopsije⁵ uz uvjet da su vrijednosti anti-tTG-IgA $\geq 10x$ od gornje granice normale te da je u drugom uzorku krvi pozitivna EMA-IgA.

Preporuke:

- dijete s pozitivnim nalazom protutijela specifičnih za celijakiju potrebno je uputiti pedijatrijskom gastroenterologu na daljnju dijagnostiku
- pedijatrijski gastroenterolog, ovisno o nalazima protutijela, donosi odluku o načinu postavljanja dijagnoze – na temelju biopsije ili bez biopsije i postavlja konačnu dijagnozu
- celijakija se može dijagnosticirati i bez biopsije sluznice tankog crijeva i kod djece sa simptomima i kod onih bez simptoma, ako su zadovoljeni sljedeći uvjeti:
 - visoko pozitivan anti-tTG-IgA, veći ili jednak $10x$ gornja granica normale
 - pozitivan nalaz EMA u drugom vađenju krvi

Liječenje i praćenje

Celijakija se liječi bezglutenskom prehranom, što znači prehranom bez pšenice, raži i ječma i svih namirnica u kojima se nalaze navedene žitarice. Za bolesnike s celijakijom bezglutenska prehrana mora biti stroga i provodi se doživotno jer i mali tragovi glutena u hrani mogu dovesti do oštećenja sluznice i štetnih posljedica na zdravlje^{2,18}. Bezglutensku prehranu treba započeti tek nakon što se postavi konačna dijagnoza celijakije^{1,10}. Pravilno provođenje bezglutenske prehrane dovodi do nestanka simptoma, oporavka sluznice tankog crijeva, utječe na bolji rast, smanjuje komplikacije, ali i povećava kvalitetu života^{10,19}.

Strogu bezglutensku prehranu nije jednostavno provoditi i udio bolesnika koji ju striktno i pravilno provode daleko je od idealnog^{18,20}. Međutim, podaci iz literature pokazuju kako je vjerojatnost pridržavanja bezglutenske prehrane bolja kada je bolesnik dobro informiran o samoj bolesti i bezglutenskoj prehrani te ako bolesnika redovito nadziru gastroenterolog i nutricionist, negoli ako se to čini rijetko ili uopće ne^{10,21}. Zato, nakon postavljanja dijagnoze i razgovora s djetetom i roditeljima te pružanja informacija o samoj bolesti, novodijagnosticirane bolesnike treba uputiti na nutricionističko savjetovanje koje uključuje preporuke o bezglutenskoj prehrani, o tome koje se namirnice moraju izostaviti iz prehrane, a koje se smiju konzumirati te o svemu tome dati i pisani materijal^{2,10,19,22}. Nutricionističko praćenje važno je i za bolesnike koji strogo provode bezglutensku prehranu kako bi se i takvom prehranom osigurao dostatni unos svih makro- i mikronutrijenata. Naime, ne samo da postoje neki specifični nedostaci u bezglutenskoj prehrani (primjerice, smanjeni unos tiamina i vitamina A) nego i loš odabir namirnica, više negoli sama dijeta, može biti razlogom za nutritivne nedostatke. Primjerice, bezglutenska prehrana obično je siromašna vlaknima, dosta bezglutenske prerađene hrane ima veći glikemijski indeks s većim udjelom masti i manjim udjelom bjelancevina nego jela s glutenom^{10,22}.

Tijekom prve godine nakon postavljanja dijagnoze liječnik treba pratiti dijete svakih 3–6 mjeseci, a nakon što simptomi nestanu i serologija se normalizira, savjetuje se praćenje jednom godišnje. Ovo praćenje je potrebno kako bi se provjerilo kliničko stanje, rast djeteta, razina protutijela kao i pridržavanje stroge bezglutenske prehrane^{2,10}. Uz kliničko praćenje i praćenje protutijela, s ciljem otkrivanja mogućih komplikacija ili pridruženih bolesti, treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku, transaminaze, zalihe željeza, folnu kiselinu, vitamin D3, raditi probir na autoimunu bolest štitnjače te šećernu bolest².

U dječjoj dobi nije potrebno raditi kontrolnu biopsiju sluznice tankog crijeva, osim ako izostane klinički

odgovor na bezglutensku prehranu, a isključilo se eventualno nepridržavanje bezglutenske prehrane⁵. Opterećenje glutenom također nije obavezno, osim ako postoji sumnja u početnu dijagnozu, uključujući i bolesnike s negativnim nalazom protutijela prije započinjanja bezglutenske prehrane. Ako je pak indicirano opterećenje glutenom treba ga provoditi pod liječničkim nadzorom, ali ne prije dobi 5 do 6 godina i ne tijekom pubertetskog zamaha rasta⁵. U opterećenju glutenom preporuča se normalni dnevni unos glutena, oko 15 g/dan. Tijekom opterećenja savjetuje se odrediti anti-tTG-IgA (ili IgG protutijelo u slučaju IgA deficijencije). Relapsom, što znači i potvrdom dijagnoze, smatra se ako serologija postane pozitivna uz nalaz biopsije tipičan za celijakiju, a simptomi mogu ili ne moraju biti prisutni. U slučaju negativnih protutijela i bez pojave simptoma praćenje treba nastaviti i dalje, budući da se relaps može javiti i nakon više od dvije godine⁵.

Preporuke

- celijakija se liječi strogom, doživotnom bezglutenskom prehranom, to jest prehranom bez pšenice, raži i ječma i svih namirnica u kojima se nalaze navedene žitarice
- bezglutensku prehranu ne treba započimati prije negoli se postavi konačna dijagnoza celijakije
- nakon postavljanja dijagnoze i informiranja djeteta i roditelja o samoj bolesti, dijete i roditelje treba uputiti nutricionisti radi edukacije o načinu provođenja bezglutenske prehrane
- pravilno provođenje bezglutenske prehrane dovodi do nestanka simptoma, oporavka sluznice tankog crijeva, utječe na bolji rast, smanjuje komplikacije i negativne posljedice na zdravlje
- dijete oboljelo od celijakije trebaju timski nastaviti pratiti pedijatrijski gastroenterolog i nutricionista
- u okviru nutricionističkog praćenja potrebno je provjeravati pridržavanje i način provođenja bezglutenske prehrane i tragati za mogućim specifičnim nedostacima bezglutenske prehrane
- u okviru gastroenterološkog praćenja potrebno je provjeravati kliničko stanje, rast i razvoj djeteta i razinu protutijela, te tragati za mogućim komplikacijama i pridruženim bolestima (kompletna krvna slika, transaminaze, zalihe željeza, folati, vitamin D3, probir na autoimunu bolest štitnjače te šećernu bolest)
- u dječjoj dobi nakon postavljene dijagnoze celijakije nije potrebno rutinski raditi kontrolnu biopsiju sluznice tankog crijeva kao ni opterećenje glutenom

LITERATURA

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *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.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, *i sur.* Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019; 17(1): 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, *i sur.* Diagnostic delays in children with coeliac disease in the Central European Region. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69(4): 443–448.
- Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabó IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, *i sur.* Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1): 15–9.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, *i sur.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(1): 141–156.
- Franceschini E, Lionetti ME, D'Adamo G, D'Angelo E, Gatti S, Naspì Catassi G, *i sur.* Misuse of serological screening tests for celiac disease in children: A prospective study in Italy. *Dig Liver Dis.* 2019; 51(11): 1547–1550.
- Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, *i sur.* The knowledge about celiac disease among healthcare professionals and patients in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72(4): 552–557.
- Sheppard AL, Elwenspoek MMC, Scott LJ, Corfield V, Everitt H, Gillett PM, *i sur.* Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 55(5): 514–527.
- Giersiepen K, Legemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, *i sur.* Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(2): 229–41.
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, *i sur.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7(5): 583–613.
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Sallemme M, Heilig G, *i sur.* Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017; 153(4): 924–935.
- Villanacci V, Lorenzi L, Donato F, Auricchio R, Dziechciarz P, Gyimesi J, *i sur.* Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the PreventCD project. An observational interobserver agreement study. *APMIS.* 2018; 126(3): 208–214.
- Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990; 31(1): 111–4.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11(10): 1185–94.
- Lundin KE, Qiao SW, Snir O, Sollid LM. Coeliac disease – from genetic and immunological studies to clinical applications. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50(6): 708–17.
- Koning F. Pathophysiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59 Suppl 1: S1–4.
- Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, *i sur.* Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology* 2017; 153(2): 410-419 e17.
- Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno ML. New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients* 2021; 13(7):2146. doi: 10.3390/nu13072146
- Pedoto D, Troncone R, Massitti M, Greco L, Auricchio R. Adherence to Gluten-Free Diet in Coeliac Paediatric Patients Assessed through a Questionnaire Positively Influences Growth and Quality of Life. *Nutrients* 2020; 12(12):3802. doi: 10.3390/nu1212380
- Jadresin O, Misak Z, Kolacek S, Sonicki Z, Zizic V. Compliance with gluten-free diet in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47(3): 344–8.
- Barnea L, Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, Hartman C, Shamir R. Pediatric celiac disease patients who are lost to follow-up have a poorly controlled disease. *Digestion* 2014; 90(4): 248–53.
- Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, *i sur.* Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients* 2019; 11(7): 1588. doi: 10.3390/nu11071588