

# Dijagnostički testovi za celijakiju

## Diagnostic tests for coeliac disease

Irena Barbarić

Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

Prispjelo: 15. 10. 2008.

Prihvaćeno: 8. 12. 2008.

**SAŽETAK.** Celijakija ili glutenska enteropatija doživotna je nepodnošljivost glutena čija se prevalencija u općoj populaciji procjenjuje na oko 1 %. Visoka prevalencija posljedica je sve veće svjesnosti i poznavanja ove bolesti, prepoznavanja oboljelih s nespecifičnim simptomima, tj. netipičnim oblicima bolesti, dostupnosti suvremenih dijagnostičkih testova i probira među rizičnim skupinama. Postavljanje dijagnoze celijakije u bolesnika s netipičnom celijakijom nije jednostavno. Zbog toga je potrebno kombinirati više seroloških testova s histološkim nalazom biopsije sluznice tankog crijeva. Suvremeni serološki testovi visoko su specifični i senzitivni, ali je biopsija sluznice tankog crijeva još uvijek "zlatni standard" u postavljanju dijagnoze. U daljnjem praćenju većine oboljelih serološki su testovi dostatni za kontrolu izloženosti glutenu. Jedino liječenje jest doživotno provođenje bezglutenske dijeta.

**Ključne riječi:** atrofija sluznice tankog crijeva, celijakija, dijagnostički testovi, gluten, glutenska enteropatija, tkivna transglutaminaza

**ABSTRACT.** Celiac disease or gluten enteropathy is the lifelong gluten intolerance and in some world areas it affects around 1 % of general population. The recent increase in prevalence is caused by increased disease awareness, recognition of atypical forms, novel diagnostic tests and screening in high-risk groups. Diagnosis of celiac disease in some patients is not easy. Sometimes it is necessary to combine several serological tests with histological findings of small bowel mucosa biopsy. Novel serological tests are highly specific and sensitive, but small bowel biopsy is still the "golden standard" in celiac disease diagnosis. For further patient follow-up and gluten intake monitoring serologic tests are quite enough. For now, the only proper cure is lifelong gluten-free diet.

**Key words:** celiac disease, diagnostic tests, gluten, gluten enteropathy, small bowel villous atrophy, tissue transglutaminase

Adresa za dopisivanje:

**Doc. dr. sc. Irena Barbarić, dr. med.,**  
Klinički bolnički centar Rijeka,  
Klinika za pedijatriju,  
Istarska 43, 51 000 Rijeka  
e-mail: irena.barbaric@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Do unatrag dvadesetak godina celijakija se smatrala rijetkom bolešću dječje dobi, a dijagnoza se postavljala u oboljelih s tipičnim simptomima bolesti<sup>1</sup>. Danas se sve više bolesnika otkriva u odrasloj dobi, pa i među članovima obitelji oboljelog, budući da su serološki testovi izrazito osjetljivi i vrlo dostupni<sup>2</sup>. Celijakija je tako postala javnozdravstveni problem<sup>3,4</sup>. Klinički simptomi i znaci bolesti izrazito variraju među oboljelima, ali i u iste osobe tijekom vremena, a najizraženiji su u djetinjstvu.

Porast senzitivnosti i specifičnosti seroloških testova doveo je do otkrivanja ranije neprepoznatih, tihih i latentnih oblika (tablica 1). Klinički, radi se o osobama s pozitivnim serumskim protutijelima karakterističnim za celijakiju i/ili pozitivnim genskim testom, ali s urednom ili blago poremećenom sluznicom duodenuma<sup>5</sup>. U tih je osoba postavljanje dijagnoze celijakije otežano, često i dugotrajno<sup>6</sup>. Ponekad se tek ponavljanjem dijagnostičkih postupaka ili praćenjem simptoma po uvođenju bezglutenske prehrane može postaviti dijagnoza celijakije.

Ipak, konačni test za dijagnozu celijakije još je uvijek biopsija sluznice tankog crijeva<sup>7,8</sup>.

## SEROLOŠKI TESTOVI

Određivanje serumskih protutijela već se dugi niz godina koristi u dijagnostici celijakije (tablica 2). Nekad su ovi testovi bili tek pomoćno sredstvo uz višestruko ponavljaju histološku analizu biopsije sluznice tankog crijeva, a danas su, uz genetsko testiranje, gotovo jednakovrijedni kao histološki nalaz u postavljanju dijagnoze celijakije, dok su u praćenju oboljelih nezamjenjivi<sup>9</sup>. Većina testova temelji se na mjerenju specifičnih protutijela IgA razreda, što znači da uvijek treba provjeriti koncentraciju ukupnih IgA. Osobe s vrlo niskim ili nemjerljivim IgA mogu imati lažno negativan nalaz specifičnih protutijela.

Sve do posljednjih desetak godina antigen koji izaziva stvaranje protutijela karakterističnih za oboljele od celijakije nije bio poznat. Kao supstrat za nastanak protutijela koristilo se vezivno tkivo glatke muskulature primata ili humana pupčana vrpca. Tek su Dietrich i sur. dokazali da je glavni

antigen u glutenskoj enteropatiji tkivna transglutaminaza<sup>10</sup>.

Antiglijadinska protutijela (AGA) IgG klase visoko su osjetljiva, ali su niske specifičnosti. Nalazimo ih i u oboljelih od nekih drugih kroničnih bubrenih i crijevnih bolesti. IgA AGA su specifičnija, ali i manje osjetljiva, te ih uvijek treba kombinirati s nekim drugim serološkim testom<sup>11</sup>.

Glijadin reaktivna protutijela oboljelih od celijakije jače se vežu za glijadin koji je prethodno deamidirala tkivna transglutaminaza, što se koristi u

Celijakija je genetički predisponirana kronična upalna bolest crijeva uzrokovana glutenom. Serološkim testovima omogućen je široki probir, pa je prevalencija celijakije u porastu. Oboljeli od celijakije mogu imati različitu kliničku sliku, od tipične, s pretežno probavnim simptomima, do atipične, sa simptomima ostalih organskih sustava, kao i tihi i latentni oblik.

novom serološkom ELISA testu IgA i IgG demidriranih glijadinskih peptida (DGP)<sup>12</sup>. Njihova se specifičnost i senzitivnost pokazala kao vrlo visoka.

Endomizijska protutijela (EMA) imaju visoku osjetljivost i specifičnost, ali se u bolesnika javljaju tek nakon nekoliko godina bolesti, što objašnjava njihov obično negativan nalaz u ranoj dječjoj dobi. Kao i u slučaju određivanja IgA AGA, treba provjeriti koncentraciju ukupnih imunoglobulina A (IgA), jer u protivnom njihov nalaz može biti lažno negativan<sup>13</sup>. Također, mogu interferirati s protutijelima protiv glatkih mišića (ASMA), što otežava postavljanje dijagnoze celijakije u oboljelih od autoimunog hepatitisa<sup>14</sup>.

Protutijela protiv tkivne transglutaminaze su visoko specifična i senzitivna, osobito ona IgA klase. Danas se uglavnom koriste za probir i to kao samostalan serološki test. Lažno pozitivan nalaz također se može dobiti u osoba s drugim autoimunim bolestima.

## HISTOLOŠKA ANALIZA

Histološke promjene sluznice tankog crijeva najizrazitije su u proksimalnom dijelu tankog crijeva i nisu kontinuirane. Zbog toga se biopsije uzimaju

u silaznom kraku duodenuma na barem četiri do šest različitih mjesta<sup>7,15</sup>.

Ipak, nedavna su istraživanja pokazala da su histološke promjene u sluznici bulbosa duodenuma bile prisutne u svih istraživanih osoba s celijakijom, a u dijela bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela i jedino mjesto atrofije sluznice. Autori predlažu uzimanje po dvije biopsije iz bulbosa i dvije iz distalnog dijela duodenuma, no ova bi opažanja trebala pomnije istražiti<sup>16</sup>.

Atrofija sluznice može pokazivati nekoliko stupnjeva prijelaza između uredne i potpuno atrofične sluznice. Crijevne se resice skraćuju i postaju kraće od svog trostrukog promjera. Kripte između njih postaju hiperplastične zbog edema sluznice i infiltracije limfocitima i plazma stanicama koji mogu tvoriti i kriptalne apscese. Ove elemente koristi Marshova klasifikacija atrofije sluznice tankog crijeva<sup>17</sup>.

Potpuno uredan nalaz sluznice zove se preinfiltrativna lezija (Marsh 0) i može se naći u oboljelih s latentnim oblikom bolesti koji imaju pozitivni genetski test. Ako je izgled resica uredan, a broj intraepitelnih limfocita povećan, radi se o infiltrativnoj leziji (Marsh 1). Hiperplastična lezija (Marsh 2),

osim povećanog broja intraepitelnih limfocita, pokazuje i produbljenje kripte, dok je dužina resica uredna. Destruktivna lezija (Marsh 3) pokazuje klasičan izgled crijevne sluznice u oboljelih s celijakijom, iako se može naći i u nekih drugih bolesti tankog crijeva. Osim ranije navedenih promjena, nađu se i vidno skraćene crijevne resice. Hipoplastičnu leziju (Marsh 4) karakteriziraju depoziti kolagena u mukozni i submukozni.

Protutijela protiv tkivne transglutaminaze (anti-tTG) nastaju u sluznici crijeva pod utjecajem glutena tijekom više godina. U histološkim se preparatima sluznice tankog crijeva oboljelih od celijakije mogu naći specifični depoziti anti-tTG IgA i to ispod bazalne membrane, duž resica i kripte te oko krvnih žila u sluznici<sup>18,19</sup>. U osoba bez atrofije crijevnih resica ovi depoziti u sluznici pokazuju najveću specifičnost i senzitivnost u nastanku celijakije prema svim drugim dijagnostičkim metodama<sup>20</sup>.

## GENETIČKI TESTOVI

Celijakija je poligenski poremećaj povezan s HLA-DQ2 (DQA1\*05/DQB1\*02) ili HLA-DQ8 (DQA1\*0301/DQB1\*0302) lokusima. HLA-DQ2 se nađe u više od 90 % osoba s celijakijom. U homo-

**Tablica 1.** Oblici i obilježja celijakije

**Table 1** Types and features of celiac disease

Oblik	Probavni simptomi	Klinička slika
Tipična	Prevladavaju	Proljevi, povraćanje, nenapredovanje na težini, gubitak apetita, opstipacija
Atipična	Minimalni ili odsutni	Umor, malaksalost, anemija, niski rast, autoimune bolesti ostalih organskih sustava
Tiha	Odsutni	Promijenjena sluznica tankog crijeva
Latentna	Odsutni	Normalna sluznica tankog crijeva, kasniji razvoj promjena i smetnji

**Tablica 2.** Karakteristike specifičnih protutijela u celijakiji

**Table 2** Characteristics of celiac disease specific antibodies

Protutijela	Senzitivnost %	Specifičnost %
Antiglijadinska (AGA)	70-85 %	30-90 %
Antiendomizijalna (EMA)	90 %	99 %
Protutijela protiv tkivne transglutaminaze (anti-tTG)	98 %	95 %
Deamidirani antiglijadinski peptidi	75-92 %	90-98 %

zigota je razina specifičnih protutijela značajno viša nego u heterozigota, a simptomi bolesti su jače izraženi<sup>21</sup>. Nazočnost ovih lokusa je neophodna, ali ne i dovoljno za razvoj bolesti. Istraživanja u identičnih blizanaca pokazala su da nisu samo geni HLA odgovorni za pojavu celijakije. Ostali potencijalni lokusi jesu 5q31-33 i 11q<sup>22-24</sup>.

HLA DQ2 i DQ8 vrlo su česti u općoj populaciji i njihova prisutnost ne potvrđuje dijagnozu bolesti. Važnost njihovog određivanja jest u osoba s dvojbene serološkim i histološkim nalazima, jer negativan nalaz vjerojatno isključuje celijakiju<sup>25</sup>.

#### RASPRAVA

Celijakija se dijagnosticira na temelju kliničke slike, seroloških nalaza, karakterističnih promjena u sluznici tankog crijeva i povoljnog odgovora na bezglutensku prehranu. Iako su serološki testovi postali visoko specifični i senzitivni, histološki je pregled biopsija sluznice tankog crijeva još uvijek neophodan za dijagnozu ove bolesti<sup>1,2,7</sup>.

U razvoju bolesti, osim genetske predispozicije, od značenja su također i trajanje izloženosti kao i količina unijetog glutena. Zbog toga se atrofija crijevnih resica može postupno razvijati, pa biti i uredna, unatoč pozitivnom nalazu specifičnih protutijela i/ili genetskih testova. Osim Marshove klasifikacije promjena u sluznici, analiza intraepitalnih anti-tTG IgA depozita može poslužiti u potvrđivanju dijagnoze celijakije<sup>10-12</sup>.

Specifična protutijela su se dosad kombinirala prilikom postavljanja dijagnoze, sve do otkrića humane IgA anti-tTG koja se pokazala visoko specifičnim i senzitivnim testom, te se može koristiti kao samostalni serološki test. Ova su protutijela, u kombinaciji s karakterističnom kliničkom slikom i nalazom biopsije sluznice duodenuma, dovoljna za potvrdu celijakije.

S obzirom na to da je celijakija kronična bolest, potrebne su periodične kontrole, osobito u dječjoj dobi, kako bi se prevenirale i na vrijeme otklonile kronične komplikacije. Bezglutenska je prehrana jedini lijek i pridržavanje ovakvog načina prehrane je i jedini način prevencije kroničnih komplikacija. Povremeni se unos glutena očekuje u gotovo polovine oboljelih od celijakije, pa je serološko testiranje na specifična protutijela u njihovom interesu<sup>26</sup>. Po uvođenju bezglutenske

prehrane, negativizacija seroloških nalaza očekuje se unutar 12 mjeseci.

Važno je poznavati ograničenja i prednosti svakog dijagnostičkog testa, isključiti deficit IgA prije testiranja specifičnim protutijelima, kao i prepoznati simptome drugih bolesti u kojima ova protutijela mogu biti lažno pozitivna. Imunosupresivni lijekovi mogu dati lažno negativan nalaz<sup>27</sup>.

Prilikom histološkog pregleda sluznice tankog crijeva treba paziti da je biopat sluznice uzet s više

Celijakija je česta bolest i danas se otkrivaju uglavnom atipični i latentni oblici te bolesti. Većina je otkrivena probirom unutar obitelji oboljelih. Iako uglavnom nemaju akutne znakove bolesti, dugotrajna izloženost glutenu dovodi do kroničnih promjena kao što su osteoporoza, autoimune bolesti, sterilitet i maligne bolesti.

različitih mjesta u duodenumu te pravilno orijentiran i obrađen za mikroskopski pregled.

Suradnju različitih medicinskih struka u postavljanju dijagnoze celijakije nije potrebno posebno isticati.

#### ZAKLJUČAK

Prevalencija celijakije u posljednjih je godina višestruko porasla. Dostupni i pouzdani testovi omogućili su testiranje opće populacije uključujući srodnike oboljelih, specifične rizične skupine i osobe s minimalnim simptomima bolesti. U takvih je osoba potrebno učiniti više dijagnostičkih postupaka te pratiti razvoj kliničke slike i odgovor na bezglutensku prehranu.

#### LITERATURA

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
2. Hoernell A. Living Well With Celiac Disease? *JPGN* 2008;47:544-6.
3. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003;143:308-14.
4. Maki M, Mustalahati K, Kokkonen J, Kumala P, Haapalahati M, Karttunen T et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.

5. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
6. Dewar DH, Ciclitira PJ. *Gastroenterology* 2005;128:19-24.
7. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Gandalini S et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2005;40:1-19.
8. National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease. June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128 (Suppl 1):1-9.
9. Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
10. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *J Immunol* 2001;166:4170-6.
11. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2005;40:1-19.
12. Prince HE. Evaluation of the INOVA Diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum Immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vacc Immunol* 2006;13:150-1.
13. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2005;40:1-19.
14. The Serologic Approach to Diagnosing Celiac Disease. *Mayo Medical Laboratories Communiqué* 2001;26:1-4.
15. Trier JS. Diagnostic value of peroral biopsy of the proximal small intestine. *N Engl J Med* 1971;285:1470-3.
16. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RPL, Barbera C et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: A multicenter study. *JPGN* 2008;47:618-22.
17. Meeuwisse G. Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.
18. Marzari R, Sblattero D, Florian F, Tongiorgi E, Not T, Tommasini A et al. Molecular dissection of the tissue transglutaminase autoantibody response in celiac disease. *J Immunol* 2001;166:4170-6.
19. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641-8.
20. Salmi TT, Collin P, Jarvinen O, Haimila P, Partanen J, Laurila K et al. Immunoglobulin A autoantibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:541-52.
21. Nenna R, Mora B, Megiorni F, Mazzilli MC, Magliocca FM, Tiberti C et al. HLA-DQB1\*02 Dose Effect on RIA Anti-tissue Transglutaminase Autoantibody Levels and Clinicopathological Expressivity of Celiac Disease. *JPGN* 2008;47:288-92.
22. Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998;62:669-75.
23. Liu J, Juo SH, Halopainen P. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2002;70:51-9.
24. Nalvai AT, Nilsson S, Gudjonsdottir AH, Louka AS, Ascher H, Ek J et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 2001;9:938-44.
25. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA -DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:695-9.
26. Jadrešin O, Mišak Z, Kolaček S, Sonicki Z, Žižić V. Compliance With Gluten-free Diet in Children With Coeliac Disease. *JPGN* 2008;47:344-8.
27. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *The Lancet* 2003;362:383-91.