

CELIJAKLIJA KROZ RAZDOBLJE 2007. DO 2017. U DJEČJOJ BOLNICI KANTRIDA

Iljadica, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:557487>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-02-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dora Iljadica

CELJAKIJA KROZ RAZDOBLJE OD 2007. DO 2017. GODINE U DJEČJOJ BOLNICI

KANTRIDA

Diplomski rad

Rijeka, 2019

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dora Iljadica

CELJAKIJA KROZ RAZDOBLJE OD 2007. DO 2017. GODINE U DJEČJOJ BOLNICI

KANTRIDA

Diplomski rad

Rijeka, 2019

Mentor rada: prof.dr.sc. Goran Palčevski, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži

29 stranica,

8 slika,

7 tablica,

18 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Goranu Palčevskom, dr.med. na savjetima, pomoći i strpljenju pri izradi diplomskog rada

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija celijakije.....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Etiologija, patogeneza i patofiziologija bolesti	1
1.3.1. Genski čimbenici	1
1.3.2. Okolišni čimbenici	2
1.3.3. Patofiziologija glutena	2
1.3.4. Ostali mogući čimbenici	2
1.4.1. Simptomi i znakovi.....	3
1.4.2. Oblici celijakije.....	3
1.5. Dijagnostika celijakije	5
1.5.1. Indikacije za testiranje	5
1.5.2. Neinvanzivne metode	5
1.5.3. Invanzivne metode.....	6
1.5.4. Praćenje nakon postavljanja dijagnoze	6
1.6. Terapija celijakije	7
1.6.1. Bezglutenska prehrana.....	7
1.6.2. Noviji pristupi liječenju celijakije.....	8
3. Rezultati rada.....	10
4. Rasprava	20
5. Zaključak	23
6. Sažetak	24
7. Summary	25
8. Literatura	26
9. Životopis.....	29

Popis skraćenica

Anti t-TG – protutijela na tkivnu transglutaminazu

CD4 – (eng.) cluster of differentiation 4,

EMA – endomizijska antitijela

HLA – humani leukocitni antigen

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

KBC – klinički bolnički centar

KKS – kompletna krvna slika

NKG2D – (eng.) natural killer group 2 member D, prirodne ubilačke stanice grupe 2 membrane D

t-TG – tkivna transglutaminaza

1. Uvod

1.1. Definicija celijakije

Celijakija ili glutenska enteropatija je autoimuni poremećaj. Javlja se u genetički predisponiranih pojedinaca koji razviju imunološku reakciju na gluten. Bolest primarno zahvaća probavni sustav točnije tanko crijevo, ali se javljaju i vancrijevni simptomi. Klinička slika se može jako razlikovati između pojedinaca pogotovo u različitim dobnim skupinama. Na razvitak bolesti utječu genetski i okolišni čimbenici. (1)

1.2. Epidemiologija

Celijakija pogađa približno 1% populacije među svim etničkim skupinama i nacionalnostima. (2) Pojavnost varira ovisno o geografskom području na što možda utječu zasad nepoznati genetski i okolišni čimbenici. Dijagnoza celijakije se najčešće postavlja u djetinjstvu, a kasnije u četvrtom i petom desetljeću života. (3) Neka presječna istraživanja su pokazala da 80% do 90% oboljelih ostaje nedijagnosticirano. (4)

1.3. Etiologija, patogeneza i patofiziologija bolesti

Za razvitak celijakije potrebni su genski i okolišni čimbenici.

1.3.1. Genski čimbenici

Skoro svi pacijenti koji boluju od celijakije imaju HLA-DQA1 i HLA-DQB1 gene koji zajedno tvore heterodimer DQ2 i DQ8. Neki pojedinci imaju samo polovicu potrebnih alela, ali se u njih svejedno razvija bolest. (5)

1.3.2. Okolišni čimbenici

Najvažniji okolišni čimbenik je gluten. Gluten je prolaminski protein, a čine ga gluteinski polimeri i glijadinski monomeri.(6) Nalazi se pšenici, ječmu, raži, graham brašnu, sladi, bulguru, grizu, tvornički proizvedenim umacima, juhama, zobi koja može biti kontaminirana, kuvertama, ljepilu za marke, pastama za zube, vodicama za usta, masti za usne, plastelinu, vitaminskim dodacima, antibioticima.(7)

Pacijenti s celijakijom mogu tolerirati 5 do 10 mg glutena na dan dok primjerice jedna porcija kruha u sebi sadrži 1,6g. (8)

1.3.3. Patofiziologija glutena

Glijadin ulazi u laminu propriu tankog crijeva gdje ga, u genetski predisponiranih pojedinaca, enzim tkivna transglutaminaza (TTG) deaminira. Deaminacija pojačava imunogenost glijadina te potencira vezanje za HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 molekule na antigen prezentirajućim stanicama. Tako dolazi do ekspresije receptora NKG2D na intraepitelnim limfocitima.(9)

Aktivirane T stanice otpuštaju proupalne citokine, uglavnom interferon-gamma, interleukin 21 i interleukin 17. Oni potiču upalu sluznice te imaju izravan citotoksični učinak što posljedično uzrokuje viloznu atrofiju tankog crijeva. Osim toga T stanice potiču B stanice na proizvodnju protutijela na tkivnu transglutaminazu 2 i deaminirani glijadinski peptid. (10)

1.3.4. Ostali mogući čimbenici

Kao rizični čimbenici za razvoj celijakije navode se gastrointestinalne infekcije uzrokovane rotavirusom i campylobacterom. Nasuprot tome neki autori smatraju kako cjepivo protiv rotavirusa pruža zaštitu. (5)

Kao rizične čimbenike pojedini istraživači spominju kako i infekcije ostalih tjelesnih sustava u prvih 18 mjeseca života te *in utero* izloženost manjku željeza u majke, može biti

povezano s povećanim rizikom razvoja celijakije.(11) Neka presječna istraživanja su pokazala kako pacijenti s celijakijom imaju promijenjenu crijevnu mikrobiotu koja se ne normalizira u potpunosti niti po uvođenju bezglutenske prehrane. (1)

1.4. Klinička slika

1.4.1. Simptomi i znakovi

Simptomi celijakije mogu biti crijevni i vancrijevni. Crijevni simptomi uključuju nadutost, proljev, opstipaciju i bolove u truhu. (4)

Osim tih simptoma celijakije, postoje i njene vancrijevnne manifestacije. One su možda i češće, a nerijetko ostaju neprepoznate. Vancrijevnni simptomi su usporen rast, niski rast, anemija, neurološki simptomi, enamelni defekti, abnormalnosti jetre, problemi sa zglobovima, dermatitis herpetiformis, afte, osteoporoza, infertilitnost, glavobolja. Uz celijakiju se također povezuju problemi s učenjem i koncentracijom, hiperaktivni poremećaji, depresija, anksioznost i shizofrenija. Neka istraživanja pronalaze vezu s uveitisom, ekcemom, psorijazom i astmom. Te manifestacije bi se trebale razlikovati od komplikacija celijakije. One su prolazne i po uvođenju bezglutenske dijeta nestaju. Komplikacije su trajne i stalne, posebice ako se pravilno liječenje odgađa ili ne provodi pravilno. (12)

1.4.2. Oblici celijakije

Postoji nekoliko oblika celijakije. Postoji simptomatski i asimptomatski oblik bolesti. Simptomatski oblik može biti tipičan i atipičan.

Tipična (klasična) simptomatska klinička slika uključuje proljev, znakove malapsorpcije, gubitak tjelesne težine ili nenapredovanje na tjelesnoj težini. Ovi simptomi se najčešće pojavljuju između 6. i 24. mjeseca života (po uvođenju glutenskih namirnica), a kod male djece

se još javljaju razdražljivost i usporeni rast. Kod veće djece se može vidjeti umor, bol u zglobovima, gubitak težine, dermatitis herpetiformis, niski rast, odgođeni pubertet, smanjena gustoća kostiju, enamelni defekti zubi, manjak željeza, anemija koja ne reagira na terapiju željezom, sniženi serumski albumin, česte infekcije, depresija, anksioznost, opadanje kose, nepravilni menstrualni ciklusi, afte, parestezije u rukama i nogama. Također se može primijetiti stolica koja je masna, lijepi se za zahodsku školjku i neugodnog je mirisa. (13)

Atipična celijakija je po istraživanjima češća. Manifestira se s manjkom željeza, napuhnutim (distendiranim) trbuhom, opstipacijom, kroničnim umorom i slabošću, glavoboljom, abdominalnim kolikama te osteopenijom ili osteoporozom, ali nema gubitka tjelesne težine ili usporenog rasta. (1)

Tihi ili asimptomatski oblik se može pronaći u osoba koje nemaju simptoma celijakije, ali boluju od neke autoimune bolesti (tireoiditis, hepatitis, šećerna bolest tip 1), kromosomske abnormalnosti ili imaju bliskog srodnika s celijakijom. (13)

Potencijalnu bolest imaju osobe s povišenim vrijednostima transglutaminaze, normalnim nalazom biopsije crijevne sluznice, ali bez kliničkih simptoma. (14)

Jedan od oblika bolesti je refraktorna celijakija. Ona se definira kao stalna ili rekurentna vilozna atrofija sa simptomima malapsorpcije unatoč strogoj bezglutenskoj dijeti koja se provodi barem 12 mjeseci, bez znakova limfoma ili drugih stanja koja bi mogla dovesti do atrofije sluznice tankog crijeva. (14)

Neki su bolesnici seronegativni (imaju negativne vrijednosti protutijela na gluten u serumu), pa se tad govori o seronegativnom obliku bolesti. Taj oblik možemo vidjeti kod imunoglobulinske deficijencije, (bilo frakcije IgA ili kombinirane), korištenja imunosupresivnih lijekova, već započete bezglutenske dijetete ili ukoliko je bolest u začetku. Seronegativna celijakija je češće povezana s autoimunim bolestima, a vilozna atrofija je

izraženija nego u seropozitivnoj bolesti. Seronegativni oblik je povezan s kroničnim, težim oblicima celijakije.(1)

Celijačna kriza je po život opasno stanje kojeg obilježavaju izraženi proljevi, metabolički i elektrolitski disbalans, a kod male djece i hipoproteinemija.(9)

1.5. Dijagnostika celijakije

1.5.1. Indikacije za testiranje

Testiranju bi se trebali podvrgnuti: osobe sa stalnim neobjašnjivim abdominalnim ili gastroenteralnim smetnjama, usporenim rastom, nenapredovanjem na težini, odgođenim pubertetom, amenorejom, kroničnim umorom, neobjašnjivim gubitkom tjelesne težine, čestom pojavom afti, manjkom željeza, vitamina B₁₂ ili folata, sindromom iritabilnog crijeva; asimptomatski pacijenti koji imaju šećernu bolest tip 1, autoimunu bolest štitnjače, autoimunu bolest jetre, Turner sindrom, Down sindrom te bliski srodnici osoba kojima je dijagnosticirana celijakija.(1)

1.5.2. Neinvazivne metode

Serološko testiranje mjeri razinu tkivne transglutaminaze u krvi. Kod interpretacije rezultata treba uzeti u obzir ukupne razine IgA protutijela, konzumaciju glutena i korištenje imunosupresivnih lijekova. Kod djece koja su nekoliko tjedana prije uzimanja uzoraka krvi već krenula s bezglutenskom dijetom, rezultati testa neće biti pouzdani. Ako pacijent ima IgA imunodeficijenciju trebao bi se uzeti u obzir rezultat IgG frakcije. (15)

HLA tipiziranje na HLA-DQ2 i HLA-DQ8 gene je praktičan i vrijedan test za većinu pacijenta kojima nije postavljena konačna dijagnoza celijakije, primjerice kod pacijenata s negativnim protutijelima i blagim upalnim promjenama sluznice. Ti geni su prisutni u 30%-40% opće populacije pa je postavljanje dijagnoze celijakije samo pomoćnu njih nesigurno.

Kako su prisutni u skoro svih oboljelih od celijakije imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost.(4) Negativni rezultati odbacuju potrebu za daljnjim testiranjem uključujući opterećenje glutenom i gastroskopiju. U nekim je slučajevima za razvoj bolesti potrebno samo pola gena za HLA. (15)

1.5.3. Invazivne metode

Prema novim smjernicama u dijagnostici celijakije, kod djece se nastoji izbjegavati gastroskopiju i biopsiju. Kod simptomatskih pacijenta s razinama anti t-TG 10 puta višim od gornje granice normalnog, pozitivnim EMA protutijelima i pozitivnim testom na HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 gene, ne treba raditi gastroskopiju s biopsijom sluznice tankog crijeva za potvrdu dijagnoze.(5)

Materijal za biopsiju sluznice duodenuma se uzima tijekom gastroskopije. Jedan uzorak iz bulbusa, a iz ostalog dijela duodenuma još četiri uzorka. Patohistološki nalaz uključuje opis resica, postojeće ili nepostojeće atrofije, produljenja kripti, broj intraepitelnih limfocita te Marsh-Oberhuber klasifikaciju. (10)

1.5.4. Praćenje nakon postavljanja dijagnoze

Celijakija je cjeloživotna upalna bolest koja utječe na više organskih sustava što nameće potrebu stalnih i redovitih kontrola. Nema razlike u preporukama praćenja simptomatskih i asimptomatskih pacijenata. U trenutku dijagnoze, oboljeli bi se trebali testirati na moguće autoimune bolesti, primjerice bolesti jetre i štitnjače. Osim uobičajenih laboratorijskih pretraga (KKS, vrijednosti jetrenih enzima), također treba pratiti razine željeza, vitamina D, vitamina B12, cinka i folata u serumu. (14)

Celijakija koja se ne liječi ili se ne liječi odgovarajuće, tijekom vremena može uzrokovati osteoporozu, kifoskoliozu, prijelome kostiju, bolesti slezene, infertilnost, rađanje

djece s niskom porođajnom težinom, ulcerativni kolitis, ponavljane spontane pobačaje, ataksije te limfom crijeva.(9)

Nakon započinjanja bezglutenske prehrane, oporavkom crijevne sluznice, pacijenti mogu postati pretili. Razlog je poboljšanje apsorpcije hranjivih tvari uz zadržavanje dotadašnjeg načina prehrane koja je bogata mastima i bjelančevinama.(9) Veći broj djece oboljelo od celijakije je već pretilo u trenutku postavljanja dijagnoze. To znači kako prekomjerna tjelesna težina u djece koja imaju simptome celijakije ne može biti podatak koji isključuje mogućnost obolijevanja od te bolesti. (16)

Dvadeset posto pacijenata ima stalne simptome unatoč bezglutenskoj dijeti. Najčešći su razlozi nesvjesno izlaganje glutenu, nepravilno postavljena dijagnoza, seronegativna vilozna atrofija, intolerancija drugih sastojaka hrane osim glutena te refraktorna bolest. (1)

1.6. Terapija celijakije

1.6.1. Bezglutenska prehrana

Osnovni i jedini način liječenja celijakije je prehrana bez glutena. Prehranom bez glutena i izbjegavanjem navedenih namirnica počinje se obnavljati sluznica tankog crijeva. Tako se smanjuje malapsorpcija i povisuje razina vitamina i minerala što dovodi do smanjenja simptoma i komorbiditeta te normalizacije razine protutijela. Ublažavanje simptoma se primjećuje kroz nekoliko tjedana te prethodi normalizaciji vrijednosti seroloških markera i vilozne atrofije. (1)

Bezglutenska hrana je skuplja i teže dostupna od obične hrane. Također je moguća kontaminacija ako pacijent odluči pojesti obrok u restoranu gdje ne može kontrolirati uvjete pripremljanja hrane. Kod nekih oboljelih, posebice adolescenata, moguće je neprihvatanje bezglutenskog načina prehrane iz socijalnih i kulturoloških razloga. Kao što je već rečeno, osim u hrani, gluten se može nalaziti u lijekovima, dodacima prehrani te kozmetici. (14)

Heljda, kukuruz, riža, soja, quinoa, tapioca i brašna od krumpira su zamjena za glutenske žitarice. Tvornički pripravljene namirnice bez glutena mogu sadržavati više šećera i masti zbog čega se pacijenti mogu debljati te patiti od opstipacije (7)

Pri prelasku na bezglutenski način prehrane, oboljeli se suočavaju s brojnim izazovima. Zbog savjeta o pravilnoj pripremi namirnica i hrani koja možda sadrži gluten te savjeta o pravilnom nutritivnom sastavu obroka, preporučuje se savjetovanje s dijetetičarom.

Prepreke u pridržavanju bezglutenske prehrane su troškovi, moguća loša financijska situacija oboljelih, nedovoljna educiranost, zahtjevno pripremanje hrane, otežano uključivanje u socijalni i kulturni život zajednice.(8)

Odglađanje uvođenja glutena u prehranu iza 12-og mjeseca može odgoditi, ali ne i trajno otkloniti obolijevanje od celijakije. Gluten se preporučuje u prehranu djeteta uvoditi između djetetova 4. i 12. mjeseca života. Također, valja izbjegavati unošenje velikih količina glutena u prvih nekoliko tjedana života. (15)

1.6.2. Noviji pristupi liječenju celijakije

Kao mogućnost liječenja celijakije, osim bezglutenske prehrane, u novije vrijeme razvijaju se lijekovi koji bi mogli djelovati na inaktivaciju toksičnih peptida, sprječavanje prolaska glijadina kroz sluznicu, poticanje imunološke tolerancije te inaktivaciju imunoloških procesa u lamini proprii. (1)

Cjepivo s epitopima za gluten-specifične CD4+ T stanice koje bi djelovalo na imunološke procese u lamini propriji je prošlo prve faze testiranja. Larazitid acetat je oralni peptid koji bi prevenirao prolazak glijadina kroz epitel, a latiglutenaza je enzim koji bi sprječavao patološke promjene uzrokovane glutenom. (1)

2. Cilj i metode rada

Cilj ovog rada je opisati i statistički obraditi učestalost te značajke kliničke slike i dijagnostičkih postupaka kod otkrivanja celijakije u djece i adolescenata od 0. do 18. godine života na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka.

Istraživanje je provedeno retrogradnom analizom podataka iz povijesti bolesti oboljelih kojima je bolest dijagnosticirana u razdoblju od 2007. godine do 2017.godine. Prikupljeni su podaci statistički obrađeni, a rezultati (kvantitativno i u postocima) prikazani u tablicama i slikama.

3. Rezultati rada

Obradom oboljelih koji s liječeni pod dijagnozom celijakije na Klinici za pedijatriju KBC Rijeka tijekom jedanaest uzastopnih godina, od 2007. do 2017., dobiveni su sljedeći rezultati koji su prikazani tablično i na slikama.

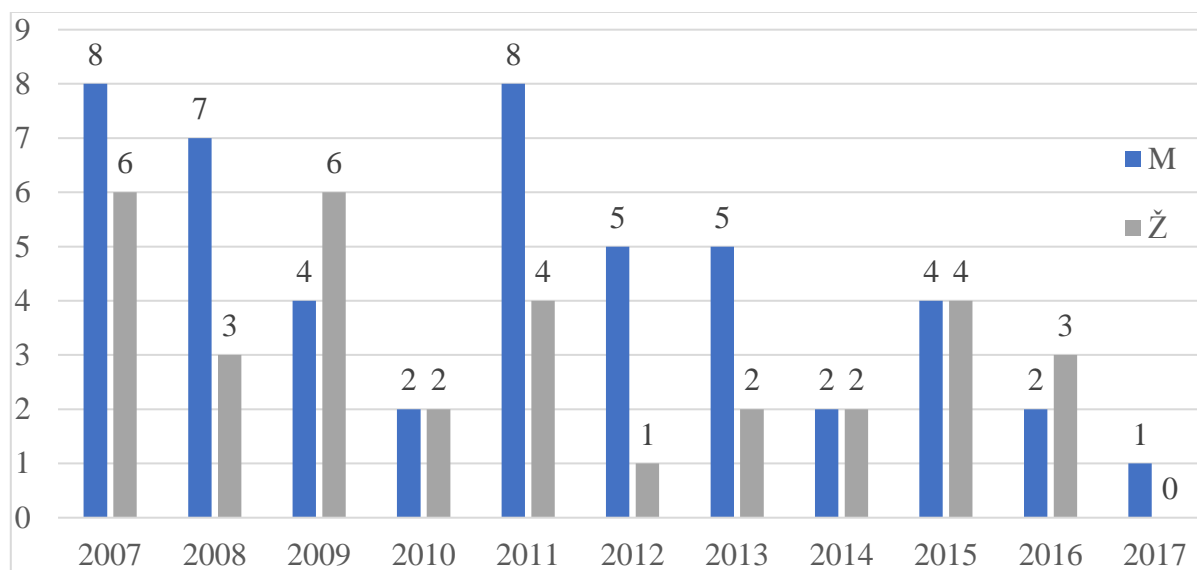
Celijakija je dijagnosticirana u 81 djeteta. Tablica 1. prikazuje broj oboljelih po godinama i po spolu. Celijakija je 2007. godine dijagnosticirana najvećem broju djece (N=14) dok je 2017. liječeno najmanje djece pod tom dijagnozom, samo jedno.

Tablica 1. Bolesnici prema spolu

GODINA	SPOL		UKUPNO
	MUŠKI	ŽENSKI	
2007	8	6	14
2008	7	3	10
2009	4	6	10
2010	2	2	4
2011	8	4	12
2012	5	1	6
2013	5	2	7
2014	2	2	4
2015	4	4	8
2016	2	3	5
2017	1	0	1
UKUPNO	48	33	81

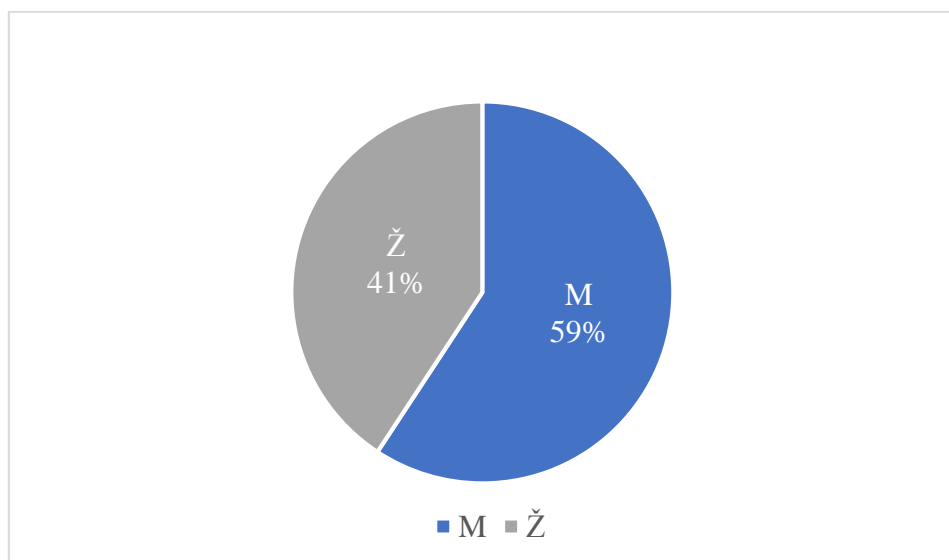
Tijekom prvog razdoblja obuhvaćenog u istraživanju (2007.-2011.) je celijakija otkrivena u 50 djece dok je u drugom razdoblju (2008.-2017.) otkrivena u 31 djece, razlika se može uočiti na slici 1.

Slika 1. Raspodjela s obzirom na spol kroz godine



Kroz razdoblje od jedanaest godina među dijagnosticiranimima je bilo 59% dječaka (N=48) i 41% djevojčica (N=33), kako prikazuje slika 2.

Slika 2. Ukupna raspodjela bolesnika s obzirom na spol



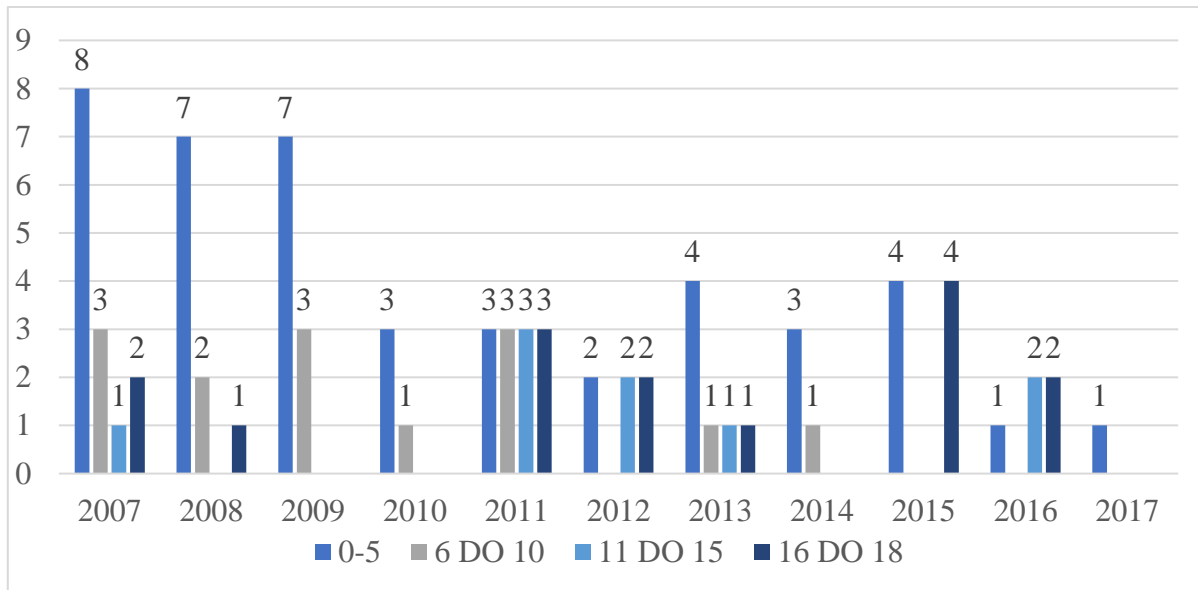
Tablica 2. prikazuje broj oboljelih podijeljenih u 4 skupine s obzirom na dob u trenutku dijagnoze. Skupine s od 0. do 5. godina, od 6. do 10. godina, od 11. do 15. godina te od 16. do 18. godina.

Tablica 2. Dob oboljelih kod postavljanja dijagnoze

GODINA	0-5	6 DO 10	11 DO 15	16 DO 18
2007	8	3	1	2
2008	7	2	0	1
2009	7	3	0	0
2010	3	1	0	0
2011	3	3	3	3
2012	2	0	2	2
2013	4	1	1	1
2014	3	1	0	0
2015	4	0	0	4
2016	1	0	2	2
2017	1	0	0	0
UKUPNO	43	14	9	15

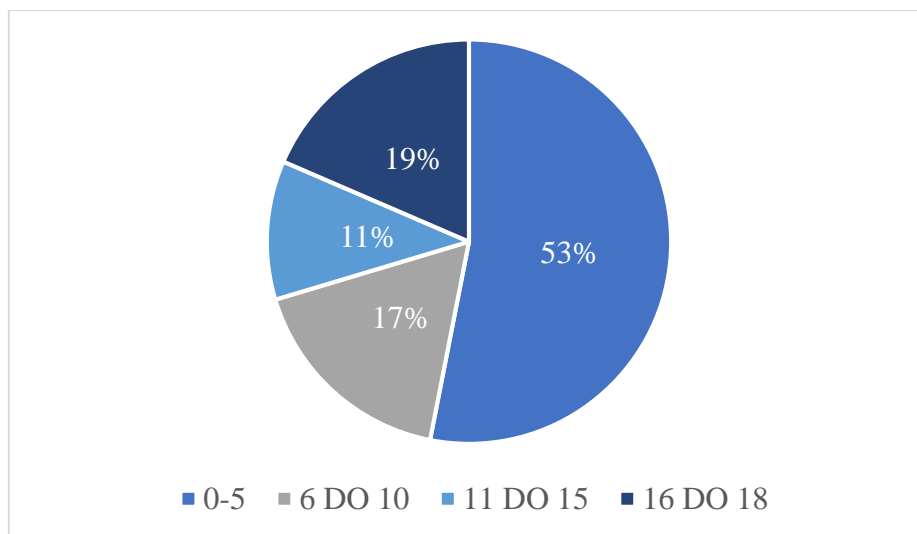
Po slici 3. svake godine je bila barem jedna dijagnoza u skupini od 0. do 5. godina, dok u skupini od 6. do 10. godina nije bilo ni jedne dijagnoze u šest godina (2008., 2009., 2010., 2014., 2015., 2017.).

Slika 3. Raspodjela oboljelih po dobnim skupinama u trenutku postavljanja dijagnoze



Celijakija je bila dijagnosticirana češće u skupini djece od 0 do 5 godina nego u svim drugim skupinama zajedno. Slika 4. prikazuje da je u trenutku dijagnoze 53% (N=43) djece bilo dobi od 0. do 5. godina, zatim, u 19% (N=15) u dobi od 16. do 18. godina, 17% (N=14) u dobi od 6. do 10. godina te najmanje 11% (N=9) u dobi od 11. do 15. godina.

Slika 4. Ukupna raspodjela bolesnika s obzirom na dob u trenutku dijagnoze



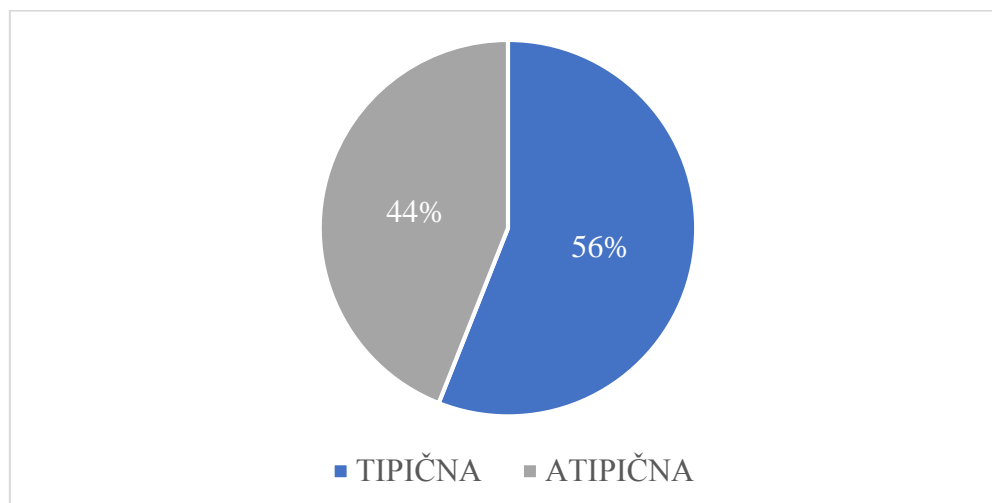
Broj oboljelih po godinama s obzirom na kliničku sliku je prikazan u tablici 3. U razdoblju od 2007. do 2011. godine oboljeli su češće imali tipičnu dok u razdoblju od 2012. do 2017. oboljeli su češće imali atipičnu kliničku sliku.

Tablica 3. Podjela oboljelih po kliničkoj slici

GODINA	TIPIČNA	ATIPIČNA
2007	6	2
2008	7	3
2009	7	3
2010	3	1
2011	8	4
2012	2	4
2013	1	6
2014	2	2
2015	4	4
2016	2	3
2017	0	1
UKUPNO	42	33

Atipičnom kliničkom slikom se prezentiralo 44%(N=33) oboljelih a tipičnom kliničkom slikom njih 56%(N=42), kao što je prikazano na slici 5.

Slika 5. Udio tipične i atipične kliničke slike u razdoblju od 2007. do 2017.



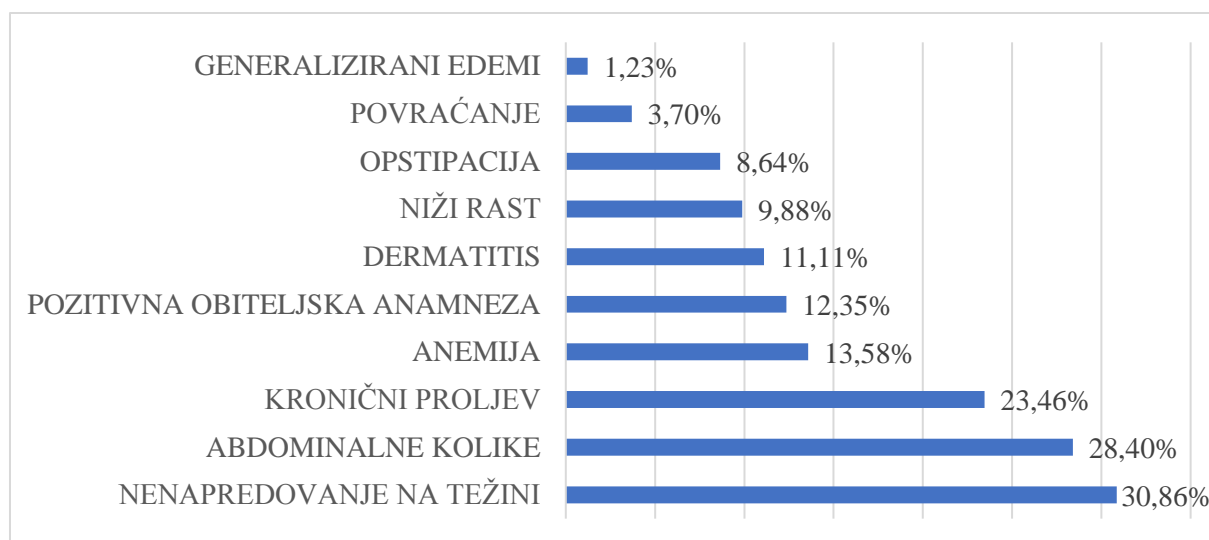
Tablica 4. prikazuje simptome i znakove celijakije poredanih po učestalosti javljanja kod oboljelih, tri najčešća su nenapredovanje na težini, abdominalne kolike i kronični proljev.

Tablica 4. Najčešći simptomi i znakovi celijakije koji su prethodili dijagnozi celijakije

SIMPTOMI	BROJ OBOLJELIH
NENAPREDOVANJE NA TEŽINI	25
ABDOMINALNE KOLIKE	23
KRONIČNI PROLJEV	19
ANEMIJA	11
POZITIVNA OBITELJSKA ANAMNEZA	10
DERMATITIS	9
NIŽI RAST	8
OPSTIPACIJA	7
POVRAĆANJE	3
GENERALIZIRANI EDEMI	1

Udio određenih simptoma i znakova kojima se bolest prezentirala je prikazan na slici 6. Nenapredovanje na težini je bio znak kod 30,86%(N=25) oboljelih, abdominalne kolike kod 28,40%(N=23) oboljelih, kronični proljev kod 23,46%(N=19) oboljelih. Anemija, pozitivna obiteljska anamneza, dermatitis, niži rast i opstipacija su bile prisutne kod 8,6%(N=7) do 13,58% (N=11). Najmanje su bili prisutni povraćanje u 3,70%(N=3) i generalizirani edemi u 1,23%(N=1) oboljelih.

Slika 6. Udio najčešćih simptoma i znakova koji su prethodili dijagnozi celijakije



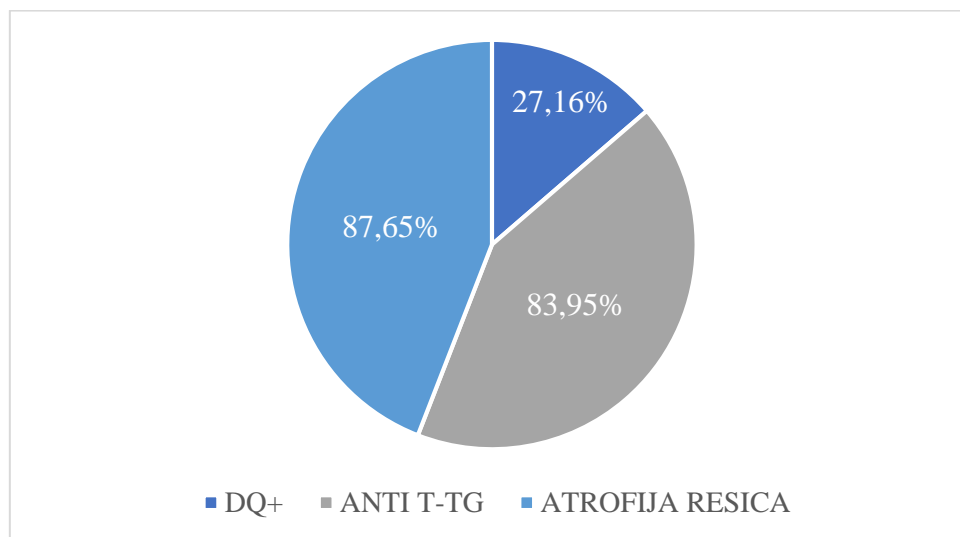
Tablica 5. prikazuje broj oboljelih kod kojih se pretragama ustanovilo kako su pozitivni na HLA DQ2/8 gen, povišene razine anti tkivne transglutaminaze u serumu te patohistološki nalaz koji pokazuje atrofiju resica.

Tablica 5. Najčešće pretrage u dijagnostici celijakije u razdoblju 2007. - 2017.

GODINA	DQ+	ANTI T-TG	ATROFIJA RESICA
2007	3	5	7
2008	2	9	10
2009	2	10	10
2010	0	4	4
2011	5	11	12
2012	4	6	6
2013	4	5	5
2014	1	4	3
2015	1	8	8
2016	1	5	5
2017	0	1	1
UKUPNO	22	68	71

Atrofija resica se pronašla u 87,65%(N=71) oboljelih, povišene transglutaminaze kod 83,95%(N=68) oboljelih te gen za HLA DQ2/8 kod 27,16%(N=22).

Slika 6. Udio najčešćih pretraga u dijagnostici celijakije u razdoblju 2007. - 2017.



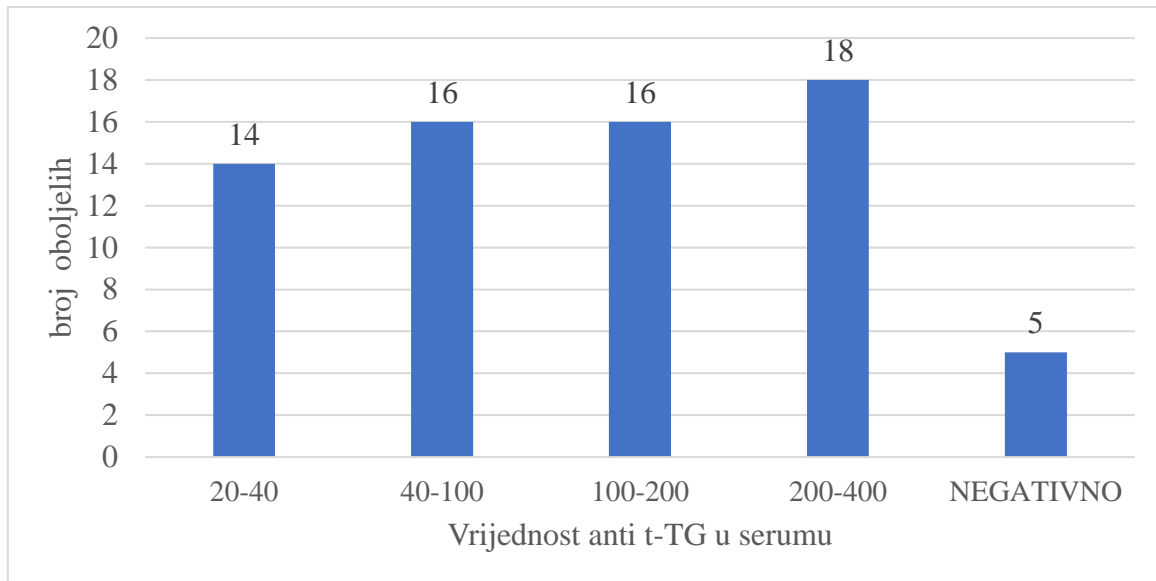
Broj oboljelih s obzirom na vrijednosti tkivne transglutaminaze u serumu u trenutku dijagnoze prikazan je u tablici 6.

Tablica 6. Vrijednosti anti t-TG kod postavljanja dijagnoze

VRIJEDNOSTI ANTI T-TG U SERUMU	BROJ OBOLJELIH
20-40	14
40-100	16
100-200	16
200-400	18
NEGATIVNO	5

Negativne vrijednosti tkivne transglutaminaze je imalo samo pet oboljelih dok su ostali svi imali pozitivne vrijednosti.

Slika 7. Vrijednosti anti t-TG kod postavljanja dijagnoze



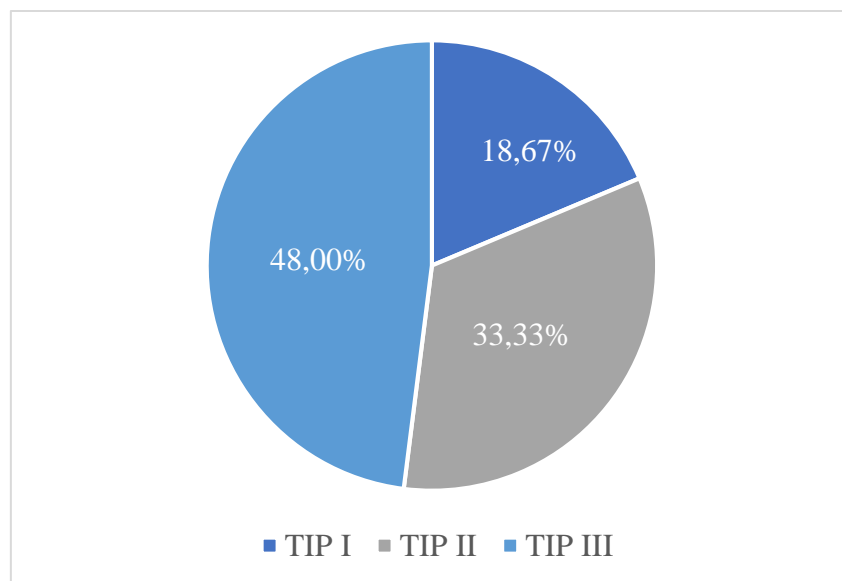
Tablica 7. prikazuje koliki je broj oboljelih po patohistološkom nalazu bio razvrstan u jedan od tri tipa po MARSH klasifikaciji.

Tablica 7. Broj oboljelih po patohistološkom nalazu i MARSH klasifikaciji

MARSH	BROJ OBOLJELIH
TIP I	14
TIP II	25
TIP III	36
UKUPNO	75

Najveći postotak oboljelih je po MARSH klasifikaciji svrstan u tip III, njih 48%(N=36), zatim u tip II, 33,33%(N=25) oboljelih te najmanje u tip I, 18,67%(=14) oboljelih.

Slika 8. Udio oboljelih prema po patohistološkom nalazu i MARSH klasifikaciji



4. Rasprava

Celijakija ili glutenska enteropatija je autoimuni poremećaj. Za razvitak bolesti potrebni su genski i okolišni čimbenici. Genski čimbenik je prisutnost HLA DQ gena, a okolišni unos glutena. Celijakija može biti simptomatska i asimptomatska. Simptomatska celijakija se može prezentirati tipičnom i atipičnom kliničkom slikom. Pretrage potrebne za dijagnozu su biopsija sluznice duodenuma s patohistologijom, vrijednosti tkivne transglutaminaze u serumu te HLA tipizacija. Jedina terapija celijakije je doživotna bezglutenska prehrana.

U ovom radu analizirani su podaci o dobi i spolu oboljelih od celijakije, simptomima i znacima zbog kojih su se oboljeli obratili liječniku te o dijagnostičkim pretragama kojima se potvrdila dijagnoza.

U razdoblju od 2007. do 2017. celijakija je dijagnosticirana u 81 pacijenta od 0 do 18 godina. Uočena je razlika među spolovima, omjer dječaka i djevojčica je 1,5:1 (48 dječaka i 33 djevojčice). Takav omjer nije uočen drugim istraživanjima gdje su omjeri djevojčica i dječaka 2:1 ili 1:1(9, 13). Broj oboljelih u našem istraživanju je premalen, a razdoblje prekratko za donošenje nekih zaključaka koji bi objašnjavali taj nesrazmjer.

Ako se usporedi razdoblje od 2007. do 2011. kada je bilo 50 novooboljelih i razdoblje od 2012. do 2017. kada je bilo 31 novooboljelih, moglo bi se zaključiti da pojavnost celijakije kroz godine opada što je također u suprotnosti s drugim istraživanjima po kojima pojavnost raste. (1,4) Razvoj tehnologije i medicinskog znanja omogućuje korištenje dijagnostičkih metoda koje puno preciznije postavljaju dijagnozu. Posljednjih godina raste trend „google doktora“ i praćenja određenih načina prehrane. Roditelji mogu lako pronaći informacije na internetu vezane za tegobe koje njihovo dijete ima, pripisati ih celijakiji te samoinicijativno izbaciti gluten iz prehrane bez konzultacija s liječnikom. Također, među roditeljima postoji trend potpunog izbacivanja glutena iz prehrane djeteta pa se bolest ne može ni razviti.

Dijagnoza celijakije je najčešće postavljena u ranoj dječjoj (od 0 do 5 godina), a najmanje u dobi od 11 do 15 godina. Od ukupnog broja djece dijagnoza je u najmlađoj promatranoj dobnoj skupini postavljena kod većeg broja djece (N=48) nego kod svih ostalih dobnih skupina zajedno, što odgovara i europskim istraživanjima.(9)

S obzirom na kliničku sliku celijakije, kod većine oboljelih je utvrđena tipična (N=42) dok je kod nešto manjeg broja celijakija bila prezentirana atipičnom kliničkom slikom (N=33). Takvi podaci se ne slažu s europskim i svjetskim istraživanjima gdje je atipična klinička slika češća. (9, 13) što ukazuje na potrebu daljnje edukacije kako zdravstvenih djelatnika, tako i sveukupnog stanovništva. Ako se uspoređi razdoblje od 2007. do 2011. godine i razdoblje od 2012. do 2017. godine, vidljivo da je učestalija u onom prvom. Mogući razlog tome je objavljivanje smjernica za dijagnostiku i liječenje celijakije od *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* 2012. godine.(10)

Od simptoma i znakova u istraživanje su uključeni nenapredovanje na težini, abdominalne kolike, kronični proljev, anemija, pozitivna obiteljska anamneza, dermatitis, niži rast, opstipacija, povraćanje i generalizirani edemi. Za šestero oboljelih iz ranog faze provođenja istraživanja nisu bili dostupni podaci o simptomima i znakovima. Skoro trećina oboljelih je kao glavnu tegobu imala nenapredovanje na težini (N=25) i/ili abdominalne kolike (N=23), te četvrtina kronični proljev (N=19) što odgovara rezultatima drugih sličnih istraživanja (17)

Kao simptom su se rjeđe javljali anemija (N=11), dermatitis (N=9), niži rast (N=8), opstipacija (N=7). Pozitivnu obiteljsku anamnezu ima samo 10 oboljelih. Kod samo troje oboljelih je zabilježeno povraćanje te kod jednog pacijenta generalizirani edem. Ovakvi rezultati djelomično odgovaraju onima prikazanim u ESPGHAN-ovim smjernicama za dijagnozu celijakije gdje se abdominalne kolike i kronični proljevi javljaju kod više od polovice oboljelih. (15, 18)

Skoro svi oboljeli od celijakije imaju pozitivan HLA DQ gen. Po podacima iz KBC Rijeka, 22 oboljela su HLA DQ pozitivna, a samo je jedan negativan što se slaže s ostalim istraživanjima. Ostali oboljeli nisu testirani zbog nedostupnosti testa cijelo promatrano razdoblje (1, 5)

Povišene razine tkivne transglutaminaze su uočene kod 83,95% pacijenata. Podjednak broj oboljelih je imao vrijednost u serumu 20-40 (N=14), 40-100 (N=16), 100-200 (N=16) te 200-400 (N=18). Takvi podaci koreliraju s drugim istraživanjima. (14) Za šestero oboljele djece nije bilo podataka o vrijednostima tkivne transglutaminaze.

Kod 87,65% oboljelih je biopsijom i patohistološkim nalazom potvrđeno oštećenje sluznice atrofijom, a kod nešto manje oboljelih je učinjena i klasifikacija po MARSH-u. Razlog tomu je što patolozi tek od 2009. godine rutinski rade klasifikaciju patohistološkog nalaza po MARSH-u. Polovica oboljelih po MARSH klasifikaciji spada u tip III (N=36), trećina (N=25) u tip II i tek petina (N=14) u tip I. Takvi podaci su u skladu s drugim istraživanjima. (1)

5. Zaključak

Rezultati koji dobiveni analizom dostupnih podataka od 2007. do 2017. godine na Klinici za pedijatriju KBC Rijeka uglavnom se podudaraju s rezultatima svjetskih i europskih istraživanja. Najčešći simptomi i znakovi su nenapredovanje na težini, kronični proljev i abdominalne kolike. Dijagnoza celijakije se najviše postavljala u dobi do pet godina.

Dijagnostičke pretrage koje su potvrdile dijagnozu su gastrokopija s biopsijom, vrijednost tkivne transglutaminaze u serumu te najrjeđe HLA tipizacija. Patohistološki nalaz je kod većine ukazao na atrofiju resica te na MARSH klasifikaciju od koje je više od polovica klasificirana kao tip III. Vrijednosti tkivne transglutaminaze su u velike većine oboljelih bile povišene. HLA tipizacija nije učinjena kod svih oboljelih. Od onih kod kojih je učinjena samo jedan oboljeli nije bio pozitivan.

Djelomično preklapanja s korištenom literaturom pokazuje odnos tipične i atipične slike. Prije 2012.godine, kada su izdane smjernice ESPGHAN-a, prevladava tipična slika, nakon te godine prevladava atipična slika.

Odstupanja se vide u omjeru dječaka i djevojčica jer u odnosu na literaturu, ima više oboljelih dječaka. Također broj oboljelih kroz godine opada što nije slučaj u svijetu.

Dobiveni podaci nameću potrebu provođenja sličnih istraživanja i u drugim bolničkim centrima u RH koja se bave dijagnosticiranjem, liječenjem i praćenjem oboljelih od celijakije s ciljem unaprjeđenja njihove sveobuhvatne skrbi.

6. Sažetak

Celijakija ili glutenska enteropatija je autoimuni poremećaj. Javlja se u genetički predisponiranih pojedinaca koji razviju imunološku reakciju na gluten.

Cilj ovog rada je opisati i statistički obraditi učestalost te značajke kliničke slike i dijagnostičkih postupaka kod otkrivanja celijakije u djece i adolescenata od 0. do 18. godine života na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka. Istraživanje je provedeno retrogradnom analizom podataka iz povijesti bolesti oboljelih kojima je bolest dijagnosticirana u razdoblju od 2007. godine do 2017.godine.

Celijakija je dijagnosticirana u 81 djeteta. Kroz razdoblje od jedanaest godina među dijagnosticiranimima je bilo 59% dječaka i 41% djevojčica. Celijakija je bila dijagnosticirana češće u skupini djece od 0 do 5 godina nego u svim drugim skupinama zajedno. Atipičnom kliničkom slikom se prezentiralo 44% oboljelih a tipičnom kliničkom slikom njih 56%. Tri najčešća simptoma celijakije su nenapredovanje na težini, abdominalne kolike i kronični proljev. Atrofija resica se pronašla u 87,65% oboljelih, povišene transglutaminaze kod 83,95% oboljelih te gen za HLA DQ2/8 kod 27,16%. Negativne vrijednosti tkivne transglutaminaze je imalo samo pet oboljelih dok su ostali svi imali pozitivne vrijednosti. Najveći postotak oboljelih je po MARSH klasifikaciji svrstan u tip III, njih 48%.

Dobiveni podatci nameću potrebu provođenja sličnih istraživanja i u drugim bolničkim centrima u RH koja se bave dijagnosticiranjem, liječenjem i praćenjem oboljelih od celijakije s ciljem unaprjeđenja njihove sveobuhvatne skrbi.

7. Summary

Celiac disease or gluten enteropathy is an autoimmune disorder. It occurs in genetically predisposed individuals who develop an immune reaction to gluten.

The aim of this paper is to describe and statistically analyze the frequency of clinical manifestations and diagnostic procedures in the detection of celiac disease in children and adolescents from 0 to 18 years old at the Pediatric Clinic of KBC Rijeka. The study was conducted by a retrograde analysis of data from the medical history of the patients diagnosed in the period from 2007. to 2017.

Celiac disease was diagnosed in 81 children. During the period of eleven years, among the diagnosed there were 59% boys and 41% girls. Celiac disease was diagnosed more frequently in the group of children between 0-5 years old than in all the other groups together. 44% of patients presented with atypical and 56% with typical form of celiac disease. The three most common presenting features of celiac disease were weight loss, abdominal colics and chronic diarrhea. Villous atrophy was found in 87.65% of patients, elevated transglutaminase in 83.95% of patients and the HLA DQ2/8 gene in 27.16%. Only five patients had negative serum values of tissue transglutaminase , while the others all had positive values. Using MARSH classification, the highest percentage of patients(48%) was classified as type III.

The obtained results implied the need for conducting more similar analyses in other hospitals in the Republic of Croatia where celiac disease is diagnosed, treated and monitored, with a goal to enhance comprehensive care.

8. Literatura

1. Lebowohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease, Lancet [Internet]. Pristupljeno: 13.6.2019. 391: 70–81. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
2. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelle CP, Ahuja V, Makharia GK. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. Pristupljeno: 25.4.2019. 16:823–836 Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
3. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. [Internet]. Pristupljeno: 13.6.2019. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979197>
4. Dolinšek J, Dolinšek J, Prislán A, Palčevski G, Sblattero D, Milinović M, Not T, Koletzko S, Werkstetter, Koltai T, Korponay-Szabo IR, Roggenkamp G, Koletzko B, Mirkov A. Fokus na celijakiju: brošura za zdravstvene djelatnike. Interreg Central Europe. Pristupljeno: 22.6.2019. Dostupno na: <https://www.interreg-central.eu/Content.Node/Focus-on-CD-A5-CRO.pdf>
5. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical utility of celiac disease associated HLA testing. Dig Dis Sci. [Internet]. Pristupljeno: 18.6.2019. 59(9): 2199–2206 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705698>
6. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes. Nutrients. [Internet] Pristupljeno: 6.3.2019. 7,7143-7162. Dostupno na: www.mdpi.com/journal/nutrients
7. Sue A, Dehlsen K, Ooi CY. Paediatric patients with coeliac disease on a gluten-free diet: nutritional adequacy and macro- and micronutrient imbalances. Current Gastroenterology Reports. [Internet] Pristupljeno: 5.4.2019. 20(1):2. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29356956>
8. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. New England Journal of Medicine. [Internet]. Pristupljeno: 18.6.2019. 367:2419-2426 Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1113994>
9. Durham J, Temples HS. Celiac Disease in the Pediatric Population. Journal of pediatric health care. [Internet] Pristupljeno: 21.5.2019. 32(6):627-631. Dostupno na: [https://www.jpeds.org/article/S0891-5245\(17\)30649-1/abstract](https://www.jpeds.org/article/S0891-5245(17)30649-1/abstract)
10. Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota

- Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol.*[Internet].
 Pristupljeno: 23.5.2019. 23(42): 7505-7518. Dostupno na: www.wjgnet.com
11. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* [Internet]
 Pristupljeno: 13.6.2019. 110: 1475–84.
 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346866>
 12. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal manifestations of celiac disease: early detection for better long-term outcomes. *Nutrients.* [Internet]. Pristupljeno: 14.5.2019. 10,1015. Dostupno na: <http://www.mdpi.com/journal/nutrients>
 13. Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan, Ruemmele FM. Celiac disease in children. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* [Internet]. Pristupljeno: 25.4.2019. 39,544-551 Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.024>
 14. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* [Internet]. Pristupljeno: 19.6.2019. 148(6): 1175–1186.
 Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>
 15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó, Mearin ML, Philips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* [Internet]. Pristupljeno:14.6.2019. 54: 136-160. Dostupno na: <http://www.espghan.org>
 16. Diamanti A, Capriati T, Sole Basso M, Panetta F, Maria Di Ciommo Laurora V, Bellucci F, Cristofori F, Francavilla R. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients.*[Internet]. Pristupljeno: 3.4.2019. 6, 207-220.
 Dostupno na: www.mdpi.com/journal/nutrients
 17. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int.* [Internet]. Pristupljeno: 15.5.2019. 110(49): 835-846.
 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884535/>
 18. Maan K, Baker RD, Ly EK, Rafal K, Baker SS. Presenting pattern of pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* [Internet]. Pristupljeno: 20.4.2019. 62(1): 60-63
 Dostupno na:
https://cdn.journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2016/01000/Presenting_Pattern_of_Pediatric_Celiac_Disease.13.aspx

9. Životopis

Dora Iljadica rođena je 30.03.1995. godine u Rijeci. Osnovnu i srednju školu je završila u Rijeci te je maturirala 2013. godine s položenim maturama iz Hrvatskog jezika, Engleskog jezika, Matematike, Biologije, Fizike i Kemije. Te iste godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci te ga redovno pohađa i ostvaruje uvjete za prijavu Diplomskog rada.