

# Biokemijske i imunogenetske karakteristike pedijatrijskih pacijenata s celijakijom u KBC-u Zagreb

---

Ivančić, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:398096>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jana Ivančić**

**Biokemijske i imunogenetske karakteristike  
pedijatrijskih pacijenata s celijakijom u KBC-u  
Zagreb**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Irene Senečić-Čala i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Sadržaj

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija i klasifikacija celijakije.....	1
1.2. Epidemiologija celijakije.....	1
1.3. Patogeneza celijakije.....	3
1.4. Klinička prezentacija celijakije.....	5
1.5. Dijagnostika celijakije.....	8
1.6. Terapija celijakije.....	13
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	15
2.1. Glavni cilj.....	15
2.2. Specifični ciljevi.....	15
3. ISPITANICI I METODE.....	16
4. REZULTATI.....	17
4.1. Opće karakteristike.....	17
4.2. Klinička prezentacija.....	19
4.3. Dijagnostika celijakije.....	22
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČCI.....	30
7. ZAHVALA.....	31
8. LITERATURA.....	32
9. ŽIVOTOPIS.....	39

## Abecedni popis kratica

<b>APC</b>	antigen prezentirajuća stanica (eng. <i>antigen presenting cell</i> )
<b>AT</b>	autoimuni tireoiditis
<b>DGP</b>	deamidirani glijadinski peptid (eng. <i>deaminated-gliadin peptide</i> )
<b>DH</b>	dermatitis herpetiformis
<b>DM1</b>	šećerna bolest tipa 1 (lat. <i>diabetes mellitus</i> )
<b>EMA</b>	endomizijska protutijela (eng. <i>endomysial antibodies</i> )
<b>GFD</b>	bezglutenska dijeta (eng. <i>gluten-free diet</i> )
<b>HD</b>	heterodimer
<b>HLA</b>	glavni kompleks gena tkivne podudarnosti u čovjeka (engl. <i>human leukocyte antigen</i> )
<b>IEL</b>	intraepitelni limfociti
<b>IFN</b>	interferon
<b>Ig</b>	imunoglobulin
<b>IL</b>	interleukin
<b>NK</b>	stanice ubojice (eng. <i>natural killer cells</i> )
<b>IgAD</b>	IgA imunodeficijencija (eng. <i>IgA deficiency</i> )
<b>TNF</b>	čimbenik tumorske nekroze (eng. <i>tumor necrosis factor</i> )
<b>tTG</b>	tkivna transglutaminaza (eng. <i>tissue transglutaminase</i> )

## SAŽETAK

Naslov rada: Biokemijske i imunogenetske karakteristike pedijatrijskih pacijenata s celijakijom u KBC-u Zagreb

Autor: Jana Ivančić

Celijakija je kronična imunološki posredovana enteropatija u genetički predisponiranih osoba izloženih glutenu. Karakterizirana je širokim spektrom simptoma, od gastrointestinalnih do ekstraintestinalnih. Genetska predispozicija povezana je s prisutnošću HLA-DQ2 i/ili DQ8 heterodimera, koji su povezani s povećanim rizikom obolijevanja od drugih autoimunih bolesti, dominantno šećerne bolesti tip 1 (DM1). Cilj ovog rada bio je istražiti kliničke, biokemijske i imunogenetske karakteristike pacijenata s celijakijom na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb.

Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojemu su prikupljeni podaci o dobi pri postavljanju dijagnoze, kliničkoj prezentaciji, biokemijskim i histološkim nalazima te nalazima HLA tipizacije iz medicinske dokumentacije pacijenata dijagnosticiranih u razdoblju od 2008. do 2018. godine. Istraživanje je uključivalo 55 pacijenata, 29 ženskog i 26 muškog spola (1,12:1), prosječne dobi  $11,7 \pm 4,62$  godine. Klasični oblik bolesti (proljevanje, abdominalna distenzija i nenapredovanje) utvrđen je u 22 od 55 pacijenata (prosječna dob pri postavljanju dijagnoze 3,41 godina). U 18 pacijenata nađena je atipična prezentacija (prosječna dob pri postavljanju dijagnoze 9,31 godina). Asimptomatska celijakija utvrđena je u 15 pacijenata, većinom onih s novodijagnosticiranim DM1. Od 39 pacijenata kod kojih je provedena HLA tipizacija, njih 36 su bili HLA-DQ2.5 i/ili DQ8 homozigoti ili heterozigoti. Pacijenti s vrlo visokim rizikom obolijevanja od celijakije prema HLA tipizaciji bili su većinom asimptomatski, 8 od 17 pacijenata imali su DM1. Dva su pacijenta bolovala od autoimunog tireoiditisa, jedan s vrlo visokim rizikom, drugi s visokim rizikom.

Klinička prezentacija pacijenata u istraživanju bila je sukladna literaturi, uz prisustvo klasične prezentacije u pacijenata najmlađe dobne skupine. Frekvencija rizičnih HLA heterodimera pacijenata slična je onoj u pacijenata drugih europskih i ne-europskih država. Međutim, s obzirom na to da je velik broj pacijenata s vrlo visokim rizikom obolijevanja od celijakije ujedno bolovao od šećerne bolesti tip 1, potrebno je naglasiti važnost probira u toj skupini pacijenata.

Ključne riječi: celijakija, DQ heterodimer, gluten, HLA, šećerna bolest tip 1

## SUMMARY

Title: Biochemical and immunogenetic characteristics of pediatric patients with celiac disease at UHC Zagreb

Author: Jana Ivančić

Coeliac disease is a chronic immune-mediated systemic inflammatory disease triggered by gluten ingestion in genetically predisposed individuals. Clinical picture ranges from gastrointestinal to extraintestinal manifestations. Genetic predisposition is related to the presence of HLA-DQ2 and DQ8 heterodimers, also connected to a higher risk of the occurrence in other autoimmune conditions, most commonly diabetes type 1 (DM1). The aim of this study was to investigate clinical, biochemical and immunogenetical characteristics of patients with coeliac disease diagnosed at the Department of Paediatrics at University Hospital Centre Zagreb.

The data collected retrospectively from medical records from 2008 to 2018 included age at the time of diagnosis, clinical presentation, results of antibody testing, small bowel biopsy and HLA typing. A total of 55 patients were enrolled, 29 females and 26 males (1.12:1), mean age  $11.7 \pm 4.62$  years. The classical form of coeliac disease (diarrhoea, abdominal distension, failure to thrive) was found in 22 out of 55 patients (mean age of diagnosis 3.41 years). In 18 patients with atypical presentation mean age at the time of diagnosis was 9.31 years. The asymptomatic disease was found in 15 patients, mostly with newly diagnosed diabetes type I. Out of 39 patients who underwent HLA typing, 36 patients were positive for either single or double dose of DQ2.5 or DQ8 HD. Patients at very high risk according to HLA typing were mainly asymptomatic, 8 out of 17 were patients with DM1. There were two patients with autoimmune thyroiditis, one at very high risk and one at high risk.

Clinical presentation according to age was similar to the general population of patients with coeliac disease, most common symptoms in the youngest age group being typical gastrointestinal. Considering HLA-DQ heterodimer frequency, our patients have a similar distribution to other European and non-European patients with coeliac disease. However, since many patients with a very high risk of developing coeliac disease according to HLA typing were patients with DM1, we would like to emphasize the importance of screening for coeliac disease in this group of patients.

Key words: coeliac disease, DQ heterodimer, gluten, HLA, diabetes type 1

## **1. UVOD**

### **1.1. Definicija i klasifikacija**

Celijakija je kronična imunološki posredovana enteropatija u genetički predisponiranih osoba izloženih glutenu (1). Iako su simptomi celijakije opisani puno prije, tek je 40-ih godina 20. stoljeća nizozemski pedijatar Dicke prepoznao poveznicu između izloženosti glutenu i razvoja bolesti (2).

U prošlosti je smatrana rijetkim malapsorpcijskim sindromom koji isključivo zahvaća pedijatrijsku populaciju, no danas je poznato kako je riječ o globalno raširenoj bolesti koja pogađa pacijente svih dobnih skupina (1). Iako primarno zahvaća tanko crijevo, karakterizirana je širokim spektrom simptoma, od gastrointestinalnih do ekstraintestinalnih, što je ujedno i razlog zašto u većine pacijenata biva dijagnosticirana s odgodom od pojave prvih simptoma (3) ili uopće ne biva prepoznata (1).

Ovisno o kliničkoj prezentaciji, dobi pacijenata kod pojave prvih simptoma te histološkim i imunološkim osobitostima, celijakija se može podijeliti u više kliničkih tipova: klasični (tipični), atipični i asimptomatski (4). U siječnju 2011. godine definirana je tzv. Oslo klasifikacija celijakije, rezultat suradnje 16 liječnika iz sedam zemalja koji su pregledali literaturu elektronske baze podataka PubMed te predložili definiciju pojedinog oblika bolesti. Ista je klasifikacija prihvaćena na konferenciji u Oslu 2011. godine. Navedena klasifikacija odbacuje pojam atipičnog oblika navodeći da naziv odaje dojam kako je riječ o rijetkom obliku bolesti. Danas je poznato kako se većina pacijenata prezentira upravo navedenim oblikom bolesti te se stoga uvodi pojam neklasične celijakije nasuprot klasične. Osim navedenih tipova, prema Oslo klasifikaciji razlikujemo i potencijalnu celijakiju koja je karakterizirana urednim nalazom biopsije sluznice tankoga crijeva uz pozitivnu serologiju na celijakiju (2).

### **1.2. Epidemiologija celijakije**

Prevalencija celijakije globalno je u porastu (3). Zadnjih desetljeća broj oboljelih višestruko je porastao, što se ne može isključivo pripisati boljoj dijagnostici bolesti (1). Uzroci rastuće incidencije celijakije nisu poznati, međutim, s obzirom na to da je



genetski odgovor na promjene u okolišu izrazito spor, najvjerojatniji uzrok leži u samom okolišu, a ne u genetici (5). Vrh sante leda, model je koji je prvi predstavio Richard Logan 1991. godine, a često se koristi u opisu epidemiologije celijakije. Naime, samo manjina pacijenata ima prepoznatljive simptome te se to navodi kao jedan, ali ne i jedini razlog niske prevalencije u prošlosti (6). Danas je poznato da celijakija zahvaća 1% svjetskog stanovništva (3).

Iako je u prošlosti smatrana bolešću koja zahvaća isključivo europsku populaciju, epidemiološka istraživanja utvrdila su visoku prevalenciju celijakije u neeuropskim zemljama, kao na primjer u Sjedinjenim Američkim Državama, Australiji te pojedinim državama Latinske Amerike, primjerice Perua, Brazila i Argentine (1). Prevalencija celijakije varira od 0,4% u Južnoj Americi do 0,8% u Europi i Oceaniji. Čimbenici odgovorni za razlike u prevalenciji svakako su genetske i okolišne raznolikosti sukladno geografskoj distribuciji. U genetske čimbenike ubrajamo razlike u HLA genotipovima kao i u onim genima koji ne pripadaju HLA sustavu, a imaju ulogu u razvoju bolesti. Od okolišnih čimbenika visoke prevalencije u zapadnoeuropskim zemljama ističe se konzumacija proizvoda bogatih glutenom (3). Utjecaj promjene prehrambenih navika i uvođenja glutena vidljiv je u rastućoj prevalenciji celijakije u pojedinim azijskim zemljama. Rastući prihodi i urbanizacija doveli su do trenda pojačane konzumacije proizvoda bogatih glutenom u zemljama koje su donedavno konzumirale isključivo rižu (7). Tako je primjerice prevalencija celijakije u Aziji prema jednoj metaanalizi objavljenoj 2015. godine iznosila 0,5%. Primijećena je također razliku u prevalenciji između pojedinih azijskih zemalja, Iran s najnižom prevalencijom od 0,3%, Turska s 0,5%, Indija 0,6% te Izrael 0,7% (8). Slična varijabilnost zabilježena je i u pojedinim europskim zemljama. Njemačka tako ima najnižu prevalenciju celijakije u Europi, dok Finska i Švedska bilježe najvišu (3). S druge strane, područja subsaharske Afrike bilježe nisku stopu oboljelih te je primijećeno kako je celijakija rijetka u Afroamerikanaca općenito (9).

Prevalencija celijakije također se razlikuje s obzirom na spol i dob. Tako većina studija pokazuje veću učestalost u ženskog spola (žene oboljevaju 1,5 puta češće od muškaraca). Iste studije pokazale su da je učestalost celijakije u djece 1,8 puta veća od učestalosti celijakije u odraslih (10).

Važna epidemiološka osobitost celijakije na koju treba skrenuti pozornost svakako je činjenica da 83-95% pacijenata s celijakijom u razvijenim zemljama i dalje ostaje

neprepoznato, dok je taj broj u nerazvijenim zemljama daleko veći. S obzirom na porast broja oboljelih, postoji potreba za presječnim istraživanjima diljem svijeta kako bi se odredilo globalno opterećenje celijakijom (10).

### **1.3. Patogeneza celijakije**

Interakcija glutena sa sluznicom tankoga crijeva ključni je događaj u patologiji celijakije. Široki spektar kliničke prezentacije ove bolesti rezultat je složene interakcije okolišnih, genetskih i imunoloških čimbenika (11).

#### **1.3.1. Okolišni čimbenici**

Najvažniji okolišni čimbenik koji dovodi do razvoja bolesti jest gluten (3). Celijakija je primjer autoimune bolesti s jasno definiranim okidačem (11), što je izdvaja među ostalim autoimunim bolestima kao što su primjerice dijabetes mellitus tip I i autoimuni tireoiditis, čiji ključni okidači i danas ostaju nepoznati (9).

Pojam *glutena* obuhvaća prolamine i glutenine, dvije skupine proteina koje se razlikuju po topljivosti (11), a nalaze se u pšenici, raži, ječmu i zobi (3). Dok je pacijentima s celijakijom savjetovano potpuno izbjegavanje pšenice, raži i ječma u prehrani, konzumacija zobi u pacijenata s celijakijom predmet je dugogodišnje rasprave. Naime, zob sadrži avenin u kojem se nalazi regija bogata prolaminima i gluteninima sličnim onima u pšenici, raži i ječmu. Međutim, zob je bogata fitinskom kiselinom te ju odlikuje niska aktivnost enzima fitaze koji razgrađuje fitinsku kiselinu. Posljedično, zob zbog svoje strukture veže prolamine za fitinsku kiselinu omogućavajući prolaz prolamina bez detekcije u tankom crijevu osobe koja boluje od celijakije (12). Iako velik broj istraživanja opisuje konzumaciju zobi sigurnom u pacijenata s celijakijom, bitno je naglasiti kako se imunogeničnost zobi razlikuje ovisno o kultivaru kao i da postoji mogućnost kontaminacije drugim žitaricama prilikom proizvodnje. Stoga je nužna provjera podrijetla zobi prije konzumacije u pacijenata s celijakijom (13).

Iako je većina istraživanja toksičnosti rađena na prolaminima, postoje podaci kako i glutenini mogu uzrokovati oštećenja na sluznici tankoga crijeva u osoba koje boluju od celijakije (11). Postoji barem 50 epitopa proteina glutena koji uzrokuju odgovor T-limfocita. Međutim, pokazano je da su najimunogeničniji spojevi glijadini (14). Glijadini

su naziv za prolamine pšenice, toksičnu frakciju glutena (14). Osim već spomenutih glijadina u pšenici i avenina u zobi, u ječmu nalazimo prolamin pod nazivom hordein te u raži sekalin. S obzirom da je bogat prolaminima i gluteninima, sam gluten biva nepotpuno probavljen čak i u osoba koje ne boluju od celijakije, ostavljajući velike peptidne lance duge i do 33 aminokiselina (15). Navedeni peptidni lanci zatim transcelularnim ili paracelularnim putevima ulaze u laminu propriju sluznice tankoga crijeva, gdje se odvija imunološka reakcija u pojedinaца pogođenih celijakijom (3).

### **1.3.2. Genetski čimbenici**

Važnost genetske komponente u razvoju celijakije svakako je evidentna iz česte obiteljske pojavnosti i visoke podudarnosti u monozigotnih blizanaca (3). Naime, u monozigotnih blizanaca postotak podudarnost je 83-86%, dok je u dizigotnih 17-20% (16,17). Iako visoka, podudarnost između monozigotnih blizanaca je nepotpuna, što sugerira postojanje dodatnog čimbenika, već navedenog okoliša (18). Također, nije zanemariva činjenica da blizanci često odrastaju izloženi sličnim okolišnim čimbenicima, što uvelike utječe na visoku podudarnost nevezano uz zigotnost (17).

Poznata je snažna povezanost celijakije sa specifičnim genotipovima humanih leukocitnih antigena (HLA) klase II, HLA-DQ2 i HLA-DQ8, koji se nalaze na kromosomu 6p21 (14). Međutim, rizik za razvoj bolesti u HLA identičnih braće i sestara iznosi oko 30%, što je daleko niže od rizika u monozigotnih blizanaca. To pokazuje da postojanje rizičnih HLA genotipova jest nužno, ali ne i dovoljno za razvoj bolesti (19). HLA-DQ2 je prisutan u više od 90% osoba s celijakijom (11), a u općoj populaciji osoba bijele rase taj postotak iznosi 30% (14). DQ2 je heterodimer koji se sastoji od  $\alpha^1*0501$  (DQ2.5) ili, rjeđe,  $\alpha^1*0201$  (DQ2.2) zajedno s  $\beta^1*02$ . Heterodimer koji se sastoji od  $\alpha^1*0301$ ,  $\beta^1*0302$ , poznat kao HLA-DQ8 nalazimo u ostalih pacijenata s celijakijom (11). Uz samo prisustvo, zastupljenost rizičnih HLA gena doprinosi riziku razvoja bolesti. Tako homozigotnost za DQ2 povećava rizik celijakije čak 5 puta u odnosu na heterozigotnost (9).

Većina istraživanja pokazuje kako prisustvo HLA-DQ2 i/ili HLA-DQ8 heterodimera povećava rizik za razvoj bolesti 36-53% (14). Pokazano je kako postoji barem 40 gena koji se nalaze izvan HLA sustava, a doprinose razvoju bolesti. Međutim, relativni rizik

kojim svaki od tih gena pojedinačno doprinosi razvoju bolesti je malen te poprima značaj samo u studijama na velikim uzorcima pacijenata (9).

### **1.3.2. Imunološki čimbenici**

Celijakija je upalna bolest s T-stanično posredovanim odgovorom i autoimunom komponentom. Upalna se reakcija odvija u epitelu i lamini propriji sluznice tankoga crijeva (20).

Ključnu ulogu u patogenezi celijakije ima enzim tkivna transglutaminaza (tTg). Naime, 1997. godine Dieterich i suradnici identificirali su tTg, intracelularni enzim koji stupa u interakciju s glijadinom, kao epitop endomizijskih protutijela (EMA), koji se mogu registrirati u perifernoj krvi većine pacijenata oboljelih od celijakije (21). tTG pretvara glutaminske skupine glijadina u negativno nabijene glutamate procesom koji se naziva deamidacija (20,21). Deamidacijom se povećava imunogeničnost glijadina olakšavajući vezanje na HLA-DQ2 i DQ8 molekule na antigen prezentirajućim stanicama ( eng. *antigen presenting cell* – APC ) (3). Prezentacija glijadina zatim dovodi do aktivacije CD4+ T-stanica u lamini propriji koje su centralne stanice crijevne upale dovodeći do atrofije resica i oštećenja sluznice (22). Aktivirani T-limfociti zatim luče različite citokine (21), od kojih ključnu ulogu imaju interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumorski čimbenik nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) i interleukin-15 (IL-15) (23). Citokini potiču upalne stanice te dovode do oštećenja sluznice crijeva putem citotoksičnih T-limfocita kao i aktivacije B-limfocita i posljedične produkcije EMA i anti-tTG. Smatra se da navedena protutijela imaju ulogu u ekstraintestinalnim manifestacijama celijakije, međutim mehanizam ostaje nepoznat (3).

### **1.4. Klinička prezentacija celijakije**

Iako pojam celijakije često asocira na klasični oblik praćen dominantno gastrointestinalnim simptomima, epidemiološka istraživanja pokazala su kako se takvom kliničkom slikom prezentira manje od 50% pacijenata (24). Također je pokazano kako pacijenti s celijakijom prije dijagnoze imaju znatno narušenu kvalitetu života te kako ona nakon dijagnoze dolazi na razinu one u općoj populaciji (25,26) .

Stoga je potrebna povećana svijest u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti u smislu prepoznavanja manje specifičnih simptoma celijakije (3).

Tablica 1. Klinička prezentacija celijakije

TIPIČNI SIMPTOMI I ZNAKOVI	ATIPIČNI SIMPTOMI I ZNAKOVI
<p>proljevi</p> <p>abdominalna distenzija</p> <p>steatoreja</p> <p>gubitak tjelesne mase</p> <p>nenapredovanje</p> <p>anoreksija</p> <p>povraćanje</p> <p>gubitak mišićne mase</p> <p>kronični umor</p>	<p>konstipacija</p> <p>nizak rast</p> <p>dermatitis herpetiformis</p> <p>odgođen pubertet</p> <p>abdominalni bolovi</p> <p>povišeni jetreni enzimi</p> <p>anemija</p> <p>smanjena mineralizacija kostiju</p> <p>artritis</p>

#### 1.4.1. Klasična celijakija

U klasičnu kliničku prezentaciju celijakije ubrajamo proljev, steatoreju, abdominalnu distenziju i gubitak tjelesne mase praćen nenapredovanjem. Također u navedenih pacijenata s duljim trajanjem bolesti moguće je uočiti edeme te smanjenu mišićnu masu kao posljedicu malapsorpcije (2). Bolest se tipično prezentira u dobi od 6 do 24 mjeseci, nakon uvođenja glutena u prehranu (27). Velik postotak djece s klasičnim oblikom bolesti pokazuje znakove kroničnog umora i emocionalnog distresa u obliku razdražljivosti (2). U slučaju odgođene dijagnoze, pacijenti se prezentiraju teškom malnutricijom i ostalim simptomima produljene malapsorpcije kao što su smanjena mineralizacija kostiju, anemija i periferna neuropatija (1).

#### 1.4.2. Atipična (neklasična) celijakija

Primijećen je trend odgođenog nastupa simptomatske celijakije koji je vezan uz djecu dobi od 5 do 7 godina. Ta djeca obično imaju nespecifične gastrointestinalne

simptome u smislu konstipacije, rekurentnih abdominalnih bolova, mučnine i povraćanja. Također uz pojam atipične celijakije povezuju se i ekstraintestinalni simptomi (27), koji su čest razlog odgođene dijagnoze u starijoj skupini pacijenata (25). Dermatitis herpetiformis (DH) jedna je od čestih ekstraintestinalnih manifestacija celijakije koja se prezentira simetričnom distribucijom malih vezikula i papula na laktovima, koljenima te glutealnoj regiji, a karakterizirana je patognomoničnim granularnim depozitima imunoglobulina A (IgA) u papilarnom dermisu. Većinom se javlja izolirano, bez popratnih gastrointestinalnih simptoma (28). Otprilike jedna trećina pedijatrijskih pacijenata s celijakijom prezentira se niskim rastom, dok je u njih 10% zabilježen odgođen nastup puberteta. U takvih je pacijenata rana dijagnoza od posebne važnosti s obzirom da uvođenje bezglutenske prehrane poslije nastupa puberteta uvelike smanjuje mogućnost dostizanja predviđene visine s obzirom na dob, spol i naslijeđe (29). Smanjena mineralna gustoća kostiju daleko je najčešća koštana manifestacija celijakije. Naime, čak 75% pacijenata s celijakijom prilikom postavljanja dijagnoze ima blaži poremećaj mineralizacije, dok jedna četvrtina boluje od izraženijeg oblika ovog poremećaja (11). Atrofija resica dovodi do smanjene apsorpcije kalcija te posljedično sekundarnog hiperparatireoidizma i smanjene ugradnje minerala u kosti. Također, navodi se kako kronična upala i otpuštanje mnogih proinflamatornih citokina, uz nedostatak kalcija, doprinose povećanoj razgradnji, i smanjenoj mineralizaciji kostiju (29). Osim kalcija, zbog inflamatornih zbivanja u proksimalnom dijelu tankog crijeva dolazi do smanjene apsorpcije folata i željeza što dovodi do nastanka anemije. U slučaju težih oblika bolesti, upala može zahvatiti i ileum te time otežati apsorpciju vitamina B12 (11). U otprilike 80% pacijenata koji uzimaju suplemente željeza i strogo se pridržavaju bezglutenske dijeta, očekivan je potpuni oporavak zaliha željeza kroz 12 do 24 mjeseci (29). Kao posljedica anemije, malnutricije te smanjene kvalitete života, umor se očekivano navodi kao čest ekstraintestinalni simptom u djece koja boluju od celijakije (30). Od ostalih ekstraintestinalnih manifestacija navodi se artritis, odnosno artralgijski koji su zabilježeni u 5-10% pacijenata, glavobolja, ataksija, periferna neuropatija i epilepsija od neuroloških manifestacija, alopecija te neki psihijatrijski poremećaji, primjerice anksiozni poremećaj, depresivni poremećaj, poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću kao i poremećaji autističnog spektra (29). Također bitno je napomenuti kako je celijakija čest uzrok neplodnosti te predstavlja povećani rizik od spontanog pobačaja. Međutim, pozitivna je činjenica kako se u većine pacijentica navedeni poremećaji povuku nakon uvođenja bezglutenske prehrane (11).

### 1.4.3. Celijakiji pridružena stanja

Važno je razlikovati navedene ekstraintestinalne manifestacije celijakije od celijakiji pridruženih stanja. Naime, pojava ekstraintestinalnih manifestacija isključivo je povezana s ingestijom glutena te uvođenjem bezglutenske dijeta u većine oboljelih dolazi do povlačenja tih tegoba, pogotovo ako je ona uvedena rano. S druge strane, celijakiji pridružena stanja su bolesti čija se pojavnost ne dovodi u vezu s izloženosti glutenu, već je primijećeno da od njih češće obolijevaju osobe s celijakijom negoli opća populacija. Poglavitno se u tom smislu spominju autoimune bolesti za koje je pokazano kako su tri do deset puta češće u osoba koje boluju od celijakije u odnosu na opću populaciju (31). Tako se u posljednje vrijeme povećava svijest o povezanosti celijakije i šećerne bolesti tipa 1 (lat. *diabetes mellitus* - DM1). Otprilike 5% pacijenata s DM1 boluju od celijakije, s tim da se DM1 obično dijagnosticira prije. Zbog visoke učestalosti uveden je rutinski probir na celijakiju u pacijenata s novodijagnosticiranim DM1. Uvođenje probira u kliničku praksu dovelo je do pojave pojma asimptomatske celijakije s obzirom da većina pacijenata nema tegobe u trenutku dijagnoze (32). Povezanost ovih dviju bolesti, kao i celijakije i ostalih autoimunih bolesti rezultat je zajedničkih genetskih rizičnih čimbenika, ponajprije HLA gena (31). Međutim, sve se više uzima u obzir uloga okoliša za koji se smatra da interakcijom s genetskim čimbenicima dovodi do razvoja ovih bolesti (32). Osim s DM1, celijakija se povezuje s autoimunim tireoiditisom, Addisonovom bolesti, autoimunom trombocitopenijom i alopecijom. Također, navodi se i povećana pojavnost IgA imunodeficijencije u pacijenata s celijakijom (20). Celijakija je učestalija i u pacijenata s nekim kromosomopatijama kao što su, Downov i Turnerov sindrom. Međutim, u tih bolesti nije jasna genetska povezanost s celijakijom te se smatra kako u tom slučaju imaju ulogu drugi, još neistraženi mehanizmi (31).

### 1.5. Dijagnostika celijakije

Europsko udruženje za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (eng. *the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* - ESPGHAN) 2012. godine prvi je put nakon 20 godina revidiralo smjernice dijagnostičkog postupka za celijakiju. Naime, do tada se smatralo kako je celijakija rijetka enteropatija čija se dijagnoza isključivo može potvrditi biopsijom sluznice

tankoga crijeva. Međutim, od 1990. do 2012. godine otkrivena su za celijakiju specifična protutijela, anti-tTG, kao i povezanost celijakije s određenim HLA genotipovima. Stoga smjernice iz 2012. godine prvi put uvode pristup dijagnozi bez biopsije u pedijatrijskih pacijenata s vrlo visokom serumskom koncentracijom protutijela specifičnih za celijakiju (33). Tada je u takvih pacijenata uveden tzv. „trostruki test“ koji se sastojao od testiranja na anti-tTG, EMA te HLA-DQ2 i/ili DQ8 (34). Navedeno je udruženje 2019. godine pak donijelo nove smjernice koje zaobilaze testiranje na HLA-DQ2 i DQ8, ostavljajući samo serologiju i histopatologiju kao nužne pretrage kod sumnje na celijakiju (34).

### **1.5.1. Serologija**

Protutijela specifična za celijakiju su protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG), endomizijska protutijela (EMA) i protutijela na deamidirane peptide glijadina (anti-DGP). Pozitivna anti-tTG i/ili EMA povezane su s velikom vjerojatnošću dijagnoze celijakije u djece i adolescenata (20). S obzirom na veliku učestalost IgA imunodeficijencije u pacijenata s celijakijom, preporuka je prije testiranja specifičnih IgA protutijela odrediti ukupnu koncentraciju IgA. U slučaju dijagnoze IgA imunodeficijencije, sukladno smjernicama valja odrediti koncentraciju IgG protutijela, te se u tom slučaju najčešće koriste IgG anti-DGP (33). U pacijenata starijih od 2 godine preporučan test za probir na celijakiju jest IgA anti-tTG s obzirom da osjetljivost navedenog testa iznosi 93- 95%, dok specifičnost doseže 96% (35), a prema nekim izvorima čak i 100% (11). Razina IgA anti-tTG korelira sa stupnjem oštećenja sluznice tankoga crijeva (36,37), stoga lažno negativan nalaz možemo očekivati, osim u djece mlađe od 2 godine i pacijenata s IgA imunodeficijencijom, u pacijenata s blagom enteropatijom (11). Rezultati EMA iznose se kao pozitivni ili negativni, bez navođenja koncentracija, s obzirom da je čak i nizak titar protutijela specifičan za celijakiju. Osjetljivost EMA je veća od 90%, dok specifičnost doseže čak i 100% u pacijenata s celijakijom koji nisu na bezglutenskoj prehrani. S druge strane, test na IgG anti-DGP, koji se koristi u pacijenata s IgA imunodeficijencijom, ima nešto nižu osjetljivost, 69-85%, kao i specifičnost koja iznosi 73-90% (38). Stoga se IgG anti-DGP preporučuje samo u slučajevima kada je postoji opravdana klinička sumnja, a ostala protutijela na celijakiju su negativna, poglavito ako je riječ o djeci mlađoj od 2 godine (20).



### **1.5.2. HLA tipizacija**

Kao što je već ranije napomenuto, celijakija je snažno povezana s određenim HLA haplotipom, HLA-DQ2 u 90-95% slučajeva, HLA-DQ8 u 5% slučajeva. Manje od 2% pacijenata s celijakijom nema niti jedan od navedenih HLA genotipova. Također, ako uz sve navedeno uzmemo u obzir kako jedna trećina svjetske populacije posjeduje navedene HLA alele, zaključit ćemo kako pozitivan nalaz HLA tipizacije na navedene genotipove ima snažnu negativnu prediktivnu vrijednost s jedne strane, a izrazito slabu pozitivnu prediktivnu vrijednost s druge strane (20). Stoga najnovije ESPGHAN smjernice za dijagnozu celijakije ne uključuju rutinsko testiranje na rizične HLA alele, smatrajući kako ono uz pozitivan nalaz anti-tTG, EMA i eventualan patološki nalaz biopsije nije nužno i ne pridonosi točnosti dijagnoze (34). Međutim, ističe se važnost testiranja na rizične HLA alele u osoba koje pripadaju rizičnim skupinama, primjerice bliskih srodnika ili pacijenata s Downovim sindromom (34,39).

### **1.5.3. Histopatologija**

Iako je smjernicama iz 2012. godine znatno smanjena potreba za biopsijom sluznice tankog crijeva u svrhu dijagnostike celijakije, histopatološki nalaz i danas ima ulogu u dijagnostici, ponajviše u pacijenata s niskim titrom IgA anti-tTG (33). Preporuča se uzeti barem četiri uzorka iz distalnog duodenuma te jednog iz početnog duodenalnog proširenja (33,34). Određene histološke abnormalnosti sluznice prepoznate su u pacijenata s aktivnom celijakijom, primjerice limfocitna infiltracija, atrofija resica, kriptalna hiperplazija i limfoplazmatska upala s reaktivnim promjenama sluzničnog epitela (40). Navedene je promjene devedesetih godina prošlog stoljeća Marsh stupnjevao (41), a zatim je Oberhuber njegovu klasifikaciju modificirao 1999. godine. Tako je nastala modificirana Marsh-Oberhuber klasifikacija koju koriste patolozi cijeloga svijeta u stupnjevanju oštećenja sluznice tankoga crijeva uzrokovano celijakijom (42). Navedena klasifikacija prikazana je u Tablici 2 (43).

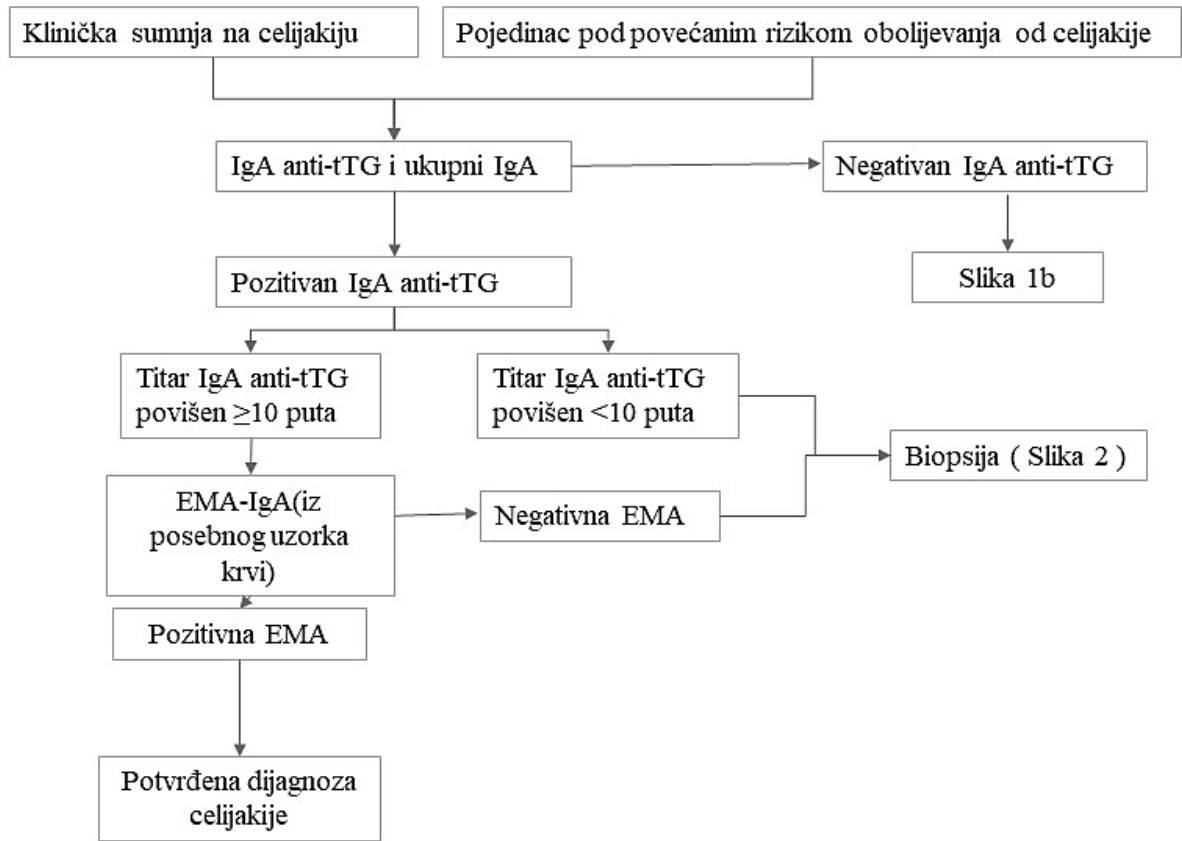
Tablica 2. Modificirana Marsh - Oberhuber klasifikacija

	Broj IEL/100 enterocita	Kriptalna hiperplazija	Atrofija resica	Opis stupnja
Marsh 0	<30/100	nema	nema	preinfiltrativan
Marsh 1	>30/100	nema	nema	infiltrativan
Marsh 2	>30/100	prisutna	nema	infiltrativno-hiperplastičan
Marsh 3a	>30/100	prisutna	blaga	destruktivan
Marsh 3b	>30/100	prisutna	umjerena	
Marsh 3c	>30/100	prisutna	totalna	

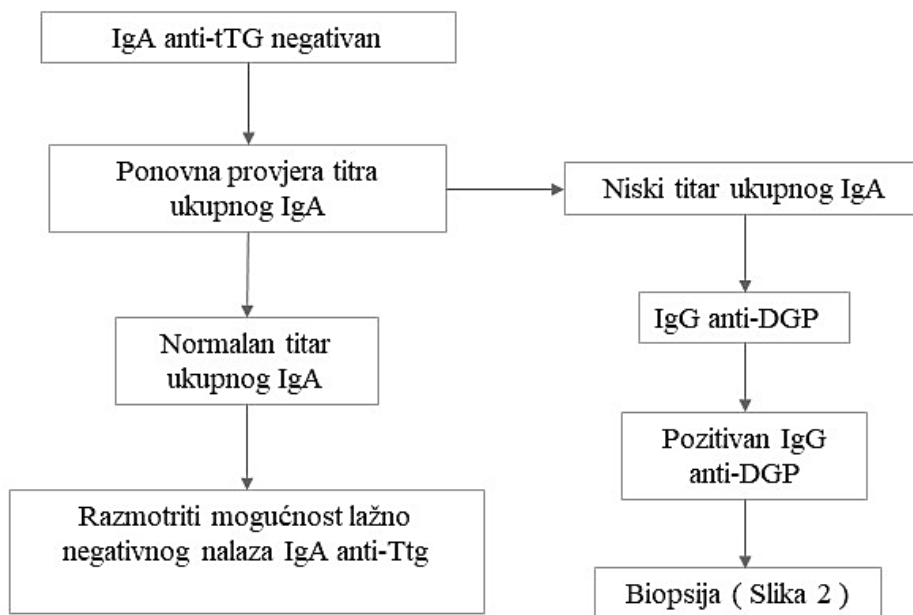
IEL – intraepitelni limfociti

#### 1.5.4. Dijagnostički algoritam prema ESPGHAN smjernicama iz 2019. godine

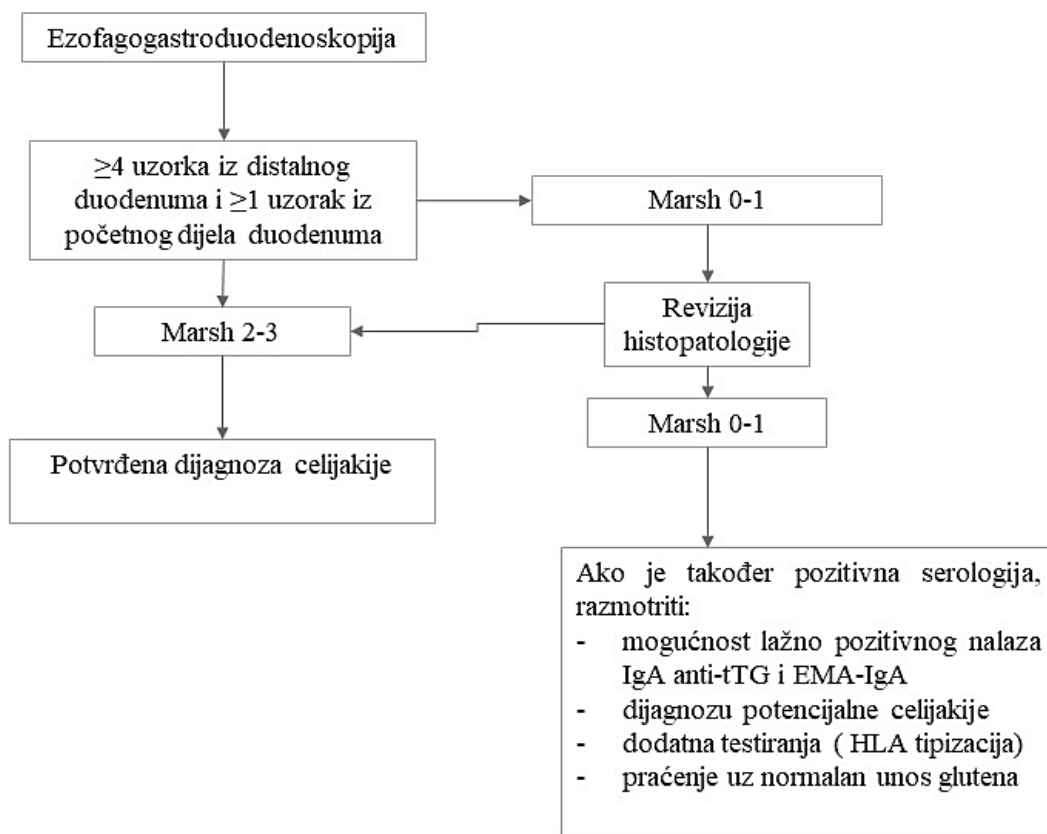
ESPGHAN je 2019. godine donijelo nove smjernice temeljene na dokazima za dijagnostički postupak kod kliničke sumnje na celijakiju. Navedena su tri algoritma, prvi za dijagnozu djece i adolescenata s normalnim titrom IgA (Slika 1a), drugi za one s niskim ili potpuno odsutnim titrom IgA (Slika 1b) te treći s preporukama vezanim uz biopsiju (Slika 2) (34).



Slika 1a. Dijagnostički algoritam u pojedinaca s normalnim titrom IgA



Slika 1b. Dijagnostički postupak u pacijenata s niskim titrom ukupnog IgA



Slika 2. Preporuke vezane uz biopsiju sluznice tankoga crijeva

## 1.6. Terapija celijakije

Usprkos rastućoj prevalenciji celijakije u svijetu, pristup terapiji nije se uvelike promijenio. Bezglutenska dijeta (eng. *gluten-free diet* – GFD) ostaje prvi i jedini izbor u terapiji celijakije (44). Većina pacijenata nakon uvođenja GFD prijavljuje smirivanje ili potpunu odsutnost prethodnih simptoma. U nekih pacijenata simptomi mogu perzistirati narednih šest mjeseci ili duže od promjene režima prehrane, međutim, najčešće je riječ o znatno blažim tegobama (45). Sukladno tome, pacijenti navode kako im je kvaliteta života uz GFD znatno porasla (25,26). S druge strane, neka istraživanja objavljuju oprečne rezultate navodeći kako pacijenti s celijakijom na GFD primjećuju znatan pad u kvaliteti života (46). Osim toga GFD bilježi nisku dugogodišnju adherenciju, poglavito u asimptomatskih pacijenata (44). To je donekle razumljivo s obzirom da dijagnoza celijakije podrazumijeva doživotnu GFD, što predstavlja izazov

za pacijente u pokušaju pridržavanja režimu prehrane. Posljednjih je godina porastao interes za GFD u zdravoj populaciji (47). Posljedično tome pojavili su se izvori informacija upitne kvalitete o namirnicama i prisutnosti glutena u njima, poglavito na internetskim stranicama, otežavajući točno informiranje pacijentima s celijakijom o dozvoljenim namirnicama (48). Također GFD predstavlja izazov u ekonomskom smislu s obzirom da je većina prilagođenih namirnica skupa (49) i nedostupna pacijentima s niskim primanjima, koji su se pokazali posebno rizičnom skupinom za nisku adherenciju na GFD (50). Pokazano je kako pacijenti na GFD imaju viši rizik za razvoj metaboličkog sindroma (51). Kao razlog se navodi povećana konzumacija masti, šećera i soli, što je naročito primijećeno u adolescenata (52). Stoga je od presudne važnosti uputiti pacijentaiskusnom nutricionistu u pogledu celijakije u svrhu savjetovanja kako da se pridržava GFD te istodobno bude adekvatno nutritivno zbrinut (53).

Iz navedenih razloga, smatra se kako će potencijalni lijekovi koji su još u fazi kliničkih ispitivanja pacijentima olakšati nošenje s celijakijom. Naime, bolji uvid u patofiziologiju celijakije otvorio je put razvoju novih terapijskih mogućnosti (54). Za sada tri lijeka predstavljaju obećavajuće pristupe (55). Prvi od njih je enzimatski lijek, eng. *latiglutenase*, koji se trenutno nalazi u drugoj fazi kliničkog istraživanja. Riječ je o endopeptidazi koja razgrađuje gluten, a zasada je pokazala učinak u pogledu smanjenja oštećenja sluznice i broja IEL (56). Drugi je larazotid acetat, spoj koji antagonizira čvrste veze (lat. *zonula occludens*, eng. *tight junction*), međustanične spojeve koji u interakciji s gliadinom u osoba s celijakijom dovode do pretjerane permeabilnosti sluznice tankog crijeva (57). Monoklonalno protutijelo anti-IL-15 također je jedno od obećavajućih rješenja s obzirom da bi se tim mehanizmom trebao spriječiti daljnji upalni odgovor koji nastaje aktivacijom T-stanica i stanica ubojica (eng. *natural killer* - NK) zbog pojačanog lučenja IL-15 gliadinom stimuliranih enterocita i APC (55). Unatoč navedenom napretku u farmakoterapiji očekuje se kako će GFD u narednim godinama ostati jedina terapijska mogućnost. Ipak izgledno je kako će se u budućnosti GFD u potpunosti ili barem djelomično moći zamijeniti navedenim pristupima (4).

## **2. CILJEVI RADA**

### **2.1. Glavni cilj**

Glavni cilj ovog rada bio je utvrditi demografske, kliničke, biokemijske i imunogenetske karakteristike pacijenata s celijakijom na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

### **2.2. Specifični ciljevi**

Specifični ciljevi ovog rada bili su:

1. Analizirati demografske karakteristike pacijenata s celijakijom.
2. Analizirati kliničke karakteristike pacijenata s celijakijom i prezentaciju bolesti s obzirom na dob.
3. Analizirati biokemijske karakteristike pacijenata s celijakijom.
4. Analizirati nalaze biopsije prema Marsh-Oberhuber klasifikaciji.
5. Analizirati imunogenetske karakteristike pacijenata s celijakijom, u smislu prisutnosti specifičnih genotipova HLA-DQ heterodimera, HLA-DQ2 i HLA-DQ8.
6. Klasificirati pacijente s obzirom na rizik obolijevanja od celijakije prema nalazu specifičnih genotipova HLA-DQ heterodimera.
7. Usporediti težinu kliničke slike s obzirom na stupanj rizika obolijevanja od celijakije prema nalazu specifičnih genotipova HLA-DQ heterodimera.
8. Analizirati prisutnost specifičnih genotipova HLA-DQ heterodimera u pacijenata s celijakiji pridruženim bolestima.

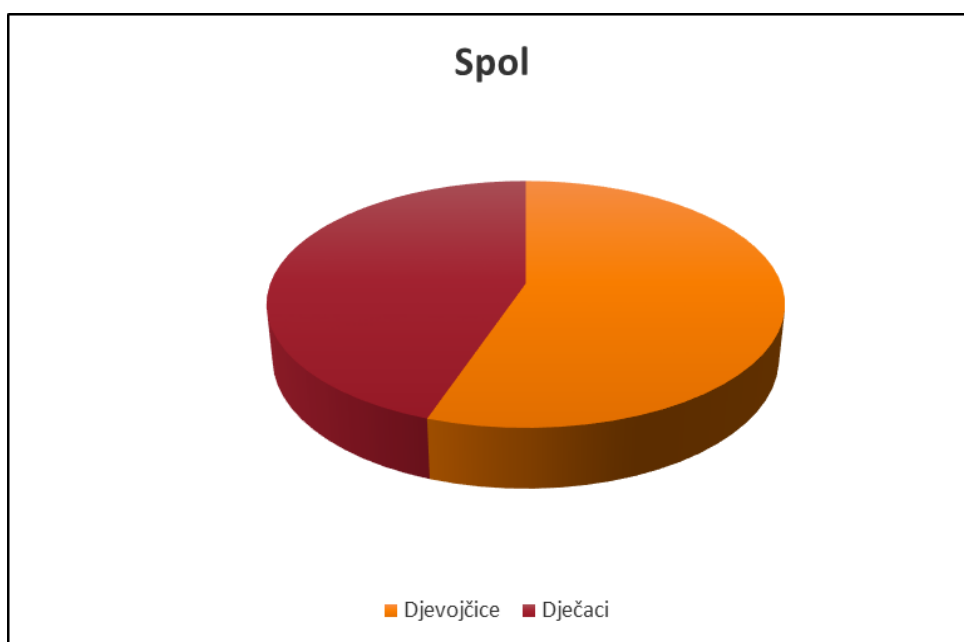
### **3. ISPITANICI I METODE**

Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojemu su prikupljeni podaci iz medicinske dokumentacije pacijenata s celijakijom dijagnosticiranih u razdoblju od 2008. do 2018. godine na Klinici za pedijatriju u KBC-u Zagreb. Podaci uključuju prosječnu dob ispitanika, distribuciju po spolu, prema kliničkoj prezentaciji, biokemijske parametre, nalaze biopsije prema Marsh-Oberhuber klasifikaciji te imunogenetske karakteristike ispitanika.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Opće karakteristike

Istraživanje je uključivalo 55 pacijenata s celijakijom, od toga je bilo 29 pacijenata ženskog i 26 muškog spola, s omjerom 1,12:1. (Slika 3).



Slika 3. Spolna distribucija pacijenata s celijakijom

Prosječna dob ispitanika pri postavljanju dijagnoze bila je 6,94 godine ( $SD \pm 4,36$ ), u rasponu od 7 mjeseci kao najmlađe dijagnosticiranog ispitanika, do 17 godina kao najstarijeg. Medijan dobi ispitanika pri postavljanju dijagnoze bio je 8 godina. Vrijeme od pojave prvih simptoma do dijagnoze prosječno je bilo 0,8 godina ( $SD \pm 1,54$ ), u rasponu od 0 do 6 godina odgode (Tablica 3).



Najviše ispitanika pripadalo je dobnoj skupini od 6 do 10 godina, 26 od 55, (47,3%) dok je najmanje, 10 ispitanika pripadalo skupini od 11 do 18 godina, (18,2%). U najmlađoj skupini dijagnosticirano je 19 pacijenata (34,5%) (Tablica 3).

Tablica 3. Opće karakteristike pacijenata s celijakijom

Karakteristike		N
Spol	Ženski	29
	Muški	26
Dob pri dijagnozi/god	Prosječna vrijednost	6,94 ± 4,36
	Min	0,58
	Max	17
Dob pojave simptoma/god	Prosječna vrijednost	6,14 ± 4,32
	Min	0,5
	Max	17
Vrijeme do dijagnoze/ god	Prosječna vrijednost	0,8 ± 1,54
	Min	0
	Max	6
Dobne skupine po postavljenoj dijagnozi	Broj pacijenata	N (%)
<5 god	19	34,5
6-10 god	26	47,3
11-18 god	10	18,2

N - broj ispitanika; god - godine

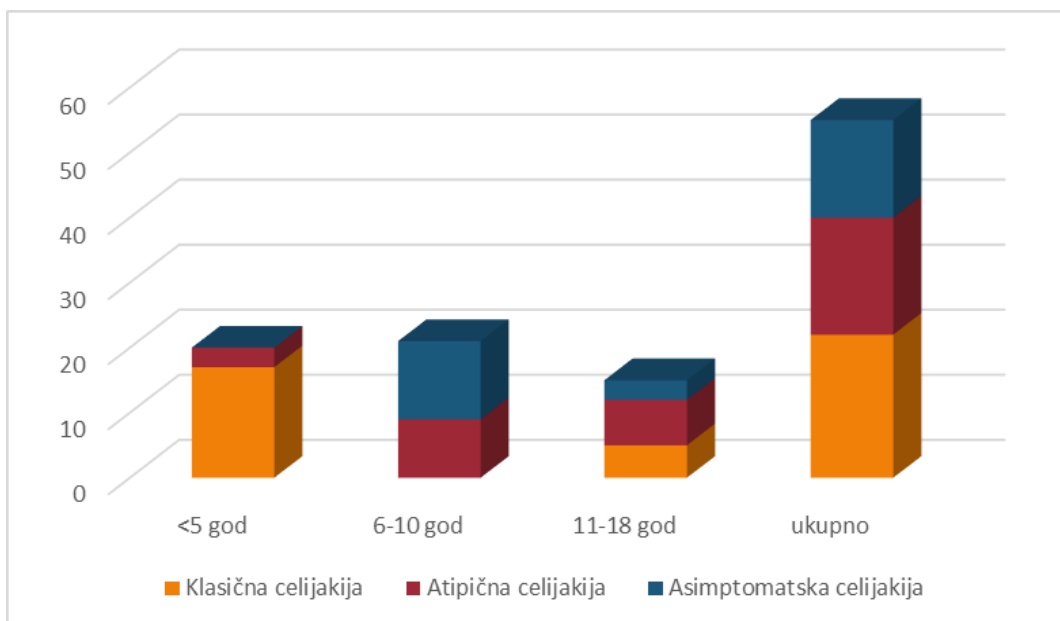
## 4.2. Klinička prezentacija

Tablica 4. Distribucija pacijenata s celijakijom s obzirom na kliničku prezentaciju

Klasifikacija celijakije prema kliničkoj prezentaciji	<5 g	6-10 g	11-18 g	Ukupno
Klasična celijakija	17	5	0	22
Atipična celijakija	2	9	7	18
Asimptomatska celijakija	0	12	3	15

g - godine

Od ukupno 55 ispitanika, 22 se prezentiralo slikom klasične celijakije (40%), dominantno u dobnoj skupini od 0 do 5 godina (prosječna dob  $3,41 \pm 3,23$ , medijan 1,88 godina), dok u ispitanika dobne skupine od 11 do 18 godine starosti nije zabilježen niti jedan slučaj klasične prezentacije celijakije (Slika 4). Atipičnom celijakijom prezentiralo se najviše ispitanika dobne skupine od 6 do 10 godina, prosječna dob dijagnoze bila  $9,31 \pm 3,86$  godina (medijan 9 godina). Asimptomatskih ispitanika bilo je najviše u dobnoj skupini od 6 do 10 godina (prosječna dob  $9,27 \pm 2,66$ , medijan 9 godina), od čega je 9 pacijenata dijagnosticirano u rutinskoj obradi bolesnika s novodijagnosticiranim DM1, a 3 su dijagnosticirana probirom indiciranim pozitivnom obiteljskom anamnezom. U dobnoj skupini od 11 do 18 godina zabilježena su tri slučaja asimptomatske celijakije dijagnosticirane tijekom rutinske obrade kod pacijenata s novodijagnosticiranim DM1 (Tablica 4).



Slika 4. Distribucija pacijenata s celijakijom s obzirom na kliničku prezentaciju

Dominantan simptom bio je proljev koji je zabilježen u 22 ispitanika od ukupno 55. Drugi po učestalosti simptomi bili su abdominalna distenzija i nenapredovanje, koji su se pojavili u 20 od 55 pacijenata (36%). Proljev je bio najznačajniji simptom u najmlađoj dobnoj skupini (89,5%), dok u najstarijoj dobnoj skupini nije zabilježen niti jedan slučaj proljeva. Najviše ekstraintestinalnih simptoma manifestiralo se u dobnoj skupini od 6 do 9 godina. U navedenoj dobnoj skupini najučestalije ekstraintestinalne manifestacije bile su artritis i dermatitis herpetiformis. Anemija, dominantno sideropenična uočena je u 8 pacijenata dobne skupine do 5 godina te u 2 pacijenta dobne skupine iznad 11 godina, dok u srednjoj dobnoj skupini ispitanika nije zabilježen niti jedan slučaj anemije. U dobnoj skupini od 6 do 10 godina zabilježeno je najviše slučajeva celijakiji pridruženih bolesti, 9 slučajeva DM1 te 3 slučaja autoimunog tireoiditisa (AT). Pridružene bolesti u bile su u manjoj pojavnosti u najstarijoj dobnoj skupini ispitanika, dok su u najmlađoj zabilježena samo dva slučaja IgA imunodeficijencije kao pridružene bolesti (Tablica 5).

Tablica 5. Simptomi celijakije

Simptomi	<5 g	6-10 g	11-18 g	Ukupno
<b>Gastrointestinalni</b>				
Proljev	17	5	0	22
Steatoreja	6	0	0	6
Distenzija abdomena	12	6	2	20
Abdominalni bolovi	4	7	3	14
Povraćanje	8	2	0	10
Konstipacija	2	4	0	6
Anoreksija	6	1	1	8
<b>Ekstraintestinalni</b>				
Gubitak TT	10	2	3	15
Nenapredovanje	9	6	5	20
Anemija	8	0	2	10
Kronični umor	6	2	1	9
Zakašnjeli pubertet	0	0	1	1
Artritis	0	2	1	3
DH	0	2	0	2
<b>Pridružena stanja</b>				
DM1	0	9	4	13
AT	0	3	1	4
IgAD	2	0	0	2

TT – tjelesna težina; g- godine

Pozitivna obiteljska anamneza	N
Ukupno	10
Prvi stupanj	4
Drugi stupanj	4
Ostali stupnjevi	5

Tablica 6. Obiteljska anamneza

N – broj ispitanika

Obiteljska anamneza je bila pozitivna u 10 ispitanika. Od navedenih 10 pacijenata 4 su imala pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvom stupnju, što odgovara braći i sestrama. Također 4 pacijenta imala su pozitivnu obiteljsku anamnezu u smislu obolijevanja roditelja, što odgovara drugom stupnju. U ostalih su pacijenata od celijakije bolovali daljnji rođaci (Tablica 6).

### 4.3. Dijagnostika celijakije

#### 4.3.1. Biokemijski nalazi pacijenata s celijakijom

Podatak o nalazu IgA anti-tTG nađen je u 50 pacijenata. Dva pacijenta nisu testirana zbog utvrđene IgA imunodeficijencije te iz istog razloga nisu bili testirani niti na IgA EMA. Testirani im je razina IgG anti-DGP koji je u oba pacijenta bio pozitivan. U 47 od 50 pacijenta (94%) bili su pozitivni nalazi povišenih vrijednosti IgA anti-tTG, dok su u 37 od 55 pacijenata vrijednosti bile povišene 10 puta u odnosu na referentne vrijednosti. Od 38 pacijenata u kojih je ispitana razina IgA EMA, u 35 je nađen pozitivan nalaz IgA EMA. (Tablica 7) U 2 pacijenata s negativnim nalazom IgA EMA dijagnoza je potvrđena pozitivnim nalazom povišenih vrijednosti IgA anti-tTG te pozitivnim nalazom biopsije.

Tablica 7. Biokemijski nalazi pacijenata s celijakijom

Test	N	Pozitivan	Negativan	
IgA anti-tTG	50 (91%)	47 (94%)	Iznad 10 puta = 37 (79%) Ispod 10 puta = 10 (21%)	3 (6%)
IgA EMA	38 (69%)	35 (92%)		5 (4%)
IgG anti-DGP	2	2		0

IgA anti-tTG - imunoglobulin A na tkivnu transglutaminazu; EMA - endomizijska protutijela; IgG anti-DGP – imunoglobulin G na deamidirane peptide glijadina; N - broj ispitanika

#### 4.3.2. Nalazi biopsije pacijenata s celijakijom

Biopsija je provedena u 28 pacijenata te je u većine (25 od 28) utvrđena destruktivna lezija koja odgovara stupnju 3 prema Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji. U 2 od 28 pacijenata utvrđena je promjena stupnja 0 koja odgovara nalazu preinfiltrativne lezije, dok je samo 1 pacijent imao nalaz stupnja 1 (Tablica 8).

Tablica 8. Nalazi biopsije

	N
Biopsija	28
Marsh 0	2 (7%)
Marsh 1	1 (4%)
Marsh 2	0
Marsh 3	25 (89%)

N – broj ispitanika

### 4.3.3. Genetika pacijenata s celijakijom

#### 4.3.3.1. Genotipovi HLA-DQ heterodimera povezanih s rizikom obolijevanja od celijakije

Od 39 testiranih pacijenata na HLA-DQ heterodimere (HD) povezane s povećanim rizikom obolijevanja od celijakije, njih 36 bili su homozigoti ili heterozigoti za HLA-DQ2.5 ili 8. Najučestaliji su bili HLA-DQ2.5 HD (16 od 39), dok je HLA-DQ8 nađen u 3 pacijenta (Tablica 9). U tri pacijenta koji su bili negativni na navedene HD, jedan je imao nalaz gena DQB1\*02 (homozigot HLA-DQ2.2 HD), drugi je imao pozitivan DQA gen HLA-DQ2.5 HD, dok je treći pacijent bio negativan na sve rizične DQA i DQB gene HLA-DQ HD.

Tablica 9. Učestalost genotipova HLA-DQ HD-a povezanih s rizikom obolijevanja od celijakije (N=39)

GENOTIP HLA-DQ HD-a	N	%
DQ2.5/X	16	41
DQ2.5/8	6	15,4
DQ2.5/DQ2.5	5	13,8
DQ8/X	3	7,7
DQ2.5/DQ2.2	6	15,4
DQ2.2/DQ2.2	1	2,6
Pozitivan HD	37	94,9
Negativan HD	2	5,1

Tablica 10. Distribucija pacijenata prema riziku obolijevanja od celijakije

Rizik obolijevanja	N	%
Vrlo visoki rizik	17	46,3
Visoki rizik	17	46,3
Umjereni rizik	3	7,7
Niski rizik	2	5,1

N – broj ispitanika

U skupini pacijenata s vrlo visokim rizikom obolijevanja od celijakije zabilježeno je 17 slučajeva. S vrlo visokim rizikom smatraju se homozigoti za HLA-DQ2.5 (DQ2.5/DQ2.5) te nosioci kombinacije haplotipova HLA-DQ2.5/DQ8 i HLA-DQ2.5/DQ2.2. Medijan dobi s kojom je postavljena dijagnoza u navedenoj skupini ispitanika bio je 9 godina, dok je prosječna dob postavljanja dijagnoze bila  $9 \pm 4,3$  godina. U istoj su se skupini 4 ispitanika od njih 17, prezentirala klasičnom kliničkom slikom, također 4 ih se prezentiralo atipičnom slikom, dok ih je 9 pripadalo skupini asimptomatskih pacijenata. U skupini asimptomatskih pacijenata 8 je imalo dijagnozu DM1.

U skupini ispitanika s visokim rizikom od obolijevanja od celijakije (heterozigoti za HLA-DQ2.5) također je zabilježeno 17 slučajeva. Medijan dobi s kojom je postavljena dijagnoza u toj skupini ispitanika bio je 6 godina, dok je prosječna dob postavljanja dijagnoze bila  $6 \pm 4,4$  godine. U navedenoj je skupini 11 od 17 ispitanika (64,7%) imalo klasičnu prezentaciju celijakije, 4 ispitanika imala su atipičnu sliku (23,5%), dok su 2 ispitanika bila asimptomatska.



#### 4.3.3.2. Nalaz genotipova HLA-DQ heterodimera i celijakiji pridružene bolesti

Tablica 11. Genotipovi HLA-DQ heterodimera i celijakiji pridružene bolesti

Genotip HLA-DQ HD	N DM tip I	N AT	IgA imunodeficijencija
DQ2.5/X	1	1	1
DQ2.5/8	4	1	0
DQ2.5/DQ2.5	3	0	1
DQ8/X	1	0	0
DQ2.5/DQ2.2	1	0	0
DQ2.2/DQ2.2	0	0	0

N – broj ispitanika

Od ukupno deset pacijenata koji su uz dijagnozu celijakije bolovali od DM1, 4 pacijenta imala su genotip HLA-DQ2.5/DQ8 što predstavlja vrlo visok rizik obolijevanja od celijakije. Također 3 pacijenta s DM1 bili su homozigoti za HLA-DQ2.5, isto tako pripadajući skupini vrlo visokog rizika. Jedan je pacijent s autoimunim tireoiditisom imao vrlo visok rizik obolijevanja zbog nalaza HLA-DQ2.5/8, dok je drugi pripadao skupini s visokim rizikom kao heterozigot za HLA-DQ2.5. Pacijenti s IgA imunodeficijencijom imali su sličnu raspodjelu, jedan pacijent s vrlo visokim rizikom, drugi s visokim rizikom od obolijevanja od celijakije. U naših pacijenata s celijakijom najčešće zastupljeni haplotip bio je HLA-DQ2.5.

## 5. RASPRAVA

Provedeno je retrospektivno deskriptivno istraživanje koje je uključivalo 55 pacijenata s celijakijom dijagnosticiranih u tercijarnom centru, KBC-u Zagreb, na Klinici za pedijatriju u desetogodišnjem razdoblju od 2008. do 2018. godine. S obzirom da je istraživanje provedeno na malom uzorku, ne mogu se iz njega donositi generalizirani zaključci koji se odnose na cijelu populaciju. Mali uzorak rezultat je činjenice da je istraživanje provedeno u tercijarnom centru gdje bivaju obrađivani većinom usko specijalistički slučajevi. Međutim, predstavlja iskustvo jednog tercijarnog centra i sadrži važne podatke koji mogu pomoći u kasnijem probiru i dijagnostici pacijenata s celijakijom.

Od ukupno 55 pacijenata, njih 29 bilo je ženskog, a 26 muškog spola. Dakle, neznatna predominacija bila je u korist ženskog spola, kako se i navodi u literaturi. Međutim, taj je omjer niži u odnosu na druge studije koje opisuju omjer 2,4:1 u Nizozemskoj (58), 1,76:1 u Švedskoj (59), dok je u jednom prospektivnom istraživanju u Estoniji zabilježen sličan omjer od 1,1:1 (60). Prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 6,94 godine, što je odgovara podacima drugih istraživanja koja opisuju dob pri postavljanju dijagnoze od 6,7 do 9,3 godine (61–63), dok je u državama Mediterana prosječna dob nešto niža te iznosi 5,97 godina (64).

Prema kliničkoj prezentaciji, distribucija onih s klasičnom slikom celijakije te onih s atipičnom prezentacijom i asimptomatskih pacijenata bila je podjednaka, s manjom prevagom u korist atipične i asimptomatske celijakije, što odgovara već spomenutom modelu „sante leda“ prema kojem se većina pacijenata ne prezentira klasičnom kliničkom slikom. Međutim, valja naglasiti kako je prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze prema ovom istraživanju iznosilo 0,8 godina, što je izrazito kratko vremensko razdoblje s obzirom na broj pacijenata sa slikom atipične i asimptomatske celijakije. To potvrđuje rastuću svijest o činjenici da se ipak manji broj pacijenata prezentira klasičnom slikom što za posljedicu ima bolje i ranije prepoznavanje bolesti. Klasičnom kliničkom slikom prezentiralo se najviše pacijenata najmlađe dobne skupine, dok su se pacijenti starijih dobnih skupina prezentirali dominantno atipičnom kliničkom slikom celijakije ili su bili asimptomatski, što odgovara podacima iz literature (11,20,63). Proljev se javio u gotovo polovice pacijenata, poglavito u najmlađoj dobnoj skupini, uz abdominalnu

distanziju i gubitak tjelesne težine. Prema jednom istraživanju provedenom u Finskoj, proljev je također bio prevalentan simptom u najmlađoj dobnoj skupini, dok se su se abdominalni bolovi javljali tek u starijim dobnim skupinama (61), što je primijećeno i u ovom istraživanju. Najviše pacijenata s ekstraintestinalnim manifestacijama bilo je u dobnoj skupini od 6 do 10 godina u kojoj su također bile najučestalije i celijakiji pridružene bolesti. Od celijakiji pridruženih bolesti najčešći je bio DM1, koji se javio u 13 pacijenata, što odgovara 2,3%. Prema nekim istraživanjima prevalencija DM1 u pacijenata s celijakijom iznosi 1,6% u Francuskoj, 2,4% u Finskoj i 9,7% u Švedskoj (65,66).

Poznato je kako osobe kod kojih nalazimo pozitivnu obiteljsku anamnezu na celijakiju imaju znatno viši rizik obolijevanja. Tako prema nekim istraživanjima od 14 do čak 25% pacijenata s celijakijom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (58,67,68), dok u ovom istraživanju 10 od 55 pacijenata ima članove obitelji oboljele od celijakije, dakle riječ je o sličnom rezultatu.

Iako je u 35 pacijenata serološki potvrđena dijagnoza celijakije prema ESPGHAN smjernicama iz 2012., biopsija je rađena u njih 28. Razlog tome je što su neki od pacijenata obrađivani prije 2012. godine, dakle prije uvođenja pristupa bez biopsije. Od njih 28 koji su imali nalaze biopsije, u velike većine pronađene su promjene koje odgovaraju trećem stupnju prema Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji, dakle bilo je riječ o destruktivnim lezijama. Od ukupno 25 pacijenata s nalazom lezije Marsh 3, njih 16 imalo je više od deset puta povišene vrijednosti IgA anti-tTG u odnosu na referentne vrijednosti što sugerira korelaciju između stupnja oštećenja sluznice tankoga crijeva i razine IgA anti-tTG u naših pacijenata. Temeljem navedene korelacije razvio se pristup dijagnozi bez biopsije iz 2012. godine (33).

S obzirom da su pacijenti obrađivani prije najnovijih smjernica iz 2019. koje više ne uključuju rutinsku analizu HLA, većina pacijenta imala je nalaz HLA. Gotovo svi su imali pozitivan nalaz rizičnih genotipova HLA HD, dakle bili su homozigoti ili heterozigoti za HLA-DQ2 i/ili DQ8. Slične rezultate imale su i druge europske studije (69–72). S druge strane, jedna turska studija opisala je znatno niži postotak od 73% pozitivnih nalaza rizičnih HLA haplotipova (73). Jedna hrvatska studija opisuje izrazito visok postotak pozitivnih rizičnih haplotipova u pacijenata s celijakijom, njih čak 98% (74), što je svakako jedan od najviših postotaka u literaturi. Od ukupno 39 testiranih pacijenata, njih 29 bili su nosioci DQ2 heterodimera, a 8

heterodimera DQ8, što je najsličnije rezultatima istraživanja provedenog u mediteranskim zemljama u kojima su 77,4% pacijenata nosioci DQ2 heterodimera, a 20% DQ8 (64).

S obzirom na rizik, najviše pacijenata pripadalo je grupi s vrlo visokim i visokim rizikom temeljem nalaza rizičnih genotipova HLA-DQ. Zanimljiva je činjenica kako je najveći broj pacijenata s vrlo visokim rizikom zapravo bio dijagnosticiran rutinskim probirom nakon postavljanja dijagnoze DM1, što znači da su prethodno bili bez simptoma. Prema literaturi, bilo je za očekivati kako će se pacijenti s vrlo visokim i visokim rizikom prezentirati klasičnom slikom celijakije u ranoj dobi. Tako jedna meta-analiza prikazuje rezultate više istraživanja iz kojih donosi zaključak kako je klasična prezentacija celijakije učestalija u homozigota za HLA-DQB1 nego u heterozigota (75). Razlog odstupanja od očekivanih rezultata mogao bi biti u već spomenutoj činjenici da je ovo istraživanje provedeno u tercijarnom centru gdje se na Odjelu za endokrinologiju obrađuje velik dio pacijenata s novodijagnosticiranim DM1 te je uveden rutinski probir na celijakiju u takvih pacijenata. Važno je iz ovoga izvući zaključak kako je probir na celijakiju u pacijenata s novodijagnosticiranim DM1 nužan, s obzirom da navedeni pacijenti imaju visok do vrlo visok rizik obolijevanja od celijakije. Pacijenti s AT također su pripadali skupini s visokim do vrlo visokim rizikom, stoga naglašavamo važnost probira i u toj skupini pacijenata. Distribucija pacijenata s obzirom na dob i kliničku sliku bila je sukladna literaturi, gdje su se pacijenti najmlađe dobne skupine prezentirali klasičnom kliničkom slikom, a oni stariji atipičnom ili su bili bez simptoma.

## 6. ZAKLJUČCI

Ovim istraživačkim radom opisano je desetogodišnje iskustvo tercijarnog centra, KBC Zagreb, s pedijatrijskim pacijentima oboljelim od celijakije. Opisane su demografske značajke, klinička slika, biokemijski i patohistološki nalazi te imunogenetske karakteristike pacijenata. Ženski spol bio je dominantan u smislu demografskih značajki, doduše u nešto nižem omjeru s obzirom na podatke u literaturi. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila je 6,94 godine što također odgovara podacima drugih istraživanja, s relativno kratkim razdobljem od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze od 0,8 godina, unatoč činjenici da se znatan broj pacijenata prezentirao atipičnom kliničkom slikom ili asimptomatski. Navedena činjenica pokazuje visoku svijest o atipičnoj i asimptomatskoj celijakiji kao prevalentnim oblicima bolesti. Dok je proljev bio najučestaliji simptom u najmlađoj dobnoj skupini, ekstraintestinalne manifestacije i celijakiji pridružene bolesti dominantno su se pojavljivale u pacijenata od 6 do 10 godina. DM1 bio je najčešća celijakiji pridružena bolest. IgA anti-tTG bio je najčešće korišten serološki marker, dok se IgG anti-DGP koristio samo u dva pacijenta koji su imali IgA imunodefijenciju. Dominantan patohistološki nalaz bile su destruktivne lezije sluznice tankoga crijeva, što odgovara Marsh 3 prema Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji.

Gotovo svi pacijenti nosioci su rizičnih genotipova HLA HD, od njih je najveći broj imao HLA-DQ2, a manjina HLA-DQ8. Najviše pacijenata pripadalo je skupini visokog do vrlo visokog rizika. Međutim, usprkos očekivanjima, pacijenti navedenih skupina nisu se prezentirali klasičnom kliničkom slikom celijakije, već su većinom dijagnosticirani nakon rutinskog probira u pacijenata s novodijagnosticiranim DM1.

Stoga naglašavamo važnost rutinskog probira na celijakiju kako u pacijenata s DM1 i autoimunim tireoiditisom tako i u pacijenata s drugim celijakiji pridruženim bolestima.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr.sc. Ireni Senečić-Čala, na povjerenju, podršci i stručnim savjetima oko izrade ovog rada. Također, zahvaljujem se dr.sc. Renati Žunec na pomoći oko prikupljanja nalaza HLA tipizacije i interpretacije istih. Zahvaljujem i ostalim liječnicima i svome medicinskom osoblju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb što su mi omogućili provođenje ovog istraživanja u prostoru njihove djelatnosti.

Naposljetku, veliko hvala mojoj obitelji, mojim roditeljima, sestri, bratu, šogoru i prijateljima na neizmornoj podršci tijekom cijelog studija. Hvala što ste uvijek tu i što mogu u svakom trenutku računati na vas.

## 8. LITERATURA

1. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):23–31.
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A GP. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.
3. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636–51.
5. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88–93.
6. Feighery C. Coeliac disease. *Control*. 1999;319:1675–8.
7. Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis*. 2007;39(10):908–10.
8. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1095–101.
9. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1–18.
10. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836.e2.
11. Kelly CP. Celiac Disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 2016. p.1849-1872.e6.
12. Tkacik TM. Why Oats Do Not Cause Harm to the Celiac Patient. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(9):55.
13. Comino I, De Lourdes Moreno M, Sousa C. Role of oats in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11825–31.

14. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10(1):13.
15. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in Celiac Sprue. *Science.* 2002;297(5590):2275–9.
16. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;50(5):624–8.
17. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut.* 2006;55(6):803–4.
18. Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet.* 1999;36(9):687–90.
19. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: Unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens.* 2003;61(2):105–17.
20. Troncone R, Auricchio S. Celiac Disease. In: *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease.* 2016. p. 395-404.e5.
21. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol.* 2009;21(6):346–54.
22. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1912–33.
23. León AJ, Garrote JA, Blanco-Quirós A, Calvo C, Fernández-Salazar L, Del Villar A, et al. Interleukin 18 maintains a long-standing inflammation in coeliac disease patients. *Clin Exp Immunol.* 2006;146(3):479–85.
24. Green PHR, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1099–106.
25. Violato M, Gray A. The impact of diagnosis on health-related quality of life in people with coeliac disease: A UK population-based longitudinal perspective. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):1–11.



26. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: Results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res.* 2010;10.
27. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology.* 2005;128:68–73.
28. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis herpetiformis: A common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients.* 2018;10(5):1–9.
29. Jericho H, Guandalini S. Extra-intestinal manifestation of celiac disease in children. *Nutrients.* 2018;10(6).
30. Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Lundin KEA. Fatigue as an extra-intestinal manifestation of celiac disease: A systematic review. *Nutrients.* 2018;10(11):1–8.
31. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: Clinical features and mechanisms. *Front Pediatr.* 2019;7:1–9.
32. Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Horm Res Paediatr.* 2019.
33. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60.
34. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2019. Vol. 70, *J of Pediatr Gastroenterol Nutr.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 141–56.
35. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol.* 2017;42(2):351–60.
36. Vivas S, Ruiz De Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al.

- Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol.* 2009;15(38):4775–80.
37. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50(2):140–6.
  38. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: A European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(5):513–9.
  39. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology Clinical Guideline : Diagnosis and Management of Celiac. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76.
  40. Lagana SM, Bhagat G. Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: The Pathologist's Perspective in Light of Recent Advances. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):39–51.
  41. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992 Jan 1;102(1):330–54.
  42. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. Vol. 11, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 1185–94.
  43. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: An update for pathologists. *J Clin Pathol.* 2006;59(10):1008–16.
  44. Newnham ED. Coeliac disease in the 21st century: paradigm shifts in the modern age. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:82–5.
  45. Hörnell A, Murray JA, Clearman B. Effects of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(6):1452–3.
  46. Lee A, Newman JM. Celiac diet: Its impact on quality of life. *J Am Diet Assoc.*

- 2003 Nov;103(11):1533–5.
47. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):449–59.
  48. England CY, Nicholls AM. Advice available on the Internet for people with coeliac disease: An evaluation of the quality of websites. *J Hum Nutr Diet*. 2004 Dec;17(6):547–59.
  49. Lee AR, Ng DL, Zivin J, Green PHR. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2007 Oct;20(5):423–30.
  50. Shah S, Akbari M, Vanga R, Kelly CP, Hansen J, Theethira T, et al. Patient perception of treatment burden is high in celiac disease compared with other common conditions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1304–11.
  51. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Feb 1;41(4):352–9.
  52. Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L, et al. The gluten-free diet: A nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Nov;27(5):519–23.
  53. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease. In: *Journal of Internal Medicine*. 2011:560–71.
  54. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Pharmacological approaches in celiac disease. Vol. 25, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd; 2015. p. 7–12.
  55. Caio G, Ciccocioppo R, Zoli G, De Giorgio R, Volta U. Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet?. Vol. 52, *Digestive and Liver Disease*. 2020. p. 130–7.
  56. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8:335–45.
  57. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving therapy for celiac disease. *Front Pediatr*. 2019;7:1–18.

58. Van Gils T, Rootsaert B, Bouma G, Mulder CJJ. Celiac disease in the netherlands: Demographic data of members of the dutch celiac society. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(4):441–5.
59. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. Unusually high incidence of paediatric coeliac disease in Sweden during the period 1973-2013. *PLoS One.* 2015;10(12):1–15.
60. Ress K, Luts K, Rägo T, Pisarev H, Uibo O. Nationwide study of childhood celiac disease incidence over a 35-year period in Estonia. *Eur J Pediatr.* 2012;171(12):1823–8.
61. Savilahti E, Kolho KL, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M. Clinics of coeliac disease in children in the 2000s. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2010;99(7):1026–30.
62. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: Impact of serological testing. *Pediatrics.* 2009;124(6):1572–8.
63. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with Celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3(January):1–6.
64. Tucci F, Astarita L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Ben Hariz M, et al. Celiac disease in the Mediterranean area. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1).
65. Kaur N, Bhadada SK, Minz RW, Dayal D, Kochhar R. Interplay between type 1 diabetes mellitus and celiac disease: Implications in treatment. Vol. 36, *Digestive Diseases.* S. Karger AG; 2018. p. 399–408.
66. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: A systematic review. *Pediatrics.* 2015 Jul 1;136(1):e170–6.
67. Van Kalleveen MW, De Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: A 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr.* 2018;177(4):593–602.

68. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias VH, Day AS. Age related clinical features of childhood Coeliac disease in Australia. *BMC Pediatr.* 2005;5:1–6.
69. Donat E, Planelles D, Capilla-Villanueva A, Montoro JA, Palau F, Ribes-Koninckx C. Allelic distribution and the effect of haplotype combination for HLA type II loci in the celiac disease population of the Valencian community (Spain). *Tissue Antigens.* 2009;73(3):255–61.
70. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: A study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens.* 2004;63(6):562–7.
71. Piccini B, Vascotto M, Serracca L, Luddi A, Margollicci MA, Balestri P, et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2012;104(5):248–54.
72. Hernández-Charro B, Donat E, Miner I, Aranburu E, Sánchez-Valverde F, Ramos-Arroyo MA. Modifying effect of HLA haplotypes located trans to DQB1\*02-DRB1\*03 in celiac patients of Southern Europe. *Tissue Antigens.* 2008;71(3):213–8.
73. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(4):256–61.
74. Amundsen SS, Adamovic S, Hellqvist A, Nilsson S, Gudjónsdóttir AH, Ascher H, et al. HLA-DQ2 heterodimer in the diagnosis of celiac disease. *Biochem medica.* 2004;15(6):3–4.
75. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB102: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):1–19.

## **9. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Jana Ivančić

Datum i mjesto rođenja: 24.9.1995., Zagreb

### **OBRAZOVANJE**

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2010. – 2014. V. gimnazija, Zagreb

### **AKTIVNOSTI**

2017./2018. Demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju

2018./2019. i 2019./2020. Demonstrator iz propedeutike na Katedri za internu medicinu

2019./2020. Demonstrator na Katedri za pedijatriju

Članica Studentske sekcije za pedijatriju, studentske udruge CROMSIC

### **NAGRADE**

Dekanova nagrada za izvrsnost u akademskoj godini 2018./2019.

### **POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE**

Strani jezici:

- aktivno služenje u govoru i pismu engleskim jezikom ( Cambridge Certificate in Advanced English )
- pasivno služenje njemačkim jezikom