

Celiakija in neceliakijska glutenska senzitivnost

Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity

Darko Siuka*, Rado Janša

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; supplement 1: 27–35

Ključne besede: celiakija, neceliakalna glutenska občutljivost, gluten, brezglutenska dieta, razločevanje

Key words: celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, gluten, gluten-free Diet, distinction

IZVLEČEK

Celiakija in neceliakijska glutenska senzitivnost (NCGS) sta pogosti bolezni. Terapija obeh je brezglutenska dieta, razločevanje med obema pa je pomembno, ker je brezglutenska dieta pri celiakiji nujno potrebna in vseživljenjska, pri NCGS pa načeloma ne.

Celiakija je kronična imunsko posredovana enteropatija povzročena z izpostavljenostjo glutenu pri posameznikih, za katere je značilen genotip HLA-DQ2 in/ali HLA-DQ8 in za katere so značilna protitelesa. Čeprav se primarni proces prične v sluznici tankega črevesa je celiakija sistemska bolezen, kar se kaže tako z gastrointestinalno simptomatiko in sliko malabsorpcije kot z ekstraintestinalno klinično sliko. Bolniki s celiakijo potrebujejo dosledno brezglutensko dieto in redno sledenje, s čimer preprečimo pomembne posledice in zaplete.

Neceliakijska glutenska senzitivnost je diagnoza izključevanja in jo postavimo pri tistih, ki jim izključimo celiakijo in alergijo na pšenico ter imajo intestinalno in/ali ekstraintestinalno simptomatiko

ABSTRACT

Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity are common. Although both conditions are treated with a gluten-free diet, distinguishing between celiac disease and non-celiac gluten sensitivity is important for long-term therapy.

Celiac disease is a chronic small intestinal immune-mediated enteropathy precipitated by exposure to dietary gluten in genetically predisposed individuals with a specific genetic genotype (*HLA-DQ2* and *HLA-DQ8* genes) and autoantibodies (antitissue transglutaminase and antiendomysial). Although the inflammatory process specifically targets the intestinal mucosa, patients may present with gastrointestinal signs or symptoms, extraintestinal signs or symptoms, or both, suggesting that celiac disease is a systemic disease. Patients with celiac disease should be followed up closely for dietary adherence, nutritional deficiencies, and the development of possible comorbidities.

Non-celiac gluten sensitivity is diagnosed in individuals who do not have celiac disease or wheat allergy, but who have intestinal symptoms, extraintestinal

*asist. Darko Siuka, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

ob uživanju glutena, ki izzveni po brezglutenski dieti. Zaradi pomanjkanja biomarkerjev je diagnoza NCGS težavna, samo na podlagi klinične slike pa je razlikovanje med celiakijo in NCGS nemogoče, zato ostaja obravnava bolnikov z neželenimi učinki glutena velik izziv tudi v prihodnje.

symptoms, or both, related to ingestion of gluten-containing grains, with symptomatic improvement on their withdrawal.

The clinical variability and the lack of validated biomarkers for non-celiac gluten sensitivity make establishing the prevalence, reaching a diagnosis, and further study of this condition difficult. Clinicians cannot distinguish between celiac disease and non-celiac gluten sensitivity by symptoms, as they are similar in both, therefore this group of patients stays a big challenge.

DEFINICIJA CELIAKIJE

Celiakija, imenovana tudi glutenska enteropatija ali sprue, je kronična avtoimunska, sistemska bolezen, za nastanek katere je potrebna izpostavljenost glutenu pri genetsko dovzetnih posameznikih vseh starosti (1).

PATOGENEZA

Peptidi žitnega glutena, ki je sestavljen iz gluteninov in prolaminov so skladiščni peptidi žit in lahko sprožijo imunski odziv. V pšenici je imunogen gliadin, v ječmenu hordein, v rži sekalin. Imunski odgovor je najbolj poznan pri prolaminu iz pšenice, torej gliadinu. Le-tega deaminira tkivna transglutaminaza in tako postane še bolj imunogen. Preko HLA DQ2 in HLA DQ8 povzroči vnetni citokinski odgovor, ki privede do poškodbe epitelijskega tkiva. Limfociti tvorijo in izločajo interleukin 15, kar privabi vnetne celice ki tvorijo različne vnetne mediatorje. Med enterociti pride do prekinitve tesnih stikov, kar omogoči večjim molekulam, tudi gliadinu do prehajanja v medceličnico. Gliadin nato povzroči dodatni imunski odziv na dveh nivojih in sicer odgovor prirojenega in pridobljenega (tako T celično posredovan kot humoralni) imunskega sistema.

O začetnih sprožilnih dejavnikih so mnenja deljena, najbolj verjetne so črevesne virusne okužbe (rotavirus, adenovirusom) (2, 3).

EPIDEMIOLOGIJA

Celiakija je pogosta bolezen, ki prizadene do 1 % povprečne bele populacije. Razmerje ženske: moški je 2:1. Celiakija pogostokrat nastopa brez gastrointestinalne simptomatike ter pogosto prvič nastopi v odraslem obdobju. Razmerje nediagnosticirani: diagnosticirani bolniki je po ocenah od 5:1 do 13:1. Tveganje sorodnikov obolelega prvega kolena je od 10 % do 15 %. Tveganje sorodnikov drugega kolena je 3,9–5 %, tveganje bolnika z nespecifičnimi gastrointestinalnimi simptomi je 1,8 % ter tveganje za celiakijo v splošni populaciji je 0,75–1 % (4).

GENETIKA

Celiakija je gensko pogojena bolezen, ki je rezultat aktivacije tako celičnega (T-celičnega) kot humoralnega (B-celičnega) imunskega odgovora na izpostavljenost glutenskim komponentam zgoraj navedenih vrst žit pri genetsko dovzetnih osebah. Genetsko dovzetnost lahko dokažemo z visoko konkordanco celiakije pri obeh enojajčnih dvojčkih vse do 70 % ter povezanostjo s prisotnostjo HLA DQ2 in DQ8. Ta dva antigena sta nujno potrebna za razvoj celiakije, vendar ne zadostujeta za nastanek le-te.

TVEGANJA

Povišano tveganje za celiakijo pri drugih boleznih:

Tveganje za razvoj celiakije je pri različnih populacijskih skupinah, saj je genska-alelna značilnost populacij raznolika. Bolezen se pogosteje pojavlja pri bolnikih v sorodstvu prvega in drugega kolena, pri sladkorni bolezni tipa 1 (3–16 %), Hashimotovem tiroiditisu (5 %), selektivni pomanjkljivosti protiteles IgA (9 %), Downovem sindromu (5 %), Turnerjevem sindromu (3 %) in pri ljudeh z drugimi avtoimunskimi boleznimi (avtoimunske bolezni jeter, Sjörgenov sindrom, IgA nefropatija) in selektivni pomanjkljivosti protiteles IgA (9 %).

KLINIČNA SLIKA IN OBLIKE CELIAKIJE

Celiakija se lahko manifestira s simptomatiko številnih organskih sistemov, ne le kot tradicionalno pojmovanim malabsorpcijskim sindromom. Zato obstaja potreba po poimenovanju različnih kliničnih oblik celiakije :

- **Klasična celiakija** je oblika celiakije, ki se kaže s tipičnimi simptomi, ki so posledica malabsorpcije zaradi bolezensko spremenjene sluznice tankega črevesa in posledične malnutricije: driska, steatorreja, hujšanje, anemija zaradi pomanjkanja železa, B12 in folne kisline, telesna šibkost, utrujenost, meteorizem, bolečina v trebuhu.
- **Neklasična celiakija** je oblika celiakije, ki se lahko kaže s prebavnimi težavami, ki niso posledica malabsorpcije (zaprtje, funkcionalna trebušna bolečina) ali s številnimi izvenčrevesnimi simptomi: ataksija, neplodnost, osteoporoza, motnje menstrualnega cikla, herpetiformni dermatitis...
- **Potencialna celiakija** je oblika celiakije pri asimptomatskih posameznikih, ki imajo pozitivne serološke teste za celiakijo ter ustrezno

gensko determiniranost ob normalni sluznici tankega črevesa. Takšni posamezniki imajo povišano tveganje, da bodo v prihodnosti razvili simptomatsko celiakijo.

- **Simptomatska celiakija**, je dokazana oblika celiakije, ki je opredeljena, s katerimi koli simptomi in znaki (tudi izvenčrevesni), ki jih pri bolniku s celiakijo povzroča uživanje glutena.

Uporaba pojmov tipična, atipična, latentna in tiha celiakija so bili zaradi zmede pri uporabi opuščeni (1, 2, 7–10).

INDIKACIJE ZA TESTIRANJE

S prizadevanjem aktivnega iskanja bolnikov s celiakijo smo razširili indikacije, pri katerih bolnikom ponudimo testiranja. V splošnem razdelimo skupine bolnikov na te, ki imajo **visoko verjetnost za celiakijo** in tiste, ki imajo **nižjo verjetnost**, a je celiakija možna diagnoza. Takšna delitev je namreč ključna za nadaljno obravnavno bolnikov, saj pri bolnikih ki imajo visoko tveganje opravimo endoskopsko diagnostiko ne glede na rezultate seroloških testov. V Sloveniji je delovna skupina leta 2017 skupaj z drugimi specialnostmi sprejela konsenz o indikacijah za testiranje bolnikov z nižjo verjetnostjo za celiakijo.

- Bolniki, ki imajo visoko verjetnost za celiakijo in pri katerih opravimo endoskopsko diagnostiko ne glede na rezultat serološkega testiranja:
 - Simptomatska malabsorpcija;
 - Nepojasnjena driska s hujšanjem;
 - Nepojasnjena sideropenična anemija;
 - Herpetiformni dermatitis;
 - Simptomatski bolniki, ki so sorodniki bolnika s celiakijo v prvem kolenu.

- Bolniki, ki jim ponudimo serološko testiranje za celiakijo (nizka verjetnost pojavnosti):
 - Novo odkrita sladkorna bolezen tipa 1;
 - Mineralna kostna gostota pod pričakovanim območjem za starost (pred menopavzo za ženske in pred 50 letom za moške);
 - Bolniki s Hashimotovim tireoiditisem in spremembo ščitničnih hormonov, ki se neustrezno odzivajo na substitucijsko zdravljenje;
 - Povišane transaminaze neznane etiologije (11–17).

Dermatitis herpetiformis (DH):

Velja za kožno manifestacijo pri bolnikih s celiakijo. Gre za srbeče predele kože, prekrite z drobnimi mehurčki, večinoma locirane na ekstenzornih delih komolcev, kolen ter glutealno. DH dokažemo patohistološko ter je patognomoničen za celiakijo. Z brezglutensko dieto izveni, vendar počasi (18).

DIAGNOSTIKA

Temelji na klinični sliki, serologiji ter patohistologiji.

SEROLOGIJA

Ob sumu na celiakijo pričnemo s serološkim dokazovanjem. Prva protitelesa, ki so jih identificirali, so bila antigliadinska iz razreda IgA (AGA). Zaradi nizke specifičnosti v višini 52 % za AGA- IgA, 60–80 % za AGA-IgG ter posledične vrste lažnih pozitivnih primerov (zlasti pri preostalih avtoimunskih boleznih) je dokazovanje teh protiteles v sodobnem času neprimerno. Antiendomizijska protitelesa (EMA) so usmerjena zoper sestavine endomizija gladkih mišic tankega črevesa primatov iz razreda IgA. Dokazovanje EMA protiteles temelji na indirektni imunofluorescenčnih tehnikah, odlikuje jo visoka specifičnost (98–100 %) in senzitivnost (95–98 %) (19–21). Tkivna transglutaminaza je osrednji encim pri celiakiji. Dokazovanje protiteles zoper tkivno transglutaminazo temelji na direktnem encimsko-immunskem testu ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Le-

tega odlikuje nizka cena, hiter rezultat, visoka senzitivnost med 95–98 %, pomanjkljivost pa predstavlja nižja specifičnost med 90–94 %. Zaradi morebitnih lažno pozitivnih primerov ga uporabljamo v kombinaciji z dokazovanjem EMA protiteles. Skupaj imata skoraj 100 % napovedno vrednost (22). Pri bolnikih s celiakijo je prevalenca prirojenega pomanjkanja IgA protiteles do desetkrat pogostejša (2–4 % vseh obolelih) kot v preostali populaciji (0,25 %) (23). Tako lahko ob serološkem dokazovanju protiteles EMA-IgA in anti-TTG-IgA ob sočasnem pomanjkanju IgA protiteles pride do lažno negativnih rezultatov. Zato ob dokazovanju EMA in anti TTG, dokazujemo tudi celokupne IgA protitelesa. V primeru, da so le-ta odsotna ali zelo nizka, dokazujemo EMA ter anti TTG iz razreda IgG, vendar sta specifičnost in senzitivnost v tem primeru nižji. Zadnjih nekaj let se kot novost pojavlja testiranje protiteles zoper deaminirani gliadinski peptid (anti DGP-IgG in IgA), ki se uporablja v primeru negativnih rezultatov anti TTG-IgA in EMA-IgA v primeru pomanjkanja IgA protiteles. Specifičnost in senzitivnost anti-DGP IgG je glede na različne študije primerljiva anti TTG IgA, je pa cena višja. Pogoj vseh seroloških testov je uživanje prehrane, ki vsebuje gluten, saj se ob brezglutenski dieti titer protiteles zelo hitro zniža, rezultati pa so lahko lažno negativni in nezanesljivi. V primeru klinične slike ter povišanega anti TTG titra > 10x za otroško populacijo glede na dogovor Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (ESPHGAN) pomeni patognomoničnost in biopsije dvanajstnika niso potrebne (24–27).

ENDOSKOPSKO IN HISTOPATOLOŠKO DIAGNOSTICIRANJE

Kljub temu, da serološko testiranje ponuja visoko specifičnost in občutljivost, je zaenkrat za dokončno potrditev diagnoze nujna ezofagogastroduodenoskopija s histopatološkim pregledom vzorcev sluznice dvanajstnika. Serološka preiskava namreč celiakije ne izključi popolnoma, saj se v 5–16 % pojavlja seronegativna celiakija. Makroskopski videz sluznice pri ezofagogastroduodenoskopiji pri celiakiji lahko pokaže zrnato, zadebeljeno sluznico, ki je zaradi

hiperemije pordečela in ima videz tlakovane ceste. Vendar je specifičnost endoskopskega pregleda sluznice sluznice nezadostna (59–94 %), zato je potrebna histopatološka analiza tudi pri makroskopsko normalnem izgledu sluznice. Ker je sluznica pri celiakiji lahko neenakomerno prizadeta («patchy» lezije), priporočamo odvzem večjega števila bioptatov sluznice dvanajstnika; vsaj 4 vzorce v distalnem delu dvanajstnika in 2 vzorca bulbosa dvanajstnika, hkrati pa še bioptate sluznice želodca.

V našem prostoru se je pri ocenjevanju stopnje okvare sluznice uveljavila adaptirana Marshova klasifikacija, ki ocenjuje infiltracijo sluznice z intraepitelijskimi limfociti, hiperplazijo kript in vilusno atrofijo. Ključen kriterij pri določanju stopnje okvare sluznice dvanajstnika je odsotnost vilusne atrofije (Marsh 1, 2) oziroma prisotnost le te (Marsh 3a, b, c). V kolikor je histološka slika skladna s celiakijo (Marsh 3), ob pozitivnih seroloških testih in ustrezni klinični sliki to velja za potrditev diagnoze.

Histopatološka preiskava sluznice dvanajstnika pa ni pomembna le za ocenjevanje okvare sluznice zaradi celiakije, ampak z njo lahko diferencialno diagnostično izključimo tudi številne druge vzroke za vilusno atrofijo in malabsorpcijski sindrom: okužbo z Giardia Lamblia, bakterijsko razrast, kolagensko sprue, Whiplovo bolezen, avtoimunske enteropatije, intestinalno tuberkulozo, Chronovo bolezen, eozinofilni enteritis, limfom... (28–30).

GENETSKO TESTIRANJE

Alela HLA DQ2 in DQ8 sta prisotna pri vseh bolnikih s celiakijo. Pogosteje, v 95 % se pojavlja alel HLA DQ2, pri ostalih 5 % pa je prisoten alel DQ8. Odstotnost alelov tako skoraj zagotovo izključijo celiakijo (negativna napovedna vrednost je več kot 99 %). Ker je povezano z visokimi stroški se ga rutinsko ne poslužujemo, uporabljamo pa ga v dvomljivih primerih, v primerih suma na serološko negativno celiakijo, pri sumu na neklasične oblike celiakije, refraktorno celiakijo, pri naknadnem preverjanju diagnoze (npr. ko so bolniki že na brezglutenski dieti) (31).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Celiakija se izrazi z raznoliko klinično sliko. Gastrointestinalna simptomatika z ali brez slike malabsorpcije je podobna pri drugih boleznih:

- Peptični duodenitis;
- HP duodenitis;
- Postradiacijske spremembe tankega črevesa;
- Spremembe po kemoterapiji;
- Zavrtnitvena reakcija pri homolognih transplantacijah (GVHD);
- Tropska sprue;
- HIV enteropatija;
- Pankreatična eksokrina insuficienca;
- Neželeni učinek olmesartana (z vilusno atrofijo);
- Kronična ishemija črevesja;
- Giardioza;
- Crohnova bolezen;
- Eozinofilni gastroenteritis;
- Zollinger Ellison sindrom;
- Neceliakijska glutenska senzitivnost.

ZDRAVLJENJE CELIAKIJE

Edino uspešno zdravljenje celiakije je dosledna, doživljenjska brezglutenska dieta brez pšenice, pira, rži ter ječmena. Brezglutenska dieta pri bolniku s celiakijo zmanjša pojavnost simptomov, izboljša kvaliteto življenja, izboljša nutricejski status in preprečuje zaplete bolezni. Pozorni moramo biti na brezglutensko moko, ki je lahko kontaminirana z glutenom, če se v istem mlinu meljejo žita bogata z glutenom.

Oves dobro prenaša 95 % bolnikov s celiakijo, dokazan pa je škodljiv učinek ovsu pri subpopulaciji bolnikov s celiakijo, najverjetneje zaradi kontaminacije ali alergije na oves.

Riž, koruza ter ajda predstavljajo osnovo brezglutenske diete.

Začetni pristop:

- Predpišite naravno brezglutensko dieto;
- Raziščite morebitno pomanjkanje železa, in folatov (morebitno nadomeščanje);
- Kontrolirajte ščitnične hormone;
- Pri sumu na osteoporozo svetujte in opravite meritev kostne gostote;
- Pri dokazani osteoporozni nadomeščajte kalcij ter D vitamin;
- Svetujte presejalni test za vse sorodnike prvega ter (ob utemeljenem sumu) za nekatere sorodnike drugega kolena;
- Svetujte sodelovanje oz. povezovanje z društvom bolnikov s celiakijo;
- Svetujte sodelovanje z dietetikom.

Pri večini bolnikov lahko ob brezglutenski dieti pride do velikega preobrata v klinični sliki že znotraj 2-eh tednov, čeprav obstajajo razlike. Redko bodo bolniki s celiakijo potrebovali hospitalno zdravljenje, bodisi zaradi potrebe po parenteralni rehidraciji, parenteralnem hranjenju, redko zaradi potrebe po terapiji s steroidi zaradi zapletov. Svetujemo uživanje naravne hrane, bogate z železom ter folno kislino, zlasti če dokažemo pomanjkanje.

Ker pri nas zaenkrat ni veliko specialistov dietetikov je priporočljivo vključevanje v društvo bolnikov s celiakijo, kjer bolnik pridobi znanje in izkušnje ljudi s podobnimi težavami.

Za veliko večino odraslih bolnikov se ob brezglutenski dieti kvaliteta življenja bistveno izboljša, pri otrocih pa postane kvaliteta življenja podobna tisti od preostale, zdrave populacije.

Svetovane sestavine v sklopu brezglutenske diete

Riž, koruza, sirek, proso, ajda, fižol, grah, krompir, soja, oves, manioka (tapioka), oreščki, sadje, mlečni izdelki (prvi mesec do dva po začetku brezglutenske diete so odsvetovani zaradi sočase sekundarne laktozne intolerance), meso, ribe, jajca.

Sama brezglutenska dieta je revna z vlakni, zato svetujemo prehrano bogato z vlakninami (neoluščeni polnozrnat riž, koruzo), obilo zelenjave. Brezglutenska dieta je koristna tudi pri: dermatitisu herpetiformisu, revmatoidnem artritisu, včasih pri sindromu razdražljivega črevesa, sladkorni bolezni in HIV enteropatiji, alergiji na pšenico in neceliakijski glutenski senzitivnosti.

ZAPLETI IN VZTRAJAJOČA SIMPTOMATIKA

Težava pri brezglutenski prehrani (sicer redko) je okultni gluten pri predelanih živilih. Vztrajajoča simptomatika je večinoma posledica nedosledne brezglutenske diete.

Razlogi vztrajanja simptomov (23–34):

- Uživanje prehrane z glutenom;
- Napačna diagnoza;
- Laktozna ali fruktozna intoleranca;
- Intolerance na preostala živila oz. alergije na prehrano;
- Pankreatična eksokrina insuficienca (pogosto pridružena celiakiji);
- Mikroskopski kolitis;
- Bakterijsko razraščanje;
- Sindrom razdražljivega črevesa;
- NSAID enteropatija;
- Ulcerozni jejunitis;
- Z enteropatijo povezan T celični limfom (EATL);
- Refraktorna celiakija.
(Zadnji trije so lahko posledica dolgo trajajoče nezdravljene celiakije)

Refraktorna celiakija

Refraktorna celiakija pomeni vztrajajočo simptomatiko, ki je posledica vilusne atrofije, vključno z malabsorpcijo, ki traja več kot 12 mesecev kljub brezglutenski dieti. Večina teh bolnikov je že serološko negativnih. Prevalenca je od 0,6 do 4 %.

Ko smo potrdili complianco dosledne brezglutenske diete opravimo patohistološki pregled ponovno

odvzetih duodenalnih bioptov, vključno z imunohistokemično in molekularno analizo, če le-ti potrđita aberantno in/ali klonalno limfocitno populacijo. Če je ta prisotna opravimo še pretočno citometrijo venske krvi, ki potrđi isto populacijo.

Glede na odsotnost ali prisotnost populacije in imunofenotip aberantnih intraepitelijskih limfocitov govorimo o tipu I (RFI) in tipu II refraktrne celiakije (RFII). Pri tipu II je torej prisotna atipična populacija limfocitov, ki je podobna celicam, ki so se transformirale v EATL, katerim manjkajo površinski CD3 in CD8, vendar pa vsebujejo intracelularni CD3. Imajo tudi pomnožen T celični receptor (TCR) in tako spominjajo na preneoplastično in neoplastično populacijo. RFI in zlasti RF II sta povezani s slabšo prognozo in višjo umrljivostjo. Progres v EATL je pri RFI redek, pri RF II pa pogost in znaša v 32–67 %. 5-letno preživetje bolnikov z EATL je 44–58 %

Zdravljenje je mnogokrat neuspešno in zahtevno, zato v tujini zdravijo bolnike z RF večinoma v specializiranih centrih. Potreben je strog dietni nadzor, večinoma tudi parenteralna prehrana. Od medikamentozne terapije se je za uspešno izkazala terapija s kortikosteroidi, aztioprinom ali tiogvaninom za RF I in II ter dodatno s cladribinom ali avtologno presaditvijo matičnih celic za RFII. Nekaj obetov je za monoklonsko protitelo, usmerjeno zoper interleukin 15 ki je v fazi I kliničnega preizkušanja.

Zapleti nezdravljene celiakije

- Rak (povprečno tveganje višje za 1,3 krat): Nehodgkinovi limfomi (EATL) tankega črevesa, ekstraintestinalni Nehodgkinovi limfomi, ploščatocelični karcinom požiralnika in žrela, adenokarcinom tankega in debelega črevesa, papilarni karcinom ščitice, melanom (37);
- Ginekološki (neplodnost 12 %, zapoznela menarha, prerana menopavza, višja splavnost, nižja plodnost moških, nižja porodna teža, prezgodnji porod)
- Kostni (osteoporoza, osteopenija) (39, 40);
- Nevropsihiatrični zapleti (epilepsija, ataksija, migrena, miopatija, periferna nevropatija, depresija) (41);

- Hematološki: anemija s pomanjkanjem železa, folatov in/ali B12, koagulopatije s pomanjkanjem vitamina K, venski rombembolizmi zaradi pomanjkanja proteina C in S, levkopenija, trombocitopenija, hiposplenizem).

Bolnice s celiakijo pa imajo sicer nižje tveganje za razvoj raka dojke, endometrija in ovarijev) (42).

SLEDENJE BOLNIKA S CELIAKIJO

Namen sledenja bolnikov s celiakijo je ocenjevanje odziva na brezglutensko dieto ter preprečevanje in zgodnje odkrivanje s celiakijo povezanih zapletov. Ob diagnozi celiakije priporočamo, da pri pacientu ocenimo nutricijski status in opravimo meritve kostne gostote. Doslednost upoštevanja brezglutenske diete ocenjujemo z določanjem protiteles IgA tTG, ki se ob strogi brezglutenski dieti v nekaj mesecih ustrezno znižajo. V kolikor dokažemo znižano kostno gostoto jo zdravimo, kontrolna meritev je potrebna čez 2 leti. Prav tako pri bolniku opravljamo meritve ščitničnih hormonov, saj so sočasne avtoimunske bolezni ščitnice pogoste. Bolnika v prvem letu naročimo na kontrole na 6 mesecev, oziroma do normalizacije izvidov. Nato bolnike sledimo enkrat letno (43).

PRESEJANJE

Glede presejanja celiakije v splošni populaciji so mnenja trenutno deljena, na splošno pa je sprejeto, da za presejanje celiakije v splošni populaciji zaenkrat ni dovolj dokazov o vseh prednostih kot tudi ni dokazov o vseh tveganjih pri neodkritih bolnikih. Aktivno presejanje je priporočljivo za skupine z visokim veganjem (44, 45).

GLUTENSKA OBČUTLJIVOST

Glutenska občutljivost (non-coeliac gluten sensitivity) je klinični odgovor na zaužitje glutena BREZ histopatoloških sprememb sluznice dvanajstnika. Izključen je avtoimuni mehanizem značilen za celiakijo in tudi mehanizem alergije na moko (46).

Pojavlja se pri približno 6 % populacije, prisotni so črevesni in številni izvenčrevesni simptomi, ki se večkrat prekrivajo z ostalimi funkcionalnimi motnjami. Diagnostični kriteriji NCGS so negativna EMA in tTg protitelesa ob normalnih vrednostih Ig A protiteles in izključena alergija na pšenico. Pri GS so pogosto lahko pozitivna IgG AGA. Klinična slika se izboljša po dieti brez glutena, trajanje brezglutenske diete pa naj bo vsaj 6 mesecev. V nejasnih primerih je predlagano upoštevanje odsotnosti gena HLA DQ 2 in 8 pri celiakiji, pri NCGS pa je gen lahko prisoten (47).

ZAKLJUČEK

Prevalenca celiakije je v splošni zdravi populaciji do 1 %, vendar ostane mnogokrat prezrta in nedokazana. Bolniki s celiakijo imajo dokazano višjo stopnjo umrljivosti kot preostala populacija. Ta stopnja se ob brezglutenski dieti zniža na normalo čez 3–5 let. Zmotno je dolgoletno prepričanje zdravnikov, da nastopa le s tipično gastrointestinalno klinično sliko. Zaradi izboljšanja kvalitete življenja obolelih je potrebno pravilno prepoznavanje in diagnostično dokazovanje. Serološki testi so pomembni pri dokazovanju celiakije in predstavljajo prvi diagnostični korak, prav tako so del presejanja visokorizičnih skupin. Genetsko testiranje ima le negativno napovedno vrednost, v veliko pomoč je v primerih, ko je diagnoza celiakije vprašljiva. Po diagnostični potrditvi uvedemo zdravljenje z brezglutensko dieto, ki predstavlja hrano brez pšenice, pira, rži, ječmena, načeloma tudi ovs. Prvi mesec do dva zaradi pogoste sočasne sekundarne laktoze intolerance uvedemo tudi prehrano brez laktoze. Pri bolnikih s celiakijo je pomembno, da je brezglutenska dieta dosledna in doživljenjsko prav tako pa tudi sledenje s strani zdravnika in dietetika. V primeru vztrajajoče simptomatike je potrebno pomisliti na pridružene bolezni, ki so pri celiakiji pogostejše, prav tako pa tudi na refraktorno celiakijo. Danes je priznana diagnoza tudi glutenska občutljivost, ki je v populaciji prisotna v visokem odstotku in na katero moramo pomisliti, kadar so simptomi po zaužitju glutena prisotni, celiakija in alergija na moko pa izključeni.

Literatura

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52.
2. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroen.* 2008;24:687–691.
3. Barker JM, Liu E., Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions, *Adv Pediatr.* 2008;55:349-65. Review.
4. Lamireau T, Clouzeau H. *Pathol Biol (Paris)*. Epidemiology of celiac disease. 2011 May 24.
5. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, Limongelli MG, Esposito O, Marano C, Troncone R, Spanpanato A, Clerget-Darpoux F, Sacchetti L. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut.* 2007 Aug;56(8):1054-9. Epub 2007 Mar 7.
6. Kawatu D, LeLeiko NS. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):816-7. No abstract available.
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52.
8. Fernández A, González L, de-la-Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Jul;102(8):466-71.
9. Pinto-Sanchez MI, Bercik P, Verdu EF, Bai JC. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015; 33: 147–54.
10. Green PHR, Krishnareddy S, Lebowohl B. Clinical Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015; 33: 137–40.
11. Rostami Nejad M, Rostami K, Pourhoseingholi MA, Nazemalhosseini Mojarad E, Habibi M, Dabiri H, Zali MR., Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease., *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009 Sep;18(3):285-91.
12. Kaukinen K, Collin P, Mäki M., Latent coeliac disease or coeliac disease beyond villous atrophy? *Gut.* 2007 Oct;56(10):1339-40. No abstract available.
13. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1175–86.
14. Tinsa F, Brini I, El May A, Bousnina D, Boussetta K, Bousnina S., Nodular regenerative hyperplasia of the liver, celiac disease and Sjogren's syndrome in a child. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 Jan;34(1):40-2. Epub 2009 Sep 17. No abstract available.
15. Ouaka-Kchaou A, Ennaifer R, Elloumi H, Gargouri D, Hefaidh R, Kochlef A, Romani M, Kilani A, Kharrat J, Ghorbel A., Autoimmune diseases in coeliac disease: effect of gluten exposure. *Therap Adv Gastroenterol.* 2008 Nov;1(3):169-72.
16. Tovoli F, De Giorgio R, Caio G, Grasso V, Frisoni C, Serra M, Caputo C, Stanghellini V, Bolondi L, Corinaldesi R, Volta U. Autoimmune Hepatitis and Celiac Disease: Case Report Showing an Entero-Hepatic Link. *Case Rep Gastroenterol.* 2010 Oct 26;4(3):469-475.

17. Fernández A, González L, de-la-Fuente J., Coeliac disease: clinical features in adult populations., *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Jul;102(8):466-71.
18. Tajuddin T, Razif S, Dhar R, Thorne J, Murray FE. Clinical presentation of adult coeliac disease. *Ir Med J.* 2011 Jan;104(1):20-2.)
19. McGowan KE, Lyon ME, Loken SD, Butzner JD. Celiac disease: are endomysial antibody test results being used appropriately?, *Clin Chem.* 2007 Oct;53(10):1775-81. Epub 2007 Aug 10.
20. Geboes K, Geboes KP. Diagnosis and treatment of coeliac disease. *F1000 Med Rep.* 2009 Apr 29;1. pii: 32.
21. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, Vázquez H, Niveloni S, Argonz J, Mazure R, La Motta G, Caniggia ME, Smecuol E, Chopita N, Gómez JC, Mauriño E, Bai JC. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol.* 2010 Jul 7;16(25):3144-52.
22. Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause PK, Pittelkow MR, Murray JA., Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue., *J Invest Dermatol.* 2008 Feb;128(2):332-5. Epub 2007 Aug 30.
23. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30: 10–6.
24. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–4.
25. Lewis NR , Scott BB . Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease . *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 73 – 81 .
26. Leibold B , Rubio-Tapia A , Assiri A et al. Diagnosis of celiac disease .*Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012 ; 22 : 661 – 77 .
27. Schuppan D, Zimmer K-P. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 835–46.
28. A.S. Oxentenko, S.W. Grisolano, J.A. Murray, L.J. Burgart, R.A. Dierkhising, J.A. Alexander. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 97 (2002), pp. 933–938
29. Volta U, Villanacci V., Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol.* 2011 Mar;8(2):96-102. Epub 2011 Jan 31.
30. Verkarre V, Brousse N. Histopathology of coeliac disease.] *Pathol Biol (Paris).* 2011 May 25. [Epub ahead of print] French.)
31. DiGiacomo D. Human leukocyte antigen DQ2/8 prevalence in non-celiac patients with gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2507.
32. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–28.
33. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–76.
34. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):451–8.
35. Rishi AR, Rubio-Tapia A, Murray JA. Refractory celiac disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 537–46.
36. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2016–21.
37. Freeman HJ. Adult celiac disease and its malignant complications. *Gut Liver.* 2009 Dec;3(4):237-46. Epub 2009 Dec 31.
38. Freeman HJ., Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 14;16(46):5810-4.
39. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol.* 2010 Feb;24(2):103-7.
40. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med.* 2009 Oct 8;361(15):1459-65
41. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008 Nov;22(11):909-11. Review.
42. Fernández A, González L, de-la-Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Jul;102(8):466-71.
43. Ouaka-Kchaou A, Ennaifer R, Elloumi H, Gargouri D, Hefaidh R, Kochlef A, Romani M, Kilani A, Kharrat J, Ghorbel A., Autoimmune diseases in coeliac disease: effect of gluten exposure. *Therap Adv Gastroenterol.* 2008 Nov;1(3):169-72.
44. Fasano A, MD et al, *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-292. doi:10.1001/archinte.163.3.286
45. Clinical presentation and incidence of complications in patients with coeliac disease diagnosed by relative screening. *Postgrad Med J.* 2007 Apr;83(978):273-6.
46. Bardella, M. T., Elli, L. & Ferretti, F. Non Celiac Gluten Sensitivity. *Current Gastroenterology Reports* 18, (2016)
47. Catassi C, Bai J, Bonaz B, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients.* 2013;5(10):3839-3853.