

# Celijakija

istine i zablude

# Što je celijakija?

- ▶ Celijakija je *kronična, sistemska autoimuna* bolest koja se javlja u genetski predisponiranih osoba, a poznata je obiteljska sklonost pojavi bolesti.
- ▶ Bolest je *doživotna i neizlječiva*, no uz bezglutensku dijetu kvaliteta života i zdravstveni rizici jednaki su kao i za ostale ljude.

# Celijakija - zablude

- ▶ **Celijakija** – rijetka bolest, javlja se samo u dječijoj dobi
- ▶ **Tipično** (isključivo) se manifestira proljevima
- ▶ **Rijetko** (ili nikada) se pojavljuje kod odraslih (bijelaca!)
- ▶ Ako se **posumnja** na celijakiju dobro je odmah krenuti s bezglutenskom dijetom
- ▶ Ako se pacijent osjeća **bolje** uz bezglutensku dijetu, sigurno se radi o celijakiji, nije potrebna dalja obrada
- ▶ Nakon dužeg perioda na glutenskoj dijeti - oporavak sluznice, **kasnije se mogu jesti žitarice**
- ▶ Dovoljan je **samo jedan pozitivan serološki nalaz** za dg celijakije
- ▶ Celijakija **se javlja samo** (ili većinom) u Europi i Americi

# Celijakija - istina

- **Celijakija** ( glutenska enteropatija )- kronična bolest tankog crijeva
- U nastanku bolesti ulogu imaju brojni genetski, okolišni i socioekonomski faktori
- Nastaje kao imunološka reakcija na poznati čimbenik okoliša, gluten i srodne prolamine iz žitarica (u pšenici, ječmu i raži, stavovi o zobi još uvijek podijeljeni )
- Celijakija - najčešći , **doživotni**, poremećaj koji je povezan s hranom
- Kod predisponiranih toksična količina glutena već iznad **10-20 ppm!**

# Epidemiologija

- Oko 1% populacije boluje od celijakije, a na 1og dijagnosticiranog dolazi 10 nedijagnosticiranih bolesnika!
- Česti simptomi **u djece** - bol u trbuhu, nadutost, opstipacija, proljev, gubitak težine i povraćanje
- Oko 50% **odraslih** bolesnika s celijakijom nema proljev
- Neki od čestih simptoma u **odraslih** - anemija, artritis, gubitak kosti, depresija, neplodnost
- Osoba s nedijagnosticiranom celijakijom može imati **prekomjernu** tjelesnu težinu!

- \*World J Gastroenterol. 2012 November 14; 18(42): 6036-605



# Tko obolijeva od celijakije?

- ▶ Za pojavu celijakije potrebna je **genetska sklonost** i **prisutnost glutena** u prehrani - dakle postoji uloga naslijeđa i uloga okoline.
- ▶ postoje i drugi zasad neotkriveni genski čimbenici koji određuju sklonost celijakiji.

# Gluten i zdravlje

- Prema različitim mehanizmima nastanka bolesti razlikujemo **celijakiju**, **alergiju na pšenicu** i **preosjetljivost na gluten**.
- **Gluten je mješavina strukturnih bjelančevina u zrnu pšenice, žitarice koja se najviše koristi, a isti sastojak nalazi se i u raži i ječmu.** Gluten prirodno čini 80% bjelančevina u žitu. Uobičajenom zapadnjačkom dijetom dnevno unosimo u tijelo oko 10-20 grama glutena, znatno više nego prije 100-200 godina kod prehrane divljim žitaricama. Gluten nije neophodan sastojak prehrane za normalni rast, razvoj i funkcioniranje odraslog organizma, a pojedinim osobama može štetiti i uzrokovati bolest.

# Uloga naslijeđa:

- sve osobe s celijakijom nosioci su **DQ2 ili DQ8** haplotipa humanog leukocitnog antigena (HLA) II razreda glavnog kompleksa tkivne snošljivosti.
- Drugim riječima, preduvjet za nastanak celijakije prisutnost je **jednog od navedenih** genetskih biljega. Valja naglasiti da to nikako ne znači da sve osobe koje su DQ2-HLA ili DQ8-HLA pozitivne imaju celijakiju. **Oko 30-40% ljudi ima ove antigene, a učestalost bolesti je svega oko 1%.** Prvi srodnici bolesnika s celijakijom imaju povećan rizik za bolest (njih 5-20% oboli, a ako je riječ o jednojajčanim blizancima, onda 70%).  
u osoba s nekim kromosomopatijama, npr. u Downovom, Turnerovom i Williamsovom sindromu, a razlog ove udruženosti nije poznat. Sve ovo snažno podupire činjenicu da postoje i drugi zasad neotkriveni genski čimbenici koji određuju sklonost celijakiji.



# Uloga okoline:

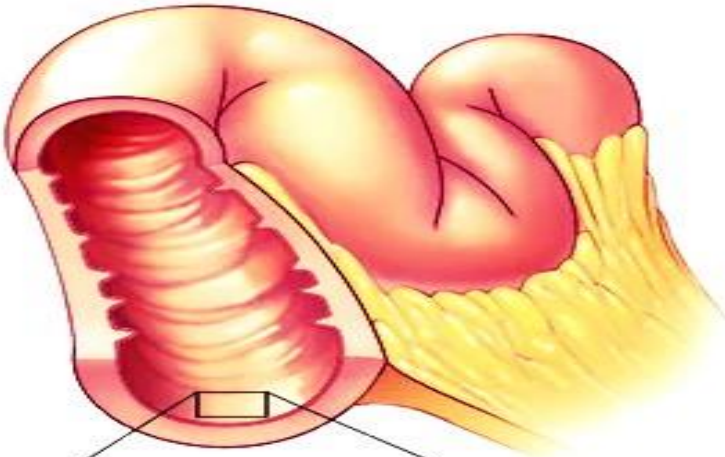
- Okolišni čimbenik bez koje nema bolesti je **gluten**. Dojenče koje se hrani samo mlijekom, do 4. ili 6. mjeseca života, ne može imati celijakiju. Čim počne mješovita prehrana koja uključuje konzumaciju pšenice, raži, ječma i svih namirnica u kojima se nalaze navedene žitarice može se razviti bolest. Količina glutena ne mora biti velika, dovoljno je **tridesetak miligrama dnevno**, što je usporedbe radi manje od kriške kruha. Ne zna se koji su drugi, dodatni okidači, odnosno zbog čega neke osobe s genetskom predispozicijom obole rano u djetinjstvu, neke kao adolescenti ili odrasli ljudi, a neke nikada.

# Klasifikacija celijakije

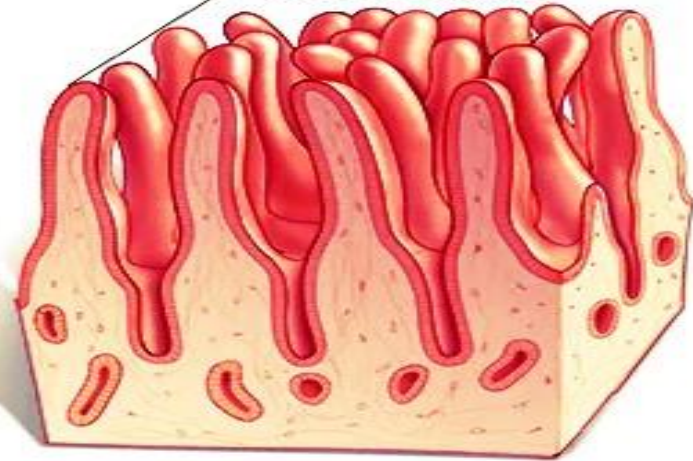
1. **Celijakija s gastrointestinalnim simptomima**- kronični proljev, distenzija abdomena i dr. (raniji naziv **tipična celijakija**)
2. **Celijakija s ekstraintestinalnim simptomima**, - anemija, neuropatija, smanjena mineralna gustoća kosti i dr. (raniji naziv **atipična celijakija**)
3. **Tiha celijakija**- pozitivna serologija ; HLA i nalaz biopsije pozitivni, osoba nema kliničkih simptoma i znakova celijakije
4. **Latentna celijakija**- postoji HLA heterodimer, biopsija negativna (kod osoba kojima je ranije dijagnosticirana celijakija sa ili bez simptoma i bez pozitivnih protutijela)
5. **Potencijalna celijakija**- pozitivna specifična protutijela uz HLA heterodimer, biopsija negativna (osoba može i ne mora razviti gluten ovisnu enteropatiju kasnije u životu).

# Patologija celijakije

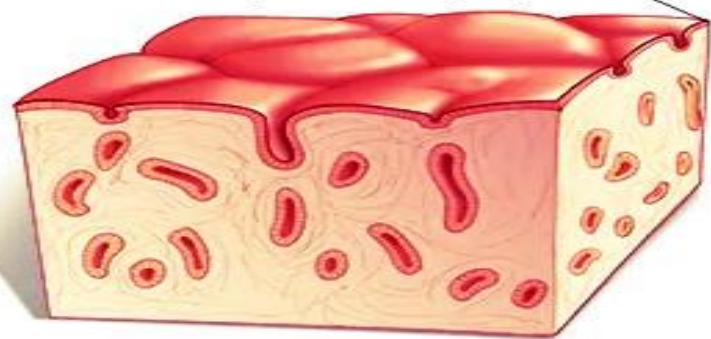
- **Dvanaesnik** -najveće oštećenje crijevne sluznice ( jer je tamo najveća izloženost glutenu
- **PHD nalaz:**
- subtotalna atrofija resica uz izduživanje crijevnih kripa
- arhitektura crijevne sluznice- potpuno narušena, zaravnjena
- crijevne stanice- gube svoj cilindrični izgled , postaju kubični uz pseudostratifikaciju epitela



obična crijeva



crijeva s celijakijom



# Klinička slika celijakije

(bolest sa tisuću lica, mimikrijska bolest )

- Česti simptomi **u djece** - bol u trbuhu, opstipacija, proljev, gubitak težine i povraćanje
- Oko 50% **odraslih** bolesnika s celijakijom **nema proljev!**
- Neki od **čestih simptoma** u odraslih anemija, gubitak kosti, depresija, neplodnost
- Osoba s **nedijagnosticiranom celijakijom** može imati **prekomjernu** tjelesnu težinu!

# Gastrointestinalni simptomi kod odraslih

- Abdominalna bol
- Anoreksija
- Distenzija abdomena
- Flatulencija
- Gubitak mišićne mase
- Intolerancija laktoze
- Nadutost
- Neobjašnjiv gubitak tjelesne težine
- Obilne, ljepljive i blijede stolice
- Opstipacija
- Poremećeno probavljanje hranjivih sastojaka
- Povraćanje
- Proljev
- Steatoreja

# Ekstraintestinalni simptomi

- Aftozni stomatitis
- Alopecija areata
- Anemija (sideropenična)
- Artritis, bol u mišićima ili zglobovima
- Cerebelarna ataksija
- Defekti zubne cakline
- Depresija
- Dermatitis herpetiformis
- Epilepsija
- Ezofagealni refluks
- Fibromijalgija
- Glavobolja
- Hepatična steatoza
- Iritabilnost

# Ekstraintestinalni simptomi

- ▶ Izolirano povišenje transaminaza
- ▶ Kronični umor
- ▶ Krvarenje iz nosa
- ▶ Malnutricija
- ▶ Nedostatak vitamina ili minerala
- ▶ Nenapredovanje u rastu
- ▶ Neplodnost i ponavljajući pobačaji
- ▶ Niski rast
- ▶ Osteoporoza/osteopenija
- ▶ Periferna neuropatija
- ▶ Pretilost
- ▶ Promjene ponašanja
- ▶ Sideropenična anemija
- ▶ Zakašnjeli pubertet



# Klinička manifestacija bolesti (odrasli)

- Celijakija **2-3 puta češća u žena**, a spolna predominacija se gubi nakon 65. godine života
- **Manje** zastupljena „tipična“ slika, s dominantnim gastrointestinalnim simptomima, (proljev, nadimanje, bol i nelagoda u trbuhu)
- **15 puta češća** “ atipična” slika - šarenilo kliničkih simptoma i znakova, (samo neki vezani uz probavni sustav, a ostali su ekstraintestinalni i nespecifični!)
- **Odrasla dob-** celijakija se ne prepoznaje dovoljno (od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze u prosjeku prođe **oko 10 godina!**)

# Faktori rizika

- -Hereditet ( pati 10-15% djece od roditelja s pozit. anamnezom)
- Bolesnici kojima je ranije dijagnosticirana celijakija i koji su kasnije proglašeni „izliječenima“
- Anemija (Hb < 115 g/L za žene i < 120 g/L za muškarce )
- Slabost/Umor
- Kronični proljev i/ili malapsorpcija
- „Sindrom iritabilnog crijeva“
- Gubitak težine, niski rast
- Izolirano i perzistentno povišenje razine jetrenih transaminaza (AST, ALT, razine 2 x više od gornje granice normale u trajanju najmanje 3 mjeseca)
- Poremećaj štitnjače s pozitivnim protutijelima
- Dijagnosticirani autoimuni poremećaj (reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, inzulin ovisan dijabetes tip 1)
- Ukupna IgA deficijencija

# Kako se postavlja dijagnoza celijakije?

- *Bez kliničke sumnje na celijakiju, uzimanja adekvatne anamneze i statusa bolesnika nema pravodobnog postavljanja dijagnoze celijakije u odrasloj dobi.*
- **U dijagnostici celijakije pet je važnih elemenata koji omogućavaju adekvatno provođenje dijagnostičkog postupka:**
- klinička sumnja na celijakiju,
- serološki testovi (testovi iz krvi),
- patohistološka analiza sluznice tankog crijeva,
- određivanje genske predispozicije HLA DQ heterodimera i
- pozitivan klinički odgovor na bezglutensku prehranu.

# Osnovna pravila dijagnostike celijakije

**SU:**

**▶ PREPORUČA SE NE ZAPOČINJATI BEZGLUTENSKU PREHRANU PRIJE POSTAVLJANJA KONAČNE DIJAGNOZE!**

- 1. Prehrana koja sadržava gluten mora se uzimati najmanje 6-8 tjedana prije započinjanja dijagnostičkog postupka.**
- 2. Uvijek je potrebno završiti dijagnostički postupak i potvrditi ili isključiti celijakiju prije preporuke o započinjanju bezglutenske dijeta.**

**Uvijek je potrebno u početku dijagnostičkog postupka odrediti ukupni IgA u krvi radi izbjegavanja “lažno negativnog” nalaza testiranjem IgA tTG u bolesnika s deficijencijom (manjkom) IgA u serumu.**

**Pri jasnoj kliničkoj sumnji u slučaju negativnih nalaza inicijalne obrade potrebno je ponovo analizirati negativan serološki i/ili patohistološki nalaz.**

- **Genski test (određivanje DQ2 i DQ8-heterodimera) služi kao isključni test, a ne potvrdni jer oko 40% populacije ima promjene DQ2 i DQ8-heterodimera. Pozitivan nalaz potvrđuje gensku podlogu za razvoj celijakije, a ne dijagnozu bolesti.**

# Dijagnostika celijakije

- ▶ **1. anti-TG2**- IgA ili IgG (protutijela na tkivnu transglutaminazu; po ranijoj nomenklaturi su se zvala **anti-tTG protutijela**); osjetljivost (do 98%) i specifičnost (oko 96%).
- ▶ **2. anti-DGP** (IgG klase)-protutijela na deamidirani peptid glijadina
- ▶ **3. EMA** -IgA ili IgG klase (endomizijska protutijela,); specifičnost blizu 100% uz osjetljivost veću od 90%.
- ▶ **4. AGA** - IgG ili IgA protutijela na native peptide gliadina-prema novim smjernicama ne koriste se za dijagnozu celijakije
- ▶ (uz anti-TG2 mogu biti **korisna za praćenje pridržavanja bezglutenske prehrane**).

- ▶ Novija istraživanja otkrila su specifična protutijela na **glijadinske peptide deamidirane tkivnom transglutaminazom (DGP)**. Protutijela na deamidirane glijadinske peptide imaju visoku osjetljivost i specifičnost za celijakiju jednako kao i IgA-tTG-protutijela, a prisutna su u celijakičara vrlo rano, čak i u djece mlađe od dvije godine.
- ▶ U aktualnim dijagnostičkim algoritmima za celijakiju u odrasloj dobi primarno mjesto po važnosti zauzimaju protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti tTG) i endomizijska protutijela (EMA).
- ▶ U algoritmu za probir bolesnika ključno mjesto imaju protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti tTG).



- ▶ **Endomizijska IgA-protutijela (EMA-IgA)** u odraslih bolesnika imaju najveću osjetljivost i specifičnost. Međutim, osjetljivost EMA-IgA-protutijela znatno ovisi o dobi bolesnika.
- ▶ U djece mlađe od dvije godine endomizijska su protutijela manje osjetljiva nego glijadinska protutijela.
- ▶ Kombinacija testova značajno pridonosi diferentnosti serodijagnostike, a smanjuje učestalost lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza.

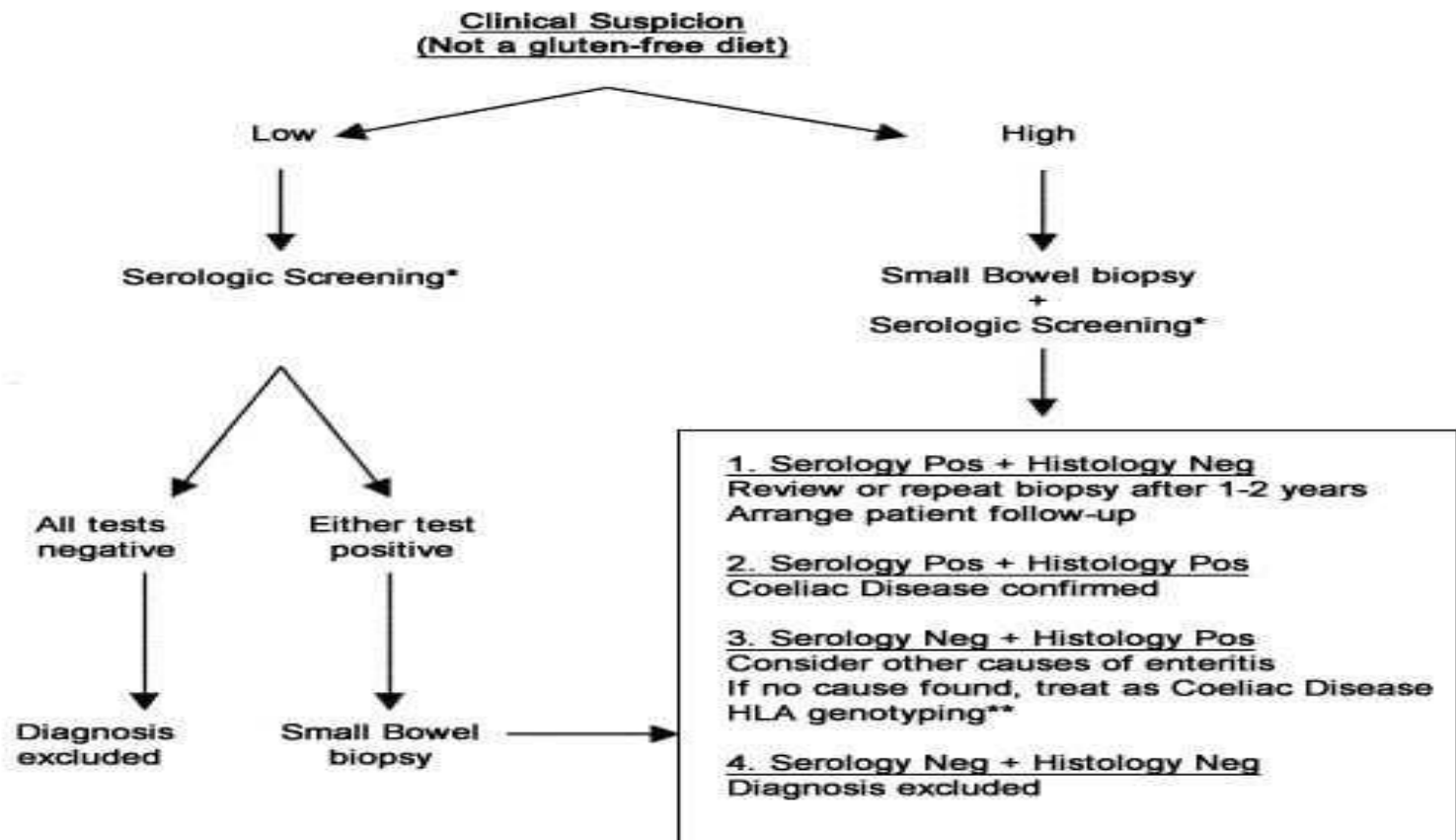
- ▶ Posljednjih desetak godina, otkako je pronađen glavni ciljni autoantigen – tkivna transglutaminaza (tTG), određivanje protutijela na tTG (anti tTG) nezamjenjiv je test u dijagnostici celijakije.
- ▶ **Protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti tTG)** specifični su pokazatelji za celijakiju, ali je EMA specifičnija od anti-tTG-a. U slučaju dokazanog IgA-deficita (ako je ukupni IgA u serumu manji od 0.2 g/l) treba odrediti i IgG klasu protutijela (IgG anti tTG, IgG anti-DGP ili IgG EMA).

# Pad AGA IgA na GF dijete

- 0 - 203
- 7 (1 tj.) - 195
- 30 (1 mj.) - 171
- 61 (2 mj.) - 144
- 91 (3 mj) - 121
- 122 (4 mj) - 101
- 183 (6 mj) - 72
- 274 (9 mj) - 44
- 365 (1 god) - 27
- 548 (18 mj) - 11
- 730 (2 god) - 6

# Dijagnostika celijakije-algoritam

\*World Gastroenterology Organisation -Global Guidelines for Celiac disease, 2012



\* IgA tissue transglutaminase or endomysial antibody  
DGP IgG antibodies

\*\* Absence of alleles encoding DQ2, DQ8 make Coeliac Disease unlikely

# Biopsija sluznice duodenuma: da ili ne?

- ▶ Nove smjernice definiraju određenu podskupinu simptomatskih bolesnika kod koje se do definitivne dijagnoze celijakije može doći bez biopsije.\*
- ▶ Unatoč odličnim serološkim testovima, definitivna dijagnoza celijakije do sada u potpunosti oslanjala na patohistološku dijagnozu **bioptata sluznice dubokog duodenuma** (“**gold standard**”).
- ▶ Tipične promjene -atrofija resica, hiperplazija kripti i povišena intraepitelnu limfocitozu ( mogu varirati od limfocitne infiltracije do atrofije)
- ▶ Lezija sluznice gradira se po Marshu od 0 (normalna sluznica) do 3c (totalna atrofija)
- ▶ \*WGO 2007 Practice Guidelines Celiac disease

# Biopsija NIJE nužna samo u jednom slučaju

- ▶ Ako su - **anti-TG2** IgA 10 puta ili više od normalnih vrijednosti, biopsija se može izbjeći uz dopunske analize (IgA-EMA i HLA-DQ2/DQ8).
- ▶ Povišena IgA-EMA i/ili nalaz DQ2 ili DQ8 **POTVRĐUJE** dijagnozu **celijačne bolesti bez učinjene biopsije**

▶ Izvor:

[https://bspghan.org.uk/sites/default/files/guidelines/Coeliac%20Guidelines%202013\\_o.pdf](https://bspghan.org.uk/sites/default/files/guidelines/Coeliac%20Guidelines%202013_o.pdf)

[http://espghan.med.up.pt/position\\_papers/Guidelines\\_on\\_coeliac\\_disease.pdf](http://espghan.med.up.pt/position_papers/Guidelines_on_coeliac_disease.pdf)

# Terapija

- Danas je jedina za sada učinkovita terapija celijakije doživotna striktna bezglutenska dijeta uz dodatnu nutritivnu potporu u slučaju nedostatka vitamina i/ili minerala
- Eliminacija glutena najčešće dovede do kliničkog poboljšanja u roku nekoliko dana ili tjedana, no za histološki oporavak potrebni su mjeseci, ponekad i godine, posebno u odraslih

# Definirane bezglutenske namirnice

- ▶ -one koje su izrađene iz žitarica koje ne sadrže gluten ili im je odstranjen tijekom proizvodnje i koje:
  - ▶ prirodno ne sadrže gluten te im količina ne smije sadržavati gluten više od 20 mg/kg (<0,002%), odnosno manje od (<) 20 ppm.
  - ▶ sadrže gluten ali je tehnološkim postupkom odstranjen te im količina glutena ne smije prelaziti više od 200 mg/kg (<0,02%),
  - ▶ kombinacija a) i b), u kojima količina glutena ne smije prelaziti više od 200 mg/kg (<0,02%) .
- ▶ Dnevni unos glutena ne bi smio biti više od 20 ppm!
- ▶ \*Codex Alimentarius , Berlin 2000.



# Future therapeutic approach for celiac disease treatment

Mechanism		Therapeutic agent	Stage of study
Hydrolysis of toxic gliadin	ALV003	Glutenenases and endoprotease	Phase II
	AN-PEP	Prolyl endopeptidase	Phase II
	VSL#3	<i>Lactobacilli</i>	Discovery
Prevention of gliadin absorption	VSL#3	<i>Lyophilised bacteria</i> , including <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i> and <i>Streptococcus salivarius</i>	Discovery
	Larazotide	Hexapeptide derived from zonula occludens toxin of <i>Vibrio cholera</i>	Phase II
tTG2 inhibitor		Synthetic polymer poly (hydroxyethylmethacrylate-co-styrene sulfonate)	Discovery
		Anti-gliadin IgY	Discovery
		Dihydroisoxazoles	Discovery
Peptide vaccination	Nexvax2	Cinnamoyltriazole	Discovery
		Aryl $\beta$ -aminoethyl ketones	Discovery
		Three deamidated peptides derived from wheat $\alpha$ -gliadin, $\omega$ -gliadin and $\beta$ -hordein	Phase I
Modulate immune response		Human hookworm ( <i>Necator americanus</i> ) inoculation	Phase II
		HLA-DQ2 blocker	Discovery
		Interleukin blocker	Discovery
Restore intestinal architecture		NKG2D antagonist	Discovery
		R-spondin-1	Discovery

\*World J Gastroenterol. 2012 November 14; 18(42): 6036–6059.

# Perzistencija simptoma-zašto?

- ▶ · Inadvertent gluten ingestion (this is the most common reason)
- ▶ · Wrong diagnosis
- ▶ · Lactose or fructose intolerance
- ▶ · Other food intolerances
- ▶ · Pancreatic insufficiency
- ▶ · Microscopic colitis
- ▶ · Bacterial overgrowth
- ▶ · Collagenous colitis or collagenous sprue
- ▶ · Irritable bowel syndrome
- ▶ · Ulcerative jejunitis
- ▶ · Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- ▶ · **Refractory celiac disease**

\*WGO Global Guidelines Celiac disease, 2012

# Refraktorna celijakija-lijecenje

- ▶ -simptomi perzistiraju unatoč dijeti
- ▶ -histološki : atrofija vili intest. (nema odgovora na a gluten-free dijetu)
- ▶ - česta kod osoba kod kojih je celijakija dijagnosticirana iznad 50-te godine
- ▶ **Subtipovi refraktorne celijakije**
- ▶ **Tip I**, s normalnim intraepitelijanim limfocitima
- ▶ **Tip II**, s klonalnom ekspanzijom intraepitelijanih limfocita i aberantim fenotipovima kojima nedostaje CD3, CD8, i T-cell receptori

- ▶ **Tip II** bolesti se smatra da se oblik niskog stupnja intraepitelnog limfoma karakterizira teškom malapsorpcijom koja je refraktorna na bezglutensku dijetu (najteži oblik povezan s visokom stopom smrtnosti)
- ▶ **Liječenje** : **tip I** steroidi , azatioprin
- ▶ **tip II** isto , ako nema odgovora - Cladribine (iv. kemoterapeutik)
- ▶

\*WGO Global Guidelines Celiac disease, 2012

# Zaključci

- ▶ *Celijakija* - doživotna kronična bolest koja se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi (većini slučajeva dugo ostaje neprepoznata!)
- ▶ *Neprepoznata celijakija* povezana je s niskom kvalitetom života i brojnim nemalignim kao i malignim komplikacijama.
- ▶ *Od prvih simptoma do dijagnoze u odrasloj dobi prolazi u prosjeku 10 godina*
- ▶ *(Pre)poznavanjem* gastrointestinalnih i ekstraintestinalnih manifestacija celijakije, povećava se broj pravovremeno dijagnosticiranih bolesnika i izbjegavaju devastirajuće posljedice neliječene bolesti
- ▶ *Prvi korak* u otkrivanju celijakije uključuje određivanje ukupne razine IgA i IgA-anti-TG2 protutijela
- ▶ *Razlog neprepoznavanja i odgođenoj dijagnostici leži u nedovoljnom poznavanju ove bolesti !*