

Celijakija

Lazarić, Leandra

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:509410>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Leandra Lazarić

CELIJAKIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Leandra Lazarić

CELIJAKIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med., mag. oec.

Diplomski rad ocjenjen je dana 23. lipnja 2023. u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. izv. prof. dr. sc. Damir Grebić, dr. med.
3. prof. dr. sc. Hana Mahmutefendić Lučin, mag. biol.

Rad sadrži 35 stranica, 4 slike, 2 tablice i 57 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Blagojević Zagorac, dr. med. na razumijevanju, strpljenju i stručnoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i bližnjima na pruženoj podršci tijekom cijelog studija.

Posebno se zahvaljujem svojim prijateljima na svim divnim trenucima tijekom ovih godina kojih ću se s radošću prisjećati.

SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	3
3.1. Epidemiologija celijakije	3
3.2. Etiologija i patogeneza celijakije.....	3
3.2.1. Genetički čimbenici.....	3
3.2.2. Imunološki čimbenici	4
3.2.2.1. Čimbenici stečenog imunološkog sustava.....	4
3.2.2.1.1. T-limfociti reaktivni na glijadin	4
3.2.2.1.2. Intraepitelni limfociti	6
3.2.2.1.3. Autoantitijela	6
3.2.2.2. Čimbenici urođenog imunološkog sustava.....	7
3.2.2.2.1. Narušena crijevna epitelna barijera	7
3.2.2.2.2. Citokini	7
3.2.2.2.3. Inhibitori pšenične amilaze-tripsina kao aktivatori urođenog imunološkog odgovora.....	9
3.3. Klinička slika celijakije.....	9
3.3.1. Podjela celijakije prema kliničkoj slici.....	9
3.3.2. Gastrointestinalni simptomi	9
3.3.4. Ekstraintestinalni simptomi	10

3.3.4.1. Anemija	10
3.3.4.2. Osteoporoza.....	11
3.3.4.3. Glutenska ataksija	11
3.3.4.4. Dermatitis herpetiformis	12
3.3.5. Promjena prezentacije bolesti kroz vrijeme	13
3.3.6. Prezentacija bolesti ovisno o dobi i spolu.....	13
3.3.7. Subklinička celijakija	13
3.4. Dijagnostika celijakije	14
3.4.1. Serologija	14
3.4.1.1. Podjela protutijela	14
3.4.1.2. Serologija u dijagnostici celijakije.....	15
3.4.2. Endoskopija i biopsija	15
3.4.3. HLA testiranje.....	18
3.4.4. Endoskopija videokapsulom	19
3.5. Liječenje.....	19
3.5.1. Bezglutenska dijeta.....	19
3.5.2. Razvoj farmakoterapije.....	19
4. RASPRAVA	21
5. ZAKLJUČAK	22
6. SAŽETAK	23
7. SUMMARY	24

8. LITERATURA	25
9. ŽIVOTOPIS.....	35

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

HLA – humani leukocitni antigen

IEL – intraepitelni limfociti

APC – antigen prezentirajuće stanice

IL-10 – interleukin 10

IL-15 – interleukin 15

T reg – regulacijski T-limfociti

ATI – inhibitori amilaze-tripsina

Anti-TG2 – protutijelo na translutaminazu 2

DH – *dermatitis herpetiformis*

DIF - izravna imunofluorescencija

IgA – imunoglobulin A

VCE – endoskopija videokapsulom

IgG – imunoglobulin G

EMA – protutijela na endomizij

Anti-tTG – protutijelo na tkivnu transglutaminazu

AGA – antiglijadinska protutijela

DGP – protutijelo na deaminirane peptide glijadina

EGDS - ezofagogastroduodenoskopija

1. UVOD

Celijakija ili glutenska enteropatija je imunološki posredovana upalna bolest tankog crijeva uzrokovana osjetljivošću na gluten i srodne proteine u prehrambenim proizvodima kod genetski predisponiranih pojedinaca (1). Gluten je protein koji se nalazi u pšenici, ječmu, raži i katkad zobi. Mnoge namirnice poput kruha, tjestenine, krekeri, mesnih preradevina i raznih umaka sadrže gluten (2). Celijakija je karakterizirana upalom sluznice, hiperplazijom kripti i atrofijom resica tankoga crijeva, a bolest najčešće zahvaća duodenum i jejunum. Do navedenih promjena dolazi nakon izlaganja glutenu iz hrane, a nakon izbacivanja glutena iz prehrane i pridržavanja bezglutenske dijeta dolazi do oporavka sluznice tankoga crijeva i poboljšanja bolesti(3).

2. SVRHA RADA

Celijakija je bolest sa sve većom učestalošću koja se može razviti u djece i odraslih. Sama klinička slika pacijenata ne mora biti karakteristična za celijakiju i može odgovarati drugim bolestima i patološkim stanjima, te je stoga u određenim slučajevima u kliničkoj praksi teže pomisliti na celijakiju kao uzrokom navedene kliničke slike. U slučaju nepravovremenog postavljanja dijagnoze ili nepridržavanja bezglutenske prehrane, celijakija može biti uzrok smanjenju kvalitete života. U ovom radu prikazat će se epidemiologija, etiologija, patogeneza, klinička slika, dijagnostika i liječenje celijakije.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Epidemiologija celijakije

Prevalencija celijakije u općoj populaciji kreće se od 0,5% do 2%, s prosjekom od oko 1%, a posljednjih je godina prevalencija bolesti porasla (4). Celijakija nije ograničena samo na pojedince koji etnički potječu iz europskih populacija, već se sve češće nalazi i u populacijama sjeverne Afrike, Bliskog istoka, Indije i sjeverne Kine (5). Globalna distribucija bolesti paralelna je s distribucijom genotipova humanog leukocitnog antigena (HLA) koji stvaraju predispoziciju za razvoj celijakije, pod uvjetom da je populacija izložena glutenu (6). Studije su pokazale da je moguće da potvrđeni slučajevi celijakije predstavljaju samo manji dio zaista prisutnih, ali nepotvrđenih slučajeva. Tako je studija provedena u Italiji pokazala da asimptomatski slučajevi znatno nadmašuju simptomatske slučajeve i da je omjer asimptomatskih i simptomatskih slučajeva čak 7:1 (7). Programi probira temeljeni na testiranju protutijela pokazali su visoku prevalenciju celijakije (8). U 2015. godini u Hrvatskoj je zabilježeno nekoliko tisuća bolesnika s celijakijom (9). Istraživanje koje je provedeno na području Mediterana procijenilo je da u Hrvatskoj ima oko 44 915 pacijenata s celijakijom koji su većinom nedijagnosticirani, a od toga je čak 7087 djece (10).

3.2. Etiologija i patogeneza celijakije

3.2.1. Genetički čimbenici

Celijakija je imunološki poremećaj koji se razvija u genetski predisponiranih pojedinaca. Genetska osnova celijakije potkrijepljena je čestim pojavljivanjem unutar obitelji i izuzetno bliskom povezanosti s lokusom gena HLA DR3-DQ2 i/ili HLA DR4-DQ8. Više od 99% osoba s celijakijom ima HLA DR3-DQ2 i/ili HLA DR4-DQ8, u usporedbi s 30 do 40% opće populacije u većini zemalja. Homozigotnost za HLA DQ2 povezana je s povećanim rizikom od celijakije i T-staničnog limfoma povezanog s enteropatijom. Procjenjuje se da

doprinos HLA razvoju celijakije među braćom i sestrama iznosi oko 36% , što ukazuje na to da i ne-HLA geni također sudjeluju u razvoju celijakije (11).

3.2.2. Imunološki čimbenici

U bolesnika s celijakijom imunološki odgovor na frakcije glijadina potiče upalnu reakciju koja je karakterizirana infiltracijom *lamine proprije* i epitela upalnim stanicama te atrofijom resica tankoga crijeva. Ovaj odgovor je posredovan urođenim i stečenim imunološkim sustavom (12).

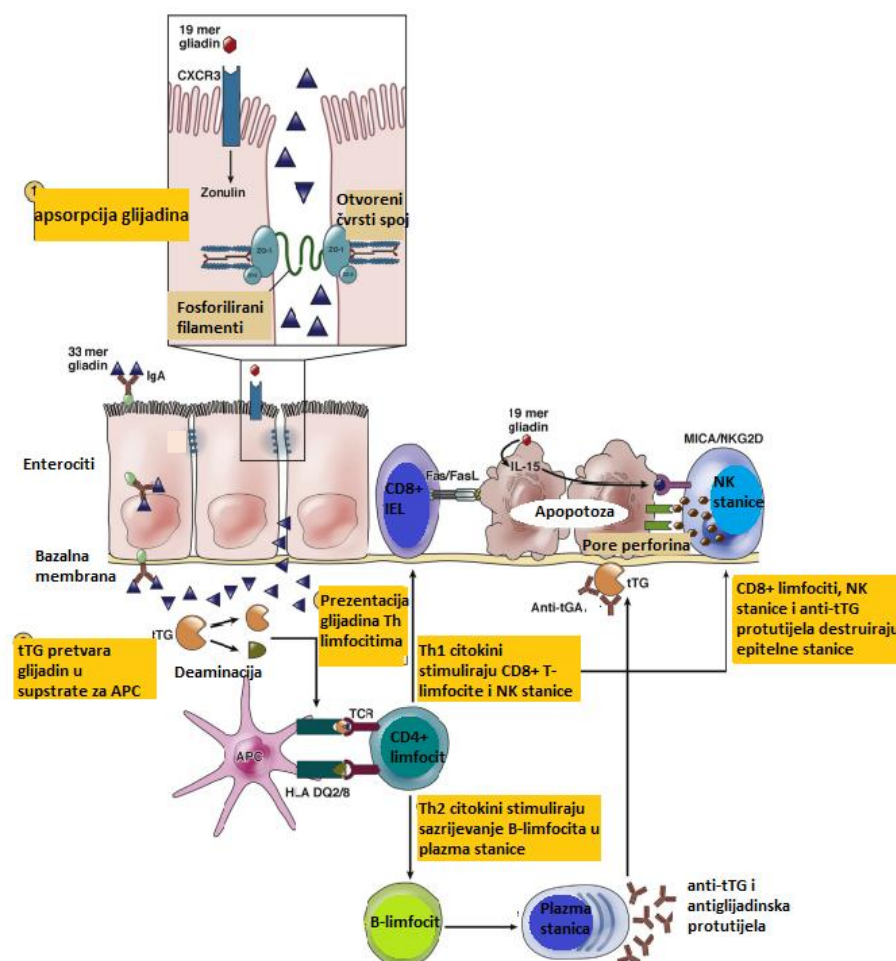
3.2.2.1. Čimbenici stečenog imunološkog sustava

Čimbenici stečenog imunološkog sustava koji sudjeluju u patogenezi celijakije jesu T-limfociti reaktivni na glijadin, intraepitelni limfociti i autoantitijela (12).

3.2.2.1.1. T-limfociti reaktivni na glijadin

T-limfociti reaktivni na glijadin koji se nalaze u *lamini propriji* prepoznaju glijadinske peptide vezane na HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 na antigen prezentirajućim stanicama. U fiziološkim uvjetima, pristup glijadina T-limfocitima onemogućen je međustaničnim čvrstim spojevima koji ograničavaju prolaz makromolekula (uključujući i glijadinskih peptida) preko crijeвне epitelne barijere. Međutim, kod bolesnika s celijakijom gluten inducira povećanje crijeвне propusnosti vezanjem na kemokinski receptor CXCR3 koji se nalazi na enterocitima, što dovodi do rastavljanja međustaničnih čvrstih spojeva. Pretpostavlja se da je ovo rani događaj u patogenezi celijakije koji prethodi početku imunoloških reakcija izazvanih glijadinom (13). Do dodatne stimulacije i aktivacije T-limfocita reaktivnih na glijadin dovodi aktivnost tkivne transglutaminaze. Tkivna transglutaminaza je intracelularni enzim kojeg otpuštaju upalne i endotelne stanice te fibroblasti kao odgovor na mehaničku iritaciju ili upalu. Tkivna transglutaminaza provodi deaminaciju peptida glutena čime se povećava njihova imunogenost na način da deaminacija proizvodi negativan naboj u glutenskim peptidima što

povećava njihovo vezanje na HLA DQ2 i HLA DQ8 čime se potencira njihova sposobnost stimulacije T-limfocita (14). Nadalje, receptori peptida glutena na epitelnim stanicama crijeva također sudjeluju u procesu aktivacije T-limfocita reaktivnih na glijadin tako da sudjeluju u transportu peptida glutena do *lamine proprije* gdje dolazi do aktivacije T-limfocita. Peptidi glutena koji su vezani na sekretorni IgA (tj. IgA anti-glijadinska protutijela) zaštićeni su od razgradnje u enterocitima, što dovodi do njihovog nakupljanja u *lamini propriji*. Nakupljanje peptida glutena u *lamini propriji* i nemogućnost njihove razgradnje rezultira dugotrajnijom stimulacijom T-limfocita reaktivnih na glijadin (15). Nakon što su se glijadinski peptidi vezali na antigen prezentirajuće stanice, dolazi do aktivacije CD4+ T-limfocita koji onda luče citokine. Izlučeni citokini dovode do aktivacije CD8+ T-limfocita i NK stanica. Aktivirani CD8+ limfociti i NK stanice destruiraju crijevne epitelne stanice. Također, izlučeni citokini aktiviraju i B-limfocite koji sazrijevaju u plazma stanice koje luče protutijela (slika 1) (16).



Slika 1. Uloga stanica stečene imunosti u patogenezi celijakije. Preuzeto iz Alhassan E i sur. (16) i prevedeno na hrvatski jezik (tTG – tkivna transglutaminaza, IEL – intraepitelni limfociti, APC – antigen prezentirajuće stanice).

3.2.2.1.2. Intraepitelni limfociti

Broj intraepitelnih limfocita povećan je u bolesnika s aktivnom celijakijom u usporedbi s osobama koje ne boluju od celijakije. Unos glutena uzrokuje pretjeranu reakciju intraepitelnih T-limfocita s nekontroliranom proizvodnjom interferona gama i IL-10 (interleukin 10). Pojačana ekspersija navedenih citokina uzrokuje regrutiranje i aktivaciju novih intraepitelnih limfocita, te povećanu propusnost crijevne epitelne barijere, što dovodi do začaranog kruga s pojačanom imunološkom aktivnošću i nastankom intestinalnih lezija (17). Međutim, patogenetska uloga intraepitelnih limfocita naspram limfocita *lamine proprije* kontroverzna je. Povećani broj intraepitelnih limfocita čest je histološki nalaz, pri čemu je samo u manjem broju slučajeva celijakija uzrok takvom histološkom nalazu. Razna stanja koja nisu povezana s celijakijom isto mogu uzrokovati intraepitelnu limfocitozu, a primjer su crijevne infekcije, terapija određenim lijekovima, *H. pylori* infekcija, itd. (18).

3.2.2.1.3. Autoantitijela

Uloga humoralne imunosti u patogenezi celijakije je nejasna. Određeni inhibitorni učinak izoliranih autoantitijela na aktivnost tkivne transglutaminaze dokazan je *in vitro* (19). Međutim, čini se da je rezidualna enzimaska aktivnost dovoljna za reakcije deaminacije što ipak rezultira dodatnom stimulacijom T-limfocita reaktivnih na gliadin (20). U staničnoj kulturi crijevnih epitelih stanica dokazano je da IgA autoantitijela na tkivnu transglutaminazu blokiraju diferencijaciju crijevnog epitela što govori u prilog tome da humoralna imunost doprinosi razvoju lezija sluznice tankog crijeva (21). Kod slučajeva aktivne celijakije u

intestinalnim lezijama može se naći veliki broj plazma stanica od kojih plazma stanice koje proizvode protutijela na tkivnu transglutaminazu čine značajan udio. No, i dalje je mnogo toga nepoznato o procesu same selekcije i sazrijevanja plazma stanica u sklopu celijakije (22).

3.2.2.2. Čimbenici urođenog imunološkog sustava

Odgovor urođenog imunološkog sustava potiče reakciju stečenog imunološkog sustava posredovanu T-limfocitima kod celijakije i kod brojnih drugih imunološki posredovanih bolesti. Urođeni odgovor aktivira receptore izražene na mijeloidnim imunološkim stanicama, poput monocita, makrofaga i dendritičnih stanica, što dovodi do trenutnih imunoloških reakcija usmjerenih na imunogene tvari, ali i do aktivacije T-limfocita (12).

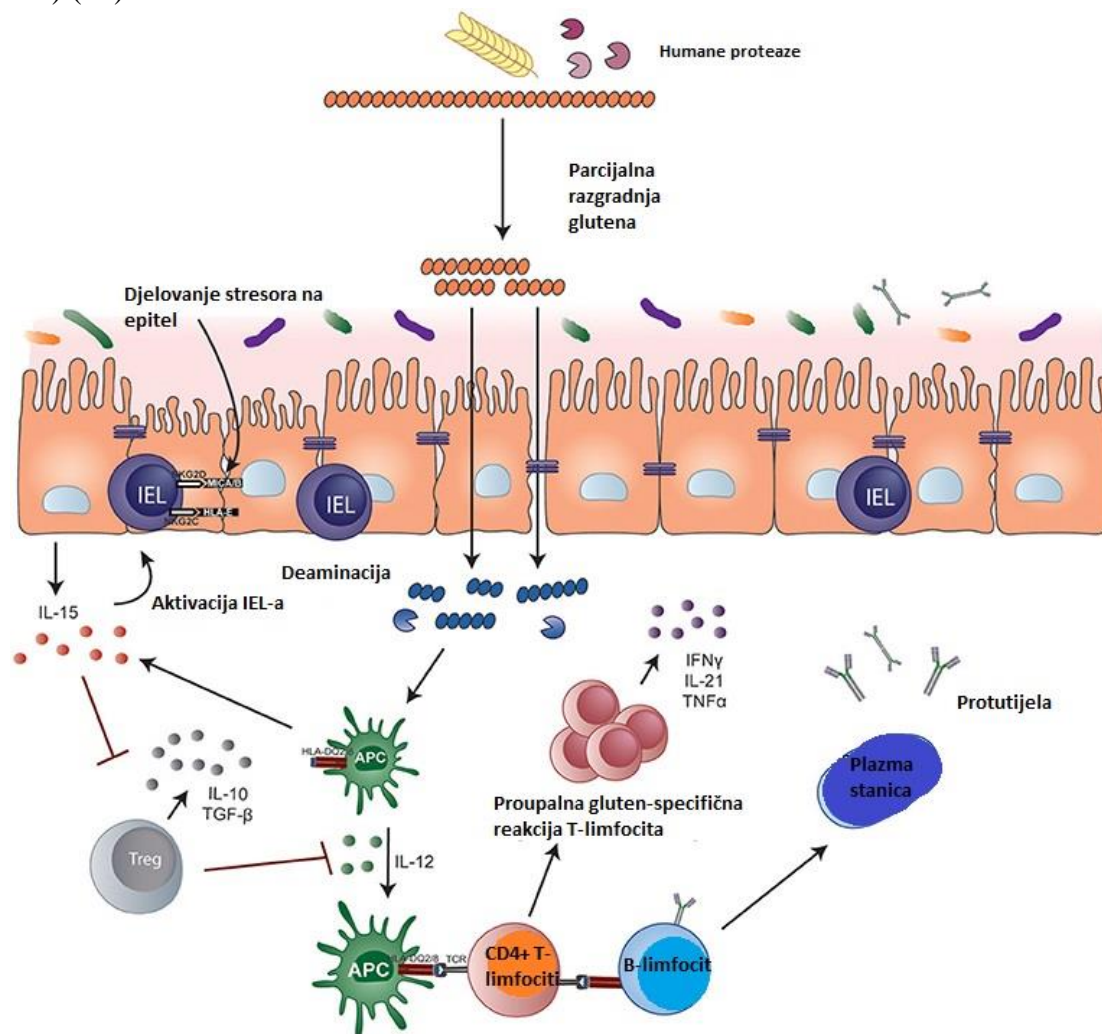
3.2.2.2.1. Narušena crijevna epitelna barijera

Jedna od komponenti urođene imunosti su fizičke barijere. Kao što je prethodno objašnjeno, gluten u bolesnika s celijakijom narušava crijevnu epitelnu barijeru tako da vezanjem za kemokinski receptor CXCR3 na enterocitima dovodi do slabljenja čvrstih međustaničnih spojeva enterocita. Navedeni događaj omogućuje ostvarenje kontakta glutena sa limfocitima u *lamini proprijii* i prethodi pokretanju imunoloških reakcija izazvanih glijadinom (13).

3.2.2.2.2. Citokini

IL-15 (interleukin 15) je proupalni citokin koji zauzima središnje mjesto u patogenezi celijakije. Kod simptomatske bolesti, povećana je ekspresija IL-15 i u *lamini proprijii* i u enterocitima. Prekomjerna ekspresija IL-15 u stanicama crijevnog epitela i *lamini proprijii* potrebna je za razvoj atrofije resica tankog crijeva u sklopu celijakije. Studije su pokazale da sama aktivacija CD4+ limfocita bez pojačane ekspresije IL-15 nije dovoljna za razvoj atrofije resica tankog crijeva kod oboljelih od celijakije (23). IL-15 kojeg luče enterociti važan je za aktivaciju i regrutiranje T-limfocita. IL-15 čini efektorske T limfocite otpornima na supresivne

učinke regulacijskih T-limfocita te aktivira dendritske stanice koje potiču proupalne odgovore (22). IL-15 se koristi i kao ciljno mjesto djelovanja nedijetalne terapije. Anti-IL-15 monoklonska protutijela dovode do ublažavanja simptoma i znakova bolesti, što dodatno upućuje na bitnu ulogu IL-15 u patogenezi celijakije (24). Aktivirani CD4+ T-limfociti specifični za gluten izlučuju razne proupalne citokine kao što su IFN- γ i IL-21 koji pridonose razvoju intestinalnih lezija i promiču daljnju aktivaciju T-limfocita te stimuliraju B-limfocite (slika 2) (22).



Slika 2. Uloga čimbenika urođene imunosti u patogenezi celijakije. Preuzeto iz Tye-Din JA i sur. (22) i prevedeno na hrvatski jezik (IEL – intraepitelni limfociti, APC – antigen prezentirajuće stanice, T reg – regulacijski T-limfociti)

3.2.2.2.3. Inhibitori pšenične amilaze-tripsina kao aktivatori urođenog imunološkog odgovora

U celijakiji se peptidi glutena smatraju okidačima koji pokreću urođeni imunološki odgovor u crijevnim epitelnim stanicama ali i u mononuklearnim stanicama. Međutim, to nije potvrđeno u studiji koja je identificirala obitelj proteina bez glutena, inhibitore pšenične amilaze-tripsina (ATI), kao aktivatore urođene imunosti u makrofagima, monocitima i dendritskim stanicama preko toll-like receptora 4. ATI su visoko otporni na crijevnu probavu i nakon oralnog unosa izazivaju slabu intestinalnu upalu te crijevnu disbiozu. Oni su vjerojatno glavni uzrok necelijakične osjetljivosti na gluten, koja se definira kao intolerancija ovisna o dozi na žitarice koje sadrže gluten, s intestinalnim i ekstraintestinalnim manifestacijama, nakon isključivanja celijakije ili klasične alergije na pšenicu (25).

3.3. Klinička slika celijakije

3.3.1. Podjela celijakije prema kliničkoj slici

Prema današnjoj podjeli, klinička slika celijakije dijeli se na simptomatsku bolest i subkliničku bolest. Simptomatska bolest može uključivati gastrointestinalne i ekstraintestinalne manifestacije. Također, simptomatska celijakija može se podijeliti na klasičnu i neklasičnu celijakiju. Klasična bolest odnosi se na sve slučajeve s malapsopcijom, a svi ostali slučajevi definiraju se kao neklasična bolest. Subklinička bolest označava stanje s izostankom simptoma i znakova koji bi potaknuli kliničku sumnju na bolest, ali je bolest potvrđena laboratorijski (26).

3.3.2. Gastrointestinalni simptomi

Više od polovice odraslih osoba oboljelih od celijakije ima gastrointestinalne simptome uz prisutan gubitak težine. Proljev ostaje najčešći gastrointestinalni simptom, iako se njegova učestalost smanjila kroz vrijeme. Budući da imunosni odgovor oštećuje sluznicu tankog crijeva, smanjuje se apsorpcijska površina te je prisutan i manjak enzima i prijenosnika. Zbog

navedenog razloga hranjivi sastojci se ne mogu u potpunosti apsorbirati. Osmotski aktivni neapsorbirani sastojci navlače vodu u lumen crijeva čime se povećava volumen crijevnog sadržaja, a povećani volumen sadržaja potiče peristaltiku i ubrzava prolazak crijevnog sadržaja, što rezultira nastankom proljeva koji se s obzirom na mehanizam nastanka definira kao osmotski proljev. Drugi gastrointestinalni simptomi nabrojani prema učestalosti uključuju nadutost, aftozni stomatitis, konstipaciju i gastroezofagealnu refluksnu bolest. Manje uobičajeni gastrointestinalni simptomi uključuju povraćanje i kroničnu abdominalnu bol (26). Gastrointestinalni oblik bolesti češće se otkriva u mlađe djece kod koje se najčešće pojavljuje proljev, gubitak apetita, abdominalna distenzija, ali i zastoj u razvoju zbog opće malapsorpcije. Starija djeca i odrasli često se žale na proljev, nadutost, zatvor, abdominalnu bol i gubitak težine. Unatoč tome, kod odraslih je malapsorpcija sa kroničnim proljevom prilično rijetka pojava (27).

3.3.4. Ekstraintestinalni simptomi

Gastrointestinalni simptomi celijakije često su praćeni ekstraintestinalnim simptomima, a u nekih pacijenata ekstraintestinalni simptomi jedini su prisutni simptomi celijakije. Ekstraintestinalni simptomi mogu biti rezultat abnormalnog imunološkog odgovora ili pak malapsorpcije. Mogu biti zahvaćeni različiti organski sustavi, a u najčešće ekstraintestinalne simptome spadaju anemija, osteoporoza, glutenska ataksija i *dermatitis herpetiformis* (28).

3.3.4.1. Anemija

Anemija kao ekstraintestinalna manifestacija celijakije je drugi najčešći način prezentacije bolesti u odraslih pacijenata, dok je u djece anemija povezana s celijakijom znatno rjeđa pojava. Jedan od uzroka razvoja anemije u bolesnika sa celijakijom je malapsorpcija tvari potrebnih za normalnu eritropoezu. Tako je nedostatak željeza, što je i najčešći uzrok razvoja anemije kod oboljelih od celijakije, uzrok razvoja sideropenične (mikrocitne, hipokromne)

anemije, dok će zbog malapsorpcije vitamina B12 i folata doći do razvoja megaloblastične anemije, što je ujedno i drugi po učestalosti razlog razvoja anemije u bolesnika s celijakijom. Malapsorpcija hranjivih tvari nije jedini uzrok anemije kod bolesnika s celijakijom budući da razvoju anemije doprinosi i upalni proces u crijevima. Tako je anemija kronične bolesti prisutna u otprilike 25% bolesnika s celijakijom (29). Uspoređujući bolesnike kod kojih se celijakija manifestirala sa anemijom i bolesnike kod kojih se celijakija manifestirala samo s proljevom, bolesnici s anemijom imali su teži oblik bolesti. Takvi bolesnici imali su ubranu sedimentaciju eritrocita, veću koncentraciju anti-TG2 protutijela (protutijela na transglutaminazu 2), nižu razinu kolesterola i veći stupanj atrofije resica od bolesnika bez anemije (30).

3.3.4.2. Osteoporoza

Smanjena mineralna gustoća kostiju česta je kod odraslih i kod djece s celijakijom, s izuzetkom onih koji su od djetinjstva na bezglutenskoj dijeti. Može se javiti kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata, ali je stanje teže u onih s gastrointestinalnim simptomima (31). Mehanizam smanjenja mineralne gustoće kostiju kod celijakije je multifaktorijalan. Malapsorpcija kalcija i vitamina D uz sekundarni hiperparatireoidizam, povećanu razinu citokina u cirkulaciji, neuravnotežene čimbenike pregradnje kosti, te autoimune čimbenike pridonosi smanjenjenju mineralne gustoće kostiju. Kod pacijenata sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju u slučajevima kada se navedeno ne može objasniti dobi ili drugim medicinskim stanjima, preporuča se napraviti probir za celijakiju. Standardna terapija za ove pacijente je bezglutenska dijeta, u kombinaciji s unosom kalcija i vitamina D (32).

3.3.4.3. Glutenska ataksija

Glutenska ataksija je idiopatska sporadična ataksija s pozitivnim antiglijadinskim protutijelima ili drugim serološkim markerima osjetljivosti na gluten. Može se javiti sa ili bez

enteropatije. Najčešće kliničke značajke su ataksija hoda, ataksija udova, očni znakovi cerebelarne disfunkcije i disartrija (33). Početak se tipično javlja u petom ili šestom desetljeću i u većini slučajeva je podmukao s postupnim napredovanjem. Patogeneza nije u potpunosti jasna, no dokazi govore u prilog unakrsne reaktivnosti antiglijadinskih protutijela s antigenima stanica malog mozga. Ovo je potkrijepljeno studijama koje pokazuju povišene serumske razine protutijela usmjerenih protiv glijadina, tkivne transglutaminaze tipa 2 ili tipa 6 u pacijenata sa sporadičnim i nasljednim ataksijama. Slikovnim metodama prikazuje se cerebelarna atrofija u 60% slučajeva (34). Neki pacijenti pokazuju poboljšanje neuroloških simptoma ukoliko upražnjavaju prehranu bez glutena. Međutim, cerebelarna degeneracija koja je uočena s duljim trajanjem bolesti najvjerojatnije je ireverzibilna (35).

3.3.4.4. Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH) je jedna od prvih utvrđenih ekstraintestinalnih manifestacija celijakije. Najčešće se javlja kod osoba sjevernoeuropskog podrijetla, te se može javiti u djece i odraslih. Genetska predispozicija i osjetljivost na gluten ključni su čimbenici u patogenezi (36). Klasična klinička slika uključuje pruritične papule i vezikule, najčešće na ekstenzornim površinama laktova, koljena, stražnjice ili donjeg dijela leđa. Lezije mogu biti ograničene na manje površine ili mogu biti rasprostranjene po cijelom tijelu. U nekim pacijenata prisutne su samo povremeno (37). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je izravna imunofluorescencija (eng. direct immunofluorescence; DIF) perilezijske kože koji pokazuje granularne naslage IgA unutar papilarnog dermisa. Serološke studije koje identificiraju cirkulirajuća IgA protutijela protiv tkivne transglutaminaze, epidermalne transglutaminaze i endomizija korisne su za potvrdu dijagnoze. Terapija se sastoji od farmakoterapije i dijetetskih mjera. DH je obično doživotno stanje, a spontana remisija pojavljuje se u manjem broja pacijenata (38).

3.3.5. Promjena prezentacije bolesti kroz vrijeme

Studija provedena u Irskoj od 1960. do 2015. godine pokazala je promjenu u načinu prezentacije celijakije. Tijekom ovog razdoblja znatno se povećao broj bolesnika kod kojih su se simptomi pojavili tek u odrasloj dobi, dok je prije puno češći slučaj bio razvoj kliničke slike u djetinjstvu. Simptomatska klasična bolest je prije bila najčešći način na koji se celijakija manifestirala. Danas simptomatska klasična bolest i dalje čini značajan udio načina prezentacije bolesti, ali se udio subkliničkih i neklasičnih slučajeva znatno povisio u zadnjih 55 godina te danas čini čak 30% do 60% novih slučajeva celijakije (39).

3.3.6. Prezentacija bolesti ovisno o dobi i spolu

Klinička slika bolesti pokazuje varijacije s obzirom na spol i dob. U ženskog spola celijakija se češće dijagnosticira u mlađoj životnoj dobi, a u muškaraca dijagnoza celijakije postavlja se kasnije u odnosu na žene, sa srednjom vrijednošću dobi od 45 godina (40). Studija provedena u Mađarskoj pokazala je da nema značajne razlike u kliničkoj slici s obzirom na spol (41). Učestalost celijakije dijagnosticirane u osoba starijih od 65 godina je u porastu, pri čemu se u ovom slučaju češće radi o starijim muškarcima nego starijim ženama. Najčešći simptom u ovoj dobnoj skupini je anemija, što može biti i jedina manifestacija celijakije. U starijih pacijenata češće su ekstraintestinalne manifestacije celijakije, dok su u mlađih pacijenata češći gastrointestinalni simptomi (42).

3.3.7. Subklinička celijakija

Subklinički oblik celijakije uključuje bolesnike sa simptomima i/ili znakovima koji ne pobuđuju sumnju na celijakiju ili pak nisu toliko klinički izraženi da bi izazvali sumnju. Često su prepoznati tek nakon uvođenja bezglutenske prehrane što dovede do poboljšanja stanja. U značajnom broju slučajeva pacijenti sa subkliničkom celijakijom budu dijagnosticirani zbog toga što su podvrgnuti serološkom probiru jer su rođaci osobe kojoj je dijagnosticirana celijakija ili pak zbog toga što su podvrgnuti probiru u općoj populaciji (43).

3.4. Dijagnostika celijakije

Za vrijeme provođenja testova za potvrdu ili isključenje celijakije, pacijenti bi trebali biti na prehrani koja sadržava gluten. Uz anamnezu i fizikalni pregled, za postavljanje dijagnoze celijakije potrebno je serološko testiranje te endoskopija uz biopsiju i pathistološki nalaz bioptata. U pomoćne dijagnostičke metode spadaju endoskopija videokapsulom (VCE) i HLA testiranje (44).

3.4.1. Serologija

3.4.1.1. Podjela protutijela

Protutijela koje se koriste u dijagnostici celijakije mogu se podijeliti u dvije skupine – autoantitijela i protutijela usmjerena na glijadin. U autoantitijela spadaju protutijela na endomizij (EMA-IgA) i protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG-IgA, anti-tTG-IgG), a u protutijela usmjerena na glijadin spadaju antiglijadinska protutijela (AGA-IgA, AGA-IgG) i protutijela na deaminirane peptide glijadina (DGP-IgA i DGP-IgG) (45).

Tablica 1. Podjela protutijela koja se koriste u dijagnostici celijakije (45).

Autoantitijela	Protutijela usmjerena na glijadin
EMA-IgA	AGA-IgA
anti-tTG-IgA	AGA-IgG
anti-tTG-IgG	DGP-IgA
	DGP-IgG

EMA - protutijela na endomizij, anti-tTG - protutijela na tkivnu transglutaminazu, AGA - antiglijadinska protutijela, DGP - protutijela na deaminirane peptide glijadina

3.4.1.2. Serologija u dijagnostici celijakije

Određivanje protutijela anti-tTG klase IgA preferirani su test za serološko otkrivanje celijakije. Uz to određuje se i razina ukupnog IgA, budući da snižene razine ukupnog IgA mogu dovesti do lažno negativnih rezultata. U pacijenata sa sniženom razinom ukupnog IgA određuju se protutijela DGP klase IgG. Kod pacijenata s pozitivnim serološkim nalazom potrebno je napraviti biopsiju tankog crijeva za potvrdu dijagnoze. Iznimka su bolesnici s pozitivnom serologijom i biopsijom dokazanim *dermatitis herpetiformisom* kod kojih se dijagnoza može postaviti bez biopsije tankog crijeva (46). Negativni serološki nalazi korisni su za isključivanje dijagnoze celijakije, ali ne mogu isključiti celijakiju sa 100%-tnom sigurnošću. Lažno negativni serološki nalazi u bolesnika s celijakijom mogu biti posljedica manjka IgA ili bezglutenske dijeta, odnosno prehrane s niskim sadržajem glutena (47).

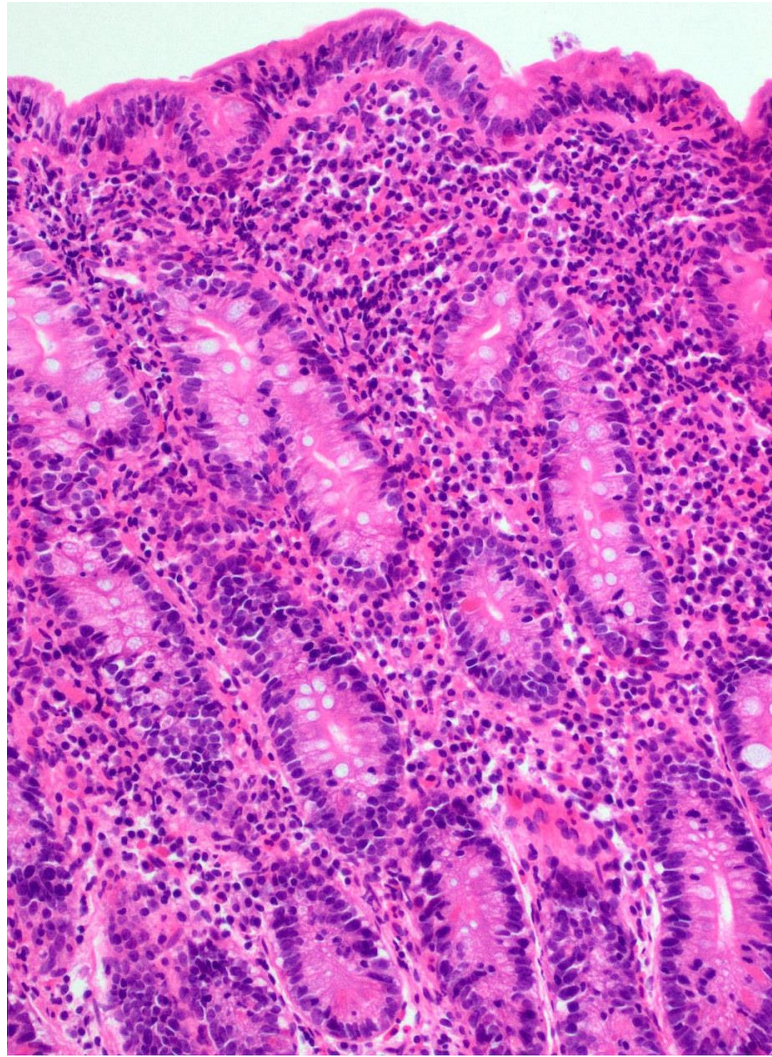
3.4.2. Endoskopija i biopsija

Ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) s biopsijom tankog crijeva služi za postavljanje dijagnoze u bolesnika sa sumnjom na celijakiju. Endoskopski sluznica pacijenata s celijakijom izgleda atrofično s gubitkom nabora, fisurama i izraženom submukoznom vaskularnošću. Međutim, endoskopske značajke koje upućuju na celijakiju imaju nisku osjetljivost, te se isti nalazi mogu vidjeti i u drugim poremećajima poput autoimune enteropatije (48). Stoga histologija ostaje važna u postavljanju dijagnoze celijakije, bez obzira na endoskopski izgled. Za dijagnozu celijakije potrebne su višestruke biopsije duodenuma, tj. jedna ili dvije iz bulbosa i četiri iz distalnog duodenuma (49). U normalnom histološkom nalazu sluznice tankog crijeva crijeвне resice imaju izgled prsta s omjerom visine resica i kripte uvijek u korist resica (3:1 ili više). Kripte se sastoje od epitelnih stanica, endokrinih stanica, vrčastih stanica i Panethovih stanica. Broj intraepitelnih limfocita veoma je varijabilan ali većina zdravih osoba ima manje od 25 limfocita na 100 enterocita. U *lamini propriji* normalno se mogu naći plazma stanice, eozinofili, histiociti, mastociti i limfociti (slika 3) (50).



Slika 3. Normalna histološka slika tankog crijeva. Preuzeto iz Villanacci V (50).

Histološke značajke celijakije u tankom crijevu kreću se od blagih promjena koje se odnose na povećani broj intraepitelnih limfocita, preko hiperplazije kripti do atrofije sluznice s potpunim gubitkom resica (slika 4) (51).



Slika 4. Histološka slika duodenuma zahvaćenog celijakijom na kojem se može uočiti intraepitelna limfocitoza, hiperplazija kripti i atrofija resica. Preuzeto iz Oberhuber G i sur. (51).

Težina intestinalnih lezija ocjenjuje se pomoću Marsh-Oberhuberove klasifikacije. Marsh-Oberhuberova klasifikacija u obzir uzima broj intraepitelnih limfocita na 100 enterocita, hiperplaziju kripti i atrofiju crijevnih resica. Marsh tipa 0 odgovara normalnoj sluznici u osobe kod koje celijakija nije vjerojatna. Marsh tipa 1 javlja se u bolesnika s celijakijom na bezglutenskoj dijeti i u članova obitelji bolesnika s celijakijom, no histološke promjene koje podrazumijeva Marsh tip 1 nisu specifične za celijakiju, pa se mogu pronaći i u slučaju infekcija. Marsh tip 2 je rijedak, a ponekad se može pronaći u bolesnika s *dermatitis*

herpetiformisom. Marsh tip 3 obuhvaća spektar histoloških promjena koje se javljaju u slučajevima simptomatske celijakije (52). Klasifikacija je dodatno pojašnjena u tablici 2.

Tablica 2. Marsh-Oberhuberova klasifikacija (52)

Marsh tip	IEL/100 enterocita	Kripte	Crijevne resice
0	< 40	Normalne	Normalne
1	> 40	Normalne	Normalne
2	> 40	Hipertrofične	Normalne
3	> 40	Hipertrofične	Parcijalna atrofija
4	< 40	Normalne	Totalna atrofija

Dijagnoza celijakije postavlja se kada uzorci biopsije pokazuju Marsh tip 2 ili Marsh tip 3 promjene u bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima. Stupanj atrofije resica ne mora nužno biti u korelaciji s težinom kliničkih simptoma. Moguća je i pogreška u uzorkovanju zbog nehomogenosti upale sluznice (51).

3.4.3. HLA testiranje

Haplotipovi HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 prisutni su u gotovo svih bolesnika s celijakijom. Testiranje ovih haplotipova ima negativnu prediktivnu vrijednost veću od 99%, ali pozitivna prediktivna vrijednost je samo 12% budući da su navedeni haplotipovi česti u općoj populaciji (47). Stoga je HLA testiranje korisno samo za isključivanje dijagnoze celijakije. Koristi se u pacijenata sa diskordantnim serološkim i histološkim nalazom, kod pacijenata koji odbijaju ili ne mogu biti podvrgnuti EGDS-u i kod pacijenata na bezglutenskoj dijeti s negativnim serološkim nalazom. Također, HLA tipizacija može se provoditi i kod pacijenata koji su

visokorizični za razvoj celijakije (npr. u slučaju pozitivne obiteljske anamneze), pri čemu negativan nalaz isključuje celijakiju (53).

3.4.4. Endoskopija videokapsulom

VCE može otkriti promjene na sluznici tankog crijeva koje odgovaraju celijakiji, no te promjene nisu patognomonične za celijakiju, te se stoga VCE ne bi trebao koristiti za postavljanje dijagnoze celijakije u svih pacijenata. Međutim, VCE se koristi kao dijagnostička metoda za celijakiju u serološki pozitivnih pacijenata koji ne žele ili ne mogu biti podvrgnuti EGDS-u (54).

3.5. Liječenje

3.5.1. Bezglutenska dijeta

Glavno uporište liječenja celijakije je bezglutenska dijeta. Pacijente treba educirati da izbjegavaju prehrambene proizvode koje sadrže gluten, ali i proizvode koje sadrže žitarice kontaminirane glutenom a koje inače same ne sadrže gluten, npr. kukuruz, zob, itd. (55). Bolesnike također treba upozoriti na važnost uporabe posuđa i površina za kuhanje koje se ne koriste za pripremanje obroka osoba koje ne upražnjavaju bezglutensku dijetu. Suradljivost i pridržavanje bezglutenske dijete bolje je kod pacijenata koji su bolje informirani o celijakiji i bezglutenskoj prehrani. Također, podrška pružatelja zdravstvenih usluga i obitelji ima pozitivan učinak (56). U većini zemalja dostupne su namirnice bez glutena, no upražnjavanje bezglutenske dijete financijski je izazovnije od upražnjavanja prehrane s glutenom. U Hrvatskoj se bezglutensko brašno nalazi na dopunskoj listi HZZO-a, a mogu ga dobiti pacijenti s dokazanom celijakijom koji najčešće dobivaju 10 kilograma mjesečno (9).

3.5.2. Razvoj farmakoterapije

Nezadovoljstvo pacijenata s restriktivnom prirodnom prehrane i visokim troškovima bezglutenske prehrane povećava teret liječenja i može dovesti do slabijeg pridržavanja

bezglutenske dijete. Također, izazov predstavlja i skriveni gluten u namirnicama koji može biti uzrokom trajno prisutnih simptoma i znakova. Zbog navedenih razloga razvio se povećani interes za razvoj farmakoterapije koja bi zamijenila ili djelovala u kombinaciji s bezglutenskom dijetom. Ciljna mjesta na koja bi mogli djelovati lijekovi obuhvaćaju gluten (promjena glutena ili njegovo uklanjanje), oralni enzimi (probava glutena pomoću endopeptidaze), poboljšanje cjelovitosti čvrstog spoja pomoću larazotid acetata, inhibicija transglutaminaze, probiotici (štite enterocite od oštećenja uzrokovanog glutenom) te indukcija tolerancije na gluten (16). Brojne kliničke studije pokazale su obećavajuće rezultate, no studije su bile kratkog trajanja, te su stoga potrebne studije duljeg trajanja za procjenu učinkovitosti i dugoročne sigurnosti uzimanja ovakve terapije. No, kada i dođe do razvoja nove terapije, predviđeni troškovi i koristi farmakoterapije morat će se procijeniti u usporedbi sa troškovima i koristi same bezglutenske dijete (57).

4. RASPRAVA

Celijakija je bolest koja se može prezentirati gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim manifestacijama, te tipičnom i atipičnom kliničkom slikom. Gastrointestinalni simptomi celijakije česti su u općoj populaciji, a ekstraintestinalne manifestacije je nerijetko teško dovesti u vezu s celijakijom ukoliko osoba nema od ranije postavljenu dijagnozu celijakije. Stoga prepoznavanje celijakije u kliničkoj praksi može biti otežano. Dijagnozu celijakije treba postaviti pravovremeno. Ukoliko se celijakija ne prepozna, moguć je razvoj komplikacija bolesti, uključujući i mogući razvoj malignih i autoimunih bolesti. Postavljanje dijagnoze također je važno i za članove obitelji pacijenta koji mogu biti izloženi riziku razvoja celijakije ili povezanih poremećaja. Celijakija je globalni javnozdravstveni problem sa sve većom incidencijom te bi zbog pravovremenog prepoznavanje celijakije, postavljanja dijagnoze i započinjanja liječenja trebalo podizati svijest o ovoj bolesti.

5. ZAKLJUČAK

Celijakija je česti imunološki posredovani poremećaj koji pogađa oko 1% svjetske populacije. Javlja se u zemljama u razvoju i u razvijenim zemljama. Može se pojaviti u bilo kojoj dobi, a kliničke slike su veoma varijabilne. Često se manifestira sa širokim spektrom simptoma od kojih nijedan ne mora biti gastrointestinalni. Trenutno je jedino prihvatljivo liječenje celijakije doživotno pridržavanje bezglutenske prehrane što dovodi do poboljšanja kvalitete života, ublažavanja simptoma i prevencije nastanka komplikacija. No, upražnjavanje bezglutenske prehrane često je brojnim pacijentima izazovno iz više aspekata. Kako bi se postigla zadovoljavajuća suradljivost, važno je pacijente informirati o samoj bolesti i educirati o bezglutenskoj prehrani.

6. SAŽETAK

Celijakija ili glutenska enteropatija je imunološki posredovana upalna bolest tankog crijeva uzrokovana osjetljivošću na gluten kod genetski predisponiranih pojedinaca. Karakterizirana je upalom sluznice, hiperplazijom kripti i atrofijom resica, te je najčešće zahvaćen duodenum i jejunum. Prevalencija celijakije u prosjeku iznosi oko 1%, a posljednjih je godina prevalencija bolesti porasla. U patogenezi celijakije sudjeluju genetički i imunološki čimbenici. Klinička slika celijakije dijeli se na simptomatsku bolest i subkliničku bolest. Simptomatska bolest može uključivati gastrointestinalne i ekstraintestinalne manifestacije. U gastrointestinalne simptome spada proljev, konstipacija, nadutost, gastroezofagealna refluksna bolest, itd., a u najčešće ekstraintestinalne simptome spadaju anemija, osteoporoza, glutenska ataksija i *dermatitis herpetiformis*. Subklinička bolest označava izostanak simptoma i znakova koji bi potaknuli kliničku sumnju na bolest. Uz anamnezu i fizikalni pregled, za postavljanje dijagnoze celijakije potrebna je serologija te endoskopija uz biopsiju i pathistološki nalaz bioptata. Temelj liječenja celijakije je bezglutenska prehrana, a trenutno se provode studije s ciljem razvoja farmakoterapije za celijakiju.

7. SUMMARY

Celiac disease or gluten-sensitive enteropathy is an immune-mediated inflammatory disease of the small intestine caused by gluten sensitivity in genetically predisposed individuals. It is characterized by inflammation of the mucous membrane, hyperplasia of the crypts and atrophy of the villi. Duodenum and jejunum are most often affected. The prevalence of celiac disease is about 1%, and in recent years the prevalence of the disease has increased. Genetic and immunological factors are involved in the pathogenesis of celiac disease. The clinical manifestations of celiac disease are divided into symptomatic disease and subclinical disease. Symptomatic disease may include gastrointestinal and extraintestinal manifestations. Gastrointestinal symptoms include diarrhea, constipation, flatulence, gastroesophageal reflux disease, etc. The most common extraintestinal symptoms include anemia, osteoporosis, gluten ataxia, and dermatitis herpetiformis. Subclinical disease implies the absence of symptoms and signs that would raise suspicion of the disease in clinical setting. In addition to the medical history and physical examination, serology and endoscopy with biopsy and histological findings are required to establish the diagnosis of celiac disease. The basis of the treatment of celiac disease is a gluten-free diet, and studies are currently being conducted with the aim of developing pharmacotherapy for celiac disease.

8. LITERATURA

1. Kagnoff MF. Celiac disease. A Gastrointestinal Disease with Environmental, Genetic, and Immunologic Components. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 1992 [citirano 10.6.2023.]; 21:405. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1512049/>
2. Martin KA. Patient education: Gluten-free diet (The Basics). U: UpToDate, Armsby C ed. UpToDate [Internet]. Wellesley, MA: UpToDate; 2023 [citirano 10.6.2023.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/gluten-free-diet-the-basics?search=gluten&usage_type=default&source=search_result&selectedTitle=2~150&display_rank=2
3. Kelly CP. Diagnosis of celiac disease in adults. U: UpToDate, Lamont JT ed. UpToDate [Internet]. Wellesley, MA: UpToDate; 2023 [citirano 10.6.2023.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults?search=celiac%20disease%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *The Lancet* [Internet]. 2022 [citirano 10.6.2023.]; 399(10344):2413–26. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691302/>
5. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF. High Risk of Coeliac Disease in Punjabis. *Digestion* [Internet]. 1993 [citirano 10.6.2023.]; 54(3):178–82. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8359561/>
6. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2007 [citirano 10.6.2023.]; 13(15):2153. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146836/>

7. Catassi C, Fabiani E, Rättsch I, Coppa G, Giorgi P, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatrica* [Internet]. 1996 [citirano 10.6.2023.]; 85(s412):29–35. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8783752/>

8. Grodzinsky E. Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors. *Acta Paediatrica* [Internet]. 1996 [citirano 10.6.2023.]; 85(s412):36–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8783753/>

9. Marčec M, Antoljak N, Benjak T. Celijakija – nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2018 [citirano 11.6.2023.]; 140(9-10):261-6. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/209141>

10. Greco L. et al. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2011 [citirano 11.6.2023.]; 17(45):4971. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236588/>

11. Fiorella Petronzelli, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B, Mariani P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Annals of Human Genetics* [Internet]. 1997 [citirano 11.6.2023.]; Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9365784/#:~:text=Then%2C%20the%20percentage%20contribution%20of,CD%20among%20siblings%20was%2036.2%25>

12. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2000 [citirano 12.6.2023.];119(1):234–42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889174/>

13. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2008

[citirano 19.6.2023.]; 135(1):194-204.e3. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485912/>

14. van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Peña S, Mearin L, Papadopoulos G, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 1998 [citirano 12.6.2023.]; 161(4):1585–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9712018/>

15. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2008 [citirano 12.6.2023.]; 21;205(1):143–54. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2234361/>

16. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2019 [citirano 19.6.2023.]; 8(3):335–45. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146067/>

17. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, Israelsson A, Hammarström S, Hammarström M. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2002 [citirano 19.6.2023.]; 123(3):667–78. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198691/>

18. Brown IH, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial Lymphocytosis in Architecturally Preserved Proximal Small Intestinal Mucosa: An Increasing Diagnostic Problem With a Wide Differential Diagnosis. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2006 [citirano 12.6.2023.]; 1;130(7):1020–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831028/>

19. Esposito C, Paparo F, Caputo I, Rossi M, Maglio M, Sblattero D, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2002 [citirano 13.6.2023.]; 1;51(2):177–81. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117875/>

20. Esposito C, Paparo F, Caputo I, Porta R, Salvati VM, Mazzarella G, et al. Expression and enzymatic activity of small intestinal tissue transglutaminase in celiac disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2003 [citirano 13.6.2023.]; 98(8):1813–20. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907337/>

21. Halttunen T, Mäki M. Serum immunoglobulin a from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 1999 [citirano 19.6.2023.]; 116(3):566–72. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10029615/>

22. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies [Internet]. Lausanne, CH. [citirano 19.6.2023.] Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00350/full>

23. Abadie V, Kim SM, Lejeune T, Palanski BA, Ernest JD, Tastet O, et al. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease. *Nature* [Internet]. 2020 [citirano 18.6.2023.]; 578(7796):600–4. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32051586>

24. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tye-Din JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2020 [citirano 18.6.2023.]; 20;1–15. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-00378-1>

25. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2017 [citirano 13.6.2023.]; 152(5):1100-1113.e12. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993525/>

26. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2019 [citirano 14.6.2023.]; 48(1):19–37. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20040864/>

27. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. The American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2008 [citirano 14.6.2023.]; 103(9):2360–5; quiz 2366. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18702652/>

28. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 2015 [citirano 14.6.2023.];12(10):561–71. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2015.131>

29. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2008 [citirano 14.6.2023.]; 93(12):1785–91. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815191/>

30. Abu Daya H, Lebowhl B, Lewis SK, Green PH. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice

Journal of the American Gastroenterological Association [Internet]. 2013 [citirano 14.6.2023.]; 11(11):1472–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756221/>

31. Lebwohl B, Michaëlsson K, Green PHR, Ludvigsson JF. Persistent Mucosal Damage and Risk of Fracture in Celiac Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2014 [citirano 16.6.2023.]; 99(2):609–16. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5393470/>

32. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PHR. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2001 [citirano 16.6.2023.]; 96(1):112–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11197239/>

33. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2012 [citirano 16.6.2023.]; 3;27(8):935–46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555904/>

34. Bushara KO, Goebel SU, Shill H, Goldfarb LG, Hallett M. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2001 [citirano 16.6.2023.]; 1;49(4):540–3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11310636/>

35. Hadjivassiliou M. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2003 [citirano 16.6.2023.]; 126(3):685–91. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12566288/>

36. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Annals of Medicine*

[Internet]. 2017 [citirano 17.6.2023.]; 49(1):23–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27499257/>

37. Cinats AK, Parsons LM, Haber RM. Facial Involvement in Dermatitis Herpetiformis: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* [Internet]. 2018 [citirano 17.6.2023.]; 13;23(1):35–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103636/>

38. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2009 [citirano 17.6.2023.]; 23(6):633–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470076/#:~:text=The%20diagnosis%20of%20dermatitis%20herpetiformis,until%20the%20GFD%20is%20effective.>

39. Dominguez Castro P, Harkin G, Hussey M, Christopher B, Kiat C, Liong Chin J, et al. Changes in Presentation of Celiac Disease in Ireland From the 1960s to 2015. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2017 [citirano 18.6.2023.]; 15(6):864-871.e3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043932/#:~:text=Conclusions%3A%20We%20found%20the%20clinical,with%20nonclassical%20or%20subclinical%20disease>

40. Schøsler L, Christensen LA, Hvas CL. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2016 [citirano 18.6.2023.]; 51(3):288–94. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452305/>

41. Szakács Z, Farkas N, Nagy E, Bencs R, Vereczkei Z, Bajor J. Clinical Presentation Is Dependent on Age and Calendar Year of Diagnosis in Celiac Disease: A Hungarian Cross-Sectional Study. *Journal of Personalized Medicine*

[Internet]. 2023 [citirano 18.6. 2023.]; 13(3):487. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36983669/>

42. Kalkan Ç, Karakaya F, Soykan I. Similarities and differences between older and young adult patients with celiac disease. *Geriatrics & Gerontology International* [Internet]. 2017 [citirano 18.6. 2023.]; 17(11):2060–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393451/>

43. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2012 [citirano 16.6.2023.]; 62(1):43–52. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440559/>

44. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2019 [citirano 16.6.2023.]; 156(4):885–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578783/>

45. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology* [Internet]. 1995 [citirano 16.6. 2023.]; (2):231–49. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7549026/#:~:text=In%20coeliac%20disease%2C%20patients%20are,%2Dspecific%20DQA%2FDQB%20alleles.>

46. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2022 [citirano 16.6. 2023.]; 118(1):59–76. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36602836/>

47. Pallav K, Xu H, Leffler DA, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *Journal of Gastroenterology and*

Hepatology [Internet]. 2015 [citirano 16.6. 2023.]; 31(1):133–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412412/>

48. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PHR. All that scallops is not celiac disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2000 [citirano 16.6.2023]; 51(6):717–20. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840307/>

49. Marsh MN, Crowe PT. 5 Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. Baillière’s Clinical Gastroenterology [Internet]. 1995 [citirano 16.6. 2023.]; 9(2):273–93. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7549028/#:~:text=Gluten%20sensitivity%20is%20associated%20with,at%20a%20local%20mucosal%20level.>

50. Villanacci V. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2020 [citirano 19.6.2023]; 112(3):186–96. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179621/>

51. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease – time for a standardized report scheme for pathologists. European Journal of Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 1999 [citirano 18.6. 2023.]; 11(10):1185. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524652/>

52. Celiac Disease [Internet]. Stanford [citirano 19.6. 2023.]; Dostupno na: <https://surgpathcriteria.stanford.edu/gi/ceeliac-disease/marsh.html#:~:text=Type%200%3A%20Normal%3B%20celiac%20disease,may%20be%20seen%20in%20infections.>

53. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. The American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2002

[citirano 17.6. 2023.]; 97(3):695–9. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11922565>

54. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2012 [citirano 17.6. 2023.]; 24(3):303–8. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266837/>

55. Ciclitira PJ. Management of celiac disease in adults. U: UpToDate, Lamont JT ed. UpToDate [Internet]. Wellesley, MA: UpToDate; 2023 [citirano 17.6.2023.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/management-of-celiac-disease-in-adults?search=celiac%20disease%20therapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#

56. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. U: Pubmed [Internet]. Bethesda, MD: Pubmed; 2009 [citirano 17.6.2023.]; 30(4):315–30. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19485977/>

57. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal* [Internet]. 2019 [citirano 17.6. 2023.]; 7(5):583–613. Dostupno na:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640619844125>

9. ŽIVOTOPIS

Leandra Lazarić rođena je 11.5.1996. godine u Rijeci. U Rijeci je završila Osnovnu školu Brajda. Daljnje obrazovanje nastavlja u općem smjeru Prve riječke hrvatske gimnazije u Rijeci, koju završava 2015. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisuje 2017. godine. Znanje i vještine upotpunjuje odlaskom na međunarodnu profesionalnu razmjenu u Portugal 2022. godine i Češku 2023., te sudjelovanjem na studentskom kongresu hitne medicine kao pasivni sudionik 2022. godine i kao aktivni sudionik 2023. godine.