

Djecu s povećanim rizikom za celijakiju potrebno je nastaviti pratiti i nakon što su jednom imali negativan rezultat probira - prikaz šest pacijenata

Melani Kain Novak¹, Mia Šalamon Janečić², Zrinjka Mišak^{2,3}

Celijakija se češće javlja kod osoba koje boluju od nekih autoimunih bolesti (šećerne bolesti tip I, autoimune bolesti štitnjače, autoimune bolesti jetre), kromosomopatija (Downov, Turnerov ili Williamsonov sindrom), ako imaju nedostatak imunoglobulina A ili pozitivnu obiteljsku anamnezu za celijakiju. Kod navedenih osoba potrebno je učiniti probir na celijakiju čak i ako osoba nema simptome. U ovome prikazu bolesnika cilj nam je bio prikazati šest bolesnika praćenih zbog povećanog rizika za razvoj celijakije i kojima je, iako su u početku imali negativan probir, kasnije postavljena dijagnoza celijakije u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Bolesnici u našem prikazu slučaja bili su praćeni zbog sljedećih rizičnih čimbenika: pozitivne obiteljske anamneze, sindroma Down ili zbog šećerne bolesti tip I. Svi bolesnici inicijalno su imali negativan probir na celijakiju. Različita je bila dob u trenutku započinjanja probira (najranije u dobi od 16 mjeseci, a najkasnije u dobi od 3 godine) kao i vrijeme potrebno da bi inicijalno negativan probir u kasnijem tijeku života bio pozitivan (raspon 6 mjeseci – 8,5 godina) te da bi se u konačnici postavila dijagnoza celijakije (najranija dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 22 mjeseca). Dijagnoza je kod svih naših bolesnika postavljena na temelju smjernica Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN). Zaključno, kod djece s povećanim rizikom za celijakiju jednom negativan nalaz probira ne isključuje celijakiju. Budući da se celijakija može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, djecu s povećanim rizikom treba redovito pratiti i ponavljati probir na celijakiju.

Ključne riječi: CELIJAKIJA; DJECA; PROBIR; GENETSKA PREDISPOZICIJA

UVOD

Celijakija je imunosno-posredovana bolest koja se javlja u genetski predisponiranih osoba, a uzrokovana je glutenom i srodnim proteinima. Prehrana

koja sadrži gluten u osoba koje boluju od celijakije uzrokuje imunološki posredovanu upalu sluznice tankog crijeva te posljedično atrofiju resica i hiperplaziju kripta (1).

¹Dom zdravlja Sisačko-moslavačke županije

²Referentni centar za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane, Klinika za dječje bolesti Zagreb

³Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Učestalost celijakije u općoj populaciji je 1 %, međutim, prevalencija je veća u određenim skupinama. Skupine s povećanim rizikom nastanka celijakije uključuju srodnike prvog koljena osoba oboljelih od celijakije, autoimune poremećaje/ imunodeficijencije (šećerna bolest tip I, autoimuni tiroiditis, juvenilni idiopatski artritis, autoimuna bolest jetre, selektivni nedostatak imunoglobulina A (IgA)) i kromosomopatije (Downov, Turnerov i Williamsov sindrom). U ovim skupinama je zbog povećanog rizika preporučeni rutinski probir na celijakiju čak i ako osobe nemaju simptome (2).

Kod sumnje na celijakiju određuju se ukupni IgA i protutijela na tkivnu transglutaminazu IgA klase (anti-tTG-IgA). Ukoliko je serumska koncentracija IgA niska (< 0,2 g/L) određuju se neka od IgG protutijela (protutijelo na deamidirani gliadin peptid IgG klase (DGP-IgG), anti-tTG-IgG, IgG endomizijska protutijela (EMA-IgG)). Kod djece koja imaju vrijednosti anti-tTG-IgA 10x više od gornje granice normale uz urednu serumsku koncentraciju IgA, dijagnoza celijakije može se postaviti bez biopsije ako je u drugom uzorku krvi pozitivan nalaz EMA-IgA. U svim ostalim slučajevima potrebno je učiniti biopsiju sluznice tankog crijeva (1, 3).

Liječenje celijakije provodi se strogo doživotnom bezglutenskom prehranom. Provođenje takvog načina prehrane dovodi do nestanka simptoma, ukoliko su isti bili prisutni, ali i do oporavka sluznice tankog crijeva, boljeg rasta i razvoja, smanjenja komplikacija te povećanja kvalitete života (1, 4).

U ovom trenutku, postoji malo studija koje su se bavile ponavljajućim testiranjima za celijakiju kod rizičnih skupina, a sve koje postoje pokazale su da neki pacijenti koji su inicijalno bili negativni, u kasnijem tijeku života mogu postati pozitivni. No, za sada nije poznato koliko često i u kojoj dobi je najbolje ponoviti probir.

Cilj ovog prikaza bio je prikazati bolesnike praćene zbog povećanog rizika za razvoj celijakije kojima je, iako su inicijalno imali negativan probir, kasnije ipak postavljena dijagnoza celijakije.

PRIKAZ BOLESNIKA

U razdoblju od 2014. do 2024. godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb kod ukupno 6 djece (5 dje-

vojčica i jednog dječaka) koja su pripadala nekoj od rizičnih skupina (četiri bolesnika praćeno je zbog pozitivne obiteljske anamneze, jedan bolesnik zbog Downovog sindroma te jedan bolesnik zbog šećerne bolesti tip I) postavljena je dijagnoza celijakije nakon ponavljanih probira iako je prvi probir bio negativan (Tablica 1). Svima je dijagnoza postavljena na temelju smjernica Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) (1, 2).

Svi bolesnici inicijalno su imali negativan probir na celijakiju. Različita je bila dob u trenutku započinjanja probira, najranije u dobi od 16 mjeseci (raspon 16 mjeseci – 3 godine), kao i vrijeme potrebno da bi inicijalno negativan probir u kasnijem tijeku života bio pozitivan (raspon 6 mjeseci – 8,5 godina) te da bi se u konačnici postavila dijagnoza celijakije. Najranija dob u trenutku postavljanja dijagnoze celijakije bila je 22 mjeseca, a najkasnija 10 godina. Kod petero djece je nakon prvog negativnog probira probir ponavljen jednom, a kod jedne pacijentice čak 6 puta dok nije postao pozitivan. Niti jedan od bolesnika nije imao simptome celijakije u vrijeme ponavljanja probira.

1. Djevojčici čija majka i stariji brat boluju od celijakije prvi serološki probir učinjen u dobi 1,5 godine bio je negativan. Praćena je tijekom 8 godina, cijelo vrijeme na prehrani s glutenom. Ukupno je 5 puta učinjen probir i nalaz je bio ponavljano negativan. U dobi 10 godina, anti-tTG-IgA je bio 59 U/ml (pozitivno >10), a na biopsiji sluznice tankog crijeva radilo se o Marsh 3A leziji te je postavljena dijagnoza celijakije.

2. Djevojčici čiji otac boluje od celijakije u dobi od 16 mjeseci učinjen je prvi probir na celijakiju. Budući da je imala sniženi ukupni IgA (0,14 mg/l) učinjen je IgG DGP koji je bio 38 U/ml (poz >10). Učinjena je biopsija tankog crijeva koja je pokazala infiltrativnu leziju (Marsh 1) što je bilo nedovoljno za dijagnozu celijakije te je nastavljena prehrana s glutenom. Nakon 6 mjeseci ponovljena protutijela su porasla (DGP-IgG >302 U/ml i tTG-IgA >128 U/ml), a ponovljena biopsija sluznice pokazala je Marsh 3B leziju u skladu s celijakijom.

3. Zbog pozitivne obiteljske anamneze (majka boluje od celijakije), djevojčici je prvi probir učinjen u dobi 3 godine i bio je negativan. U dobi od 8 godina (cijelo vrijeme na prehrani s glutenom) ponavljen je probir: anti-tTG-IgA je bio visoko pozi-

Tablica 1. Prikaz pacijenata s obzirom na rizičnu skupinu, spol, HLA DQ heterodimer, dob i rezultat 1. probira, rezultat ponovljenih probira te dob postavljanja dijagnoze

	1. pacijent	2. pacijent	3. pacijent	4. pacijent	5. pacijent	6. pacijent
Rizična skupina	Obiteljski probir	Obiteljski probir	Obiteljski probir	Downov sindrom	Obiteljski probir	Šećerna bolest tip I
Spol	Ženski	Ženski	Ženski	Ženski	Muški	Ženski
HLA DQ haplotip	DQ2 cis položaj	DQ2 cis položaj	DQ2.5	DQ2.5	Nije učinjen	Nije učinjen
Dob 1. probira	18 mjeseci	16 mjeseci	3 godine	3 godine	2 godine 8 mjeseci	3 godine
Rezultat 1. probira	negativan	anti tTG neg IgG DGP 38U/ml Biopsija Marsh 1	negativan	negativan	negativan	negativan
Dob i rezultati ponovljenih probira	2 godine: anti tTG <0,1 U/ml 4,5 godine: anti tTG 0,1U/ml 6 godina: anti tTG 0,1U/ml 7 godina: anti tTG 0,1U/ml 10 godina: anti tTG 59 U/ml Biopsija Marsh 3A	2. probir: 22 mjeseca IgG DGP >302 U/ml anti-tTG >128 U/ml Biopsija: Marsh 3B	2. probir: 8 godina anti-tTG >10x od gornje granice normale + EMA-IgA pozitivna	2. probir: 5 godina: Anti-tTG >10x od gornje granice normale + EMA-IgA pozitivna	2. probir: 4 godine Anti-tTG >10x od gornje granice normale + EMA-IgA pozitivna	2. probir: 7 godina anti-tTG-IgA 53 U/ml Biopsija Marsh 3A
Dob postavljanja dijagnoze	10 godina	22 mjeseca	8 godina	5 godina	4 godine i 4 mjeseca	7 godina

tivan (1724 U/ml, pozitivno >30), >10x od gornje granice normale, u drugom uzorku nađen je pozitivan EMA te je postavljena dijagnoza celijakije.

4. Djevojčici s Downovim sindromom u dobi 3 godine probir na celijakiju je bio negativan (anti tTG 0.1 U/ml, pozitivno >10 U/ml) i nastavljeno je praćenje i prehrana s glutenom. Nakon 2 godine, anti-tTG je bio >10x od gornje granice normale (>128 U/ml, pozitivno >10 U/ml) uz pozitivan EMA u drugom uzorku i postavljena je dijagnoza celijakije.

5. Dječaku u dobi od 2 godine i 8 mjeseci u sklopu obradu recidivirajućih proljeva učinjeni laboratorijski nalazi (IgA, anti-tTG) bili su uredni te je preporučena kontrola u slučaju potrebe. U međuvremenu, saznalo se kako brat boluje od celijakije te je s obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu (iako tada bez simptoma) ponovljen probir u dobi od 4 godine kada su učinjena protutijela bila pozitivna (anti-tTG-IgA >4965 U/ml, pozitivno >30 U/ml). U drugom uzorku krvi anti-tTG-IgA je ponovno bio visoko pozitivan (>128 U/ml, pozitivno >10 U/ml) uz sada i pozitivna EMA protutijela te je potvrđena dijagnoza celijakije.

6. Djevojčici kojoj je dijagnoza šećerne bolesti tip I postavljena u dobi 3 godine i 10 mjeseci prvi probir na celijakiju učinjen je u vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti i bio je negativan te je nastavljena prehrana koja je sadržavala gluten. Na kontroli u dobi od 6 godina i 9 mjeseci, ponovljena protutijela bila su povišena (anti-tTG-IgA 53 U/ml, pozitivno >10 U/ml, uz uredan ukupni IgA). Učinjena je biopsija sluznice crijeva koja je ukazala na Marsh 3A leziju te je postavljena dijagnoza celijakije.

Kod naših bolesnika u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze, praćenje je bilo svakih 3–6 mjeseci, a nakon što su se nalazi serologije normalizirali, bolesnici se prate jednom godišnje. Uz praćenje kliničkog stanja, kontroliraju se nalazi protutijela, ali se kontrolira i kompletna krvna slika, transaminaze, željezo, folna kiselina, vitamin D te se radi probir na autoimunu bolest štitnjače i šećernu bolest.

Kod 4 od 6 naših bolesnika uočena je niža vrijednost vitamina D zbog čega im je u terapiju uveden peroralni preparat vitamina D. Kod jednog bolesnika je zbog niže vrijednosti feritina uvedeno pe-

roralno željezo. Dvoje bolesnika u kontrolnim laboratorijskim nalazima je povremeno imalo povišene transaminaze, a kod bolesnika koji uz celijakiju ima i Downov sindrom, prate se povišene vrijednosti TSH zbog čega je u praćenju endokrinologa.

RASPRAVA

Ovim prikazom slučaja pokazali smo da inicijalno negativni nalazi za celijakiju kod djece s povećanim rizikom za razvoj celijakije ne znače da je celijakija isključena, već da se ona može javiti i kasnije tijekom života zbog čega je takve bolesnike nužno pratiti.

Prevalencija celijakije u općoj populaciji iznosi oko 1 %, dok je u rizičnim skupinama ona značajno veća: prevalencija celijakije je oko 7 % za bliske srodnike oboljelih (1. koljeno), do 16 % kod bolesnika sa šećernom bolesti tip I te 5-12 % kod bolesnika s Downovim sindromom (5).

Kod djece koja imaju povećani rizik za celijakiju potrebno je odrediti HLA DQ heterodimer. Negativan nalaz za DQ2 i DQ8 čini celijakiju vrlo malo vjerojatnom i nije potrebno daljnje praćenje serološkim testovima. Međutim, ako je pacijent pozitivan na DQ8 i/ili DQ2 ili HLA testiranje nije učinjeno, potrebno je napraviti anti-TG IgA test (uz ukupni IgA). Ako su protutijela negativna, kod ove djece se preporučuje ponovno testiranje i ponavljanje protutijela specifičnih za celijakiju (2). Od prikazanih bolesnika, 4 je imalo određen HLA DQ heterodimer (svi HLA-DQ2 pozitivni), dok su ostalima ponavljani serološki nalazi iako je HLA status bio nepoznat.

Istraživanje provedeno u Švedskoj (CiPiS studija) obuhvatilo je 13860 djece rođene u razdoblju između 2001. i 2004. godine kojima je određena genska predispozicija za celijakiju i kojima je ponavljan probir u dobi 3, 9 i 15 godina. Rezultati su pokazali kako se celijakija može pojaviti kasnije u dječjoj dobi, čak i nakon što su raniji nalazi bili negativni. Naime, kod prvog probira u dobi 3 godine kod 3,4 % djece s genetskom predispozicijom postavljena je dijagnoza celijakije. U dobi 9 godina dijagnoza je postavljena kod narednih 3,1 % djece koja su u dobi 3 godine imali negativne nalaze i u dobi 15 godina kod 1 % djece koja su u dobi 3 i 9 godina imali negativne nalaze probira (6, 7). U

našem prikazu slučaja najstarije dijete u trenutku postavljanja dijagnoze imalo je 10 godina. Prikaz naših pacijenata, kao i rezultati opisanih studija, ukazuje na to da bi se probir kod djece koja pripadaju rizičnim skupinama morao ponavljati (6, 7). Navedeno se ne odnosi samo na djecu jer su Paa-vola i sur. pokazali su da i odrasli bliski rođaci osoba s celijakijom mogu postati pozitivni za celijakiju iako su ranije bili negativni. Osim toga, nije pronađena povezanost između prisutnosti simptoma ili komorbiditeta i kasnijeg razvoja celijakije, što potvrđuje potrebu ponavljanja probira ne samo kod simptomatskih nego i u slučaju asimptomatskih rođaka (8).

Za sada još nisu usuglašeni stavovi oko učestalosti ponavljanja probira i u kojoj dobi to treba učiniti. Prema ESPGHAN-ovim smjernicama, budući da negativan nalaz HLA DQ2 i DQ8 ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, preporuka je da se probir ograniči isključivo na one s pozitivnim HLA-rizikom (2). To je potvrđeno i u CiPiS studiji gdje su osim djece s genetskom predispozicijom pratili i djecu koja nisu imala genetsku predispoziciju i pokazali su da niti jedno dijete koje nije bilo nositelj rizičnog HLA haplotipa (HLA-DQB1*02 i/ili DQB1*03:02) nije razvilo celijakiju (7).

S druge strane, raniji početak bolesti mogao bi biti povezan s HLA-DQ2, pri čemu su homozigoti u najvećem riziku za razvoj celijakije u ranijoj dobi (6). Također, i studija autora Meijer i sur. u kojoj je od rođenja praćeno ukupno 944 djece s genetskom predispozicijom za celijakiju, potvrdila je da je rizik za razvoj celijakije najveći kod djece (posebno djevojčica) koja su HLA-DQ2 homozigoti. Autori su također predložili i model za personalizirani savjet o daljnjem praćenju djece s genetskom predispozicijom koji se temelji na nalazu HLA DQ haplotipa, dobi i spolu djeteta (9).

Ponavljanjem probira u rizičnim skupinama i pronalaženjem oboljelih možemo prevenirati određene komplikacije celijakije koje se javljaju u bolesnika, ako se ne pridržavaju bezglutenske prehrane kao jedinog načina liječenja. Bezglutensku prehranu ne smije se započinjati prije postavljanja dijagnoze jer ista može dati lažno negativan rezultat probira (1, 2). Također, u našem prikazu pokazali smo kako je važno raditi probir ne samo kod djece s pozitivnom obiteljskom dijagnozom, nego i kod djece koja pripadaju nekoj od rizičnih skupina

kao što su druge autoimune bolesti i kromosomopatije.

Zaključno, negativan nalaz za celijakiju kod djece s povećanim rizikom za razvoj celijakije ne znači da je celijakija isključena. Budući da se celijakija može javiti i kasnije tijekom života, nužno je takve bolesnike pratiti i dalje te ponavljati probir na celijakiju.

ZAHVALA

Ovim putem htjeli bismo se zahvaliti bolesnicima koji su dopustili da se objave njihovi klinički podaci. Također, posebno hvala cijelom timu uključenom u liječenje i praćenje pacijenata prikazanih u ovome radu.

LITERATURA

1. Mišak Z, Hojsak I, Despot R, et al. Celijakija – nove smjernice, što je zaista novo? – dijagnostički postupnik Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora. *Liječ Vjesn.* 2022;144(supl 1):43–49.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156.
4. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
5. Stahl M, Liu E. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. In: UpToDate, Li BU, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://www.uptodate.com>
6. Björck S, Lynch K, Brundin C, Agardh D. Repeated Screening Can Be Restricted to At-Genetic-Risk Birth Cohorts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(2):271–5. doi: 10.1097/MPG.0000000000000946. PMID: 26301618.
7. Boström M, Brundin C, Björck S, Agardh D. Longitudinal screening of HLA-risk and HLA-nonrisk children for celiac disease to age 15 years: CiPiS study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(5):1143–1148. doi: 10.1002/jpn3.12181. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38477348.
8. Paavola S, Kurppa K, Huhtala H, Saavalainen P, Lindfors K, Kaukinen K. Coeliac disease re-screening among once seronegative at-risk relatives: A long-term follow-up study. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(6):585–93. doi: 10.1002/ueg2.12255. Epub 2022 May 25. PMID: 35611878; PMCID: PMC9278577.
9. Meijer CR, Auricchio R, Putter H, et al. Prediction Models for Celiac Disease Development in Children From High-Risk Families: Data From the PreventCD Cohort. *Gastroenterology.* 2022;163(2):426–436. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.030. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487291.

Adresa za dopisivanje:

Melani Kain Novak, dr. med.

Dom zdravlja Sisačko-moslavačke županije

Kralja Tomislava 1, 44000 Sisak

e-mail: meelica.55@gmail.com

SUMMARY

Children at increased risk for celiac disease should continue to be monitored even after they have had a negative screening result once - a review of six patients

Melani Kain Novak, Mia Šalamon Janečić, Zrinjka Mišak

Celiac disease is more common in people with certain autoimmune diseases (type I diabetes, autoimmune thyroid disease, autoimmune liver disease), chromosomal abnormalities (Down syndrome, Turner syndrome, or Williamson syndrome), immunoglobulin A deficiency, or a positive family history of celiac disease. These people should be screened for celiac disease even if they have no symptoms. In this case report, we would like to present six patients who were found to have an increased risk of celiac disease and were later diagnosed with celiac disease at the Children's Hospital Zagreb despite an initially negative screening test. The patients in our case report were screened for the following risk factors: a positive family history, Down syndrome, or type I diabetes. All patients initially had a negative screening test for celiac disease. The age at the start of screening varied (earliest at 16 months and latest at 3 years), as did the time it took for an initially negative screening test to become positive later in life (between 6 months and 8.5 years) and for the final diagnosis of celiac disease to be made (the earliest age at diagnosis was 22 months). All our patients were diagnosed based on the guidelines of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). In summary, a single negative screening result in children with an increased risk of celiac disease does not rule out celiac disease. As celiac disease can occur at any age, children at increased risk should be regularly monitored and screened for celiac disease.

Key words: CELIAC DISEASE; CHILD; RISK FACTORS; CHROMOSOME ABERRATIONS