

## ЦЕЛИЈАЧНА БОЛЕСТ КОД ДЕЦЕ: САВРЕМЕНИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТУП

Недељко РАДЛОВИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Целијачна болест је наследни поремећај подношења глутена, односно глијадина и сродних проламина пшенице, ражи и јечма. Примарно се јавља код припадника беле расе (1:100-300), док је код људи других раса знатно ређа или изузетно ретка. Посебно је честа код блиских сродника оболелих, особа с урођеним недостатком имуноглобулина А (IgA) и болесника с аутоимуним и неким хромозомским обољењима. Основу болести и кључни налаз у њеној дијагностици чини запаљење слузнице танког црева, које ишчезава на дијети без глутена. Поред ентеропатије, клинички манифестне или неманифестне, честе су и промене на другим органима и системима. Дијагноза манифестног облика болести се заснива на типичном патохистолошком налазу при прегледу слузнице танког црева код болесника на стандардној исхрани и његовом клиничком опоравку на дијети без глутена. За потврду неманифестног облика болести, међутим, неопходна је и контролна ентеробиопсија, којом се доказује нормализација изгледа слузнице танког црева на елиминационој дијети. Код деце с глутенском ентеропатијом дијагностикованом током прве две године по рођењу, као и у случајевима где узорци слузнице при првој ентеробиопсији нису имали типичан изглед или су били неадекватни за поуздано тумачење, коначна дијагноза се заснива на биопсијском налазу током провокације подношења глутена. Пошто може да угрози квалитет сталних зуба, овај поступак се не препоручује пре навршене шесте године, а због нежељених ефеката на раст и развој детета, ни током пубертета. Тестови на серолошке показатеље болести, због непотпуне осетљивости и специфичности, немају дијагностичку вредност. Отуда се примарно користе у откривању асимптоматских и нетипичних облика целијачне болести, као и у процени доследности елиминационе дијете када је болест већ потврђена. Поред тога, примена ових тестова олакшава доношење одлуке за патохистолошки преглед слузнице танког црева код болесника на провокацији подношења глутена и даје потпунији увид у ремисију болести током почетне фазе лечења.

**Кључне речи:** целијачна болест; глутен; ентеропатија; ентеробиопсија; серолошки тестови

### УВОД

Целијачна болест је трајни облик неподношења глутена, односно глијадина и сродних проламина који се налазе у ендосперму зрна пшенице, ражи и јечма [1]. Иако је, према записима Аретеуса (*Aretaeus*) из Кападокије, позната још од првог века пре нове ере, њен први детаљан опис дао је Семјуел Џи (*Samuel Gee*), енглески лекар из 19. века [1]. Повезаност клиничке слике болести и конзумирања пшеничног брашна уочио је Вилијем Дик (*William Dicke*) 1950. године. Типичне морфолошке промене на слузници танког црева, које представљају основу болести, код одрасле особе доказао је Поли (*Pauley*) 1954. године, док су ове промене код детета доказали Сакула (*Sakula*) и Шајнер (*Shiner*) 1957. године [1, 2]. И поред тога што се за целијачну болест дуго зна, тек последњих деценија је установљено да се она убраја у ред најчешћих хроничних обољења човека и да се, с променљивом учесталашћу, налази код свих раса и у целом свету [2-6, 7]. Примарно се јавља код припадника беле расе, посебно у одређеним групацијама, док је код особа других раса знатно ређа или изузетно ретка [1, 3-6]. Велике разлике у инциденцији болести зависе не само од генетских фактора и навика у исхрани, већ и од доступности савремених дијагностичких метода [1, 3]. На основу серолошких испитивања обављених у земљама западне Европе и Сједињеним Америчким

Државама, целијачна болест се јавља код једног на 100-300 становника [3-6, 8-12]. Учесталост болести с класичном клиничком сликом је, међутим, вишеструко нижа; у европским земљама је од 1:300 (Ирска) до 1:4000 (Португал), док је код деце узраста до 15 година у нашој земљи 1:1000 [1, 13, 14].

### КЛИНИЧКА ОБЕЛЕЖЈА БОЛЕСТИ

Целијачна болест је хронично запаљењско обољење мултифакторске етиологије, а настаје као последица полигенске предиспозиције и изложености глутену. Посматрана с патогенетског аспекта, она је у својој суштини аутоимуно обољење у којем је глутен покретач аутоимуног процеса [1-7, 13, 15]. У прилог наследној склоности говори и велика променљивост инциденције болести у различитим популацијама, као и висока стопа преваленције код једнојајчаних близанаца (80%) и сродника првог реда (10%) [1]. Истраживања обављена током последње две деценије су показала да главну улогу у наследној склоности болести имају *HLA* гени класе II, али уз битно учешће и других гена [1, 16-19]. Више од 90% испитаника с трајним обликом неподношења глутена има *HLA DQ2* хаплотип, док се код осталих готово у потпуности бележи *HLA DQ8* хаплотип [3, 4, 16, 17]. Значај гликопротеина *HLA* класе II који постоје на антиген-презентујућим хелијама огле-

да се у својству да, после споја с пептидним хидролизатом глијадина сачињеним од 33 аминокиселине и модификованом ткивном трансглутаминазом, активирају интестиналне  $CD4+$   $T$ -лимфоците, који лучењем проинфламаторних цитокина доводе до инфилтративног или инфилтративно-деструктивног запаљења слузнице танког црева, те до промена на другим органима [15, 20]. Поред  $T$ -хелијског имуног одговора, битно учешће у патогенези болести има и хуморални имунитет људског организма, о чему говоре антиглијадинска антитела, као и аутоантитела на ретикулин, ендомизијум, ткивну трансглутаминазу и друге телесне структуре [1, 4, 15, 21, 22].

Степен запаљења слузнице танког црева је најизраженији у проксималном делу јејунума и прогресивно се смањује ка илеуму [1, 2, 7, 23]. Морфолошке промене на слузници танког црева у целијачној болести нису специфичне, али су у манифестном облику болести, у односу на друге ентеропатије изазване неподношењем протеина, обично више изражене [1]. Према наводима Марша (*Marsh*) [24], оштећење слузнице танког црева се класификује у два основна облика: лакши или инфилтративни и тежи или деструктивни облик. У првом облику мукозног оштећења утврђује се повећан број интраепителних лимфоцита са  $\gamma/\delta$  рецепторским својством и висока лимфоплазмоцитна инфилтрација строме, док висина цревних ресица и дубина крипти остају очуване. Код деструктивног облика, осим изражених инфилтративних промена у ламини епителијалис и строми, долази до скраћења, односно губитка ресица и хиперплазије крипти. У најтежем облику оштећења слузнице танког црева, који ретко настаје, типичне инфилтративне промене, као и хиперплазија крипти могу и да изостану.

На основу клиничко-серолошких и патохистолошких промена, целијачна болест се дели на два основна типа: симптоматски и асимптоматски [1-6, 13, 23]. У оквиру симптоматског вида болести разликују се облици с класичном и нетипичном (моносимптоматском и олигосимптоматском) клиничком сликом. Класични облик болести се углавном јавља код одојчади и мале деце, а нетипични у каснијем узрасту [1]. Код асимптоматског облика болести, који може бити латентни и потенцијални, бележе се само серолошки параметри неподношења глутена. Поред тога, код потенцијалног облика целијачне болести, за разлику од латентног, при патохистолошком прегледу слузнице танког црева уочава се и повећана интраепителна инфилтрација лимфоцита [1, 3, 23].

Класични облик целијачне болести се углавном јавља у узрасту од девет до 36 месеци, а одликује се постепеним почетком који је праћен хроничном дијарејом, анорексијом, поремећајем напредовања у телесној тежини, апатијом и раздражљивошћу (Слике 1a и 1b) [1, 25]. У каснијем току јављају се губитак телесне тежине, смањење костно-мишићне масе и увећање трбуха, а код запушеног облика болести хипопротеинемиски едеми и заостајање у лонгитудиналном расту.

Најтежи облик болести, тзв. целијачна криза, настаје веома ретко, углавном током прве године по рођењу, а одликује се потпуном гастроинтестиналном инсуфицијенцијом која је праћена тешким хидроелектролитним и ацидобазним поремећајем, драстичним губитком телесне тежине и ексудативном ентеропатијом [7]. Иако је класични облик болести најчешће описиван и најбоље проучен ентитет, данас се зна да представља само врх „целијачног брега” и да највећи број болесника, како деце, тако и одраслих, јесу они са нетипичним или асимптоматским обликом болести [1, 3-7, 13].

Симптоми и знаци целијачне болести после треће године по рођењу, а посебно у предшколском и школском узрасту, обично су нетипични и често неприметни [1-5, 22, 25]. Гастроинтестиналне сметње углавном нису наглашене. Повремено се јављају опстипација или дијареја, некада рекурентни бол у абдомену, а често анемија, застој у расту и развоју и промене у личности детета [1, 3-5, 22]. У одраслом добу, међутим, поремећај подношења глутена, било да се до тад испољавао или не, може бити узрок стерилитета код младих људи, а код старијих особа узрок остеопорозе, нехочкиноског (*non-Hodgkin*) лимфома танког црева и карцинома усне дупље, ждрела и једњака [3, 4, 13, 23].

У склопу целијачне болести, поред симптоматског или асимптоматског оштећења слузнице танког црева, јављају се и различите аутоимуне, односно нутритивне промене на другим органима и системима органа [4, 7, 13, 26-28]. То се, пре свега, односи на неке неуролошке поремећаје, као што су атаксија, полинеуро-



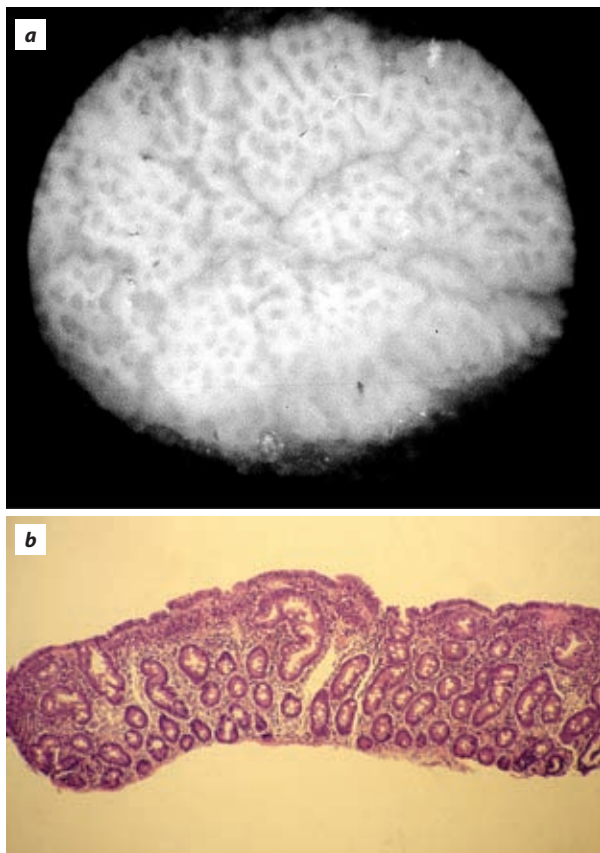
**СЛИКА 1.** Двогодишњак с ентеропатијом осетљивом на глутен током постављања дијагнозе (a) и после два и по месеца дијете без глутена (b).

**FIGURE 1.** A two-year-old boy with gluten sensitive enteropathy in the phase of diagnostics (a) and after two and a half months on gluten-free diet (b).

патија, *Myasthenia gravis*, епилепсија, миопатија и схи-зофренија, затим на сидеропенијску анемију отпорну на оралну примену гвожђа, оштећења глеђи на сталним зубима, остеопенију, рекурентни афтозни стоматитис, изоловану хипертрансаминаземију, стеатозу јетре, склоност крварењу услед недостатка фактора коагулације који зависе од витамина К и друге [7, 28]. Такође, целијачну болест, поред значајне учесталости међу блиским сродницима оболелог, нарочито сродника првог реда, обележава и висока удруженост с неким имуним и неимуним обољењима, као што су: дијабетес мелитус тип I, аутоимуни тиреоидитис, аутоимуни хепатитис, Сјегренов (*Sjögren*) синдром, недостатак имуноглобулина А (*IgA*), *IgA* нефропатија, дерматитис херпетиформис, Даун–Тарнер–Вилијемсов (*Down–Turner–Williams*) синдром и друга обољења [15, 27, 29–40].

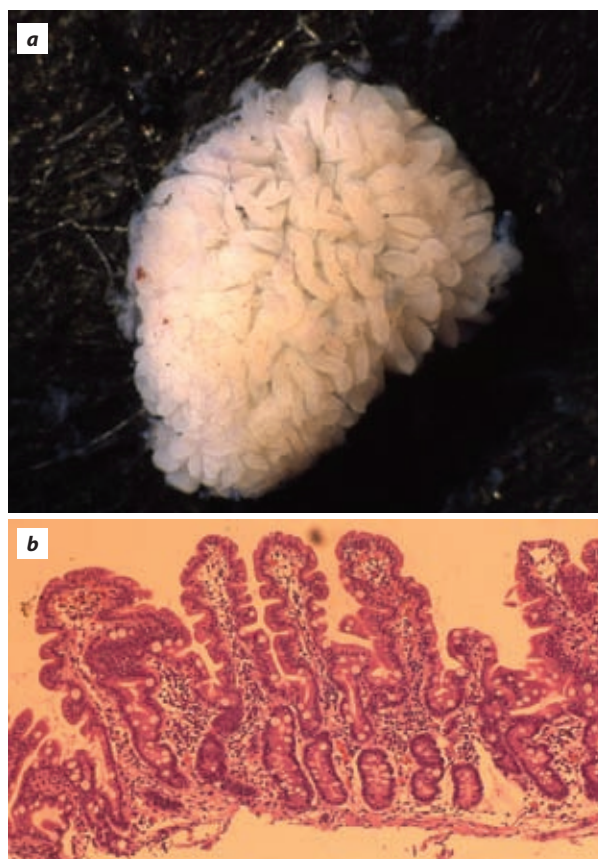
### ДИЈАГНОСТИКА

Постављање дијагнозе целијачне болести се заснива на критеријумима које је дефинисало Европско удружење за дечју гастроентерологију, хепатологију и нутрицију (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN*) [41]. Пре-



**СЛИКА 2.** Стереомикроскопски (а) и патохистолошки изглед (б) најтеже оштећења слузнице танког црева код детета с целијачном болешћу.

**FIGURE 2.** Stereomicroscopic (a) and pathohistological aspect (b) of the most severe disorder of small bowel mucosa in a child with celiac disease.



**СЛИКА 3.** Нормалан стереомикроскопски (а) и патохистолошки изглед (б) слузнице танког црева.

**FIGURE 3.** Normal stereomicroscopic (a) and pathohistological aspect (b) of small bowel mucosa.

ма овим општеприхваћеним критеријумима, патохистолошки преглед слузнице танког црева представља не само основу, већ и обавезу у дијагностиковању целијачне болести [39, 42]. Важан допринос дијагнози има и стереомикроскопија, која омогућава тродимензионалну визуелизацију и идеалну припрему узорка слузнице танког црева за патохистолошку анализу [1, 43, 44–46]. Код болесника на исхрани са глутеном слузница показује типичне патохистолошке промене које се на дијети без глутена повлаче (Слике 2а, б и 3а, б). У манифестном облику болести на елиминационој дијети ишчезавају и тегобе болесника. Серолошки показатељи болести, као што су *IgA* аутоантитела на ендомизијум и ткивну трансглутаминазу, високо су осетљиви и специфични, али немају и апсолутну дијагностичку вредност [39, 41, 42, 46]. Ово се, пре свега, односи на особе с недостатком *IgA* и децу са глутенском ентеропатијом у узрасту до две године. Отуда се ови тестови примарно користе у откривању асимптоматских и нетипичних облика целијачне болести, који се често јављају код најближих сродника оболелих и болесника с различитим имуним и неимуним обољењима, као и у процени доследности елиминационе дијете када је болест већ потврђена [33, 42, 46, 47]. Такође, примена серолошких тестова олакшава доношење одлуке о патохистолошком прегледу слузнице танког црева код болесника на провокацији



подношења глутена и омогућава потпунији увид у ремисију болести током почетне фазе дијететског третмана [33, 34, 41, 42].

Ендоскопска или аспирациона ентеробиопсија с патохистолошком анализом узорака слузнице танког црева пре увођења дијете без глутена остаје и даље тзв. златни стандард у дијагностиковању целијачне болести. Према првим дијагностичким критеријумима *ESPGHAN*, усвојеним у Интерлакену 1969. године, поред почетне, било је неопходно обавити још најмање две ентеробиопсије, једну после 2-4 године дијете без глутена и другу током 3-6 месеци провокације подношења глутена [48]. Испитаници без доказаног рецидива болести захтевали су трећу биопсију, која је вршена у преосталом периоду до пуне две године нормалне исхране, а неки од њих и четврту уколико су се симптоми и знаци болести приметили касније.

Захваљујући искуствима стеченим у међувремену, као и увођењу серолошких показатеља специфичних за целијачну болест, ови критеријуми су на састанку *ESPGHAN* у Будимпешти 1989. године значајно кориговани и допуњени [41]. У склопу нових препорука провокација подношења глутена с поновном ентеробиопсијом задржана је, практично, само код деце код које је глутенска ентеропатија утврђена пре навршене друге године. Ово је неопходно због искључења пролазног облика неподношења глутена, које је могуће у овом узрасту, као и издвајања других обољења која су, према својим клиничким и патохистолошким особинама, могла одговарати глутенској ентеропатији. Поред тога, примена дијагностичких принципа из Интерлакена индикована је и када узорци слузнице танког црева при првој биопсији нису имали типичан изглед или су били неадекватни за поуздано тумачење и где је безглутенска дијета дата без претходне ентеробиопсије.

Провокација подношења глутена се не саветује пре навршене шесте године и током пубертета; у првом случају због високог ризика од оштећења сталних зуба, а у другом због нежељеног дејства на раст и развој детета. У оквиру провокације подношења глутена врше се две ентеробиопсије: прва пред саму провокацију и друга током нормалне исхране, тј. са најмање 10-15 грама глутена дневно. Првом биопсијом се доказује опоравак слузнице танког црева после доследно примењене дијете, а другом постојање или изостанак морфолошких параметара типичних за подношење глутена. Поред клиничког испитивања болесника, драгоцену улогу у прецизирању термина за ентеробиопсију током оптерећења глутеном има одређивање серолошких параметара специфичних за целијачну болест. Међутим, код болесника старијих од две године код којих је патохистолошки преглед слузнице танког црева указао на типичне промене и који су се опоравили на дијети без глутена поновна ентеробиопсија није потребна. Значајан допринос постављању дијагнозе у овим случајевима има и губитак претходно потврђених серолошких параметара

важних за целијачну болест. Поновна (контролна) ентеробиопсија у узрасту старијем од две године неопходна је само код болесника који се не опорављају на стриктној дијети без глутена, као и код оних код којих је болест откривена у асимптоматском облику. У првом случају биопсија се врши ради ревизије дијагнозе, а у другом ради увида у нормализацију изгледа слузнице танког црева после одговарајућег периода елиминационе дијете.

## ЛЕЧЕЊЕ И ПРОГНОЗА

Целијачна болест захтева доживотну дијету без глутена [39, 41, 42]. Код већине болесника са симптоматским обликом оболести, посебно одојчади и мале деце, неопходна је корекција недостатка микроелемената и витамина, нарочито гвожђа и фолата, а код 5-10% болесника и привремена рестрикција лактозе [1, 4, 34, 49]. Код најтежих облика болести, поред интравенске надокнаде воде и електролита, примењује се елементарна, односно додатна парентерална исхрана, а некад и гликокортикоидна терапија [4, 33, 34, 49].

Уз стриктну дијету целијачна болест има добру прогнозу. Заправо, уколико поштују одговарајући режим исхране, особе с трајним поремећајем подношења глутена и нису болесници. Уколико се не придржавају дијете без глутена, међутим, може доћи до различитих нутритивних, односно аутоимуних компликација, које су некада и веома тешке [4, 33, 34, 39, 42]. Такође, особе с нелеченом целијачном болешћу, у односу на припаднике матичне популације, имају знатно већи ризик од настанка *T*-ћелијског лимфома танког црева и карцинома усне дупље, ждрела и једњака [4, 23, 27, 39, 42, 49, 50].

## ЗАКЉУЧАК

Целијачна болест или трајни облик неподношења проламина пшенице, ражи и јечма убраја се у ред најчешћих хроничних обољења човека. Настаје као резултат аутоимуног процеса код генски предиспонираних особа изложених глутену. Примарно се јавља код припадника беле расе, а посебно често код сродника првог реда оболелих особа и болесника с различитим аутоимуним и неким неимуним обољењима. Основу болести, као и кључни налаз у њеној дијагностици, чини типичан патохистолошки налаз при прегледу слузнице танког црева, који се повлачи на дијети без глутена. Поред ентеропатије, клинички манифестне или неманифестне, могућа су оштећења и других органа и система органа, некада и врло тешка. Серолошка испитивања немају дијагностичку вредност, али су, због високе осетљивости и специфичности, од изузетне користи у откривању асимптоматских и нетипичних облика болести, као и у процени доследности елиминационе дијете када је болест већ потврђена.

## LITERATURA

- Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2000. p.727-746.
- Walker-Smith JA. Food sensitive enteropathies. *Clin Gastroenterol* 1986; 15:55-69.
- Catassi C, Fabiani E, Fasano A. A journey around the coeliac disease. *Annales Nestle* 2004; 62:83-94.
- Troncone R, Auricchio S. Celiac disease. In: Wyllie R, Hymas J, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2006. p.517-527.
- Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343:200-3.
- Not T, Horvath K, Hill ID, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1988; 33:494-8.
- Walker-Smith JA, Murch S. Gastrointestinal food allergy. In: Walker-Smith JA, Murch S, editors. *Diseases of the Small Intestine in Childhood*. Oxford: Isis Medical Media; 1999. p.205-234.
- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348:2517-24.
- Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143:308-13.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and non at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-92.
- Catassi C, Fabiani E, Ratsch I, et al. The coeliac iceberg in Italy: a multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:29-35.
- Korponay-Szabo I, Kovacs J, Czinner A, et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with AgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:26-30.
- Polanko I. Celiac disease. In: Lifschitz CH, editor. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002. p.517-535.
- Dobričić-Čevrljaković N. Celijačna bolest kod dece na području Rasinskog okruga [doktorska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001.
- Finkel Y. Celiac disease in children and adolescents. In: Gouma DJ, Krejs GJ, Tytgat GN, Finkel Y, editors. *New Developments and Management of Benign Gastrointestinal Disorders*. Paris: JL Eurotext; 2004. p.171-173.
- Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, et al. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:548-54.
- Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Kollin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:695-9.
- Nalwai AT, Nilsson S, Gudjonsdottir AH, et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:938-44.
- Woolley N, Holopainen P, Ollikainen V, et al. A new locus for coeliac disease mapped to chromosome 15 in a population isolate. *Hum Genet* 2002; 111:40-5.
- Holmes G, Catassi C, editors. *Coeliac Disease*. Oxford Health Press; 2000.
- Dietrich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1317.
- Auricchio S. Pathogenetic mechanisms in coeliac disease. In: Farthing MJG, Bianchi-Porro G, editors. *New horizons in gastrointestinal and liver disease: mechanisms and management*. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. p.61-67.
- Kumar PJ. Management of coeliac disease. In: Farthing MJG, Bianchi-Porro G, editors. *New Horizons in Gastrointestinal and Liver Disease: Mechanisms and Management*. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. p.69-80.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
- Radlović N. Intolerancija proteina hrane. In: Stepanović R, editor. *Pedijatrija*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p.228-232.
- Biagi F, Distefano M, Jorizzo RA, et al. Pathophysiology of coeliac disease. In: Gaslinic JP, Gournay J, editors. *Paris: John Libbey Eurotext*; 1997. p.101-108.
- Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:169-72.
- Kalayci AG, Kansyu A, Girgin N, et al. Bone mineral density and importance of a gliadin-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2001; 108:89-93.
- Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 72:560-3.
- Schober E, Rami B, Grandtsh G, Crone J. Coeliac disease in children and adolescents with type I diabetes mellitus: to screen or not, to treat or not. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 1):97-100.
- Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type I diabetes: A 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109:833-8.
- Mackey J, Treem WR, Woley G, et al. Frequency of celiac disease in individuals with Down syndrome in the United States. *Clin Pediatr* 2001; 40:249-52.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterol* 2001; 120:636-51.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-8.
- Srivastava A, Abboud T, Fritzel M, et al. Evaluation of celiac disease screening methods in first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(1):228-9.
- Hill I, Horvath K, Fasanoano A, et al. Prevalence of celiac disease in at risk groups of children in the USA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25(4):469.
- Vitoria JC, Castano L, Luis I, et al. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: A study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(1):47-52.
- Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: A 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109:833-8.
- Hill ID, Bhatnagar S, Cameron D, et al. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(2):78-88.
- Neri E, Not T, Kryszak D, et al. Follow up in an USA adult celiac population: The role of the gluten in autoimmunity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; (1):224.
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
- Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1-19.
- Radlović N, Milosavljević S, Nestorović B, et al. Značaj stereomikroskopije u dijagnostici hroničnih dijareja kod dece. *Gastroenterološki arhiv* 1988; 7(3):139-40.
- Thompson M, Kitching P, Alison J, et al. Are endoscopic biopsy of small bowel as good as suction biopsy for diagnosis of enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(4):438-41.
- Radlović N. Značaj stereomikroskopije u dijagnostici hroničnih enteropatija. In: Bogdanović R, Radlović N, editors. *Pedijatrijska škola Srbije i Crne Gore, Zbornik predavanja*. Beograd, 2004. p.151-4.
- Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroen Hepat* 2001; 13:1-6.
- Djuric Z. Značaj određivanja antitela na tkivnu transglutaminazu u dijagnostici celijačne bolesti kod dece [doktorska teza]. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2007.
- Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59:461-3.
- Garcia-Careaga M, Kerner JA. Malabsorptive disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1257-1273.
- Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428-35.

**CELIAC DISEASE IN CHILDREN – MODERN DIAGNOSTIC APPROACH**

Nedeljko RADLOVIĆ

University Children's Hospital, Belgrade

**ABSTRACT**

Celiac disease presents a hereditary disorder of gluten tolerance, i.e. of gliadin and related prolamins of wheat, rye and barley. It primarily occurs in Caucasians (1:100-300), while it is considerably or exceptionally rare in colored races. It is particularly frequent in close relatives of the patient, as well as in persons with congenital IgA deficiency and in patients with autoimmune and some chromosomal diseases. The basis of the disease, as well as the key finding in its diagnostics, lies in small bowel inflammation, which withdraws on gluten free diet. Beside clinically manifest or non-manifest enteropathy, changes involving other organs and systems are also frequently seen. The diagnosis of the manifest form of the disease is based on characteristic pathohistological finding detected by the examination of small bowel mucosa in patients on standard diets and their clinical improvement after the introduction of gluten free diet. However, in the diagnosis of the asymptomatic form of the disease, it is necessary to perform enterobiopsy, which confirms the normalization of the appearance of small bowel mucosa in patients on the elimination diet. In children with gluten sensitive enteropathy detected in the first two years of life, as well as in cases in which mucosa samples taken on the first enterobiopsy do not have typical appearance or are inadequate for a reliable interpretation, a definite diagnosis is made based on biopsy finding during the provocation of

gluten tolerance. As the quality of permanent teeth can be disturbed, this procedure is not suggested to be done before the completed age of 6 years, and due to adverse effects on the growth and development of the child, it should not be done during puberty. Due to incomplete sensitivity and specificity, the serological indicators of the disease do not have diagnostic value. Therefore, they are primarily used in the disclosure of asymptomatic and atypical forms of celiac disease, as well as in the assessment of the consistency of elimination diet in cases with already verified disease. In addition, the application of these tests makes easier passing the decision to perform pathohistological examination of small bowel mucosa in patients with provoked gluten tolerance, which also gives a more complete understanding into the remission of the disease during the initial phase of treatment.

**Key words:** celiac disease; gluten; enteropathy; enterobiopsy; serological tests

Nedeljko RADLOVIĆ  
Univerzitetska dečja klinika  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
Tel.: 011 2060 697  
E-mail: vladar@beotel.yu