



## Општи подаци и протокол истраживања

### Назив Пројекта :

РАНА ДЕТЕКЦИЈА ЦЕЛИЈАЧНЕ БОЛЕСТИ КОД ДЕЦЕ СА РЕЗИСТЕНТНОМ АНЕМИЈОМ И/ИЛИ АУТОИМУНИМ БОЛЕСТИМА

### Кључне речи :

целијачна болест, анемија, аутоимуне болести

## Предмет, садржај и циљ истраживања

### Сажетак

Целијачна болест (ЦБ) или глутен-сензитивна ентеропатија је аутоимуна инфламаторна болест танког црева узрокована ингестијом глутена код генетски предиспонираних особа. Болест се чешће среће у појединим категоријама деце као што су: резистентна сидеропенијска анемија, аутоимуне болести посебно ендокринопатије, имуноглобин А дефицијенција и сл. Велики број аутора сматра да би у овим ризичним групама деце било неопходно спровести скрининг одређивањем серолошких тестова ради ране детекције ЦБ и тиме спречити настанак евентуалних компликација.

Циљ: Процена учесталости ЦБ у ризичним групама деце, и доношење закључака о евентуалној неопходности примене скрининг тестова у раној детекцији ове болести.

### Материјал и методе

Проспективном клиничком студијом анализираће се пет група испитаника:

- група деце код које је верификована сидеропенијска анемија, а који нису имали адекватан терапијски одговор на суплементацију неким од препарата гвожђа.
- група деце која су оболела од дијабетеса мелитуса тип 1.
- група деце која болују од аутоимуних болести штитасте жлезде (Хашимотов тиреоидитис или Грејвс-Базедовљеве болести)
- група деце која су испитивана због малог раста или закаснелог пубертета.
- група од 30 здраве деце (контрола) сличне полне и узрастне структуре предходним групама.

Свим испитаницима ће, након претходно узете анамнезе и комплетног клиничког прегледа, из капиларне крви бити одређивана транглутаминска ИгА и ИгГ антитела. Деци са позитивним серолошким тестовима биће урађена езофагогастроуденоскопија и патохистолошки преглед. Код ове деце биће урађена комплетна крвна слика, серумско гвожђе, ТИБЦ, одређиван ниво витамин К зависних фактора коагулације (фактора II, V, VII, X), феритин, калцијум, магнезијум, фосфор, алкална фосфатаза, уреа, креатинин, укупни



протеини, албумини, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, ниво имуноглобулина (ИгА, ИгГ, ИгМ, ИгЕ) и ХЛА типизација.

Из студије ће бити искључена деца која имају полиендокрине аутоимуне болести и блиске сроднике оболеле од ЦБ.

### Циљ истраживања

1. Утврдити учесталост целијачне болести код деце са резистентном сидеропенијском анемијом
2. Утврдити учесталост целијачне болести код деце са аутоимуним ендокриним болестима (диабетес мелитус тип 1, аутоимуним болестима штитасте жлезде)
3. Утврдити учесталост целијачне болести код деце са застојем у расту или поремећајем пубертета
4. Испитати да ли постоји разлика у учесталости целијачне болести између ових група деце и групе здраве деце.

### Актуелност истраживања

Целијачна болест (ЦБ) или глутен-сензитивна ентеропатија је трајни облик неподношења глутена, односно глијадина и сродних проламина који се налазе у ендосперму зрна пшенице, ражи и јечма. Примена дијете без глутена доводи до ремисије болести, губљења симптома малапсорпције и опоравка цревне слузнице. (1)

Аутоимуност код ЦБ се огледа у нагомилавању плазма ћелија у цревној слузници који продукују имуноглоблин А и Г на глутамин, док је имуноглобулин Е нормалан или мало повишен. Алфа-глиадин који је компонента беланчевине глутена, је богат глутамином. Трансглутаминаза разграђује глутамин и ствара глутаминску киселину (2). Плазма ћелије продукују имуноглобулин А и Г на различите антигене укључујући транглутаминазу, ендомизиум, глиадин и ретикулин. Интензивна локална инфламаторна реакција доводи до оштећења цревних ресица и малапсорпције са развојем типичне клиничке слике ЦБ (3). Један број болесника има тихи облик целијачне болести где су симптоми минимални или одсутни.

Око 95% пацијената са ЦБ има специфичне алеле ХЛА класе II DQ2 и DQ8 (4). Пацијенти са диабетес мелитусом тип 1, аутоимуним тиреоидним болестима, Сјегреновим синдромом, Адисоновом болешћу, системским лупусом еритематодесом, селективном имуноглобин А дефицијенцијом и алопецијом ареатом могу испољити овај исти генотип и у ризику су да оболе од ЦБ (5).

Епидемиологија: Студије у Европи су нашле преваленцију ЦБ 1 на 130 до 300 особа (6,7,8), а у САД 1 на 250 особа (9). У нашој земљи нађена је код деце узраста до 15 година преваленца 1: 1000 са развијеном клиничком сликом. (10). Ако се зна да на једног пацијента са развијеном клиничком сликом има пет пацијената са предклиничком формом или тихим обликом болести може се закључити да је у нашој земљи преваленца код деце до 15 година 1:200. Код првог реда сродника са оболелим ризик за обољевање од ЦБ је 10 до 20% (3). Учесталост ЦБ је већа код особа са аутоимуним болестима. Тако на пример 7% оболелих од



диабетес мелитуса тип 1 оболева од ЦБ (11.). Анемија је чест лабораторијски знак ЦБ (око 50% новооткривених пацијената има анемију) (12,13.). Ово је узроковано лошом ресорпцијом гвожђа у проксималном делу танког црева, али у мањој мери и дефицитом витамина  $B_{12}$  и фолата (14.). Код сидеропенијске анемије непознате етиологије нађена је у 14,6% пацијената ЦБ. Код ових пацијената 6 месеци након исхране без глутена долази до опоравка хемоглобина и хематокрита без суплементације препаратом гвожђа (15).

Дијагноза ЦБ се поставља по ЕСПГАН критеријумима (Будимпешта 1989. године). Код особа са клиничким симптомима или у групи ризичне деце ради се неки од серолошких тестова (антиендомизијална, антитрансглутаминска или антиглијадинска ИгА и ИгГ антитела). Ови тестови имају високу сензитивност (63-100%) и специфичност (75-100%). Уколико су ИгА антитела негативна а ИгГ позитивна, треба одредити ниво имуноглобулина у серуму да би се искључила најчешћа урођена имунодефицијенција, ИгА.(16,17,18.). Код деце са позитивним серолошким тестовима треба урадити езофагогастроуденоскопију и патохистолошки преглед, и тако се поставља дефинитивна дијагноза. Код деце код које се постави дијагноза ЦБ треба урадити комплетне анализе крви ради детекције других дефицита као последице малапсорпције, а потом увести исхрану без глутена (19.).

**Предмет и опис истраживања,  
задачи, методологија, очекивани резултати:**

Биће спроведена проспективна студија у Педијатријској клиници КЦ Крагујевац у оквиру које ће бити испитано око 230 деце. Сва испитивана деца ће бити подељена у 5 група:

1. група од око 50-70 деце код које је верификована сидеропенијска анемија, а који нису имали адекватан терапијски одговор на суплементацију неким од препарата гвожђа.
2. Група од око 50-70 деце која су оболела од диабетес мелитуса тип 1.
3. Група од око 50-70 деце која болују од аутоимуних болести штитасте жлезде (Хашимотов тиреоидитис или Грејвс-Баздеовљеве болести)
4. Група од око 50-70 деце која су испитивана због малог раста или закаснелог пубертета.
5. Група од 30 здраве деце сличне полне и узрастне структуре предходним групама.

Код све испитиване деце ће бити узимана детаљна анамнеза посебно о постојању ЦБ или аутоимуних болести у блиских сродника. Сва деца ће бити комплетно клинички прегледани, биће им мерена телесна маса, телесна висина, одређивани боди мас индекс и модификовани боди мас индекс. Код све деце биће спроведено серолошко испитивање (из капиларне крви биће одређивана трансглутаминска ИгА и ИгГ антитела). Код деце која имају позитивне серолошке тестове биће урађена езофагогастроуденоскопија и патохистолошки преглед. Код ове деце биће одређиван степен егзофталмије и однос трихон:насион(ТН) наспрам односа насион:субнасал(НС). Ово је важан нов клинички знак и уколико је овај однос већи од 1 суспектна је ЦБ. Такође ће овој деци бити урађена комплетна крвна слика, серумско гвожђе, ТИБЦ, одређиван ниво витамин К зависних фактора коагулације (фактора II, V, VII, IX, X), феритин, калцијум, магнезијум, фосфор, алкална фосфатаза, уреа, креатинин, укупни протеини, албумини, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, ниво имуноглобулина (ИгА,ИгГ, ИгМ, ИгЕ) и ХЛА типизација.



Студија ће бити проспективна и неинтервенцијска. Ниједна од дијагностичких метода неће бити примењена због саме студије, већ ће се спроводити у оквиру референтних педијатријских протокола. Одлуке у вези избора терапије неће зависити од дизајна студије, већ искључиво од мишљења и одлуке ординирајућег лекара. Пре укључивања у студију, сви родитељи потписују сагласност на предложени медицински поступак по Закону о Здравственој заштити чл. 27,28,29 и 31., Службени гласник бр.107, од 02. децембра 2005. године. (прилог 2).

Сви параметри који ће се пратити током студије у испитиваним и у контролној групи биће детаљно анализирани и упоређивани.

### **Значај истраживања**

Рана детекција ЦБ је битна због придружених болести и могућих компликација које је прате. Тако је установљено да су пацијенти са ЦБ због малапсорпције калцијума и витамина Д у повећаном ризику за развој остеопорозе и остеомалације (20,21) Развој церебралних калцификација и епилепсије је такође удружен са ЦБ (22,23). Јављају се и друге неуролошке абнормалности као што су периферна неуропатија, "глутенска атаксија", положајна нестабилност и сл.(24). Тешки облици ЦБ су повезани са променама дуж дигестивног тракта у виду сужења, хроничне инфламаторне болести црева или еозинофилног езофагитиса.(25). Такође повећава ризик од настанка различитих облика дерматитиса(26,27), као и реуматских поремећаја, артритиса, Стилове болести и др.(28,29). Пацијенти са ГСЕ су у већем ризику за обољевање од Т ћелијских лимфома и аденокарцинома црева (30). Примена безглутенске исхране смањује ризик од настанка лимфома (31,32).

### **Временски оквир**

Рана детекција ЦБ је битна због придружених болести и могућих компликација које је прате. Тако је установљено да су пацијенти са ЦБ због малапсорпције калцијума и витамина Д у повећаном ризику за развој остеопорозе и остеомалације (20,21) Развој церебралних калцификација и епилепсије је такође удружен са ЦБ (22,23). Јављају се и друге неуролошке абнормалности као што су периферна неуропатија, "глутенска атаксија", положајна нестабилност и сл.(24). Тешки облици ЦБ су повезани са променама дуж дигестивног тракта у виду сужења, хроничне инфламаторне болести црева или еозинофилног езофагитиса.(25). Такође повећава ризик од настанка различитих облика дерматитиса(26,27), као и реуматских поремећаја, артритиса, Стилове болести и др.(28,29). Пацијенти са ГСЕ су у већем ризику за обољевање од Т ћелијских лимфома и аденокарцинома црева (30). Примена безглутенске исхране смањује ризик од настанка лимфома (31,32).

### **Литература**

1. Walker-Smith JA. Celiac disease. In Walker AW, Durie PR, Hamilton RI, Walker-Smith JA, Watrkins JB editors Pediatric Gastrointestinal Disease. Hamilton: BC Decker Inc; 2000. p:727-46.
2. Van De Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, Vader W, Koning F, Pena S. Coeliac disease: it takes three to tango! Gut 2000; 46:734-7.



3. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on celiac sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120:1526-40.
4. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169:345-50.
5. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:137-40.
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-51.
7. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999;318:164-7.
8. Branski D, Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr* 1998;133:181-7.
9. Not T, Horvath K, Hill ID, Partenen J, Hammed A, Magazzu G et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:494-8.
10. Dobričić-Čevrljaković N. Celijačna bolest kod dece na području Rasinskog okruga, doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2001.
11. Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1096-7.
12. Iovino P, Ciacci C, Sabbatini F, Acioli DM, D'Argenio G, Mazzacca G. Esophageal impairment in adult celiac disease with steatorrhea. *Am J Gastroenterology* 1998; 93:1243-9.
13. Clemens PC. Celiac disease in adults with atypical symptoms. *Lancet* 1996;347:1050.
14. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996;334:1163-7.
15. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, Amiri A, Najafi S, Alimohamadi SM, Tavangar SM, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterology* 2008; 14(48):7381-5.
16. Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase: an effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999; 134:166-71.
17. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, et al. Antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase for the diagnosis celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:571-4.
18. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
19. Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, Barnhurst R, Osberg I, Bao F et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:361-6.
20. Valdirmasson T, Lofman O, Toss G, Strom M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut* 1996;38:322-7.
21. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:35-43.
22. Dickey W. Epilepsy, cerebral calcifications and coeliac disease. *Lancet* 1994;344:1585-6.
23. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Grunewald RA, Lobo AJ. Neuromuscular disorder as a presenting feature of coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:770-5.
24. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-5.



25. Leeds JS, Horoldt BS, Sidhu R et al. is there an associattion between coeliac disease and inflammatory bowel diseases. A study of relative prevalence in comparison with population controls. Scand J Gastroenterol 2007;42:1214-20.
26. Haussman J, Sekar A. Chronic urticaria: a cutaneous manifestation of celiac disease. Can J Gastroenterol 2006; 20:291-3.
27. Abenavoli L, Leggio L, Gasbarini G, Addolorato G. Celiac disease and skin: Psoriasis association. World J Gastroenterol 2007;13(14):2138-9.
28. Dieterich W, Esslinger B, Trapp D, Hahn E, Huff T, Seilmeier WWieser H and Schuppan D. Cross linking to tissue transglutaminase and collagen favours gliadin toxicity in coeliac disease. Gut 2006;55:478-84.
29. Kumar S, Gupta N, Jhamb R, Mishra D. Celiac disease: Association with adult-onset Still's disease:Propos of a clinical case. Indian journal of mediacI sciences 2007;61:414-7.
30. Pricolo VE, Mangi AA, Aswad B, Bland KI. Gastrointestinal malignancies in patients with celiac sprue. Am J Surg 1998;176:344-7.
31. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, and al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1996;135:363-7.
32. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac diasease-effect of a gluten free diet. Gut 1989;30:333-8.

**Руководилац пројекта:**

проф. др Зоран Игрутиновић

**Главни истраживач:**

проф. др Зоран Игрутиновић

**Ангажовани истраживачи:**

проф. др Биљана Вулетић

проф. др Слободан Обрадовић

проф. др Љиљана Ердевички

доц. др Светлана Јовановић

доц. др Ана Вујић

асс. Славица Марковић

асс. Гордана Костић

др Зорица Рашковић