

Dorota Szałowska-Woźniak¹, Krzysztof Zeman², Leokadia Bąk-Romaniszyn³

Ocena fenotypu i haplotypu pacjentów z chorobą trzewną hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi w latach 2012–2018

An assessment of phenotype and haplotype in patients with coeliac disease hospitalised in the Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology of the Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute in Łódź between 2012 and 2018

¹ Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

² Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”, Łódź, Polska

³ Zakład Żywności w Chorobach Przewodu Pokarmowego, Katedra Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dorota Szałowska-Woźniak, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, al. Kościuszki 4, 90-419 Łódź, tel.: +48 42 271 13 87, e-mail: dorota.szalowska@umed.lodz.pl

Streszczenie

Wstęp: Choroba trzewna (celiakia) to genetycznie uwarunkowana nietolerancja glutenu, występującego w ziarnach zbóż europejskich (pszenicy, żyta, jęczmienia). Wyróżniamy cztery postacie kliniczne choroby trzewnej: klasyczną, nieklasyczną, subkliniczną i potencjalną. Celiakię rozpoznajemy (według European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN z 2012 roku), gdy u pacjenta z objawami klinicznymi wskazującymi na chorobę trzewną stwierdzimy ponaddziesięciokrotnie wyższe niż górna granicy normy stężenie przeciwciał dla transglutaminazy tkankowej, obecność przeciwciał endomysyjnych i haplotypu HLA-DQ2/HLA-DQ8. Jedyną właściwą metodą postępowania z pacjentem, u którego rozpoznano chorobę trzewną, jest wprowadzenie i przestrzeganie diety bez glutenu. **Cel:** Celem pracy była analiza fenotypu i genotypu dzieci diagnozowanych w kierunku choroby trzewnej w latach 2012–2018 w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi. **Materiał i metody:** Czterdzieścioro pacjentów, w wieku od 12. miesiąca życia do 17 lat i 3 miesięcy (średnia 7 lat i 1 miesiąc), w tym 24 dziewczęta i 16 chłopców, hospitalizowanych w Klinice z powodu podejrzenia choroby trzewnej. Prezentowane wyniki badań stanowiły część standardowej diagnostyki, wykonywanej po przyjęciu dziecka do szpitala. **Wyniki:** Wśród zbadanych 40 pacjentów fenotypowo rozpoznano 2 przypadki klasycznej i 38 nieklasycznej choroby trzewnej. W badanej grupie 31 dzieci prezentowało haplotyp HLA-DQ2, 5 – HLA-DQ8 i 4 – DQ2 i DQ8. **Wnioski:** Najczęściej u pacjentów z celiakią w badanej grupie występowała nieklasyczna postać choroby trzewnej i z genotypem HLA-DQ2.

Słowa kluczowe: choroba trzewna (celiakia), HLA-DQ2, HLA-DQ8, transglutaminaza tkankowa

Abstract

Introduction: Coeliac disease is a genetically determined intolerance to gluten found in European cereal grains (wheat, rye, barley). Four clinical forms of coeliac disease have been distinguished: classical, non-classical, subclinical and potential. According to the ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) 2012 criteria, coeliac disease is diagnosed in a patient with clinical manifestations indicative of coeliac disease, tissue-transglutaminase antibody titers with levels >10 times the upper limit of normal, who is tested positive for endomysial antibodies and HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 haplotype. Inclusion of and compliance with a gluten-free diet is the only appropriate treatment for patients diagnosed with coeliac disease. **Aim:** The aim of the study was to perform a haplotype and phenotype analysis in children diagnosed for coeliac disease in the Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology of the Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute in Łódź in the years 2012–2018. **Material and methods:** A total of 40 patients aged between 12 months and 17 years and 3 months (mean age 7 years and 1 month), including 24 girls and 16 boys, hospitalised in the Department due to suspected coeliac disease were included in the study. The presented findings were part of standard diagnostic management following a child's admission to hospital. **Results:** Two cases of classical and 38 cases

of non-classical coeliac disease were diagnosed in the study group of 40 patients. A total of 31 children presented with HLA-DQ2, 5 with HLA-DQ8, and 4 with DQ2/DQ8. **Conclusions:** The non-classical form of coeliac disease and HLA-DQ2 genotype were the most common findings in patients with coeliac disease.

Keywords: coeliac disease, HLA-DQ2, HLA-DQ8, tissue transglutaminase

WPROWADZENIE

Choroba trzewna (celiakia, *coeliac disease*, CD) to autoimmunologicznie uwarunkowana przewlekła choroba jelita cienkiego, która u osób genetycznie predysponowanych występuje pod wpływem białek glutenu, występujących w osłonkach ziaren zbóż (pszenicy, żyta i jęczmienia). U pacjentów z CD charakterystycznymi cechami w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych z jelita cienkiego są zanik kosmków jelitowych, przerost krypt i wzrost liczby limfocytów śródłonkowych (*intraepithelial lymphocytes*, IEL).

Do rozwoju CD niezbędna jest obecność czynnika zewnętrznego (spożywanie glutenu), czynnika genetycznego (występowanie określonego haplotypu antygenów zgodności tkankowej klasy II: DQ2, DQ8) i czynnika endogennego (transglutaminaza tkankowa biorąca udział w procesie deamidacji gliadyny do kwasu glutaminowego).

Według wytycznych ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) z 2012 roku rozpoznanie CD możemy ustalić u dzieci, u których występują objawy kliniczne tej choroby i stwierdza się wysoki – 10-krotnie powyżej górnej granicy normy – poziom przeciwciał dla transglutaminazy tkankowej (tTGA), a także występuje obecność przeciwciał endomyszjalnych (EmA) oraz dodatni wynik badania HLA-DQ2/HLA-DQ8. Po spełnieniu wszystkich ww. kryteriów diagnoza CD, wg ESPGHAN, może zostać postawiona bez konieczności wykonania biopsji jelita cienkiego. W przypadku braku spełnienia wszystkich powyższych kryteriów do rozpoznania lub wykluczenia choroby niezbędna jest biopsja jelita cienkiego z oceną histologiczną pobranych wycinków^(1,2).

Według klasyfikacji przedstawionej w Oslo w 2013 roku wyróżniamy cztery postacie kliniczne choroby trzewnej: klasyczną, nieklasyczną, subkliniczną i potencjalną^(3,4).

Postać klasyczna występuje najczęściej u dzieci do 24. miesiąca życia. Pierwsze objawy występują po 4–6 tygodniach od rozpoczęcia podawania dziecku produktów zawierających mąkę. W obrazie chorobowym dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: przewlekłe biegunki z „tłuszczowymi” stolcami, bóle brzucha, brak łaknienia, powiększenie obwodu brzucha, utrata lub powolny/niedostateczny przyrost masy ciała i wzrostu, a także hipotonia mięśniowa i zmiana zachowania się dziecka („smutne” dziecko)^(5–7).

Postać nieklasyczna CD może ujawnić się w każdym wieku i jej obraz chorobowy jest niezmiernie zróżnicowany. Może ona przebiegać pod postacią: niedokrwistości niedoborowej

(Fe, kwas foliowy), nawrotowych aft w jamie ustnej, niedorozwoju szkliwa zębów stałych, zmian skórnych i błon śluzowych (opryszczkowe zapalenie skóry – *dermatitis herpetiformis*, zwane też chorobą Dühringa), opóźnienia wzrostu, opóźnienia dojrzewania płciowego (u dorosłego pacjenta – niepłodność, poronienia), objawów neurologicznych [np. bóle głowy, choroba tikowa, zespół nadpobudliwości psychoruchowej (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD), migrena, objawy ataksji mózdkowej i/lub mioklonicznej, padaczka ze zwapnieniami w okolicy potylicznej, neuropatie obwodowe, depresja, zaburzenia lękowe]⁽⁸⁾ bądź objawów ze strony układu ruchu (zapalenia stawów, bóle stawów, osteopenia/osteoporoza, zaburzenia mineralizacji kośćca). Jedynym objawem CD może być także podwyższona aktywność transaminaz w surowicy⁽⁹⁾.

W postaci subklinicznej pojawiają się typowe dla CD zmiany w obrazie histopatologicznym wycinków pobranych z jelita cienkiego oraz swoiste przeciwciała w surowicy, ale u pacjentów nie obserwuje się występowania charakterystycznych dla CD objawów klinicznych. Ta postać choroby jest najczęściej rozpoznawana u osób z grup ryzyka CD w czasie wykonywania badań przesiewowych w kierunku tej choroby.

W przypadku postaci potencjalnej CD u pacjenta występują haplotyp HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 oraz charakterystyczne dla CD przeciwciała w surowicy, nie stwierdza się natomiast zmian w obrazie histopatologicznym wycinków z jelita cienkiego.

W diagnostyce CD, wg wytycznych ESPGHAN, u pacjentów z objawami wskazującymi na tę chorobę w pierwszej kolejności oznaczamy stężenie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (anty-tTG2) w klasie IgA. Ocenia się równocześnie stężenie całkowitego IgA (wykluczamy w ten sposób obecność hipogammaglobulinemii A, a w przypadku jej stwierdzenia oznaczamy stężenie anty-tTG2 w klasie IgG). Drugim rodzajem przeciwciał, które oznaczamy w procesie diagnostycznym CD, są przeciwciała przeciw endomyszjalne (EMA), a trzecim – przeciwciała przeciw deamidowanym peptydom gliadyny (anty-DPG). Ze względu na niską swoistość nie zaleca się obecnie rutynowo do diagnostyki CD oceny przeciwciał skierowanych przeciw natywnej gliadynie (AGA)^(1,2,9).

Konsekwencją rozpoznania tej choroby jest wprowadzenie u pacjenta restrykcyjnej diety bezglutenowej, co umożliwi ustąpienie nieprawidłowych objawów klinicznych, związanych z podażą glutenu u osób z CD⁽¹⁰⁾.

Osoby z niezdiagnozowaną CD lub niestosujące diety bezglutenowej pomimo diagnozy są narażone – częściej niż ogólna populacja – na rozwój innych chorób

| | Płeć | Kiedy rozpoznanie celiakii (wiek dziecka) | Wywiad rodzinny w kierunku celiakii | Choroby towarzyszące | Wynik badania genetycznego: HLA |
|-----|------|---|-------------------------------------|---|---------------------------------|
| 1. | M | 10 lat 8/12 | Matka – celiakia | Odczynowe zapalenie stawów | DQ2 |
| 2. | K | 2 lata | | | DQ2 |
| 3. | K | 7 lat | | Alergia wziewna | DQ2 |
| 4. | M | 4 lata | | Alergia pokarmowa i wziewna, AZS, astma oskrzelowa | DQ2 |
| 5. | M | 12 lat | | Choroba Leśniowskiego–Crohna, niedoczynność tarczycy w przebiegu jej autoimmunologicznego zapalenia | DQ2 |
| 6. | M | 11 lat 3/12 | Brat – celiakia | Astma oskrzelowa, alergia wieloważna | DQ2 |
| 7. | M | 12 lat 8/12 | Brat – celiakia | Zespół nerczycowy, alergia wieloważna | DQ2 |
| 8. | K | 12 lat 1/12 | | Nefropatia IgA | DQ2 |
| 9. | M | 1 rok 2/12 | | | DQ8 |
| 10. | M | 1 rok 3/12 | | | DQ2 |
| 11. | K | 16 lat | | | DQ2 |
| 12. | K | 3 lata 6/12 | | Choroba Duhringa | DQ2 |
| 13. | K | 2 lata 11/12 | | Cukrzyca typu I, alergia kontaktowa (nikiel, chrom) | DQ2 i DQ8 |
| 14. | K | 1 rok | Ojciec – choroba Duhringa | Choroba Duhringa | DQ8 |
| 15. | K | 4 lata 6/12 | | | DQ2 i DQ8 |
| 16. | K | 17 lat 3/12 | | Autoimmunologiczne zapalenie wątroby | DQ2 |
| 17. | K | 1 rok 1/12 | | | DQ2 |
| 18. | K | 6 lat 10/12 | | GERD | DQ2 |
| 19. | K | 16 lat | Matka – celiakia | Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka | DQ2 |
| 20. | M | 6 lat 6/12 | | AZS, obserwacja w kierunku astmy | DQ2 |
| 21. | K | 3 lata 9/12 | Matka – celiakia | | DQ2 |
| 22. | K | 1 rok 10/12 | | ASD II, wada rozwojowa nerki | DQ2 |
| 23. | K | 6 lat 10/12 | | Astma oskrzelowa | DQ2 |
| 24. | K | 5 lat 10/12 | | | DQ2 |
| 25. | M | 5 lat 1/12 | | | DQ8 |
| 26. | M | 5 lat 7/12 | | Niedoczynność tarczycy w przebiegu jej autoimmunologicznego zapalenia, alergia | DQ2 i DQ8 |
| 27. | K | 2 lata | | | DQ2 |
| 28. | M | 11 lat | | MPDz, astma | DQ8 |
| 29. | K | 3 lata 2/12 | | | DQ2 |
| 30. | K | 4 lata 2/12 | | AZS, alergia | DQ2 |
| 31. | K | 10 lat 6/12 | | Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, choroba Duhringa | DQ2 i DQ8 |
| 32. | M | 6 lat 7/12 | | | DQ8 |
| 33. | M | 7 lat 8/12 | | AZS, alergia wziewna | DQ2 |
| 34. | K | 7 lat 8/12 | | Cukrzyca typu 1 | DQ2 |
| 35. | K | 10 lat | | | DQ2 |
| 36. | K | 15 lat 6/12 | | | DQ2 |
| 37. | M | 6 lat 10/12 | Brat – celiakia | | DQ2 |
| 38. | M | 14 lat | | | DQ2 |
| 39. | M | 4 lata 10/12 | | Choroba Duhringa | DQ2 |
| 40. | K | 2 lata 7/12 | | | DQ2 |

AZS – atopowe zapalenie skóry; **GERD** – *gastroesophageal reflux disease* – choroba refluksowa przełyku; **ASD II** – ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu II; **MPDz** – mózgowe porażenie dziecięce.

Tab. 1. Grupa badana – charakterystyka

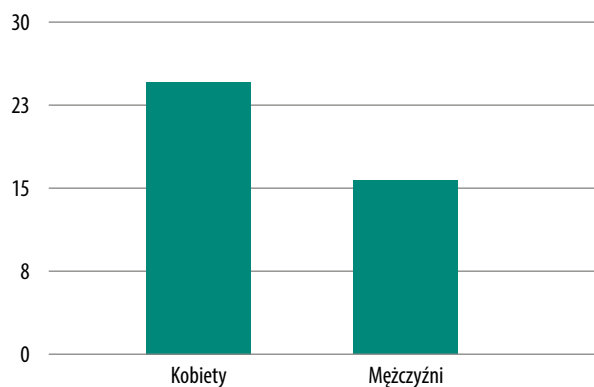
autoimmunizacyjnych oraz nowotworów przewodu pokarmowego (chłoniaki i gruczolakoraki jelita cienkiego)⁽¹¹⁾ i występowanie miażdżycy, a w przyszłości także zawału serca i udaru mózgu^(12,13).

CEL PRACY

Celem pracy była analiza fenotypu i genotypu dzieci diagnozowanych w kierunku choroby trzewnej w latach 2012–2018 w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii w Instytucie „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 40 pacjentów w wieku od 12. miesiąca życia do 17 lat i 3 miesięcy (średnia 7 lat i 1 miesiąc \pm 0,75), w tym 24 dziewczęta i 16 chłopców, hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi z powodu podejrzenia CD, wysuniętego na podstawie objawów klinicznych (tab. 1, ryc. 1). U wszystkich pacjentów najpierw wykonano podstawowe badania laboratoryjne i przeprowadzono diagnostykę różnicową, w tym badania standardowe



Ryc. 1. Rozkład płci pacjentów w grupie badanej, N = 40

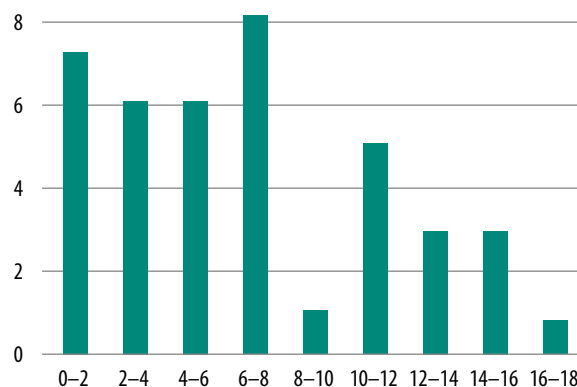
w kierunku CD (anty-tTG2 w klasie IgA, stężenie całkowitego IgA w surowicy), a następnie poszerzono diagnostykę (EMA, anty-DPG, ocena haplotypu HLA-DQ2/HLA-DQ8) (tab. 1, ryc. 1, 2).

Oznaczenie HLA-DQ2/HLA-DQ8 wykonywano z wykorzystaniem zestawów odczynnikowych CeliacStrip firmy Operon – Immuno & Molecular Diagnostics.

Prezentowane wyniki badań stanowiły część standardowej diagnostyki wykonywanej po przyjęciu dziecka do szpitala, na którą wyrazili zgodę opiekun prawny dziecka oraz pacjent (w przypadku dziecka powyżej 16. roku życia).

WYNIKI

U wszystkich 40 pacjentów rozpoznanie choroby trzewnej ustalono przed osiągnięciem przez nich wieku 17 lat i 3 miesięcy, w tym u 28 (70%) – do 10. roku życia, u 12 (30%) – po 10. roku życia (tab. 2). Najczęściej diagnoza stawiana była u dzieci w wieku 6–8 lat – u 8 (20%) oraz w wieku do 2. roku życia – u 7 (17,5%) pacjentów. Najrzadziej rozpoznanie ustalano u dzieci i młodzieży w wieku 8–10 lat i w 16.–18. roku życia – odpowiednio u 1 (2,5%) pacjenta w każdej z tych grup (tab. 2, ryc. 2).



Ryc. 2. Wiek (lata), w jakim rozpoznano celiakię u dzieci w badanej grupie, N = 40

Postać klasyczną CD obserwowano u 2 (5%) pacjentów: u chłopca z haplotypem HLA-DQ8 (rozpoznanie CD w wieku 1 roku i 2 miesięcy) i u dziewczynki z haplotypem DQ2 (rozpoznanie choroby w wieku 2 lat i 7 miesięcy), a nieklasyczną postać – u pozostałych 38 (95%) chorych.

W badanej grupie pacjentów z CD haplotyp DQ2 prezentowało 31 (77,5%) dzieci, DQ8 – 5 (12,5%), a DQ2 i DQ8 – 4 (10%) dzieci (ryc. 3).

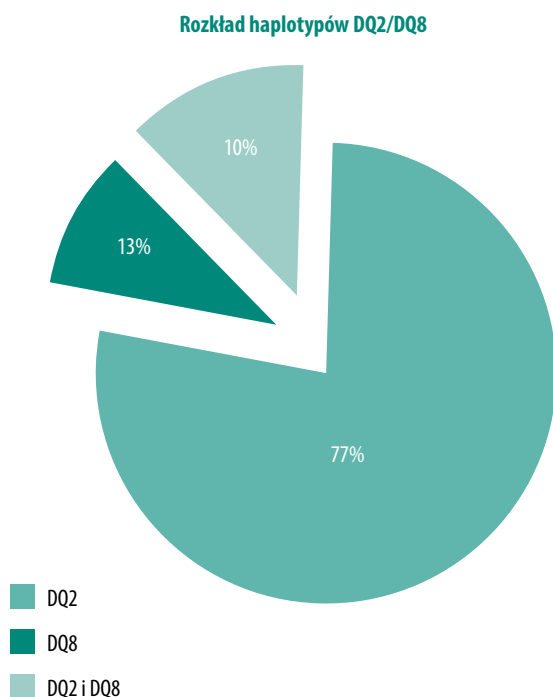
Odnotowano kilka przypadków rodzinnego występowania choroby: 3 (7,5%) pacjentów miało rodzeństwo (braci) z CD, 3 (7,5%) miało matki z tym rozpoznaniem, a ojciec 1 (2,5%) pacjenta miał zdiagnozowaną chorobę Dühringa (tab. 1).

W przedstawianej przez nas grupie dzieci i młodzieży z CD 3 (7,5%) leczonych było z powodu niedoczynności tarczycy w przebiegu jej autoimmunologicznego zapalenia, 2 (5%) dziewczynki – z powodu cukrzycy typu 1, 1 (2,5%) dziewczynka – z powodu autoimmunologicznego zapalenia wątroby, 1 (2,5%) chłopiec – z powodu zapalenia stawów, 3 (7,5%) dzieci miało wcześniej rozpoznaną chorobę Dühringa, a co 3. (30%) pacjent był leczony z powodu różnego typu alergii (tab. 1).

Klasyczną postać choroby rozpoznano u 5% pacjentów (u chłopca i u dziewczynki), a nieklasyczną – u 38 (95%) chorych.

| Wiek (lata) | Liczba | | Płeć | | | | Postać choroby | | | |
|-------------|--------|------|------|------|----|-----|----------------|-----|--------------|------|
| | N = 40 | % | K | % | M | % | Klasyczna | | Nieklasyczna | |
| | | | | | | | n | % | n | % |
| 0–2 | 7 | 17,5 | 5 | 12,5 | 2 | 5 | 1 | 2,5 | 6 | 15 |
| 2–4 | 6 | 15 | 5 | 12,5 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 5 | 12,5 |
| 4–6 | 6 | 15 | 3 | 7,5 | 3 | 7,5 | 0 | | 6 | 15 |
| 6–8 | 8 | 20 | 4 | 10 | 4 | 10 | 0 | | 8 | 20 |
| 8–10 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 0 | | 0 | | 1 | 2,5 |
| 10–12 | 5 | 12,5 | 1 | 2,5 | 4 | 10 | 0 | | 5 | 12,5 |
| 12–14 | 3 | 7,5 | 1 | 2,5 | 2 | 5 | 0 | | 3 | 7,5 |
| 14–16 | 3 | 7,5 | 3 | 7,5 | 0 | | 0 | | 3 | 7,5 |
| 16–18 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 0 | | 0 | | 1 | 2,5 |
| Suma | 40 | 100 | 24 | 60 | 16 | 40 | 2 | 5 | 38 | 95 |

Tab. 2. Rozpoznanie i postać choroby trzewnej w badanej grupie w zależności od wieku i płci pacjenta



Ryc. 3. Rozkład haplotypów w grupie badanej, N = 40

OMÓWIENIE

W naszej analizie występowanie haplotypu HLA-DQ2 stwierdziliśmy u 77,5% chorych z CD, a HLA-DQ8 – u 12,5%. Według danych z piśmiennictwa choroba ta występuje u osób, w których obecny jest jeden z dwóch rodzajów haplotypów: HLA-DQ2 (90–95% chorych z CD) oraz HLA-DQ8 (5–10% chorych z CD)⁽¹⁴⁾. Receptory, które są produkowane przez ww. geny, najmocniej ze wszystkich receptorów wiążą się z peptydami gliadyny, co prowadzi do aktywacji limfocytów T CD4, nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i produkcji cytokin prozapalnych, które niszczą enterocyty nabłonka jelitowego^(15–17).

Różnica w wyniku procentowej oceny haplotypu pacjentów z CD między naszym badaniem a opracowaniem Rubio-Tapii czy Giezowskiej i Giezowskiego^(14,17) może wynikać m.in. z faktu, że w naszym badaniu wyróżniliśmy grupę pacjentów, u których równocześnie występowały geny *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8* (10%).

Jak wspomniano, w naszej pracy 7,5% pacjentów miało rodzeństwo z CD, 7,5% miało matki z rozpoznaniem CD, a ojciec 1 pacjenta miał rozpoznaną chorobę Dühringa (tab. 1). W licznych pracach stwierdzono, że ze względu na podłoże genetyczne CD częściej niż w ogólnej populacji diagnozuje się u krewnych osób z rozpoznaną celiakią. Częstość jej występowania u krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) oceniane jest na około 10% (w tym u bliźniąt jednojajowych – nawet 80%, a u dwujajowych – 11%), zaś w drugiej linii pokrewieństwa – na około 3–4%^(14,18–21).

W przedstawianej przez nas grupie 3 (7,5%) dzieci leczonych było z powodu niedoczynności tarczycy w przebiegu

jej autoimmunologicznego zapalenia, 2 z powodu cukrzycy typu 1 (5%), 1 (2,5%) z powodu autoimmunologicznego zapalenia wątroby, 1 (2,5%) z powodu zapalenia stawów, 3 (7,5%) miało wcześniej rozpoznaną chorobę Dühringa, a co 3. (30%) pacjent był leczony z powodu różnego typu alergii (tab. 1). Jest to zgodne z obserwacjami innych badaczy; statystycznie wyższe niż populacyjne ryzyko wystąpienia CD stwierdzono u pacjentów chorujących na różne choroby o podłożu immunologicznym, np. cukrzycę typu 1 (5–8%), chorobę Addisona (7,9%), zapalenie stawów (6,6%), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (6,4%), zespół Sjögrena (5%), autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (4–5%), niedobór IgA (2–8%)⁽¹⁵⁾.

Dowiedziano również, że osoby z chorobą genetyczną, ale niezwiązaną z agresją, chorują na CD częściej niż ogólna populacja – dotyczy to np. pacjentów z zespołem Downa (5–12%)⁽²²⁾ czy zespołem Turnera.

WNIOSKI

W badanej grupie najczęściej występowały nieklasyczna postać CD i genotyp HLA-DQ2.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
- Iwańczak F, Iwańczak B: Nowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby trzewnej u dzieci i młodzieży. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 185–191.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al.: Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al.: The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52.
- Jarzumbek A, Kwiecień J, Bąk-Drabik K et al.: Celiakia – powrót do lat siedemdziesiątych. Jedenastomiesięczna dziewczynka z obrazem kryzy celiakalnej – opis przypadku. *Pediatr Med Rodz* 2013; 9: 91–96.
- Stańczyk M, Stańczyk-Przyłuska A, Bąk-Romaniszyn L et al.: Opis przypadku późno rozpoznanej celiakii klasycznej. *Prz Pediatr* 2015; 44: 51–57.
- Cukrowska B, Szaflarska-Popławska A: Patogeneza i objawy choroby trzewnej. *Stand Med Pediatr* 2015; 12: 945–949.
- Zelnik N, Pacht A, Obeid R et al.: Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672–1676.
- Szczęblowska D, Hebzda A, Serwin D et al.: Celiakia – domena nie tylko pediatrii. *Pediatr Med Rodz* 2010; 6: 22–26.
- Ferster M, Obuchowicz A, Jarecka B et al.: Trudności związane z przestrzeganiem diety bezglutenowej przez chorych na celiakię mieszkających na Górnym Śląsku. *Pediatr Med Rodz* 2015; 11: 410–418.

11. Lebowhl B, Granath F, Ekblom A et al.: Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159: 169–175.
12. Heikkilä K, Koskinen OA, Agarwal A et al.: Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 816–831.
13. Stolarczyk A, Matuszczyk M, Rybak A et al.: Ocena sposobu żywienia dzieci z celiakią – czy dieta może być czynnikiem ryzyka miażdżycy? *Stand Med Pediatr* 2014; 11: 428–438.
14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al.: ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–676.
15. Bierła JB, Trojanowska I, Konopka E et al.: Diagnostyka celiakii i badania przesiewowe w grupach ryzyka. *Diagn Lab* 2016; 52: 205–210.
16. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB et al.: Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294–302.
17. Giezowska H, Giezowski D: Choroba trzewna – patogeneza, diagnostyka, leczenie i możliwości działań profilaktycznych. *Probl Hig Epidemiol* 2014; 95: 823–826.
18. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI et al.: The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 97–100.
19. Nisticò L, Fagnani C, Coto I et al.: Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803–808.
20. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al.; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1–19.
21. Szałowska D, Bąk-Romaniszyn L: Family recognition of celiac disease. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 390–395.
22. Szaflarska-Popławska A, Soroczyńska-Wrzeszcz A, Barg E et al.: Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland – a multi-centre study. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 41–46.