

Celiakia – štandardný diagnostický a liečebný postup

MUDr. Zuzana Blusková, PhD., MUDr. Iveta Čierna, PhD., MUDr. Dagmar Széklyová

Detská klinika LF UK a NÚDCH v Bratislave

Celiakia (primárny malabsorpčný syndróm, glutén-senzitívna enteropatia) je celoživotné autoimunitné ochorenie, ktoré vzniká u geneticky predisponovaných jedincov. U chorých dochádza po konzumácii lepku k poškodeniu črevnej sliznice v dôsledku zmien v imunitnom systéme s aktiváciou T-buniek a tvorbou autoprotílátok, ktoré možno stanoviť z krvi. V diagnostike okrem anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia využívame sérologické, genetické a histologické vyšetrenie vzoriek sliznice tenkého čreva. Pri sérologickom vyšetrení je prvotným vyšetrením u detí nad 3 roky vyšetrenie protílátok proti tkanivovej transglutamináze triedy IgA, keďže ich negativita celiakiu na 99,8 % vylučuje. U každého dieťaťa je súčasne v úvode potrebné vylúčiť IgA deficienciu a pred testovaním dieťa riadne zaťažiť lepkom. Genetické vyšetrenie má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu – u jedincov, ktorí nemajú pozitívne HLA DQ2 ani HLA DQ8, je celiakia takmer vylúčená. V článku sa autori venujú aktuálnemu diagnostickému a liečebnému postupu v pediatrickej populácii.

Kľúčové slová: celiakia, diagnostický postup, liečba, protílátky proti tkanivovej transglutamináze, antiendomysialne protílátky

Celiac disease – standard diagnostic and therapeutic procedure

Celiac disease (primary malabsorption syndrome, gluten-sensitive enteropathy) is a lifelong, autoimmune disease that develops in genetically predisposed individuals. Gluten consumption causes damage of the intestinal mucosa due to changes in the immune system with T-cell activation and the formation of autoantibodies. In addition to the history and physical examination, genetics, serological examination of the blood and histological examination of small intestinal mucosa samples are used in diagnostics. Initial serological test in children over 3 years is examination of autoantibodies against tissue transglutaminase type IgA, as their negativity excludes celiac disease by 99.8 %. At the same time, it is necessary to rule out IgA deficiency in each child and to have enough gluten in the diet before testing. Genetic testing has a high negative predictive value - in individuals who are HLA DQ2 and HLA DQ8 negative, celiac disease can be rule out. In this article, the authors deal with the current diagnostic and therapeutic procedure in the pediatric population.

Key words: celiac disease, diagnostic procedure, treatment, antibodies against tissue transglutaminase, antiendomysial antibodies

Pediatr. prax, 2022;23(2):78-81

Čo je celiakia?

Celiakia je gluténom spúšťané a T-bunkami sprostredkované autoimunitné ochorenie, charakterizované postihnúťím tenkého čreva s atrofiou klkov, systémovými symptómami spojenými s malabsorpciou a/alebo imunitnou aktiváciou a autoprotílátkami, ktoré sa vyskytujú u geneticky predisponovaných jedincov.

Lepok

Glutén je hlavný zásobný proteín pšeničného zrna. Je to zmes mnohých bielkovín, najmä gliadínu a glutenínu. Podobné proteíny sa nachádzajú aj v iných obilninách, ako sekalín v raži, hordeín v jačmeni či aveníny v ovse. Súhrnne ich označujeme ako lepok. Za vznik celiakie sú zodpovedné aj gluteníny, aj gliadíny (1). Gliadín obsiahnutý v lepku je vysoko rezistentný voči žalúdočným, pankreatickým a črevným proteolytickým enzýmom. Čiastočne roztrávené rezíduá môžu u geneticky predisponovaných jedincov viesť k poškodeniu črevnej sliznice, typickej pre

Tabuľka 1. Delenie potravín podľa obsahu lepku

Potraviny s obsahom lepku	Prirodzene bezlepkové potraviny	+/-
pšenica	kukurica	ovos (max. 20 mg/kg)
raž	ryža	
jačmeň	pšeno	
žito	pohánka	
špalda	amarant	
bulgur	quinoa	
kuskus	tapioka	

celiakiu, avšak glutén je zodpovedný aj za iné ochorenia, ako non-celiakálna intolerancia lepku, alergia na lepok či urtikária.

Denný príjem lepku v západných krajinách je okolo 5 – 20 g/deň. Pre predstavy, krajec chleba obsahuje asi 4 g gluténu.

Špecifické postavenie v etiopatogenéze celiakie má jačmeň. Po konzumácii avenínov obsiahnutých v jačmeni dochádza len zriedkavo k T-bunkovej zápalovej odpovedi a čistý jačmeň je väčšinou pacientmi s celiakiou dobre tolerovanou obilninou. Existujú však prípady pacientov, u ktorých došlo k poškodeniu črevnej sliznice aj po konzumácii jačmeňa (2).

Vynechaním hlavného trigera – gluténu – zo stravy dôjde u väčšiny

pacientov k zastaveniu autoimunitnej reakcie a úprave slizničných zmien.

Ochorenia asociované s lepkom

Ochorenia asociované s lepkom možno rozdeliť do troch skupín: autoimunitné, alergické a ani autoimunitné, ani alergické. Do skupiny autoimunitných radíme okrem celiakie aj gluténovú ataxiu a dermatitis herpetiformis. Alergia na lepok môže byť IgE aj non-IgE sprostredkovaná imunitná odpoveď na kontakt s lepkom, pričom forma kontaktu môže byť vo forme inhalácie, konzumácie či taktilnému kontaktu. Pacienti s non-celiakálnou intoleranciou lepku majú symptómy podobné celiakii, ktoré ustú-

pujú po eliminácii lepku zo stravy, avšak u týchto pacientov nemožno dokázať ani alergiu na lepok, ani celiakiu (3, 4).

Etiopatogenéza celiakie

Vznik a prezentácia klinickej symptomatológie po konzumácii lepku sú dané interakciou medzi genetickými a environmentálnymi faktormi.

Environmentálne faktory zvyšujú toleranciu lepku organizmom, alebo naopak zvyšujú jeho reaktivitu. Medzi najvýznamnejšie z nich radíme výživu v ranom detstve a tiež načasovanie zavedenia lepku do stravy dojčťa. Jeho zavedenie pred 4. mesiacom života prispieva k náchylnosti na ochorenie a naopak riziko rozvoja celiakie sa znižuje pri zavádzaní lepku pri pretrvávajúcom dojčení. Významné je tiež ovplyvnenie črevného mikrobiómu. Na mikrobióm okrem výživy vplyvajú aj iné faktory, ako pôrod cisárskym rezom, opakované infekcie v ranom detstve, podávanie antibiotík, ale aj blokátorov protónovej pumpy.

V dôsledku expozície lepku dochádza u predisponovaných jedincov k zvýšenej produkcii proteínu zonulínu, ktorý sa podieľa na regulácii črevnej permeability. Výsledkom je, že nestrávené gluténové peptidové fragmenty prechádzajú cez epiteliálnu bariéru tenkého čreva a vstupujú do lamina propria, kde sú deaminované enzýmom tkanivová transglutamináza (tTG). Deaminácia gluténových peptidov je kľúčový patogenetický moment, ktorý zvyšuje imunogenicitu gliadínu vedúcu k celiakii (1).

Adaptačná imunitná odpoveď začína prezentáciou nestrávených gluténových peptidov HLA molekulami II. triedy na antigén prezentujúcich bunkách. Ide o molekuly HLA DQ2 alebo HLA DQ8. Ak dieťa HLA DQ2 ani HLA DQ8 nemá, vznik celiakie možno u neho prakticky vylúčiť. Nestrávené gluténové peptidy sú prostredníctvom HLA DQ2 alebo HLA DQ8 na antigén prezentujúcich bunkách prezentované CD 4 T-bunkám v lamina propria. Výsledkom je produkcia veľkého množstva prozápalových cytokínov, najmä interferónu γ . Prostredníctvom T-helperov dochádza tiež k aktivácii cytotoxických CD 8+ intraepiteliálnych lymfocytov, čo vedie k zápalu a poškodeniu sliznice. Pomocou T-helperov sú stimulované aj B-lymfocyty,

Tabuľka 2. Ochorenia asociované s gluténom (4)

			Spúšťač
S gluténom asociované ochorenia	autoimunitné	celiakia	gliadíny gluteníny
		gluténová ataxia	
		dermatitis herpetiformis	
alergické	alergia na lepok sprostredkovaná	IgE	gliadíny, gluteníny, albumín, globulíny
		non-IgE	
neimunitné, nealergické	neceliakálna intolerancia lepku		gliadíny, gluteníny, fruktány, inhibítory alfa amylázy/trypsínu, aglutinín pšeničných klíčkov

ktoré produkujú špecifické autoprotilátky (proti tkanivovej transglutamináze, proti endomýziu). Tieto sú považované za kľúčovú charakteristiku aktívnej celiakie (1).

Prevalencia

Celiakia sa vyskytuje na celom svete. Jej výskyt varíruje podľa geografickej polohy, pohlavia a veku. Globálna prevalencia v populácii je asi 1,4 %, ak je diagnostika založená na výsledkoch sérológie, 0,7 %, ak je potvrdená biopťicky. Prevalencia v Južnej Amerike je asi 0,4 %, v Afrike a Severnej Amerike 0,5 %, v Ázii 0,6 % a v Európe a Oceánii 0,8 %. Prevalencia je vyššia u žien ako u mužov (5).

V Európe je udávaná prevalencia od 0,1 – 3,7/1000 živo narodených detí/rok. Vďaka variabilnej klinickej prezentácii je však ochorenie výrazne poddiagnostikované. V pediatrickej populácii sa udáva pomer diagnostikovaných a nediagnostikovaných prípadov 1 : 3 až 1 : 5 (6).

Klinické príznaky

Celiakia sa prejavuje veľmi variabilne v rámci klinického obrazu i intenzity príznakov. Veľká časť pacientov zostáva úplne asymptomatických, časť s extraintestinálnymi príznakmi, ktoré na prvý pohľad s ochorením tráviaceho traktu nesúvisia (tabuľka 3). Typické gastrointestinálne symptómy má len asi 10 % pacientov. U detí sa ťažkosti objavujú najčastejšie koncom prvého roka (po pridaní múčnych jedál do stravy) alebo v 2. až 3. roku života. 90 % detí má bolesti brucha, ďalšie typické symptómy sú chronické hnačky, ale môže sa vyskytovať i zápcha, anorexia, vracanie, meteorizmus, zvýšená dráždivosť, distendované brucho.

Zvýšené riziko vývoja celiakie majú prvostupňoví príbuzní pacienta s celiakiou, pacienti s niektorými autoimunitnými ochoreniami či niektorými symptómami (tabuľka 3).

Diagnostika

Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) vydala v roku 2020 nové aktualizované usmernenia pre diagnostiku celiakie u detí a adolescentov (7). Ak má dieťa niektorý z príznakov uvedených v tabuľke 3, je potrebné zvážiť diagnostický proces na vylúčenie celiakie.

Záťaž lepkom

Pred samotným testovaním je nutná dostatočná záťaž lepkom! Dieťa musí denne konzumovať minimálne 15 g lepku.

Protilátky proti tkanivovej transglutamináze

Pre iniciálne (skriningové) testovanie je vhodné vyšetrenie špecifických protilátok proti tkanivovej transglutamináze (anti-tTG2-IgA). Toto vyšetrenie je dostatočne senzitivné a finančne nenáročné, pričom senzitivita dosahuje 96,4 % a špecificita až 97,7 % (6).

Pre diagnostiku je však veľmi dôležité vyšetriť správnu triedu imunoglobulínov. Vyšetrujeme špecifické protilátky v triede IgA a súčasne je potrebné vyšetriť celkovú koncentráciu IgA. Ak by malo dieťa IgA deficienciu, malo by aj falošne negatívny výsledok špecifických anti-tTG2-IgA a mohlo by byť nesprávne posudzované ako negatívne. V klinickej praxi sa bohužiaľ často stretávame s nesprávnym postupom, vyšetrujú sa protilátky v triede IgG, čo pri iniciálnej diagnostike v rukách pediatra prvého kontaktu nemá zmysel.

Ak sú anti-tTG2-IgA pozitívne, je podozrenie na celiakiu vysoké. Avšak nízke koncentrácie anti-tTG2-IgA môžu byť prítomné aj pri iných ochoreniach, napríklad pri nádoroch, iných autoimunitných ochoreniach, poškodení myokardu či pečene. Negativita protilátok anti-

Tabuľka 3. Príznaky, pri ktorých je potrebné zvážiť vylúčenie celiakie (7)

Gastrointestinálne	chronická alebo intermitentná	hnačka	
		zápcha	
		bolesť brucha	
	distanzia brucha, zvýšená plynatosť		
	opakovaná nauzea a/alebo vracanie		
Extraintestinálne	chudnutie, nepriberanie na hmotnosti		
	znížený rast, oneskorená puberta, amenorea		
	chronická únava, dráždivosť		
	neurologické a psychiatrické príznaky		
	artralgia, artritída		
	chronická sideropenická anémia		
	osteopénia, osteoporóza, opakované zlomeniny		
	opakujúca sa aftózna stomatitída		
	dermatitis herpetiformis – raš		
	defekty zubnej skloviny		
Špecifické podmienky	abnormálne pečenevé testy		
	prvostupňoví príbuzní pacienta s celiakiou		
	autoimunitné ochorenia	diabetes mellitus typ 1	
		ochorenia štítnej žľazy	
		pečenevé ochorenia	
		reumatoidná artritída	
	Downov syndróm		
	Turnerov syndróm		
	Williams-Beuren syndróm		
	IgA imunodeficiencia		

-tTG2-IgA na 99,8 % celiakiu vylučuje. Výnimkou sú deti na imunosupresívnej liečbe, deti do 2 rokov a práve spomínaní pacienti s IgA deficienciou či s nedostatočnou expozíciou lepku.

Protilátky proti endomýziu

Ak má dieťa pozitívne anti-tTG2-IgA, poprípade ak ide o dieťa s IgA deficienciou a klinickým podozrením na celiakiu, má byť odoslané detskému gastroenterológovi. V odbornej gastroenterologickej ambulancii diagnostický proces pokračuje. Ak je hodnota anti-tTG2-IgA veľmi vysoká, t. j. viac ako desaťnásobok normy, je potrebné stanoviť koncentráciu protilátok proti endomýziu (EMA) z druhej vzorky séra, opäť v triede IgA. Pri potvrdení pozitívity anti-tTG2-IgA viac ako desaťnásobok normy a súčasne pozitívity EMA IgA z druhej vzorky séra je dieťaťu priamo stanovená diagnóza celiakie. V tomto prípade dieťa nepodstupuje biopsiu tenkého čreva, diagnóza je stanovená len na základe sérológie. Ak je hodnota anti-tTG2-IgA zvýšená, ale nie nad desaťnásobok normy, poprípade je diskrepancia v pozitívite anti-tTG2 a EMA, pre potvrdenie diagnózy celiakie je potrebné podstúpiť ezofagogastroduodenoskopi s biopsiou vzorky tenkého čreva.

Protilátky proti deamidovanému gliadínu

U detí, ktoré sú mladšie ako 2 - 3 roky, je diagnostický postup mierne odlišný. Pri podozrení na celiakiu vyšetrujeme v tejto vekovej skupine tiež protilátky proti deamidovanému gliadínu (DG), a to v skupine IgG. Stanovenie anti-DG-IgG má vyššiu senzitivitu (97,8 %) a špecifitu (97,6 %) ako stanovenie protilátok v triede IgA. Senzitivita anti-DG-IgG je podľa niektorých autorov v tomto veku dokonca vyššia v porovnaní s anti-tTG2-IgA a EMA-IgA. Vyšetrovanie „obyčajných“ antigliadínových protilátok (IgG, IgA) nemá pre nízku senzitivitu a špecifitu v diagnostike celiakie žiadny význam.

IgA deficiencia

U detí, ktoré majú nízku koncentráciu celkových IgA vzhľadom na vek (IgA deficiencia), alebo u detí nad 3 roky, ktoré majú celkové IgA < 0,2 g/l, je potrebné doplniť vyšetrenie protilátok EMA, anti-DG alebo anti-tTG2 v triede IgG. Pri ich pozitívite je pre diagnostiku taktiež nevyhnutná biopsia tenkého čreva.

Histologické vyšetrenie

U detí s podozrením na celiakiu, u ktorých nemožno stanoviť diagnózu len na základe sérológie, je po-

trebné urobiť biopsiu tenkého čreva. Ezofagogastroduodenoskopické vyšetrenie s enterobiopsiou podstupujú malé deti počas hospitalizácie na špecializovanom pracovisku v celkovej anestézii, staršie deti môžu výkon podstúpiť aj ambulantne. Endoskopický obraz môže byť celiakii typický – patrí sem nodularita sliznice, mozaikový vzhľad, vrúbkovanie, redukcia rias, atrofia sliznice.

Až jedna tretina pacientov s celiakiou však môže mať fyziologický endoskopický obraz a diagnóza je stanovená až na základe histologického vyšetrenia. Vzorka črevnej sliznice sa vždy odosiela na histologické vyšetrenie a hodnotí sa podľa Marsha. Ak majú deti pozitívne anti-tTG2-IgA a EMA-IgA, ale výsledky črevnej biopsie jednoznačne nesvedčia o celiakii, hovoríme o **potenciálnej celiakii** a takého deti je nutné naďalej sledovať (nové odbery krvi, rebiopsia). Definitívne stanovenie diagnózy zostáva v rukách detského gastroenterológa.

Genetické vyšetrenie

V patogenéze celiakie zohráva genetika významnú úlohu. Rodinný výskyt celiakie je približne 10 - 15 %, výskyt medzi monozygotnými dvojčatami dosahuje 75 - 80 % (8).

Pri vzniku ochorenia sa uplatňujú HLA- aj non-HLA asociované gény. Za kľúčové genetické faktory pre vznik celiakie sa považuje prítomnosť už spomínaných HLA-génov II. triedy, a to HLA DQ2 a HLA DQ8. Prítomnosť aspoň jedného z týchto haplotypov je pre rozvoj ochorenia zásadná, takmer 100 % pacientov s celiakiou má aspoň jednu z alel (9).

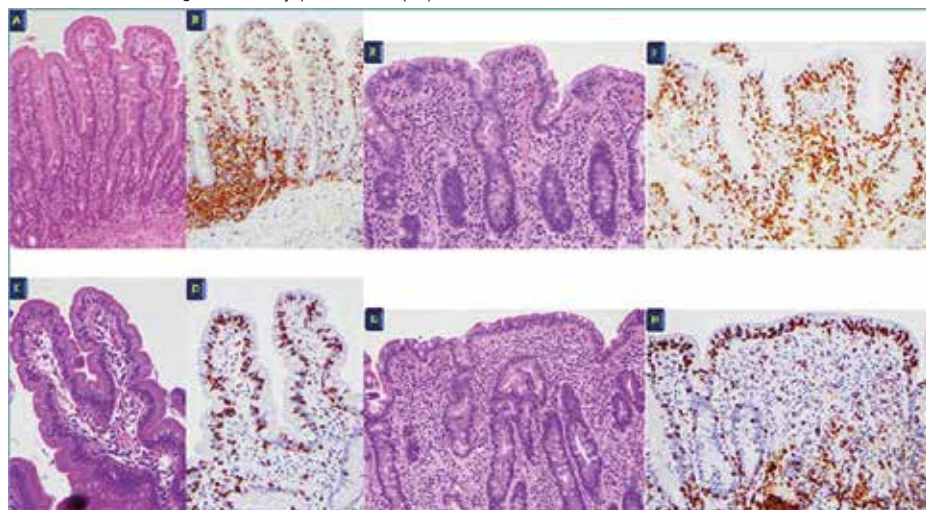
Viac ako 90 % pacientov s celiakiou je nosičom HLA DQ2, konkrétne DR3-DQ2.5 v cis forme. Ostatní sú nosičmi HLA DQ8 alebo HLA DQ2 v trans forme (DR4-DQ8, DR7-DQ2.2) (10).

Najväčšie riziko vývoja ochorenia je pre deti s homozygotnou formou DQ2, najnižšie s heterozygotnou formou DQ8 (9).

Deti, ktoré majú HLA DQ2 prítomné v homozygotnej forme, ak súčasne celiakiou trpí jeden z ich rodičov, majú dokonca riziko vývoja skorého nástupu celiakie až 25 - 30 % (8).

Výskyt HLA DQ2 a/alebo HLA DQ8 je však bežný aj v zdravej populácii, udáva sa okolo 25 - 40 %, pričom ochorenie sa vyvinie len u 1 - 12 % nosičov daných alel (8, 9).

Obrázok 1. Histologické zmeny pri celiakii (13)



A, B – MARSH 0: normálna sliznica duodena (pomer klky : krypty = 3 : 1)
 C, D – MARSH 1: infiltrácia lymfocytmi
 E, F – MARSH 2 A, B: čiastočná až subtotalná atrofia klkov + infiltrácia lymfocytmi
 G, H – MARSH 3 C: totálna atrofia klkov + infiltrácia lymfocytmi

Tabuľka 4. Histologické zmeny pri celiakii podľa Marsha

MARSH	Intraepiteliálne lymfocyty	Krypty	Klky	Diagnóza
0	norma	normálne	normálne	normálny nález
1	> 25 – 40	normálne	normálne	nešpecifický nález + pozitívita protilátok → potenciálna celiakia
2	> 25 – 40	hyperplázia	normálne	+ pozitívita protilátok → celiakia
3 A	> 25 – 40	hyperplázia	parciálna atrofia	+ pozitívita protilátok → celiakia
3 B	> 25 – 40	hyperplázia	subtotalná atrofia	
3 C	> 25 – 40	hyperplázia	totálna atrofia	

Vyšetrovanie genetickej predispozície na celiakiu nie je preto v diagnostickom procese potrebné. Ak je u dieťaťa prítomné HLA DQ2 a/alebo HLA DQ8, svedčí to o genetickej predispozícii, avšak dieťa môže zostať po celý život zdravé. Významným výsledkom je však neprítomnosť HLA DQ2 a /alebo DQ 8 v krvi pacienta, keďže absencia oboch haplotypov prakticky vylučuje vývoj ochorenia u dieťaťa (11).

Genetické vyšetrenie má preto zmysel v nejednoznačných prípadoch na vylúčenie celiakie, ako napríklad pri nejednoznačných histologických nálezoch (Marsh I a II), u pacientov na bezlepkovej diéte, ktorí neboli pred zavedením diéty testovaní sérologicky, či u pacientov s diskrepantnou sérologiou (9).

Terapia

V súčasnosti je jedinou dostupnou a akceptovateľnou liečbou celiakie striktná celoživotná bezlepková diéta, ktorá

vedie k remisii príznakov a je prevenciou ďalších komplikácií. Podľa EPSGHAN až 52 % detských pacientov s celiakiou má problém dodržiavať diétu, preto je veľmi dôležitá edukácia a monitoring pacientov.

Potraviny označené ako bezlepkové alebo „gluten free“, so znakom preškrtnutého kľasu môžu obsahovať stopy lepku, a to maximálne 20 ppm na 1 kg potraviny.

Bezpečná hranica konzumácie gluténu pre celiatikov sa stanovila na 10 – 100 mg/deň (2). Pri zostavovaní jedálneho lístka treba myslieť na to, že lepok môžu obsahovať aj rôzne potravinové prísady, stabilizátory a emulgátory. Lepok je tiež prítomný aj v jogurtoch, zmrzlínach, kečupoch, údeninách, horčici, sladkostiach, mnohých druhoch alkoholu a alkoholových prísadách v liekoch (12).

Vzhľadom na to, že u pacienta sa v úvode diagnózy súčasne vyskytuje aj sekundárna laktózová intolerancia, z diéty je na začiatku vhodné vyradiť aj

mlieko a mliečne výrobky. Pri stabilizácii stavu popri dodržiavaní bezlepkovej diéty a obnove črevného epitelu, ako i enzýmov kefkového lemu enterocytov možno postupne mliečne výrobky do diéty opäť zaradiť (12).

Pri striktnom dodržiavaní bezlepkovej diéty dochádza postupne k úprave klinického stavu a negativizácii autoprotilátok anti-tTG2-IgA a EMA-IgA, čo sa využíva na monitoring a kontrolu dodržiavania liečby.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

- Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, et al. Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Front. Nutr.* 2020. [online]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.00006/full>.
- Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):78-81.
- Pinto-Sanchez MI, Verdu EF. Non-celiac gluten or wheat sensitivity: It's complicated! *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(8):13392.
- Sabença C, Ribeiro M, de Sousa T, et al. Wheat/Gluten-Related Disorders and Gluten-Free Diet Misconceptions: A Review. *Foods.* 2021;10(8):1765.
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-836.
- Kabátová J, Čierna I, Havlíčeková Z, et al. Odporúčania sekcie Pediatrickej gastroenterológie, hepatológie a výživy SGS pre diagnostiku a liečbu celiakie v detskom veku. 2021.
- 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.
- Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17:142.
- Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease, Basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021;160(1):63-75.
- Liu E, Lee H-S, Aronsson C, et al. TEDDY Study Group: Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. *N Engl J Med.* 2014;337(1):42-49.
- Kubina M, Čierna I, Székelyová D, Kovács L. Niektoré genetické determinanty celiakie, význam HLA typizácie v klinickej praxi a zastúpenie HLA-DQ haplotypov v súbore 306 detských pacientov. *Gastroenterologie a Hepatologie.* 2016;70(6):475-479.
- Suchá V, Jurgoš L, Dostálová K, et al. Aktuálny pohľad na celiakiu. *Via pract.* 2015;12(1):22-28.
- Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach: Review. *Pathologica – Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology.* 2020;112 (3):186-196.

MUDr. Zuzana Blusková, PhD.
 Detská klinika LF UK a NÚDCH
 v Bratislave
 Limbová 1, 833 40 Bratislava
 zuzana.bluskova@gmail.com

