

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Celiac disease in children: etiology, diagnostics and treatment

Justė Gudavičiūtė¹, Rapolas Gaižutis¹, Vilius Apanavičius¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine*

Abstract

Celiac disease (gluten sensitive enteropathy) is an immune-mediated disorder that usually affects the small intestine. Celiac disease is characterized by the presence of a variable combination of gluten-dependent clinical manifestations in genetically susceptible individuals. Gastrointestinal symptoms and malabsorption syndrome are the most common. However, the disease can damage other organ systems: endocrine, bone, nervous and others. Specific antibodies like tissue transglutaminase 2, endomysial, deaminated gliadin peptide and HLA-DQ2 or HLA-DQ8 haplotypes are most likely to be detected. Histopathological examination of the small intestine is considered to be main diagnostic method. Celiac disease is an incurable disease. Therefore, patients must follow a strict gluten-free diet throughout their lives. Gluten-free diet eliminates the symptoms and helps to restore damaged mucous membrane of the small intestine.

Aim: to select and analyse expert recommendations for diagnostics and treatment of celiac disease in children.

Methods: the review of literature was conducted using the „PubMed“ and selecting publications investigating main causes, diagnostics and treatment recommendations for celiac disease in children.

Results: after analysis of the literature, main causes, diagnostics and treatment recommendations of celiac disease in children are presented.

Keywords: paediatrics, gastroenterology, celiac disease, enteropathy.

Vaikų celiakinės ligos etiologija, diagnostika ir gydymo galimybės

Justė Gudavičiūtė¹, Rapolas Gaižutis¹, Vilius Apanavičius¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka

Celiakija (gliuteninė enteropatija), tai autoimuninės kilmės liga, dažniausiai pažeidžianti plonąją žarną. Celiakijai būdingi įvairūs klinikiniai simptomai, kuriuos genetiškai jautriems asmenims, sukelia gliuteno baltymo lemiamas žarnos gleivinės pažeidimas. Todėl, dažniausiai nustatomi virškinamojo trakto simptomai, bei malabsorbcijos sindromas. Tačiau, liga gali pažeisti ir daugiau organų sistemų: endokrininę, kaulų, nervų ir kitas. Sergant šia liga aptinkami specifiniai antikūnai: audinių transgliutaminazės 2, endomiziumo, deamiduoto gliadino peptido. Taip pat, HLA-DQ2 ar HLA-DQ8 haplotipai. Pagrindiniu diagnostiniu metodu laikomas plonosios žarnos biopsinės medžiagos histopatologinis ištyrimas. Celiakija neišgydoma liga. Todėl, pacientai visą gyvenimą turi laikytis griežtos begliutenės dietos. Gydant specifine dieta išnyksta ligai būdingi simptomai ir atstatoma pažeista plonosios žarnos gleivinė.

Tikslas: atrinkti ir išanalizuoti ekspertų pateiktas vaikų celiakinės ligos priežastis, diagnostikos bei gydymo rekomendacijas.

Metodai: atlikta sisteminė literatūros apžvalga naudojantis „PubMed“ duomenų baze, nagrinėjant straipsnius apie vaikų celiakinę ligą.

Išvados: atlikus literatūros analizę pateiktos pagrindinės vaikų celiakinės ligos priežastys, diagnostikos bei gydymo principai.

Raktiniai žodžiai: pediatrija, gastroenterologija, celiakinė liga, enteropatija.

Ižanga

Celiakija yra lėtinė, su imunine sistema susijusi, plonosios žarnos liga, kuri genetiškai jautriems asmenims pasireiškia įvairių nuo glitimo priklausomų klinikinių pasireiškimų deriniu. Imuninę reakciją plonosios žarnos gleivinėje sukelia kviečiuose, miežiuose ir rugiuose esantis gliadinas ir į jį panašūs prolamina. Celiakija yra viena dažniausių malabsorbcijos priežasčių. Užsitęsęs uždegimui plonosios žarnos gleivinėje vystosi mikrogaurelių atrofija, kriptų hipertrofija, daugėja intraepitelinių limfocitų. Sumažėjus absorbciniam paviršiui ir virškinimo fermentų kiekiui sutrinka mikroelementų ir riebaluose tirpių vitaminų pasisavinimas, didėja vandens išskyrimas. Sutrikus pasieniniam virškinimui išryškėja simptomai: viduriavimas, pilvo pūtimas, svorio mažėjimas ir anoreksija [1,2]. Anksčiau buvo manyta, jog tai itin reta liga, pasireiškianti tik vaikų amžiuje. Tačiau, epidemiologiniai tyrimai nurodo, jog celiakija serga 1% pasaulio ir 0,2% Lietuvos gyventojų populiacijos, o klinikiniai požymiai manifestuoti gali ir vėlesniame amžiuje. Įprastai celiakijos simptomai pasireiškia vaikams į maisto racioną įtraukus gliuteno turinčio maisto. Tačiau, literatūroje aprašomi atvejai, kai liga nustatoma senyvame amžiuje. Didesnę riziką sirgti šia liga turi asmenys, sergantys kitomis autoimuninėmis ligomis(I tipo cukriniu diabetu, autoimuniniu tiroiditu ir hepatitu), bei genetiniais sindromais(Dauno, Turner, Williamso). Taip pat, sergantys seliaktyvių IgA deficitu ir turintys pirmos eilės giminaičių, sergančių celiakija. Maždaug tik pusė iš sergančiųjų liga pasireiškia gastroenterologiniais simptomais, kitiems gali atsirasti ekstraintestinaliniai, ar nepasireikšti išvis jokių ligos požymių [3, 5, 19]. Plačiau tyrinėjant šią patologiją, pasikeitė mokslininkų

suvokimas apie ligos patogenezę ir diagnostiką. Nors plonosios žarnos biopsija ir histopatologinis ištyrimas išlieka auksiniu standartu celiakijos diagnostikoje, atliekami ir specifiniai serologiniai tyrimai, kuriais remiamasi diagnozei patvirtinti [4]. Celiakija yra neišgydoma liga, tačiau ją galima kontroliuoti, laikantis begliutenės dietos. Kol kas tai pagrindinis ir vienintelis gydymo būdas. Todėl, iškilo poreikis ieškoti alternatyvių gydymo galimybių. Gliuteną skaidantys fermentai ir imunoterapija – celiakijos gydymo ateityje perspektyva [5].

Etiologija ir patogenezė

Celiakijos patogenezę lemia genetiniai ir aplinkos veiksniai. Paveldėjimas reikšmingai svarbus celiakijos atsiradimui. Nustatyta, jog apie 10% paciento pirmosios eilės giminaičių gali sirgti šia liga. Tiriant monozigotinius dvynius pastebėta, kad celiakija serga net 75-100%. Pagrindinis aplinkos veiksnys turintis įtakos šiai enteropatijai – gliutenas, kuris į žmogaus organizmą patenka su maistu. Celiakinė liga yra kompleksiškas genetinis sutrikimas. Moksliniais tyrimais nustatyta keli genomo regionai, kuriuose užkoduoti celiakiją lemiantys genai. Svarbiausi genetiniai veiksniai yra HLA-DQ2 ir HLA-DQ8 haplotipai, kurie yra aptinkami pacientams, sergantiems celiakine liga. Specifinis HLA DQ8 serotipas randamas net iki 95% ligonių, likusiems nustatomas HLA DQ8[19]. Neaptikus šių konkrečių žmogaus leukocitų antigenų haplotipų – celiakijos neigiama prognostinė vertė siekia 100%. Iširta, jog DQ2 homozigotai turi didžiausią riziką sirgti celiakija [1,6]. Kaip minėta anksčiau, celiakija išsivysto genetiškai jautriems pacientams, pavartojus maisto, kuriame yra gliuteno.

Pastarasis yra baltymas, aptinkamas kviečių, rugių ir miežių kultūrose. Gliuteno baltymai yra skirstomi į didelės ir mažos molekulinės masės gluteninus ir alpha, gamma ir omega gliadinus. Šie baltymai yra atsparūs virškinimo fermentams skrandžio ir kasos sultyse ir todėl gali patekti į žarnos gleivinę. Gliuteno baltymams patekus į žmogaus virškinamąjį traktą, plonajame žarnyne fermentas audinių transglutaminazė 2 (aTG2) nuo gliuteno peptido pašalina amino grupę. Peptidas, netekęs amino grupės, įgauna neigiamą krūvį, padidėja jo afinitetas HLA, todėl jis prisijungia prie HLA-DQ2 ir DQ8 molekulių, esančių ant antigeną pristatančių ląstelių. Susidaro peptido ir HLA-DQ kompleksai. Pastarieji skatina T ląstelių padėjėjų (TH1) atsaką. CD4+ T limfocitų įsiskverbimas į lamina propria ir CD8+ patekimas į žarnyno epitelį yra aktyvios celiakijos ligos požymis. Aktyvuotos T ląstelės išskiria uždegiminius citokinus: gama interferoną ir tumoro nekrozės faktorių. Šie veiksniai skatina įvairius uždegimo mechanizmus ir sukelia plonosios žarnos gleivinės pažeidimą, celiakija sergantiems asmenims. Dėl uždegimo vystosi kriptų hiperplazija ir plonosios žarnos gaurelių atrofija. T ląstelės padėjėjos (TH1) skatina B ląsteles išskirti imunoglobulinus prieš gliadiną, aTG2 ir endomyziumą. TH1 aktyvuoja T ląsteles žudikes (TH8), kurios naikina uždegimo pažeistas žarnos gleivinės ląsteles. Žmogus, sergantis aktyvia

celiakija, išskiria aTG2. Šių antikūnų nustatymas naudojamas, kaip atrankinis tyrimas celiakijos diagnostikoje. Apibendrinant, svarbu pabrėžti, kad celiakija yra kompleksinis sutrikimas, lemiamas genetinių, imunologinių ir aplinkos veiksnių [7, 8].

Diagnostika

Celiakijos diagnozė remiasi klinikiniais požymiais, bei serologinių ir histopatologinių tyrimų duomenimis. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, kurias parengė vaikų gastroenterologijos, hepatologijos ir mitybos draugija Europoje (ESPGHAN) ir vaikų gastroenterologijos, hepatologijos ir mitybos draugija Didžiojoje Britanijoje (BSPGHAN) rekomenduojama tirti pacientus, atžyminčius būdingus simptomus, ar turint teigiamą šeimyninę anamnezę ir kartu didelę riziką sirgti šia liga (1 lentelė). Nors plonosios žarnos biopsija ir histologinis ištyrimas išlieka auksiniu standartu, nustatant celiakijos diagnozę, serologiniai tyrimai yra naudojami pacientų atrankai. Ištyrimas pradedamas atlikus bendro IgA ir IgA prieš audinių transglutaminazės antikūnus (aTG2). Tyrimo jautrumas ir specifiskumas siekia 95%. Jei aptinkama aTG2 ar bendro IgA trūkumas, pacientui atliekama plonosios žarnos biopsija ir histopatologinis biopsinės medžiagos ištyrimas [3,8,10,11].

Pacientų grupės, kuriuos rekomenduojama tirti dėl celiakinės ligos:
1. Pacientai, kuriems kliniškai, ar laboratoriškai nustatyti malabsorbcijos požymiai: lėtinė diarėja, svorio netekimas, steatorėja, pilvo pūtimas ir kt.
2. Pacientai, kurių pirmos eilės giminaitis turi patvirtintą celiakijos diagnozę ir jie patys turi šiai ligai būdingų simptomų ar laboratorinių tyrimų duomenų.
3. Apsvarstyti tirti besimptomius pacientus, kurių pirmos eilės giminaitis turi patvirtintą celiakijos diagnozę.
4. Celiakiją turi būti įtariama pacientams, kuriems serume nustatoma padidėjusi aminotransferzė, nesant kitų priežasčių.
5. Pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu ir turintys gastroenterologinių simptomų, turi būti tiriami dėl celiakijos.

1 lentelė. Pacientų grupės, kuriuos rekomenduojama tirti dėl celiakinės ligos [9].

Diagnozės patvirtinimas gali skirtis besimptomiams ir specifinius simptomus išsakantiems pacientams. Siekiant užtikrinti, jog tyrimas yra tikslus ir norint išvengti klaidingai neigiamų rezultatų, pacientas neturėtų laikytis gliuteno ribojančios dietos. Pastebėjus ligai būdingus simptomus pirmiausia bus tiriamas bendras IgA ir aTG2 IgA. Antikūnai tiriami veniniame arba kapiliariniame kraujyje. Tuo atveju, kai aTG2 tyrimas bus neigiamas, o bendras IgA normalus – celiakijos diagnozė turi būti atmesta. Kai aTG2 titras viršija normos ribas mažiau nei 10 kartų – atliekama endoskopinis tyrimas ir dvylikapirštės žarnos biopsija. Paimami ne mažiau 5 mėginių. Jei nustatoma aTG2 vertė 10 ar daugiau kartų viršija normos ribą – atliekami tolimesni tyrimai. Atliekama biopsija arba tiriama imunoglobulino A klasės endomiziumo antikūnai (EmA IgA) ir HLA-DQ2/DQ8. Jei EmA antikūnų tyrimas yra

teigiamas ir nustatomas DQ2 ar DQ8, tokiu atveju celiakijos diagnozė gali būti patvirtinama ir neatliekant biopsijos. Esant teigiamam EmA antikūnui tyrimui, bet HLA neigiamam rezultatui, reikia apsvarstyti kartoti HLA tyrimą, ar atlikti biopsiją. Besimptomiai vaikai, kuriems nustatytos su celiakija susijusios ligos, ar jų šeimoje nustatyta celiakija turi būti tiriami pagal kitą diagnostinį algoritmą. Pirminį besimptomiu asmenų ištyrimą sudaro HLA-DQ ir aTG2 IgA paieška. Jei HLA-DQ2 ar/ir DQ8 žymenys neigiami – celiakijos tikimybė maža ir biopsijos atlikti nerekomenduojama. Nustačius HLA-DQ2 ar/ir DQ8, bet aTG2 esant neigiam rezultatui – įvertinama, jog yra tikimybė, jog celiakija gali pasireikšti ateityje. Taip pat, apsvarstyti klaidingai neigiamo rezultato galimybę, apklausti pacientą, ar jo šeimą dėl vartojamų maisto produktų pastaruoju metu. Tokiems pacientams tyrimai turi būti kartojami po 3 metų,

arba tada, kai pasireiškia simptomai. Jei HLA-DQ2 ar/ir DQ8 bei aTG2 tyrimai yra teigiami – atliekama FEGDS ir dvylikapirštės žarnos biopsija iš stormens(nemažiau 1 mėginio) ir iš nusileidžiančiosios dalies(nemažiau 4 mėginių) [10,12,19].

Endoskopinio tyrimo metu paaimamos biopsijos iš dvylikapirštės žarnos stormens ir iš antros ar trečios dvylikapirštės žarnos dalies. Svarbu paimti kelėtą mėginių, nes pažeidimas gali būti židininis. Biopsinę plonosios žarnos medžiagą vertina gydytojas patologas, atsižvelgdamas į Marsho kriterijus ir priskirdamas vienai iš keturių ligos tipų. Biopato apraše įvertinami gaureliai, kriptos ir intraepitelinų limfocitų skaičius. Histologiniai radiniai varijuoja nuo dalinės iki visiškos gleivinės atrofijos. Celiakija diagnozuojama nustačius 2-4 tipus. Esant normaliai dvylikapirštės žarnos biopsinei medžiagai nustatoma 0 tipas. Jeigu histopatologinio ištyrimo metu nustatomas intraepitelinų limfocitų padidėjimas daugiau 30 % nustatoma 1 tipas(infiltracinis). Šis požymis nėra specifiškas celiakijai ir gali būti aptinkamas ir kitų ligų atveju(pavyzdžiui sergant hipertrofiniu dermatitu). 2 tipas (infiltracinis hiperplastinis) nustatomas aptikus uždegiminių ląstelių infiltratus lamina propria. Išsivysčius mikrogaurelių atrofijai nustatoma 3 tipas(destrukcinis). Jis būdingiausias sergant celiakija. Ketvirtoji stadija aptinkama retai, nustačius visišką gleivinės hipoplaziją: gaurelių atrofiją ir pavienes kriptas [8,11,19]. Taigi, diagnozės nustatymas priklauso nuo detalios anamnezės surinkimo, atliktų serologinių tyrimų ir teisingai paimtos biopsinės medžiagos įvertinimo. Histologiniai radiniai gali būti nespecifiniai, todėl svarbu ne tik atlikti tyrimai, bet ir bendras paciento būklės vertinimas.

Pirminės sveikatos priežiūros specialistai ne visada geba tinkamai interpretuoti klinikinius duomenis ir nukreipti gydytojo vaikų gastroenterologo konsultacijai. Tai gali lemti uždelstą celiakijos diagnozę. Skirtingų autorių duomenimis, ligos diagnozės nustatymas gali trukti ir iki dešimties metų po pirmųjų simptomų pasireiškimo. Nediagnozavus ir laiku negydljus celiakijos, gali atsirasti ilgalaikis imunologinis aktyvumas, o tai lemia gydymui atsparią ligos eigą [12]. Pacientams, kurie nesilaiko begliutenės dietos, reikšmingai padidėja rizika išsivystyti refrakterinei celiakinės ligos formai ir onkologinėms ligoms: su enteropatija susijusi T-ląstelių limfomai ir plonosios žarnos adenokarcinomai [15]. Sergant negydoma celiakija galimos ir kitos dažniausiai pasitaikančios komplikacijos: anemija, osteopenija ir osteoporozė, žemaūgiškumas ir laktozės netoleravimas [19].

Gydymas

Celiakija – neišgydoma liga. Celiakiją sergantis pacientas visą gyvenimą turi laikytis griežtos dietos. Restriktinės dietos laikymasis kelia savotiškus iššūkius pacientui ir jo šeimos nariams, blogina gyvenimo kokybę ir sukelia ekonominius ir socialinius padarinius [13]. Maisto racione neturi būti produktų, kuriuose aptinkama gliuteno: kviečių, rugių ir miežių gaminiai. Nustatyta, jog išvestinės kultūros tokios kaip spelta – taip pat sukelia imunologines reakcijas, sergantiems šia liga. Pacientams leidžiama valgyti kitas grūdines kultūras: grikius, ryžius, avižas, bolivinę balandą ir soras. Nustačius celiakijos diagnozę gydymas paskiriant begliutenę dietą pradedamas nedelsiant. Ligonų būklė įprastai pagerėja per kelias savaites. Pacientai nurodo pagerėjusią

bendrą savijautą, atsiradusi apetitą, jiems pradeda augti svoris. Siekiant nustatyti gydymo efektyvumą remiantis histologiniais ir imunologiniais tyrimais, pagerėjimo galima tikėtis po kelių mėnesių nuo pradėtos taikyti restriktinės dietos. Specifiniai antikūnai išnyksta per 1-2 metus. Lietuvoje celiakiją sergantiems vaikams iki pilnametystės yra kompensuojami begliuteniai miltai. Juos pirmą kartą išrašyti turi gydytojas vaikų gastroenterologas. Vėliau tai gali atlikti pediatras ir šeimos gydytojas. Taip pat, vaikai yra skatinami įsitraukti į celiakiją sergančiųjų draugijas. Savitarpio pagalbos grupės padeda gerinti pacientų motyvaciją gydymui, bei gyvenimo kokybę [19,24].

Gydymo perspektyvos ateityje

Begliutenės dietos laikymasis pacientui sukelia psichologines ir socioekonominės problemas. Ne visose šalyse lengva rasti maisto produktų pakaitalų, kuriuose nėra gliuteno. Be to, dažnai tokie produktai kainuoja gerokai brangiau. Pastaraisiais metais buvo bandoma sukurti alternatyvių gydymų būdų, siekiant paveikti skirtingas ligos patogenezės grandis: modifikuojant gliuteną, siekiant sukurti neimunogeninę jo formą, sintetinami įvairūs fermentai skirti skaidyti gliutenui žarnos spindyje, bei pasiūlytas gydymas imunoterapija [13]. Viena iš siekiamų įgyvendinti gydymo strategijų būtų pasiekta pasitelkiant genų inžineriją. Norima sumažinti imunogeninių epitopų kiekį ir modifikuoti gliadino genus. Kitas siūlomas gydymo metodas – probiotikų naudojimas. *Lactobacillus* bakterijos turi peptidazių, kurios geba hidrolizuoti gliuteno peptidus. Dar vienas iš alternatyvių gydymo būdų – vakcinacija. Kuriama vakcina šiuo metu dar tik iklinikinėje bandymų stadijoje. Išbandžius

vakciną su laboratoriniais gyvūnais buvo pastebėta, jog vakcina sumažina T-ląstelių, bei IL-2 ir IFN γ kiekį. Tokią vakciną reikėtų injekuoti kas mėnesį, ar net kas savaitę, norint, jog celiakiją sergantys pacientai galėtų valgyti maisto produktus, kuriuose yra gliuteno, nepatirdami neigiamio poveikio. Paminėta vakcina būtų efektyvi tik HLA-DQ2 haplotipą turintiems pacientams. Apibendrinant, visi iš paminėtų metodų yra tyrimų stadijoje. Nė vieno iš aptartų metodų veiksmingumas dar nėra pakankamas, jog būtų galima naudoti celiakijos gydymui. Tačiau, tai sudaro perspektyvą ligos gydymui ateityje [14,16,17,21,22].

Apibendrinimas ir išvados

Celiakija - neišgydoma liga. Vienintelis gydymo būdas, tai visą gyvenimą trunkanti begliutenė dieta, kurios laikantis pagerėja sergančiųjų celiakija savijauta, išnyksta klinikiniai simptomai ir specifiniai antikūnai. Ateityje tikimasi, jog atsiras alternatyvių gydymo galimybių. Celiakiją svarbu laiku diagnozuoti ir paskirti gydymą restriktine dieta, siekiant išvengti ligai būdingų komplikacijų. Iš kurių pavojingiausi onkologiniai susirgimai: su enteropatija susijusi T-ląstelių limfomai ir plonosios žarnos adenokarcinoma [15,19,20,23,25].

Literatūra

1. Garg, K., Gupta, R.K. What a Practitioner Needs to Know About Celiac Disease?. *Indian J Pediatr* 82, 145–151 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1544-y>
2. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten

- sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):472-6. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.043. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24440147.
3. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, Elli L, Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017 May 15;8(2):27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27. PMID: 28573065; PMCID: PMC5437500.
 4. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.
 5. Setty, M., Hormaza, L. & Guandalini, S. Celiac Disease. *Mol Diag Ther* 12, 289–298 (2008). <https://doi.org/10.1007/BF03256294>
 6. Holtmeier, W., Caspary, W.F. Celiac disease. *Orphanet J Rare Dis* 1, 3 (2006). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-3>
 7. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jan;103(1):190-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x. PMID: 18184122.
 8. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(41):6577-6584. doi:10.3748/wjg.v12.i41.6585
 9. Rubio-Tapia, Alberto MD1; Hill, Ivor D MD2; Kelly, Ciarán P MD3; Calderwood, Audrey H MD4; Murray, Joseph A MD1 ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease, *American Journal of Gastroenterology*: May 2013 - Volume 108 - Issue 5 - p 656-676
 10. Murch S, Jenkins H, Auth M, *et al* Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Archives of Disease in Childhood* 2013;98:806-811.
 11. Shannahan S, Leffler DA. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017 Jan;27(1):79-92. doi: 10.1016/j.giec.2016.08.011. PMID: 27908520.
 12. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, Drahos J, Sanders DS, Thomas Craig KJ, Lebwohl B. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2019 Aug;64(8):2095-2106. doi: 10.1007/s10620-019-05528-3. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30820708.
 13. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. New coeliac disease treatments and their complications. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;41(3):191-204. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.002. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29422237.
 14. Caio G, Ciccocioppo R, Zoli G, De Giorgio R, Volta U. Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet? *Dig Liver Dis.* 2020 Feb;52(2):130-137. doi: 10.1016/j.dld.2019.11.010. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31831308.
 15. Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Med J Aust.* 2017 Aug 21;207(4):173-178. doi: 10.5694/mja16.00788. PMID: 28814219.
 16. Thomas PC, Tighe MP, Beattie RM. Coeliac disease in children. *BMJ.* 2018 Oct 9;363:k3932. doi: 10.1136/bmj.k3932. PMID: 30301820.

17. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83. PMID: 23314668.
18. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Oct;21(5):655-60. doi: 10.1097/MOP.0b013e32832f5b9d. PMID: 19606042.
19. V.Urbonas, R.Kučinskienė, K.Mociškienė: Celiakijos diagnostika ir gydymas. Vilnius, 2014 m.
20. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Feb;42(2):351-360. doi: 10.1007/s00261-016-1034-y. PMID: 28078381.
21. Malamut G, Cording S, Cerf-Bensussan N. Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Res*. 2019 Jun 26;8:F1000 Faculty Rev-969. doi: 10.12688/f1000research.18701.1. PMID: 31297187; PMCID: PMC6600866.
22. Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, De Angelis M, Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients*. 2018 Nov 23;10(12):1824. doi: 10.3390/nu10121824. PMID: 30477107; PMCID: PMC6316269.
23. Majsiak E, Cichoż-Lach H, Gubska O, Cukrowska B. Celiakia – choroba dzieci i dorosłych: objawy, powikłania, grupy ryzyka i choroby współistniejące [Celiac disease - disease of children and adults: symptoms, disease complications, risk groups and comorbidities]. *Pol Merkur Lekarski*. 2018 Jan 23;44(259):31-35. Polish. PMID: 29374421.
24. Itzlinger A, Branchi F, Elli L, Schumann M. Gluten-Free Diet in Celiac Disease-Forever and for All? *Nutrients*. 2018 Nov 18;10(11):1796. doi: 10.3390/nu10111796. PMID: 30453686; PMCID: PMC6267495.
25. Andrén Aronsson C, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, Liu E, Kurppa K, Bingley PJ, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Hagopian WA, Rewers M, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):514-523. doi: 10.1001/jama.2019.10329. PMID: 31408136; PMCID: PMC6692672.