

Zróznicowany obraz kliniczny celiakii u dzieci

jako przyczyna trudności diagnostycznych

Diverse of clinical picture of celiac disease in children as a cause of diagnostic difficulties

S U M M A R Y

Celiac disease defined as an autoimmune genetic disease developing in people consuming gluten occurs in about 1% of the total population and is one of the most common chronic diseases of the gastrointestinal tract. Clinical manifestations of celiac disease are varied, and non-classical forms with symptoms outside the gastrointestinal tract are increasingly observed in children. Sometimes celiac disease is asymptomatic and can be detected accidentally during screening. Unusual symptoms cause that a large group of patients remains undiagnosed, and the diagnostic process is significantly prolonged - the average time from the onset of symptoms is even several years. Pre-diagnosis of celiac disease patients by doctors of various specialties and their quickest referral to gastrologists allows shortening the diagnostic process, reduces the number of complications of untreated celiac disease and reduces the costs associated with the diagnosis and treatment of this disease. The paper describes various clinical forms of pediatric age celiac disease and presents the diagnostic algorithm in force.

Celiakia definiowana jako autoimmunizacyjna choroba o podłożu genetycznym, która rozwija się u osób spożywających gluten występuje u około 1% ogółu populacji i należy do najczęstszych przewlekłych chorób przewodu pokarmowego. Obraz kliniczny celiakii bywa zróżnicowany, a postaci nieklasyczne z objawami spoza przewodu pokarmowego są coraz częściej obserwowane u dzieci. Czasem celiakia przebiega bezobjawowo i wykrywana bywa przypadkowo podczas badań przesiewowych. Nietypowe objawy powodują, że duża grupa pacjentów pozostaje niezdiagnozowana, a proces diagnostyczny jest znacznie wydłużony – średni czas od wystąpienia pierwszych objawów wynosi nawet kilkanaście lat. Wstępne diagnozowanie chorych na celiakię przez lekarzy różnych specjalności i jak najszybsze kierowanie ich pod opiekę lekarza gastrologa pozwala na skrócenie procesu diagnostycznego, ogranicza liczbę powikłań nieleczonej celiakii oraz zmniejsza koszty związane z diagnozowaniem i leczeniem tej choroby. W pracy opisano różne postaci kliniczne celiakii wieku pediatrycznego oraz przedstawiono obowiązujący algorytm diagnostyczny.

Cukrowska B.: Zróznicowany obraz kliniczny celiakii u dzieci jako przyczyna trudności diagnostycznych. *Alergia*, 2018, 3; 37-40

Celiakia definiowana jako trwała nietolerancja glutenu występuje u około 1% ogółu populacji i należy do najczęstszych przewlekłych chorób przewodu pokarmowego. Jest to choroba autoimmunizacyjna o podłożu genetycznym, w której wykrywane są swoiste przeciwciała w surowicy krwi, a w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego występują zmiany histopatologiczne z naciekami limfocytów śród nabłonkowych, skróceniem, poszerzeniem a ostatecznie zanikiem kosmków jelitowych [1].

Głównym czynnikiem wywołującym stan zapalny w celiakii jest gluten - białko obecne w produktach powstających ze zbóż takich jak pszenica, żyto czy jęczmień. Gluten jest rozkładany przez enzymy trawienne do peptydów gliadynowych, które pod wpływem enzymu transglutaminazy tkankowej (tTG) ulegają zmianie do wysoce immunogennych deaminowanych peptydów gliadyny (DPG), mających wysokie powinowactwo do miejsc wiążących antygen na cząsteczkach HLA-DQ2 oraz HLA-DQ8. Ekspozycja na gluten u osób chorych uruchamia szereg procesów immunologicznych, w wyniku których aktywowane limfocyty produkują autoprzeciwciała skierowane przeciwko tTG oraz przeciw-

ciała przeciwko DPG [1, 2]. Celiakia to choroba mogąca wystąpić w każdym wieku u osób spożywających gluten [3].

U dzieci przeważają objawy celiakii związane z przewodem pokarmowym, chociaż badania ostatnich lat pokazują, że podobnie jak u dorosłych, obraz kliniczny celiakii w wieku pediatrycznym zmienia się w kierunku postaci nieklasycznej, z objawami spoza przewodu pokarmowego [2].

Niejednorodność obrazu klinicznego jest głównym powodem zbyt późnego rozpoznania celiakii. Jak pokazują badania przeprowadzone w Anglii, do których włączono zarówno pacjentów dorosłych jak i dzieci, celiakię rozpoznaje się średnio po 13 latach od pojawienia się pierwszych objawów [4], a stosunek pacjentów chorych zdiagnozowanych do chorych niezdiagnozowanych waha się w różnych krajach od 1:2 do 1:20. Ankietowe badania własne wykazały, że w Polsce celiakię u dzieci rozpoznaje się średnio po 3 latach od pojawienia się pierwszych objawów [5]. Nierozpoznana i nieleczona celiakia prowadzi do licznych powikłań, np. rozwoju innych chorób autoimmunizacyjnych i niedoborów żywieniowych prowadzących do zaburzeń rozwoju dzieci. Dlatego, tak ważne jest szerzenie wie-



Prof. dr hab. n. med.
Bożena Cukrowska¹

Dr n. med.
Emilia Majsiak²

¹Zakład Patologii,
Instytut „Pomnik
Centrum Zdrowia
Dziecka”,
Warszawa
²Polsko-Ukraińska
Fundacja Rozwoju
Medycyny,
Lublin

Słowa kluczowe:

celiakia, postaci kliniczne, objawy, grupy ryzyka, diagnoza, przeciwciała anti-tTG

Key words:

Celiac disease, clinical forms, symptoms, risk groups, diagnosis, anti-tTG antibodies

dzy na temat zróżnicowanego obrazu klinicznego celiakii występującego w grupie pacjentów pediatrycznych [6].

Postacie kliniczne celiakii u dzieci

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami przedstawionymi na konferencji w Oslo w 2013 roku wyróżnia się u dzieci cztery kliniczne postaci celiakii (Tabela 1) [1].

Postać klasyczna

Postać klasyczna (wcześniej nazywana typową) przebiega z objawami zaburzeń wchłaniania jelitowego i najczęściej występuje u najmłodszych dzieci do 2 roku życia, chociaż może dotyczyć pacjentów w każdym wieku.

Dzieci z klasyczną postacią celiakii mają przewlekłą biegunkę, często ze stolcami tłuszczowymi, brak łaknienia, postępujące upośledzenie rozwoju somatycznego (niedobór masy ciała i wzrostu), powiększenie obwodu brzucha, hipotonię mięśniową (często z zanikiem mięśni), objawy niepokoju (zmienne nastroje) i apatii.

Biegunka nie musi być objawem stałym, często pojawia się okresowo naprzemiennie ze stolcami prawidłowymi,

miesiączki), nawracające aftowe zapalenia jamy ustnej, zapalenie kąćków ust, defekty szkliwa zębowego, bóle stawów, zmiany usposobienia, bóle głowy.

Należy również podkreślić, że mitem jest stwierdzenie, że dzieci z celiakią charakteryzuje niedowaga. Badania zespołu z Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie pokazały, że przekroczenie wskaźnika BMI powyżej 25 obserwowano u ponad jednej trzeciej dzieci z rozpoznaną celiakią [7].

Wśród objawów mogą również wystąpić objawy skórne, np. pęcherzyki, grudki i rumień zlokalizowane najczęściej na kolanach, łokciach, w okolicy kości krzyżowej, na pośladkach, które mogą być objawami zależnej od glutenu - choroby Dühringa.

Może ona wystąpić w każdym wieku (również u dzieci), ale zazwyczaj dotyczy osób pomiędzy 30 a 40 rokiem życia. Dawniej chorobę Dühringa nazywano skórą postacią celiakii. W przypadku wystąpienia tej glutenezależnej choroby podobnie jak w celiakii należy wprowadzić dietę bezglutenową, której przestrzeganie przynosi poprawę stanu skóry [8].

W postaci nieklasycznej obok wymienionych wyżej objawów spoza przewodu pokarmowego mogą również wystąpić wybrane objawy jelitowe, np. zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia [1].

Postać subkliniczna

Celiakia może również przebiegać bez jakichkolwiek objawów klinicznych lub z nieuciążliwymi objawami, których pacjenci nie wiążą ze spożywaniem glutenu. Mówimy wówczas o postaci subklinicznej (bezobjawowej) celiakii. Postać subkliniczna najczęściej rozpoznawana jest przypadkiem, np. w ramach badań przesiewowych.

Zazwyczaj po przeprowadzeniu pogłębianego wywiadu stwierdza się obecność objawów jelitowych (np. wzdęć) lub pozajelitowych (np. przewlekłe zmęczenie, brak koncentracji).

Pacjenci ci dostrzegają korzyść po wprowadzeniu diety bezglutenowej i odczuwają poprawę stanu zdrowia, nawet jeśli wcześniej nie dostrzegali bezpośredniego wpływu glutenu na ich zdrowie [1]. Pomimo pozornie braku towarzyszących objawów, u chorych tych mogą występować nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (niedokrwistość z niedoboru żelaza, hipertransaminazemia).

Postać potencjalna

Postać choroby trzewnej, która charakteryzuje się obecnością w surowicy swoistych dla celiakii przeciwciał i brakiem zmian lub jedynie naciekiem limfocytów śródjelitowych (Marsh 0 lub 1) w błonie śluzowej jelita cienkiego nazywamy postacią potencjalną. Postać potencjalna nie jest wskazaniem do wprowadzenia restrykcyjnej długotrwałej diety bezglutenowej. Potwierdzają to badania prowadzone przez Renatę Auricchio z Uniwersytetu im. Fryderyka II z Neapolu we Włoszech przedstawione podczas XVII Międzynarodowego Sympozjum dotyczącego Celiakii (International Coeliac Disease Symposium, ICDS)

1

Tab.

Postacie kliniczne celiakii według „definicji z Oslo” [1].

Postać celiakii	Przeciwciała w surowicy	Zmiany histologiczne w jelitach	Objawy jelitowe	Objawy pozajelitowe
Klasyczna	+	+	+	-/+
Nieklasyczna	+	+	-/+	+
Subkliniczna	+	+	-/?*	-/?*
Potencjalna	+	-	-/+	-/+

*obecność objawów jelitowych lub pozajelitowych przy pogłębionym wywiadzie, np. wzdęcia lub przewlekłe zmęczenie.

a nawet zapartymi. U części pacjentów stolce nie są tłuszczowe, ale pienne, wodniste jako efekt wtórnej nietolerancji laktozy.

Postać nieklasyczna

Postać nieklasyczna (wcześniej nazywana nietypową) jest postacią symptomatyczną, ale przebiega bez objawów wskazujących na zaburzenia wchłaniania jelitowego. Postać ta występuje głównie u osób dorosłych i starszych dzieci, ale nie jest to regułą. W ostatnich latach obserwuje się wzrost odsetka dzieci z nietypowymi objawami, które mogą pochodzić spoza przewodu pokarmowego. Objawy pozajelitowe są niecharakterystyczne, a nawet często trudne do zdefiniowania czy są objawami czy też już powikłaniami nieleczzonej celiakii.

Jednym z takich objawów jest niedokrwistość, która towarzyszy chorym na celiakię często jako jedyny objaw występujący długo przed rozpoznaniem choroby. Postaci tej mogą również towarzyszyć inne objawy, takie jak: niedobór masy ciała, niskorosłość, zaburzenia funkcji tarczycy (nadczynność lub niedoczynność), zaburzenia neurologiczne (depresja, ataksja), zaburzenia ze strony układu rozrodczego (pierwotny brak



w 2017 roku w New Delhi. W trakcie 9-letnich obserwacji 340 dzieci z celiakią potencjalną u ok. 25% dzieci na diecie zawierającej gluten stężenie przeciwciał unormowało się samoistnie. Zaledwie u niecałych 10% pacjentów, ze względu na współistniejące objawy kliniczne, wprowadzono dietę bezglutenową [9]. Postać potencjalna występuje najczęściej u osób z grup ryzyka i jest wskazaniem do przeprowadzania systematycznych badań kontrolnych, a postępowanie terapeutyczne w przypadku wystąpienia tej postaci klinicznej należy zawsze rozważyć indywidualnie w oparciu o współistniejące objawy kliniczne [9]. W tabeli nr 1 przedstawiono postaci kliniczne celiakii wraz z zaznaczeniem dominujących objawów klinicznych [1].

Podsumowując, cechą wspólną charakteryzującą powyższe postaci celiakii jest występowanie swoistych przeciwciał w surowicy krwi. Typowe dla celiakii są również zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej jelita, za wyjątkiem postaci potencjalnej, w której one nie występują.

Publikacje pochodzące z ostatnich lat wskazują, że w populacji pediatrycznej (inaczej niżeli w populacji osób dorosłych) nadal dominującą postacią celiakii jest postać klasyczna, chociaż odsetek dzieci z innymi postaciami choroby wzrasta. Badania prowadzone w Polsce u dzieci z chorobą trzewną pokazały, że u dzieci dominują objawy jelitowe. Wśród objawów pozajelitowych najczęstsze to: opóźnienie wzrostu, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmiany szkliwa zębów, opóźnione dojrzewanie, zmęczenie i drażliwość. Celiakię subkliniczną obserwowano natomiast głównie u dzieci powyżej 6 roku [7, 10]

Diagnostyka celiakii

Wywiad

Diagnostykę celiakii należy zacząć od zebrania wywiadu klinicznego z pacjentem, w trakcie którego warto zwrócić uwagę na możliwe występowanie tej choroby w rodzinie chorego.

Ryzyko wystąpienia choroby trzewnej u sióstr chorego na celiakię wynosi 17,6%, u braci 10,8%, podczas gdy u rodziców ponad 3%. Najwyższe ryzyko wystąpienia CD jest u bliźniąt jednojajowych i wynosi 75% [11].

Ryzyko wystąpienia celiakii u krewnych II stopnia (babcia, dziadek, lub wnukowie) wynosi 2,6% [6].

Badania przeprowadzone w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie pokazały, że w co 8 rodzinie chorego na celiakię była kolejna osoba z nierozpoznaną chorobą trzewną [12].

Przeprowadzając wywiad należy zwrócić również uwagę na inne choroby współistniejące z celiakią, takie jak cukrzyca typu 1, selektywny niedobór IgA, zespół Downa, zespół Williama, zespół Turnera, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby oraz autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy [3, 11, 13].

Badania serologiczne

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ekspertów ESPGHAN (ang. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) w chorobach, w których występuje zwiększone ryzyko celiakii, nawet bez

objawów sugerujących celiakię, konieczne jest systematyczne wykonywanie (optymalnie raz w roku, co najmniej raz na 2-3 lata) przesiewowych badań serologicznych w kierunku celiakii. U chorych z grupy ryzyka bez deficytu IgA należy badać stężenie przeciwciał anti-tTG w klasie IgA lub opcjonalnie, gdy nie znamy stężenia całkowitego IgA przeciwciał anti-tTG w klasie IgA w połączeniu z przeciwciałami anti-tTG lub anti-DPG w klasie IgG [11]. Dzieci z dodatnimi wynikami testów przesiewowych powinny być skierowane do gastrologa w celu kontynuowania diagnostyki – pobranie wycinków jelita cienkiego w trakcie endoskopii i ich ocena histologiczna.

U dzieci, u których występują objawy sugerujące celiakię, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESPGHAN diagnostykę należy rozpocząć od badań serologicznych, a dokładnie od oznaczenia w surowicy krwi przeciwciał anti-tTG w klasie IgA i jednocześnie całkowitego stężenia IgA (w celu wykluczenia deficytu IgA). Gdy nie znamy wartości IgA można oznaczyć minimum jeden z markerów celiakii w klasie IgG – przeciwciała anti-tTG-IgG i/lub anti-DPG-IgG (rycina nr 1) [14]. Bardzo popularne w Polsce przeciwciała przeciwendomyzjalne (EMA) obecnie stanowią badanie drugorzędowe i są pomocne głównie w diagnozie celiakii bez biopsji jelitowej [14]. Wielu autorów podkreśla korzyść z oznaczania kilku markerów jednocześnie [15]. Badania retrospektywne prowadzone w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie z oznaczaniem 4 markerów (tTG-IgA, tTG-IgG oraz DPG-IgA i DPG-IgG testami Polycheck®) pokazały, że w grupie pacjentów z celiakią zarówno z niedoborem, jaki i prawidłowym stężeniem IgA najlepsze wyniki, tj. czułość równą 98% oraz swoistość 100% oraz wartość predykcyjną wyniku dodatniego (PPV) równą również 100% uzyskano przy dodatnich 2 z 4 markerów. W grupie zdrowej zaś wartość predykcyjna wyniku ujemnego (NPV) przy takim samym założeniu wyniosła 98% a dokładność diagnostyczna 99% [16].

U każdego dziecka z dodatnimi przeciwciałami anti-tTG-IgA należy kontynuować diagnostykę, przy czym u chorych z bardzo wysokimi stężeniami (wartość anti-tTG-IgA musi przekraczać 10 krotnie górną granicę normy (GGN)) można odstąpić od biopsji jelitowej i oceny histopatologicznej wycinków jelita.

Jest to możliwe jeżeli spełnione są dwa dodatkowe warunki: 1. potwierdzimy obecność dodatnich przeciwciał EMA w klasie IgA w drugiej próbce krwi oraz 2. potwierdzimy predyspozycję genetyczną wykonując testy oceniające haplotyp HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8.

Najprawdopodobniej w niedługim czasie nastąpi korekta w/w wytycznych obowiązujących od 2012 roku. Wykazano (m.in. w międzynarodowym projekcie ProCeDe), że badania genetyczne nie podnoszą dokładności diagnostycznej testów serologicznych (PPV dla testów serologicznych wynosi 99%) [9]. W Genewie tego roku podczas 51 Konferencji ESPGHAN przedstawiano propozycje nowych zaleceń związanych z diagnostyką celiakii bez biopsji jelitowej. Zgodne z przedstawionymi propozycjami nie będzie konieczności wykonywania badań genetycznych [17].

ZAWSZE
wykonaj badania
w kierunku celiakii u dzieci

- z utrzymującymi się przewlekłymi bólami brzucha
- przewlekłymi biegunkami
- ze znacznym niedoborem masy ciała
- niskorosłością



Badania histopatologiczne

U dzieci z dodatnimi przeciwciałami w klasie IgG w przypadku niedoboru IgA, lub gdy stężenie przeciwciał anti-tTG w klasie IgA jest poniżej 10x GGN zawsze należy dziecko skierować do gastrologa w celu dalszej diagnostyki obejmującej wykonanie badań histologicznych w wycinkach pobranych z dwunastnicy (ze względu

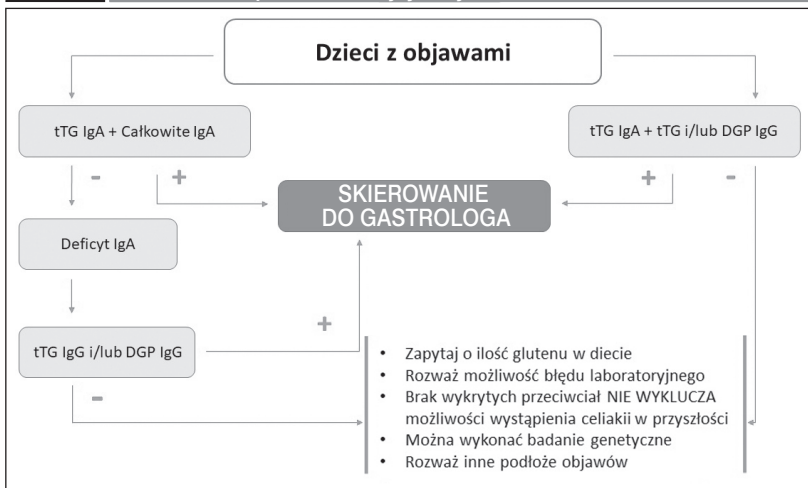
• U małych dzieci przed zdiagnozowaniem celiakii zaleca się również wykluczenie alergii na białka mleka krowiego [14].

Przy diagnozowaniu celiakii należy pamiętać, że dziecko musi spożywać gluten, gdyż wprowadzenie diety bezglutenowej bez zakończonego procesu diagnostycznego doprowadza do fałszywie negatywnych wyników serologicznych i histologicznych.

1

Ryc.

Schemat diagnostyczny celiakii u dzieci z objawami - na podstawie wytycznych ESPGHAN 2012 r.



na fakt, że zmiany są ogniskowe należy pobrać co najmniej jeden wycinek z opuszki i cztery z części dalszej). Obecnie zmiany histologiczne ocenia się w zmodyfikowanej skali Marsha-Oberhubera i zmiany określane co najmniej jako Marsh II (wzrost limfocytozy śród nabłonkowej oraz skrócenie i poszerzenie kosmków) przy dodatnich przeciwciałach pozwalają na rozpoznanie celiakii. U większości dzieci stwierdza się jednak całkowity zanik kosmków (zmiany oceniane jako Marsh III).

- U dzieci, u których przeciwciała anti-tTG-IgA są ujemne i stężenie całkowitych IgA w surowicy jest właściwe dla wieku lub przeciwciała anti-DGP-IgG/anti-tTG-IgG są ujemne w przypadku deficytu IgA możemy z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć celiakię.
- Należy jednak pamiętać, że w pewnych warunkach testy anti-tTG mogą dawać fałszywie negatywne wyniki. Sytuacja taka jest możliwa w przypadku diety o niskiej zawartości glutenu, enteropatii z utratą białek, przyjmowania leków immunosupresyjnych oraz u pacjentów poniżej 2 lat. Dlatego u małych dzieci zaleca się wykonanie przeciwciał w obu klasach: IgA oraz IgG.

Leczenie celiakii

Pacjenci muszą zrezygnować z pszenicy, jęczmienia, kaszy bulgur, kuskusu, kamutu, żyta, orkisz czy pszenżyta. Ponieważ zboża te są również cennym źródłem minerałów należy bilansować je w diecie poprzez inne produkty, takie jak: ryż, fasola, gryka, soja, kukurydza, proso, tapioka czy teff.

Stan kliniczny u większości dzieci poprawia się już po 2 tygodniach od wykluczeniu glutenu z diety [6]. Po wprowadzeniu diety bezglutenowej obniża się stężenie przeciwciał w surowicy krwi, a wraz ze spadkiem stężenia przeciwciał następuje stopniowa regeneracja błony śluzowej jelita cienkiego. Dlatego systematyczna ocena przeciwciał w surowicy krwi u dzieci leczonych dietetycznie jest cennym narzędziem służącym do monitorowania przestrzegania diety.

Podsumowanie

Ze względu na różnorodność obrazu klinicznego celiakii, dzieci i ich rodzice szukają wielokrotnie porady lekarskiej u lekarzy różnych specjalności, w tym lekarzy alergologów, między innymi ze względu na wiele podobieństw objawów choroby trzewnej do alergii pokarmowej. Ponieważ opóźnienie diagnostyczne implikuje wiele niekorzystnych następstw dla chorego, bardzo ważne jest skrócenie czasu wykrywania celiakii poprzez zwiększenie świadomości wszystkich lekarzy (w tym również lekarzy alergologów), którzy mogą spotkać takich pacjentów szukających porady w ich gabinetach. Przeprowadzenie wywiadu klinicznego u dzieci z objawami choroby trzewnej, wykonanie swoistych badań serologicznych w kierunku celiakii, a następnie ewentualne przekazanie pacjenta do specjalisty gastrologa może przynieść znaczne korzyści w postaci skrócenia czasu oczekiwania przez chorego na postawienie rozpoznania choroby trzewnej i odpowiednie leczenie. ■

Prace nadesłano
02.09.2018
Zaakceptowano do
druku 05.09.2018

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52. 2. Cukrowska B, Szafarska-Popławska A. Patogeneza i objawy choroby trzewnej. *Standardy Medyczne*. 2015;12:945-49. 3. Cappello M, Morreale GC, Licata A. Elderly Onset Celiac Disease: A Narrative Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2016;9:41-9. 4. Gray AM, Papanicolaou IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:105. 5. Majsiak E, Choina M, Cukrowska B. Długość występowania objawów przed i po zdiagnozowaniu celiakii u dzieci w populacji polskiej, X Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci, Lublin, 24-26.05.2018 (wystąpienie ustne). 6. Bai JC, Fried L, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):121-6. 7. Rybak A, Socha P, Stolarczyk A, Cukrowska B, Obyrcki L, Wierzbicka A, et al. Obraz kliniczny celiakii u dzieci w Polsce. *Standardy Medyczne Pediatria*. 2014; 11(2):297-304. 8. Rowicka G, Dyląg H. Ocena częstości występowania celiakii wśród pacjentów Poradni Gastrologicznej Instytutu Matki i Dziecka. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2012;93(4):862-66. 9. Majsiak E, Cukrowska B. Sprawozdanie z 17. Międzynarodowego Sympozjum dotyczącego Celiakii. *Standardy Medycyny Pediatrii*. 2017;14(5):692-93. 10. Krawiec P, Pac-Koźuchowski E. Różny obraz kliniczny celiakii wśród dzieci. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie*. 2012(2):193-99. 11. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036-59. 12. Cukrowska B, Zagroba M, Konopka E. Badanie haplotypu HLA-DQ2/DQ8 i swoistych przeciwciał u krewnych 1 stopnia chorych na chorobę trzewną. *Przegląd Pediatryczny*. 2013;43(Supl. 1):35. 13. Rostami-Nejad M, Haldane T, Aldulaimi D, Alavian SM, Zali MR, Rostami K. The role of celiac disease in severity of liver disorders and effect of a gluten free diet on diseases improvement. *Hepatitis Monthly*. 2013;13(10):e11893. 14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*. 2012;54(1):136-60. 15. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76. 16. Konopka E, Grzywnowicz M, Oralska B, Cielecka-Kuszyk J, Trojanowska I, Cukrowska B. Clinical utility of quantitative multi-antibody Polycheck immunoassays in the diagnosis of coeliac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(2):254-60. 17. Biera JB, Cukrowska B. Nowości dotyczące celiakii – sprawozdanie z sesji celiakalnej 51. zjazdu ESPGHAN 2018 *Standardy Medycyny Pediatrii*. 2018;IN PRESS.