

Wytyczne postępowania w celiakii – rekomendacje Sekcji Jelitowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Magdalena Gawron-Kiszka¹, Michał Kukla², Katarzyna Maciejewska³, Wojciech Marlicz⁴, Andrzej Mróz⁵, Paulina Panufnik³, Kinga Skoracka⁶, Joanna Wypych⁷, Rafał Filip^{8,9}, Magdalena Kaniewska³, Maria Kłopotka¹⁰, Iwona Krela-Kaźmierczak⁶, Jarosław Reguła^{11,12}, Grażyna Rydzewska³, Anna Szaflarska-Popławska¹³, Renata Talar-Wojnarowska¹⁴, Edyta Zagórowicz^{11,12}, Małgorzata Zwolińska-Wcisło², Piotr Eder⁶

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

³Katedra Gastroenterologii i Żywienia, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁵Zakład Patomorfologii, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁶Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁷Oddział Gastroenterologii, Chirurgii Ogólnej i Żywienia, COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o., Szpital im. M. Kopernika w Gdańsku

⁸Klinika Gastroenterologii z Ośrodkiem Kompleksowego Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Kliniczny Szpital Wojewódzki im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

⁹Wydział Medyczny *Collegium Medicum*, Uniwersytet Rzeszowski

¹⁰Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

¹¹Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

¹³Pracownia Endoskopii i Badań Czynnościowych Przewodu Pokarmowego Wieków Rozwojowego, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

¹⁴Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Tłumaczenie artykułu: Gawron-Kiszka M, Kukla M, Maciejewska K, Marlicz W, Mróz A, Panufnik P, Skoracka K, Wypych J, Filip R, Kaniewska M, Kłopotka M, Krela-Kaźmierczak I, Reguła J, Rydzewska G, Szaflarska-Popławska A, Talar-Wojnarowska R, Zagórowicz E, Zwolińska-Wcisło M, Eder P. Guidelines for the management of coeliac disease – recommendations of the Intestinal Diseases Section of the Polish Society of Gastroenterology. *Gastroenterology Rev* 2026; 21 (3): ???.
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2026.164973>.

Słowa kluczowe: celiakia, dieta bezglutenowa, enteropatia, gluten, zanik kosmków, wytyczne.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Piotr Eder, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, tel.: +48 61 869 13 43, e-mail: piotrededer@ump.edu.pl

Streszczenie

Celem wytycznych opracowanych przez Sekcję Jelitową Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii jest poprawa i ujednolicenie standardów opieki nad pacjentami z celiakią na podstawie najnowszych dowodów naukowych oraz aktualnych wytycznych opublikowanych przez inne uznane towarzystwa eksperckie na świecie. Rekomendacje sformułowano, opierając się na metodyce nawiązującej do systemu GRADE. Ostateczny kształt zaleceń został poddany ewaluacji przez zespół polskich ekspertów z wykorzystaniem skali Likerta, przyjmując wysoki stopień zgodności (> 75%) za próg akceptacji. Dokument był również konsultowany przez przedstawicieli środowiska pacjentów z celiakią.

W algorytmach diagnostycznych jako test pierwszego wyboru zalecono badanie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA wraz z oceną całkowitego stężenia IgA. Gastroduodenoskopię z pobraniem wycinków z dwunastnicy zalecono jako kolejny krok diagnostyczny, ale zdefiniowano także warunki odstąpienia od biopsji w wyselekcjonowanych grupach osób dorosłych i dzieci. Potwierdzono, że podstawą leczenia pozostaje rygorystyczna dieta bezglutenowa. Ustalono zasady monitorowania choroby i szczegółową diagnostykę różnicową w kierunku innych chorób glutenezależnych oraz algorytmy postępowania w przypadku celiakii nieodpowiadającej oraz odpornej na leczenie.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dostarczają ustrukturyzowanych, praktycznych narzędzi do diagnostyki, różnicowania, leczenia i monitorowania celiakii, optymalizując procesy decyzyjne i kładąc nacisk na interdyscyplinarny model opieki medycznej.

Wprowadzenie

Wstęp

Niniejszy dokument jest odpowiedzią na potrzebę aktualizacji i standaryzacji opieki nad pacjentem z celiakią (chorobą trzewną). Na podstawie najnowszych doniesień naukowych i zaleceń ekspertów dokument ten systematyzuje postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Uwzględnia zasady monitorowania celiakii, zwraca uwagę na potrzebę interdyscyplinarnego podejścia z udziałem lekarzy (zwłaszcza gastroenterologów i lekarzy rodzinnych), z uwzględnieniem roli patologów, dietetyków i psychologów. Stanowi praktyczne narzędzie pomocne w codziennej praktyce lekarskiej.

Według opublikowanych w 2023 roku danych ankietowych dotyczących pacjentów z celiakią w populacji polskiej jedynie 55% z nich oceniło wiedzę gastroenterologów, a 16,6% wiedzę lekarzy rodzinnych jako dobrą [1]. Oszacowany średni czas od początku objawów do rozpoznania celiakii wynosił 7,3 roku [2]. Mamy nadzieję, że opracowanie polskich wytycznych postępowania przyczyni się do poprawy jakości opieki nad pacjentem z podejrzeniem lub rozpoznaniem celiakii.

Cel wytycznych

Celem wytycznych było opracowanie i upowszechnienie, opartego na dowodach, optymalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz monitorowania w celiakii. Wytyczne mają wspierać proces podejmowania decyzji związanych z opieką nad pacjentem z podejrzeniem lub rozpoznaniem celiakii głównie przez lekarzy, ale także przedstawicieli innych zawodów medycznych i niemedyycznych (w tym osoby zaangażowane w organizację i finansowanie opieki zdrowotnej). Dokument ten stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy na temat choroby trzewnej i – mając walory edukacyjne – może być punktem wyjścia do dalszych badań. Należy jednak podkreślić, że rozwój wiedzy na temat celiakii będzie powodował potrzebę aktualizacji dokumentu.

Problemy zdrowotne uwzględnione w wytycznych

Opracowanie skupia się na celiakii – jej etiologii, epidemiologii, metodach rozpoznawania, leczenia i nad-

zoru wraz z szerokim omówieniem diagnostyki różnicowej z uwzględnieniem chorób powiązanych z celiakią oraz innych chorób glutenezależnych.

Docelowa populacja pacjentów, do której odnoszą się wytyczne

Niniejsze wytyczne odnoszą się w szczególności do pacjentów dorosłych z podejrzeniem i/lub rozpoznaniem celiakii, a także – w mniejszym stopniu – osób z innymi chorobami glutenezależnymi. Zawierają także informacje o odmiennościach postępowania w celiakii u dzieci.

Epidemiologia i ogólna charakterystyka celiakii

Celiakia (choroba trzewna) jest przewlekłą, immunologiczną enteropatią, wywoływaną przez spożycie glutenu u osób genetycznie predysponowanych. Charakteryzuje się obecnością specyficznych przeciwciał, w tym przeciwko transglutaminazie tkankowej 2 (anty-TG2), oraz zmianami histologicznymi w błonie śluzowej jelita cienkiego o różnym stopniu zaawansowania (zanik kosmków, rozrost krypt, zwiększona liczba limfocytów śródnabłonkowych) [3, 4].

Częstość występowania celiakii znacząco wzrasta w ciągu ostatnich kilku dekad. Może się ona pojawić w każdym wieku. Szacuje się, że w populacji zachodniej około 1–1,6% osób ma celiakię wykrytą w badaniach serologicznych, przy czym częstość histologicznie potwierdzonych przypadków wynosi około 0,7%. W Europie występują różnice geograficzne: najwyższe wskaźniki odnotowuje się w Europie Północnej (1,6%), następnie Wschodniej (0,98%), Południowej (0,69%) i Zachodniej (0,6%) [5–8].

Celiakia występuje od 1,5 do 2,0 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Istotne jest także występowanie rodzinne – ryzyko zachorowania u krewnych pierwszego stopnia osób chorujących na celiakię wynosi 5–10% [5–8]. Celiakia jest ponadto związana z wieloma schorzeniami, w szczególności z cukrzycą typu 1, autoimmunologicznymi chorobami tarczycy (choroba Hashimoto, Gravesa-Basedowa), zespołem Downa, zespołem Turnera, zespołem Williamsa, selektywnym niedoborem IgA i innymi chorobami autoimmunologicznymi [9].

Kluczowym czynnikiem genetycznym w etiopatogenezie celiakii są allele HLA-DQ2.5 (obecne u 90–95% chorych; związane z klasycznym obrazem klinicznym celiakii i ryzykiem rozwoju celiakii u 30% osób z obecnością tego allelu) i HLA-DQ8 (u 5–10%). HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 złożone są z łańcucha alfa i beta. Częsteczki te są kodowane przez 2 allele: najczęściej A1*05 i B1*02 (haplotyp HLA-DQ2.5), A1*02 i B1*02 (haplotyp HLA-DQ2.2) oraz A1*03 i B1*03:02 (haplotyp HLA-DQ8). Na celiakię może zachorować osoba mająca 2 allele kodujące częsteczki HLA, ale również osoba posiadająca jeden łańcuch częsteczki HLA-DQ2 kodowany przez jeden allel (najczęściej kodujący łańcuch beta) [10–13]. Obecność tych haplotypów jest niezbędna, ale niewystarczająca do rozwoju choroby; geny nie-HLA również odgrywają rolę w patogenezie celiakii [14]. Niezbędnym czynnikiem środowiskowym jest ekspozycja na gluten. Inne potencjalne czynniki wyzwalające to infekcje żołądkowo-jelitowe, niektóre leki (np. interferon alfa, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych) oraz zabiegi chirurgiczne [15–20].

Gluten to ogólna nazwa dla mieszaniny białek zapasowych występujących w ziarnach zbóż: pszenicy (gliadyna i glutenina), jęczmienia (hordeina) oraz żyta (sekalina). Białka te charakteryzują się wysoką zawartością proliny i glutaminy, co nadaje im właściwości sprężysto-lepkie, ale także czyni je opornymi na pełne trawienie w ludzkim przewodzie pokarmowym i prowadzi do powstania peptydów immunogennych [21, 22].

U osób z celiakią spożycie glutenu wywołuje niepożądaną reakcję immunologiczną, która może powodować zmiany błony śluzowej jelita, zaburzenia wchłaniania i objawy wielonarządowe. Gluten w diecie człowieka może pochodzić z różnych źródeł [23–26].

1. Źródła naturalne:

- pszenica (w tym takie odmiany, jak orkisz, kamut, płaskurka), jęczmień, żyto;
- owoce – choć naturalnie nie zawiera sekwencji glutenu, jest często zanieczyszczony glutenem podczas zbioru i przetwarzania; niektóre badania wskazują też na potencjalną immunogenność aweniny (białka owsa) u małej podgrupy chorych na celiakię.

2. Źródła dodane lub przetworzone (gluten to białko o dużym znaczeniu technologicznym w przemyśle spożywczym):

- pieczywo, makarony, ciasta, płatki zbożowe, piwo, sosy, wędliny, jogurty, przetworzone potrawy;
- gluten jest często używany jako nośnik aromatów, zagęstnik lub składnik poprawiający teksturę.

3. Zanieczyszczenie krzyżowe:

- może występować w produktach naturalnie bezglutenowych (np. ryż, kukurydza, gryka), które zostają zanieczyszczone podczas zbioru, mielenia lub pakowania;

– w kuchniach zbiorowego żywienia, restauracjach oraz w domu przez użycie wspólnych narzędzi lub powierzchni.

Celiakia może mieć różne postaci kliniczne. Klasyczny obraz kliniczny zdominowany jest przez objawy zespołu złego wchłaniania: przewlekłą biegunkę, stolce tłuszczowe, utratę masy ciała i niedokrwistość z niedoboru żelaza. U niektórych chorych mogą jednak przebiegać objawy nieklasyczne lub pozajelitowe, takie jak zmęczenie, zaburzenia neurologiczne (np. ataksja glutenowa, neuropatia), dermatologiczne (np. opryszczkowate zapalenie skóry), lub odchylenia w badaniach laboratoryjnych, np. niedokrwistość, nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych lub osteoporoza. Celiakia może też przebiegać bezobjawowo [4, 9, 27].

W publikowanych w ostatniej dekadzie przez różne towarzystwa naukowe i grupy ekspertów zaleceniach postępowania w celiakii widoczna jest tendencja do upraszczania i usprawniania ścieżki diagnostycznej z wykorzystaniem wysokiej jakości testów serologicznych, z rozważeniem opcji diagnostyki bez biopsji błony śluzowej dwunastnicy u dzieci oraz w wyselekcjonowanej grupie dorosłych pacjentów [28–30].

Metodologia wytycznych

Wytyczne zostały opracowane z inicjatywy Sekcji Jelitowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii pod patronatem konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii. Grupa ta zainicjowała tworzenie wytycznych na podstawie protokołu PICO (*Patients, Intervention, Comparator, Outcome*) [31].

Wszystkie etapy merytorycznych opracowań rekomendacji przeprowadzono z wykorzystaniem danych źródłowych wyszukiwanych w elektronicznych bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase, jak również w wytycznych opublikowanych przez międzynarodowe towarzystwa naukowe (ze szczególnym uwzględnieniem dokumentów opartych na metodologii GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) American College of Gastroenterology (ACG) oraz European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) [28–30].

Do oceny jakości i siły większości dostępnych rekomendacji posłużono się metodyką nawiązującą do metodyki GRADE. Dla każdego takiego zalecenia eksperci określali jakość dowodów (jakość dowodów wysoka, umiarkowana, niska, bardzo niska) oraz siłę rekomendacji (rekomendacja silna, słaba; tab. 1).

Po sformułowaniu zaleceń, ocenie ich siły, a także jakości dowodów ostateczny kształt każdej rekomendacji został poddany szczegółowej analizie. Stopień poparcia ekspertów dotyczący proponowanego ostatecznego brzmienia zalecenia, oceny jakości dowodów

Tabela 1. Kryteria oceny siły zaleceń

Siła zalecenia	
silne	korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko oraz obciążenia i <i>vice versa</i> ; zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „rekomendujemy”
słabe	korzyści zrównoważone ryzykiem i obciążeniem; zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „sugerujemy”

Tabela 2. Skala Likerta

Ocena poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta	
1	całkowity brak akceptacji
2	brak akceptacji
3	częściowy brak akceptacji
4	częściowa akceptacja
5	akceptacja
6	całkowite poparcie

i siły rekomendacji został oceniony w 6-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 oznaczało całkowity brak akceptacji lub poparcia, 2 – brak akceptacji lub poparcia, 3 – częściowy brak akceptacji lub poparcia, 4 – częściową akceptację lub zgodę, 5 – akceptację lub poparcie, 6 – całkowite poparcie lub akceptację (tab. 2).

Po przeprowadzeniu głosowania dokonywano ewentualnej rewizji rekomendacji. Jeśli ponad 75% głosujących oceniło poparcie dla danego zalecenia w skali Likerta na 4–6 pkt (stopień zgodności wysoki), dane zalecenia uznawano za ostatecznie zaakceptowane. Jeżeli stopień zgodności wynosił $\leq 75\%$, uznawano go za niski [32].

W kolejnym etapie oceniono jakość wytycznych za pomocą narzędzia AGREE II, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które są dostępne na stronie www.aotm.gov.pl. W ostatecznej wersji rekomendacji uwzględniono wszelkie uwagi [33].

Dodatkowo treść dokumentu w trakcie jego powstawania i przed ostateczną akceptacją konsultowano z Polskim Stowarzyszeniem Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej, które reprezentuje perspektywę pacjentów z celiakią i chorobami glutenezależnymi.

Interpretacja wytycznych

Zalecenia opatrzone są następującymi informacjami:

- jakość dowodów jest określona w dokumencie jako wysoka, umiarkowana, niska lub bardzo niska,
- siła zalecenia jest przedstawiana w dokumencie jako silna lub słaba,
- stopień zgodności ekspertów (jako wynik głosowania).

Diagnostyka celiakii

1. Diagnostykę w kierunku celiakii rekomendujemy u pacjentów z objawami i/lub nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych nasuwającymi jej podejrzenie oraz stanami klinicznymi związanymi ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na celiakię.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Wysoka	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Rozpoznanie celiakii stanowi wyzwanie, ponieważ objawy mogą się pojawić w każdym wieku (również u osób starszych) i dotyczyć nie tylko przewodu pokarmowego [34, 35]. Pacjent może także nie mieć objawów klinicznych, ale należeć do grupy wysokiego ryzyka (ryzyko wystąpienia celiakii $> 2\text{--}2,5\%$), w której uzasadnione jest prowadzenie badań przesiewowych [28]. Podejrzenie i diagnostykę celiakii powinno się brać pod uwagę w przypadku występowania u pacjenta następujących:

- 1) objawów klinicznych – przewlekła biegunka z bólem lub bez bólu brzucha, biegunka tłuszczowa, zaparcie stolca, poposiłkowe wzdęcie i gazy, afty w jamie ustnej, niewyjaśniona utrata masy ciała, nawracające bóle brzucha, nawracające bóle głowy, zaburzenia rozwoju psychoruchowego, „mgła mózgowa”, przewlekłe zmęczenie, zaburzenia nastroju, osłabienie mięśni, przewlekły ból stawów, niewyjaśnione znaczne wydalenie z ileostomii lub kolostomii;
- 2) nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – obniżone stężenie hemoglobiny oraz wskaźników MCV, MCH w morfologii krwi obwodowej, niedobór żelaza, ferrytyny, witaminy B₁₂, kwasu foliowego, witaminy D₃, niewyjaśniony wzrost aktywności enzymów wątrobowych;
- 3) stanów klinicznych powiązanych z występowaniem celiakii – opryszczkowe zapalenie skóry (choroba Duhringa), łuszczyca, przedwczesna osteoporoza lub osteopenia, przypadkowo stwierdzona endoskopowo lub histopatologicznie atrofia kosmków, zespół jelita nadwrażliwego, mikroskopowe zapalenie jelita grubego, hiposplenizm, neuropatia obwodowa, ataksja, padaczka, zaburzenia depresyjne, migrenowe bóle głowy, uszkodzenie szkliwa zębów, choroba Hashimoto i Gravesa-Basedowa, cukrzyca typu 1, autoim-

munologiczne zapalenie wątroby, zespół Sjögrena, niedobór IgA, nawracające zapalenie trzustki o nieznanym etiologii, niewyjaśniona niepłodność żeńska lub męska, nawracające poronienia, opóźnienie lub brak miesiączki, wczesna menopauza, chłoniak;

- 4) czynników wysokiego ryzyka (wskazane badanie przesiewowe w kierunku celiakii u osób bez objawów) – spokrewnienie pierwszego stopnia z osobą z celiakią, choroby genetyczne – zespoły Downa, Turnera, Williamsa.

Spośród wymienionych za najbardziej typowe objawy jelitowe u osób dorosłych uważa się biegunkę z towarzyszącym wzdęciem lub bez towarzyszącego wzdęcia, natomiast w zakresie manifestacji lub odchyleń pozajelitowych – niedokrwistość z niedoboru żelaza, utratę masy ciała [28, 30, 36–38].

2. Rozpoznanie celiakii u osób dorosłych opiera się na badaniach serologicznych i gastroduodenoskopii z badaniem histopatologicznym wycinków z dwunastnicy. Rekomendujemy w pierwszym etapie diagnostyki badanie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA (anty-TG2 IgA) wraz z oceną całkowitego stężenia IgA. Niezależnie od obrazu endoskopowego dwunastnicy konieczne jest pobranie wycinków zarówno z opuszki, jak i części zstępującej dwunastnicy. Dodatni wynik badania serologicznego przy współistnieniu limfocytozy śródnałonkowej i atrofii kosmków jelitowych potwierdza rozpoznanie celiakii.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Wysoka	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	89%

Badania serologiczne w diagnostyce celiakii (pierwszy krok diagnostyczny)

Rutynowym pierwszym krokiem w diagnostyce celiakii jest wykonanie badania serologicznego – oznaczenia przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej IgA (anty-TG2 IgA) wraz z badaniem całkowitego miana IgA w celu wykluczenia ich niedoboru, który mógłby prowadzić do fałszywie ujemnego wyniku anty-TG2 IgA [39, 40].

Badanie powinno być wykonane na diecie zawierającej gluten. Rozpoczęcie diety bezglutenowej przed

diagnostyką utrudnia lub uniemożliwia interpretację wyniku.

Badanie innych przeciwciał znanych w diagnostyce celiakii (przeciwciała przeciwko endomysium, deamidowanym peptydom gliadyny, gliadynie w klasie IgA, IgG lub przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgG) znajduje swoje miejsce w sytuacjach szczególnych i w razie wątpliwości diagnostycznych, ale należy wziąć pod uwagę, że oznaczanie żadnego z nich nie wykazuje 100-procentowej czułości i swoistości w diagnostyce celiakii (tab. 3) [39–43].

W przypadku dodatniego wyniku badania anty-TG2 IgA klasycznym drugim krokiem diagnostycznym u osób dorosłych jest badanie endoskopowe z oceną błony śluzowej opuszki i części zstępującej dwunastnicy oraz pobraniem wycinków, ponieważ dodatni wynik badania serologicznego przy współistnieniu limfocytozy śródnałonkowej i atrofii kosmków jelitowych potwierdza rozpoznanie celiakii [38].

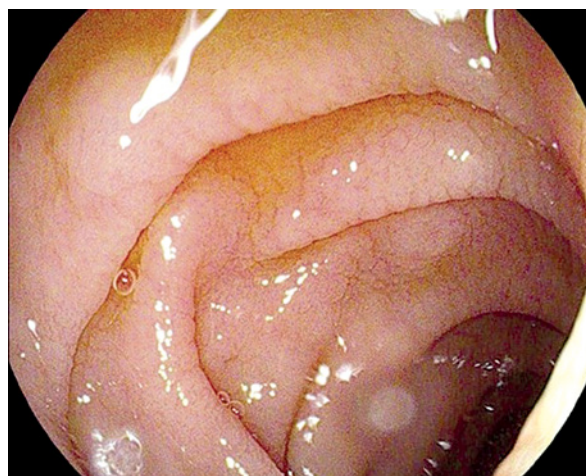
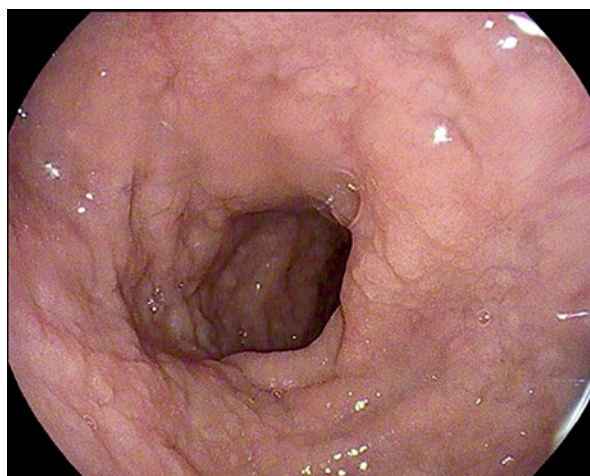
Badanie endoskopowe w diagnostyce celiakii (drugi krok diagnostyczny)

Gastroduodenoskopia z oceną makroskopową i pobraniem wycinków z opuszki i części zstępującej dwunastnicy jest uznawana przez większość towarzystw międzynarodowych za rutynowe badanie w diagnostyce i różnicowaniu celiakii u osób dorosłych. Pojawiają się jednak zalecenia, że u osób dorosłych można od niej odstąpić w szczególnych sytuacjach:

- 1) w przypadku dodatnich anty-TG2 IgA w wysokim stężeniu (≥ 10 -krotności górnej granicy normy) w pierwszym oznaczeniu przy potwierdzeniu wyniku w drugiej pobranej niezależnie próbce krwi (najlepiej, jeśli drugi wynik także przekracza 10-krotność górnej granicy normy, choć uważa się, że wartość potwierdzającą ma każdy wynik powyżej normy) na diecie zawierającej gluten u pacjenta poniżej 45. roku życia po wykluczeniu objawów alarmowych (tzw. czerwonych flag, czyli np. krwawienia z przewodu pokarmowego, dysfagii, objawów sugerujących niedrożność przewodu pokarmowego) – nowe podejście *no-biopsy approach* u dorosłych zaproponowane po raz pierwszy przez European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) w 2025 roku [28];
- 2) u chorego z przeciwwskazaniami do endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego rozpoznanie celiakii bez biopsji można rozważyć na podstawie dwukrotnego oznaczenia anty-TG2 IgA jak wyżej lub opcjonalnie jako testu potwierdzenia można użyć oznaczenia anty-EMA IgA; algorytm diagnostyczny bez endoskopii, z wykonaniem badania anty-TG2 IgA i testu potwierdzenia anty-EMA IgA, jest także stosowany u dzieci;

Tabela 3. Podsumowanie badań serologicznych w diagnostyce celiakii z uwzględnieniem ich znaczenia klinicznego

Przeciwciała	Klasa, czułość i swoistość	Znaczenie kliniczne w celiakii
przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej (<i>anti-tissue transglutaminase antibodies</i>)	anty-TG2 IgA czułość 98% swoistość 98%	badanie pierwszego wyboru (wraz z badaniem całkowitego IgA) w diagnostyce celiakii (najwyższa czułość); przydatne w monitorowaniu leczenia dietą bezglutenową
	anty-TG2 IgG czułość 70% swoistość 95%	wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu celiakii u chorych z niedoborem IgA
przeciwciała przeciwko endomysium (<i>anti-endomysium antibodies</i>)	anty-EMA IgA czułość 95% swoistość 99%	obecnie niezalecane w rutynowej diagnostyce; wykonywane: – w algorytmach diagnostycznych bez endoskopii, np. u dzieci, rzadko u dorosłych – w przeszłości proponowane jako test potwierdzenia celiakii przy dodatnich anty-TG2 IgA w niskim mianie (< 2-krotności górnej granicy normy), choć wówczas wskazana jest biopsja dwunastnicy
	anty-EMA IgG czułość 80% swoistość 97%	obecnie niezalecane w rutynowej diagnostyce
przeciwciała przeciwgliadynowe (<i>anti-gliadin antibodies</i>)	AGA IgA czułość 85% swoistość 90%	używane w poprzednich dekadach, obecnie nie rekomendowane w diagnostyce celiakii ze względu na niską czułość i swoistość w porównaniu z innymi przeciwciałami (mogą występować także u osób zdrowych); przydatne w diagnostyce nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten
	AGA IgG czułość 80% swoistość 80%	
przeciwciała przeciw deamidowanym peptydom gliadyny (<i>anti-deamidated gliadin peptides</i>)	anty-DGP IgA czułość 88% swoistość 90%	obecnie niezalecane w rutynowej diagnostyce
	anty-DGP IgG czułość 80% swoistość 98%	wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu celiakii u chorych z niedoborem IgA
całkowite IgA	IgA	oceniane w celu wykluczenia niedoboru IgA w pierwszym kroku diagnostycznym celiakii wraz z anty-TG2 IgA; niedobór IgA występuje u 2–3% chorych z celiakią i wymaga poszerzenia diagnostyki w kierunku innych przyczyn zaniku kosmków

**Rycina 1.** Obraz endoskopowy zmian w dwunastnicy w przebiegu celiakii – spłaszczenie fałdów jelitowych, wręby na szczytach fałdów, wygładzenie błony śluzowej (zdjęcia dzięki uprzejmości dr. Pawła Samborskiego, Centralna Pracownia Endoskopii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Poznaniu)

3) jeśli po wykonaniu badania przeciwciał, a jeszcze przed endoskopią, chory rozpoczął dietę bezglutenową z powodu nasilonych objawów.

Postępowanie diagnostyczne z pominięciem biopsji i badania histopatologicznego wycinków można rozważyć w wyselekcjonowanych przypadkach i powinno być ono uzgodnione z pacjentem [28, 30].

W endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w diagnostyce celiakii makroskopowych zmian patologicznych należy poszukiwać w opuszcze i części zstępującej dwunastnicy. Należą do nich: spłaszczenie lub zanik fałdów dwunastnicy, wręby na szczytach fałdów, wygładzenie błony śluzowej, obecność mozaikowej struktury nabłonka, widoczny rysunek naczyńowy, nadżerki błony śluzowej (ryc. 1). Ich stwierdzenie z dużym prawdopodobieństwem świadczy o rozpoznaniu celiakii. Jednak u około 22–50% chorych nie są one widoczne w endoskopii w świetle białym [44], dlatego istotną rolę w diagnostyce celiakii odgrywa pobranie wycinków.

Zmiany mikroskopowe błony śluzowej dwunastnicy są nieciągłe i o niejednorodnym nasileniu [45]. Z tego powodu rekomenduje się pobranie co najmniej 4 wycinków z części zstępującej dwunastnicy oraz 1–2 wycinków z opuszki dwunastnicy na godzinie 9.00 i/lub 12.00 (bywają przypadki celiakii ograniczonej do opuszki dwunastnicy), pobierając po jednym wycinku podczas jednego wprowadzenia kleszczyków biopsyjnych. Najlepiej, by wycinki z opuszki i części zstępującej dwunastnicy były pobrane do osobnych pojemników. Wycinki mogą alternatywnie być orientowane na bibule filtracyjnej w celu osiągnięcia korzystnych przekrojów do zatopienia w toku dalszej obróbki tkankowej [28, 46–50].

Badanie histopatologiczne w diagnostyce celiakii (trzeci krok diagnostyczny)

Ocena mikroskopowa morfologii błony śluzowej dwunastnicy stanowi narzędzie do rozpoznania celiakii, diagnostyki różnicowej zespołów złego wchłaniania, jak również monitorowania rzeczywistego wpływu stosowania diety bezglutenowej na stan błony śluzowej [51].

Barwienie

Podstawowym barwieniem jest hematoksylina i eozyna, barwienia immunohistochemiczne należy wykonywać zgodnie z zapotrzebowaniem w celu oceny liczby limfocytów śródnałonkowych oraz ich fenotypu.

Do elementów ocenianych w obrazie histopatologicznym zalicza się [52]:

1) limfocyty śródnałonkowe (*intraepithelial lymphocytes* – IELs) – prawidłowa liczba limfocytów śródnałonkowych wynosi do < 25 na 100 komórek nabłonka jelitowego;

2) kosmki jelitowe – stosunek wysokości kosmków jelitowych do głębokości części kryptowej powinien wynosić co najmniej 3 : 1;

3) krypty jelitowe – nabłonek krypt zawiera komórki nabłonkowe jelita, komórki neuroendokrynne, komórki kubkowe i komórki Panetha, liczba mitoz na jedną kryptę nie powinna przekroczyć 1;

4) blaszka właściwa – zawiera komórki plazmatyczne, limfocyty, eozynofile, histiocyty i komórki tłuszczne; w prawidłowej blaszce właściwej nie występują neutrofile.

Rozpoznanie celiakii

Na obraz histopatologiczny w chorobie trzewnej składają się zmiany morfologiczne w zakresie wymienionych elementów [30, 51–54].

1) Liczba IELs wzrasta powyżej 25–30/100 enterocytów, cechą charakterystyczną jest skupianie się IELs na szczycie kosmków (alternatywnie można liczyć IEL-cytozę jedynie na szczycie kosmków, a za patologiczną przyjmuje się 6/20 enterocytów w tej lokalizacji). Prawidłowy immunofenotyp IELs to komórki CD3⁺ i CD8⁺, wg ostatnich badań pomocne może być także określanie odsetka limfocytów TCR gamma/delta⁺ (za punkt odliczenia w chorobie trzewnej przyjmuje się 14% wszystkich IELs).

2) Stosunek wysokości kosmków jelitowych do głębokości warstwy kryptowej spada poniżej 3 : 1. Kosmki mogą być poszerzone, spłaszczone lub ulegać zanikowi. Do prawidłowej oceny potrzebne są prawidłowo zatopione wycinki z właściwymi prostopadłymi przekrojami co najmniej 5 kosmków.

3) Warstwa kryptowa ulega zazwyczaj rozrostowi, krypty rozgałęziają się i zawierają więcej figur podziatu.

Opisywane zmiany mogą występować w sposób mozaikowy w obrębie śluzówki jelita cienkiego i mieć różne nasilenie, a na ich podstawie chorobę trzewną dzieli się na postać zanikową i niez zanikową. W tabeli 4 przedstawiono najczęściej stosowane klasyfikacje histologiczne choroby trzewnej, przy czym najbardziej rozpowszechnioną i zalecaną w wytycznych jest zmodyfikowana skala Marsha-Oberhubera. Na rycinie 2 zaprezentowano wybrane cechy morfologiczne celiakii w obrazie mikroskopowym.

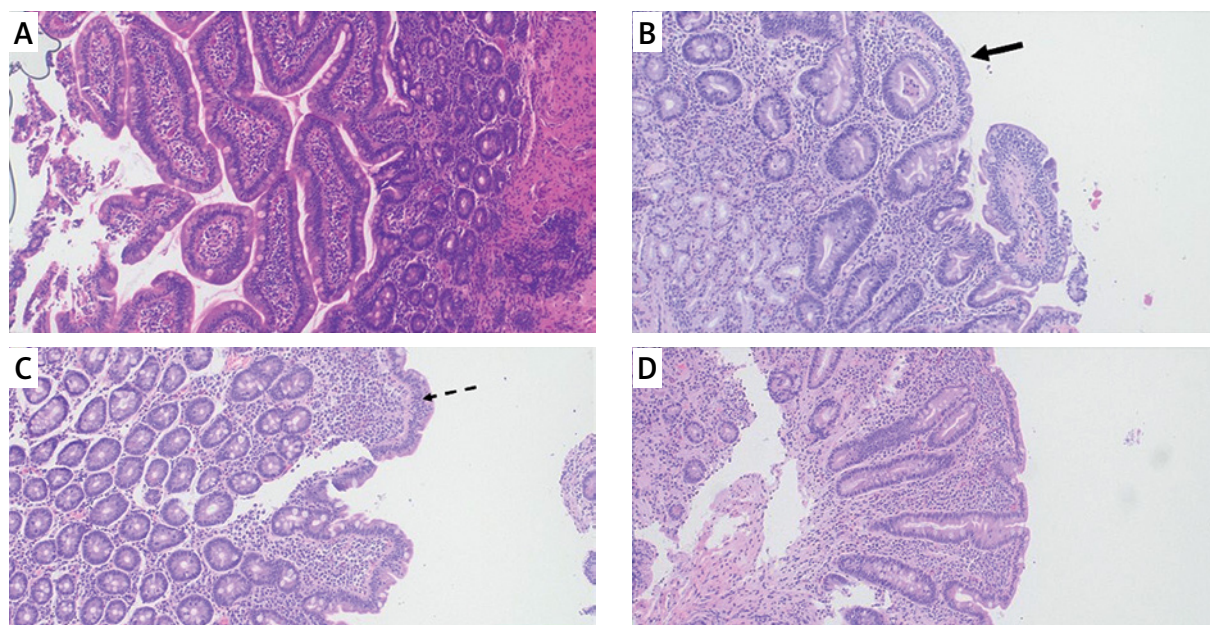
Różnicowanie celiakii na podstawie badania mikroskopowego

Obraz mikroskopowy choroby trzewnej jest niespecyficzny, a zmiany morfologiczne w postaci zwiększenia liczby IELs oraz zaniku kosmków mogą występować w innych zespołach złego wchłaniania lub innych jednostkach chorobowych. Do ścisłego kręgu diagnostyki różnicowej celiakii należą: enteropatia autoimmunologiczna, enteropatia wywołana lekami, zespoły niedo-

Tabela 4. Najczęściej stosowane klasyfikacje histologiczne celiakii

Stopnie wg zmodyfikowanej skali Marsha-Oberhubera	0	1	2	3a	3b	3c
IELs	< 25	≥ 25	≥ 25	≥ 25	≥ 25	≥ 25
Krypty	prawidłowe	prawidłowe	rozrośnięte	rozrośnięte	rozrośnięte	rozrośnięte
Kosmki	prawidłowe	prawidłowe	zanik (+)	zanik (++)	zanik (++)	nieobecne
Skala Corazza-Villanacci	stopień A: zmiany naciekowe, nie zanikowe stopień B1: częściowy zanik kosmków stopień B2: brak kosmków					
Skala Ensari	typ 1: prawidłowe kosmki z limfocytozą śród nabłonkową typ 2: kosmki skrócone typ 3: płaska błona śluzowa					

IELs (intraepithelial lymphocytes) – limfocyty śród nabłonkowe.



Rycina 2. Obraz histopatologiczny celiakii wg klasyfikacji Marsha-Oberhubera. **A** – prawidłowo wykształcone kosmki. **B, C** – częściowy zanik kosmków (**B**, czarna strzałka) oraz liczne limfocyty śród nabłonkowe (**C**, strzałka z przerywaną linią), stopień 3a i 3b wg klasyfikacji Marsha-Oberhubera. **D** – całkowity zanik kosmków, stopień 3c wg klasyfikacji Marsha-Oberhubera

borowe, tropikalne i kolagenowe spruce, zmiany infekcyjne lub choroba Leśniowskiego-Crohna. W obrazie histopatologicznym, podobnie jak w chorobie trzewnej, obserwuje się wzrost liczby IELs i/lub zanik kosmków, a elementy mikroskopowe pomocne w różnicowaniu przedstawiono w tabeli 5 [52–55].

Ostateczne potwierdzenie rozpoznania celiakii i jej postaci kliniczne

Rozpoznanie celiakii u pacjenta dorosłego potwierdza dodatni wynik badania serologicznego (anty-TG2 IgA)

przy współistnieniu limfocytozy śród nabłonkowej i atrofii kosmków jelitowych (obraz histologiczny odpowiadający stopniowi Marsh 3). W przypadku zmian histologicznych w stopniu 2 wg klasyfikacji Marsha uważa się, że pewnie potwierdza rozpoznanie wynik badania anty-TG2 IgA w wysokim mianie, a w przypadku niskiego miana należy w pierwszej kolejności ocenić spożycie glutenu przez pacjenta oraz rozważyć kontrolę serologiczną i diagnostykę różnicową. Stopień Marsh 1 zazwyczaj nie wskazuje na celiakię, zwłaszcza jeśli wynik badania serologicznego jest ujemny. W przypadku współistnienia podwyższone-

Tabela 5. Enteropatie o różnej etiologii – różnicowanie na podstawie badania mikroskopowego

Czynnik etiologiczny lub enteropatia	Zwiększona IEL-cytoza	Zanik kosmków	Cechy mikroskopowe
zarażenie pasożytami	tak/nie	rzadko	identyfikacja pasożyta (np. <i>Giardia lamblia</i>), eozynofile w blaszce właściwej
zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>	tak/nie	nieznaczny	metaplasja dołeczkowa w dwunastnicy, komórki zapalne, w tym neutrofile, zmiany w opuszcze, obecność <i>H. pylori</i>
choroba Whipple'a	rzadko	tak	PAS-dodatnie makrofagi w blaszce właściwej
rozrost bakteryjny	tak	tak/nie	zmiany mniej nasilone
wirusy	tak	tak/nie	szybkie wycofywanie się zmian
sprue tropikalne	tak	nieznaczny	zmiany w jelicie krętym
sprue kolagenowe	tak	tak	pogrubiała warstwa kolagenu podnabłonkowego
niesteroidowe leki przeciwzapalne	tak/nie	ogniskowy	nadżerki, neutrofile w blaszce właściwej
inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych	tak/nie	tak/nie	zaburzenie architektury krypt, neutrofile w blaszce właściwej i kryptach, ciała apoptotyczne, zajęcie innych odcinków przewodu pokarmowego
sartany	tak/nie	tak	neutrofile w blaszce właściwej, pogrubiała warstwa kolagenu podnabłonkowego, ciała apoptotyczne
niedobory odporności (głównie pospolity zmienny niedobór odporności)	tak	tak	ubytek plazmocytów w blaszce właściwej, grudkowy rozrost chłonny
enteropatia autoimmunologiczna	tak/nie	tak	neutrofile w blaszce właściwej, limfocyty w kryptach, apoptoza, ubytek komórek kubkowych i Panetha, zajęcie innych odcinków przewodu pokarmowego
choroba Leśniowskiego-Crohna	tak/nie	tak/nie (ogniskowy)	nadżerki lub owrzodzenia, neutrofile w blaszce właściwej, ziarniniaki, ropnie krypt, zajęcie innych odcinków przewodu pokarmowego; we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego niekiedy stwierdza się częściowy zanik kosmków i/lub zaburzenia stosunku wysokości kosmków jelitowych do głębokości warstwy kryptowej
eozynofilowe zapalenie i alergja pokarmowa	tak/nie	tak/nie	eozynofile w blaszce właściwej
oporna choroba trzewna	tak	tak	immunofenotyp IELs

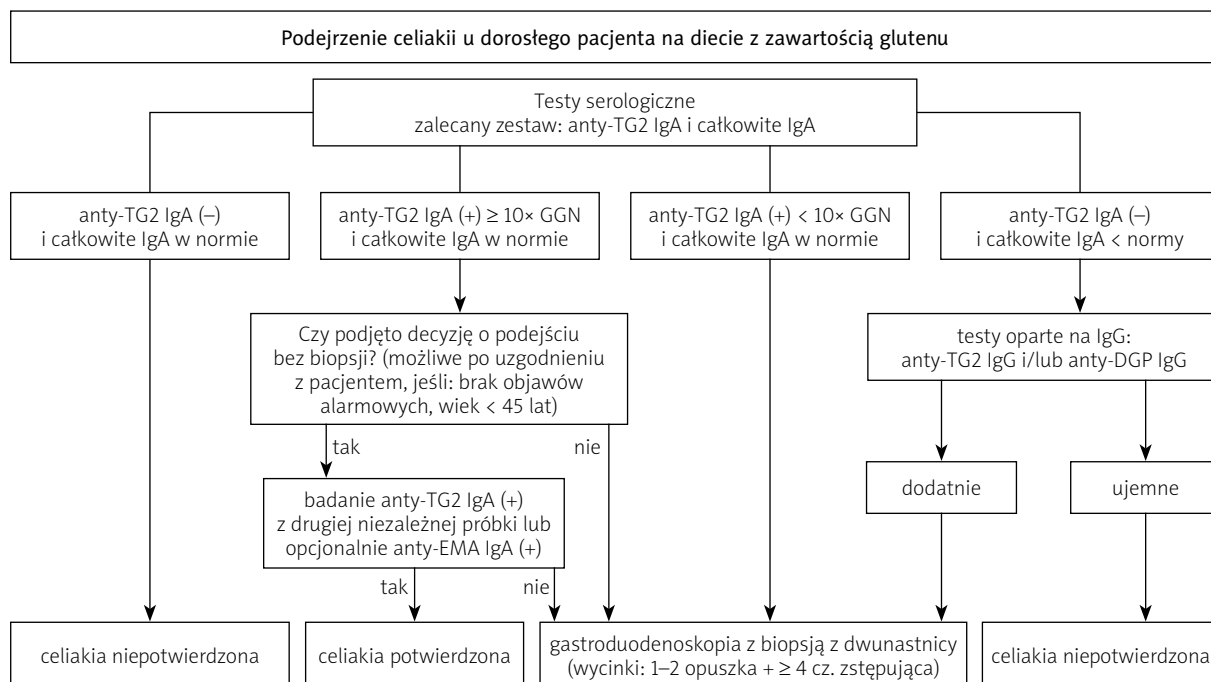
IELs (intraepithelial lymphocytes) – limfocyty śród nabłonkowe.

go miana przeciwciał anti-TG2 IgA rozpoznanie choroby trzewnej jest możliwe (m.in. w związku z mozaicyzmem zmian histopatologicznych w dwunastnicy) i konieczne jest pogłębienie diagnostyki.

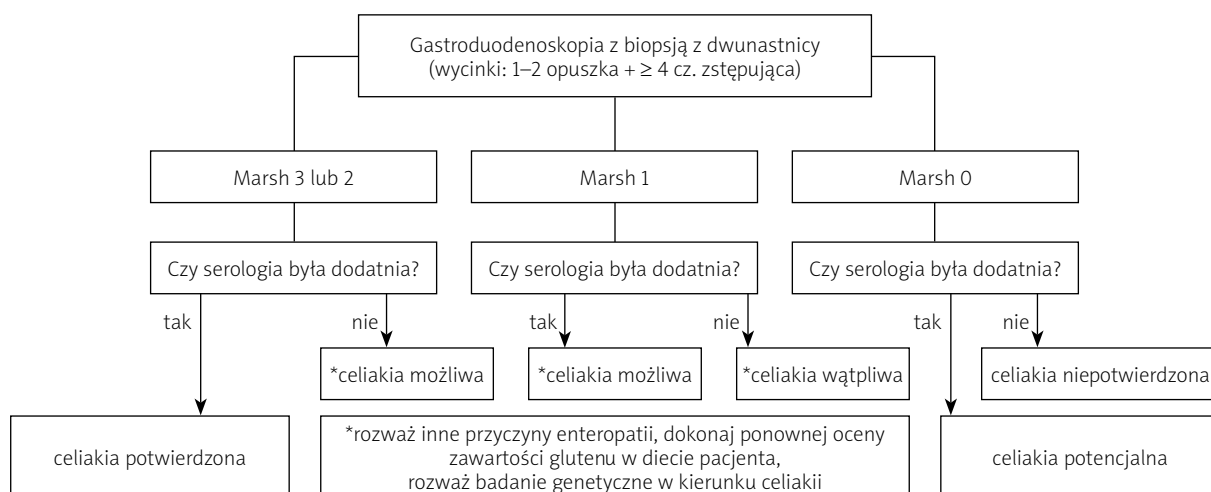
W przypadku ujemnego wyniku badania serologicznego i wyniku badania histopatologicznego odpowiadającego stopniowi 0 wg klasyfikacji Marsha (pod warunkiem spełnienia warunków prawidłowego pobrania i oceny wycinków) u chorego na diecie z zawartością glutenu celiakię można wykluczyć.

W podejściu bez biopsji celiakię potwierdza dodatni w dwóch niezależnych próbkach krwi wynik badania anti-TG2 IgA (wyjściowy wynik ≥ 10 -krotności górnej granicy normy, diagnozę potwierdza drugi wynik powyżej normy niezależnie od miana) u pacjenta < 45 . roku życia po wykluczeniu objawów alarmowych (tzw. czerwonych flag). U pacjentów z wyjściowo podwyższonym wynikiem anti-TG2 IgA, ale poniżej 10-krotności górnej granicy normy, badanie endoskopowe z oceną wycinków jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania [28].

A



B



Rycina 3. A – Proponowany algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia celiakii u osoby dorosłej. **B** – Sugerowana interpretacja wyniku badania histopatologicznego wycinków z dwunastnicy w zakresie wyników badania serologicznego w kierunku celiakii

anti-TG2 – przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej; *anti-EMA* – przeciwciała przeciw endomysium; *anti-DGP* – przeciwciała przeciw deamidowanym peptydom gliadyny; GGN – górna granica normy.

Proponowany algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia celiakii u osoby dorosłej, a także interpretacja wyników badania histopatologicznego w kontekście badań serologicznych zostały przedstawione na rycinie 3.

Po ocenie objawów klinicznych, uzyskaniu wyników badań serologicznych i histopatologicznych można wyróżnić następujące postaci kliniczne celiakii:

- klasyczną – występują głównie objawy ze strony przewodu pokarmowego, anty-TG2 IgA są dodatnie, w badaniu histopatologicznym stwierdza się zanik kosmków,
- nieklasyczną – występują głównie objawy pozajelitowe, anty-TG2 IgA są dodatnie, w badaniu histopatologicznym stwierdza się zanik kosmków,
- potencjalną – objawy występują lub nie, anty-TG2 IgA są dodatnie, błona śluzowa jest prawidłowa na diecie z zawartością glutenu,
- niema – nie występują objawy, anty-TG2 IgA są dodatnie, w badaniu histopatologicznym stwierdza się zanik kosmków,
- seronegatywną – występują objawy lub nie, anty-TG2 IgA są ujemne, w badaniu histopatologicznym stwierdza się zanik kosmków, który ustępuje po wprowadzeniu diety bezglutenowej; nie stwierdza się innych możliwych przyczyn zaniku kosmków jelitowych [4, 38].

Przełom celiakalny

Przełom celiakalny to rzadko występująca postać celiakii, kiedy objawy choroby rozpoczynają się ostro i są bardzo nasilone bądź ulegają szybkiej progresji. Chory może wówczas wymagać leczenia szpitalnego z nawodnieniem, uzupełnianiem niedoborów i zastosowaniem diety bezglutenowej. Do czynników wyzwalających zalicza się przebyte w ciągu kilku miesięcy wcześniej zabieg chirurgiczny lub infekcję, a także ciążę [56, 57].

Odmienności diagnostyki na diecie bezglutenowej

Rekomenduje się rozpoznanie celiakii u dorosłych na podstawie badań serologicznych i badania endoskopowego z badaniem histopatologicznym wycinków z dwunastnicy u osób na diecie z zawartością glutenu. Podejrzewając, że objawy jelitowe lub pozajelitowe zgłaszane przez pacjenta mogą wynikać z choroby trzewnej, nie należy zalecać diety bezglutenowej przed badaniami diagnostycznymi. Poprawa objawowa u chorych redukujących spożycie zbóż zawierających gluten i nawrót objawów po powrocie do diety z ich zawartością nie wystarczają do pewnego rozpoznania celiakii [30, 38, 58].

U pacjentów na diecie bezglutenowej zwykle dochodzi do normalizacji nieprawidłowości w badaniach serologicznych, endoskopowych i histopatologicznych typowych dla celiakii, stanowiących podstawę jej roz-

poznania, ale mogą się one utrzymywać, jeśli dieta jest stosowana krótko (1–3 miesiące). Przed rozpoczęciem diagnostyki celiakii u chorych na diecie bezglutenowej należy rozważyć prowokację glutenem (ponowne włączenie glutenu do diety) na co najmniej 6–8 tygodni w ilości 10 g/dobę, choć istnieją dowody, że wystarczające może być spożywanie 3 g/dobę glutenu przez 2 tygodnie (co należy rozważyć u pacjentów ze znacznym nasileniem objawów; jedna kromka chleba pszennego zawiera zwykle około 2,5–3,5 g glutenu) [59–61]. Już po 2 tygodniach można wykonać badanie serologiczne w kierunku celiakii, a jeśli pozostaje ujemne, powtórzyć po kolejnych 6 tygodniach (8 tygodni od powrotu do diety zawierającej gluten). W przypadku wyniku dodatniego wskazane jest wykonanie badania endoskopowego z pobraniem wycinków i ich oceną przez histopatologa. W razie wyniku ujemnego nadal należy rozważyć wykonanie diagnostyki endoskopowej w ramach różnicowania stwierdzanych objawów lub nieprawidłowości. Jeśli nie jest możliwe podjęcie typowej diagnostyki celiakii (kombinacja badań serologicznych, endoskopowych i histopatologicznych) na diecie zawierającej gluten, alternatywą przybliżającą rozpoznanie są badania genetyczne (zalecenie 3) [61, 62].

3. Nie rekomendujemy rutynowego wykonywania badania HLA-DQ2/8 w diagnostyce celiakii.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Umiarkowana	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			6%	22%	72%

Wykonanie badania genetycznego HLA-DQ2/8 nie jest zalecane rutynowo w diagnostyce celiakii ze względu na niską wartość predykcyjną dodatnią. Rozpoznanie celiakii opiera się na objawach klinicznych, badaniach serologicznych, endoskopowych i histopatologicznych. Jeśli potwierdzenie rozpoznania nie jest możliwe lub pewne po ich wykonaniu (wyniki są rozbieżne, wątpliwe, niejednoznaczne; w przypadku celiakii seronegatywnej, potencjalnej, niemej) bądź nie wykonuje się ich u chorego na diecie bezglutenowej, pojawiają się wskazania do wykonania badań genetycznych. W patogenezie celiakii obecność specyficznych genów związanych z układem HLA związana jest z predyspozycją do rozwoju celiakii w około 35–40% (ale nie z jej rozpoznaniem) [13, 14]. U nawet 90–95% pacjentów z celiakią stwierdza się

obecność HLA-DQ2.5. Osoby z HLA-DQ2.5, a zwłaszcza homozygoty, to pacjenci z największym ryzykiem rozwoju celiakii, jej klasycznych objawów i cięższego przebiegu. Rzadziej, bo u około 5–10% pacjentów, stwierdza się obecność HLA-DQ2.2 i HLA-DQ8 [11, 13, 63].

Badanie genetyczne może być testem przesiewowym u bezobjawowych krewnych pierwszego stopnia osób z celiakią lub w innych grupach ryzyka, ponieważ ujemne wyniki badań genetycznych HLA DQ2/8 niemal z całkowitą pewnością wykluczają celiakię (dodatnia wartość predykcja wyniku ujemnego powyżej 99%) [63–65].

U chorego na diecie bezglutenowej w przypadku dodatnich wyników badań genetycznych wskazane jest rozważenie prowokacji glutenem dla umożliwienia rozpoznania celiakii. Ujemny wynik badania genetycznego u osoby na diecie bezglutenowej w sposób niemalże pewny wyklucza celiakię, eliminując potrzebę prowokacji.

4. Nie rekomendujemy rutynowego wykonywania badań radiologicznych i badania kapsułką endoskopową w diagnostyce celiakii.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Niska	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	89%

Badania radiologiczne nie są rutynowo wskazane w diagnostyce i monitorowaniu celiakii. Warto jednak zauważyć, że mogą wykazać obecność zmian patologicznych w przebiegu celiakii, takich jak poszerzenie jelita cienkiego, pogrubienie jego ściany, zmniejszona liczba fałdów, limfadenopatia krezki, zmiany naczyniowe, atrofia śledziony. Badania radiologiczne są pomocne w diagnostyce różnicowej, diagnostyce powikłań celiakii lub w przypadkach trudności z ustaleniem rozpoznania [66]. Choć w jednej z metaanaliz czułość i specyficzność badania kapsułką endoskopową (*capsule endoscopy* – CE) w rozpoznawaniu celiakii wynosiły, odpowiednio, 89% i 95%, zarówno CE, jak i enteroskopia nie są zalecane jako rutynowe narzędzia w diagnostyce choroby trzewnej i monitorowaniu wygojenia śluzówki (zwłaszcza CE ze względu na brak możliwości pobrania wycinków) [67]. Można się nimi posłużyć u wybranych pacjentów w określonych wskazaniach klinicznych, szczególnie w ocenie chorych z celiakią nieodpowiadającą na leczenie, ponieważ umożliwiają ocenę rozległości zmian błony śluzowej, wykrycie powikłań, takich jak

wrzodziejące zapalenie jelita czczego i krętego lub chłoniak (np. chłoniak T-komórkowy związany z enteropatią, *enteropathy-associated T-cell lymphoma* – EATL), a także w diagnostyce różnicowej [68]. Enteroskopia jest preferowana w przypadku wskazań do diagnostyki histopatologicznej i pobrania wycinków (zwłaszcza w przypadku podejrzenia powikłań onkologicznych celiakii) [66].

5. Rekomendujemy, by w trakcie diagnostyki celiakii ocenić stan odżywienia oraz występujące niedobory makro- i mikroskładników odżywczych.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Niska	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				22%	78%

W przebiegu celiakii u wielu pacjentów dochodzi do pogorszenia wchłaniania jelitowego i rozwoju niedoborów makro- i mikroskładników odżywczych. Ocena niedoborów w okresie diagnozy choroby trzewnej daje wiedzę na temat potrzeby ich suplementowania i monitorowania po włączeniu diety bezglutenowej, umożliwia kompleksowe leczenie celiakii, jej powikłań i przyczynia się do redukcji objawów.

Zaleca się badanie pełnej morfologii krwi (szacuje się, że wśród chorych z anemią sideropeniczną 2–5% stanowią osoby z celiakią), gospodarki żelazowej, witaminy B₁₂, wapnia, 25(OH)D₃, stężenia kwasu foliowego (jeśli jest dostępne), ponieważ ich niedobory występują najczęściej w przebiegu celiakii (niedobór żelaza nawet do około 80% chorych, niedobór witaminy B₁₂ do 41%). Dodatkowo, biorąc pod uwagę autoimmunologiczne podłoże celiakii, zaleca się badanie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) i glukozy w surowicy krwi oraz parametrów wątrobowych – aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej [28, 30, 38, 69, 70]. Można rozważyć badanie stężenia witaminy B₆, cynku i miedzi, jeśli występują objawy ich niedoboru.

Ocena stanu odżywienia powinna obejmować także badanie fizykalne z oceną i interpretacją masy ciała oraz wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Niedożywienie jest często obserwowane u chorych z celiakią, zwłaszcza wśród pacjentów nowo zdiagnozowanych i nieprzestrzegających diety bezglutenowej. Należy jednak zauważyć, że coraz częściej obserwuje się BMI wskazujący na nadwagę i otyłość – odpowiednio u 28% i 11% chorych [71].

Zaleca się, aby ocena stanu odżywienia pacjenta za pomocą badań antropometrycznych została przeprowadzona na pierwszej wizycie poprzez obliczenie i interpretację wskaźnika BMI.

W związku z coraz większą dostępnością urządzeń pozwalających na badanie metodą bioimpedancji elektrycznej (BIA) warto dokonać zaawansowanej oceny składu ciała pacjenta podczas konsultacji dietetycznej [72]. Skład ciała – badanie zawartości tkanki tłuszczowej, masy mięśniowej, wody – można też ocenić za pomocą badania densytometrycznego (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DXA), jednak metoda ta obecnie nie jest standardowo zalecana w praktyce klinicznej do pomiarów antropometrycznych.

Leczenie celiakii

6. Dożywno stosowana dieta bezglutenowa stanowi obecnie podstawę leczenia celiakii.

Siła zalecenia			Silne		
Jakość dowodów			Wysoka		
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
100%					

Eliminacja glutenu z diety osób chorych na celiakię stanowi podstawową i obecnie jedyną skuteczną metodę leczenia. Dieta bezglutenowa prowadzi do remisji objawów klinicznych, normalizacji parametrów serologicznych oraz regeneracji błony śluzowej jelita cienkiego u większości pacjentów. Wymaga eliminacji wszystkich zbóż zawierających gluten: pszenicy, żyta, jęczmienia oraz ich odmian, np. orkisz, płaskurki [28, 73]. Kwestia owsa jest kontrowersyjna. Owies nie zawiera glutenu, lecz może być zanieczyszczony pszenicą, żytem lub jęczmieniem na etapie uprawy i przetwarzania. Wyniki licznych badań wykazały, że czysty, certyfikowany owies może być dobrze tolerowany przez większość pacjentów z celiakią. U części chorych po spożyciu owsa obserwuje się jednak nasilenie objawów choroby trzewnej, ponieważ wykazują oni reakcję immunologiczną na aweninę – białko owsa o strukturze podobnej do glutenu [74–79].

Za produkty bezglutenowe uznaje się takie, które zawierają mniej niż 20 ppm glutenu (co odpowiada 20 mg glutenu na kilogram produktu). Nie określono bezpiecznego progu spożycia glutenu przez osoby z celiakią, jednak w badaniach wykazano, że dzienna tolerancja glutenu u większości pacjentów z celiakią nie przekracza 10 mg. Obecność większych ilości glutenu

może prowadzić do aktywacji odpowiedzi immunologicznej i powodować zmiany histologiczne, nawet przy braku objawów klinicznych [80, 81].

Ścisłe przestrzegana dieta bezglutenowa jest skuteczna w kontrolowaniu objawów celiakii u większości chorych. Złagodzenie lub ustąpienie objawów ze strony przewodu pokarmowego obserwowane jest nawet u 80% pacjentów (w przypadku biegunki) do 60 dni po wykluczeniu glutenu z diety [82].

Prawidłowe zrozumienie diety bezglutenowej przez pacjenta wymaga zaangażowania w proces leczenia wykwalifikowanego dietetyka [83]. Edukacja żywieniowa powinna się odbyć jak najszybciej po diagnozie celiakii i obejmować:

- naukę ścisłego przestrzegania diety i wskazanie alternatyw dla produktów zawierających gluten,
- identyfikację ukrytych źródeł glutenu, np. w przyprawach, sosach, przetworach mięsnych,
- naukę czytania etykiet,
- zarządzanie ryzykiem zanieczyszczeń krzyżowych – pacjent powinien używać oddzielnych naczyń, sztućców, tosterów itp. lub nauczyć się odpowiednio je czyścić i zabezpieczać,
- naukę bilansowania diety [84–86].

Kolejne wizyty u dietetyka powinny się odbywać regularnie m.in. w celu kontrolowania stanu odżywienia chorych oraz weryfikacji przestrzegania ścisłej diety bezglutenowej.

W odniesieniu do leków leków zarejestrowanych do użytku w Unii Europejskiej wszystkie można uznać za bezpieczne dla pacjentów z celiakią. W przypadku użycia skrobi pszennej jako substancji pomocniczej informacja taka znajduje się w ulotce produktu, a jej stężenie nie przekracza wymogów dla produktu bezglutenowego. W przypadku produktów zarejestrowanych jako suplementy diety należy indywidualnie rozważyć ich bezpieczeństwo [87].

Przestrzeganie diety bezglutenowej zwykle prowadzi do poprawy wchłaniania składników odżywczych, jednak dieta ta, będąca rodzajem diety eliminacyjnej, może sprzyjać powstawaniu niedoborów mikro- i makroskładników. Najczęściej obserwowane są niedobory: żelaza, kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i D, jak również miedzi i cynku [88–93]. Spożywanie wysokoprzetworzonych produktów bezglutenowych często wiąże się także z ograniczeniem spożycia błonnika pokarmowego oraz większym udziałem cukrów prostych i tłuszczu w diecie, co sprzyja częstszemu występowaniu chorób cywilizacyjnych, takich jak hipercholesterolemia lub zespół metaboliczny wśród osób z celiakią [94, 95].

Konieczność stosowania diety bezglutenowej wiąże się również z wysokimi kosztami i izolacją społeczną. Wsparcie psychologiczne oraz uczestnictwo w grupach

wsparcia, stowarzyszeniach pacjentów znacząco zwiększają skuteczność terapii i poprawiają jakość życia chorych [84, 96, 97].

Alternatywne formy leczenia celiakii, które są obecnie w trakcie badań, obejmują stosowanie enzymów proteolitycznych [98], immunoterapię [99, 100] oraz terapie mikrobiotyczne [101]. Żadna z tych metod nie została dotąd zatwierdzona i nie może być rutynowo stosowana w leczeniu celiakii [102].

Dieta bezglutenowa a postaci kliniczne celiakii

Dieta bezglutenowa jest podstawową metodą leczenia celiakii klasycznej i nieklasycznej. Jej zastosowanie jest także wskazane w celiakii niemej. W celiakii potencjalnej wskazana jest w przypadku występowania objawów klinicznych (jeśli przebiega bezobjawowo, to uważa się, że dietę bezglutenową można rozważyć, jeśli współistnieją dodatnie miana anty-TG2 IgA, anty-EMA IgA). W celiakii seronegatywnej, zwłaszcza objawowej, po wykluczeniu innych przyczyn enteropatii i uzyskaniu dodatniego wyniku badania genetycznego w kierunku celiakii także zalecane jest rozpoczęcie diety bezglutenowej. W takiej sytuacji wygojenie błony śluzowej po 1–3 latach diety potwierdza diagnozę celiakii [38, 103].

7. Jeśli u chorego utrzymują się objawy celiakii pomimo stosowania diety bezglutenowej przez 6–12 miesięcy, rekomendujemy weryfikację rozpoznania i ocenę przestrzegania diety.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Wysoka	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	89%

Dane z piśmiennictwa wskazują, że u 7–36% dorosłych pacjentów mimo stosowania diety bezglutenowej przez 6–12 miesięcy od rozpoznania choroby utrzymują się objawy i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Sytuację taką określa się mianem celiakii nieodpowiadającej na leczenie (*non-responsive celiac disease* – NRCD) [82]. W przypadku braku poprawy stanu klinicznego pacjenta w pierwszej kolejności zaleca się weryfikację rozpoznania – ponowną analizę badania histopatologicznego, badań serologicznych lub genetycznych. U pacjentów z prawidłowo rozpoznaną chorobą trzewną zaleca się kontrolę serologiczną w celu oceny

przestrzegania diety [29, 30, 70]. Zastosowanie oceny obecności metabolitów glutenu w moczu lub w kale jako wykładników utrzymującej się ekspozycji na gluten jest bardzo ograniczone z uwagi na trudną dostępność, choć może być przydatne.

Dodatni wynik badania serologicznego i/lub utrzymujący się brak poprawy w zakresie objawów po upływie 12 miesięcy od rozpoczęcia stosowania diety silnie sugeruje zanieczyszczenie diety glutenem [29, 30, 70, 104]. Należy zauważyć, że problem celowego lub nieświadomego spożycia glutenu dotyczy 35–50% przypadków NRCD, stanowiąc najczęstszą przyczynę utrzymujących się dolegliwości [61, 105]. W powyższych sytuacjach zaleca się przeprowadzić ponowną dokładną ocenę przestrzegania diety i stanu odżywienia pacjenta za pomocą badań laboratoryjnych oraz badań antropometrycznych. Przestrzeganie diety oceniane na podstawie wywiadu może być przydatnym wykładnikiem kontroli celiakii ze względu na niski koszt, nieinwazyjność i korelację z uszkodzeniem kosmków jelitowych [106].

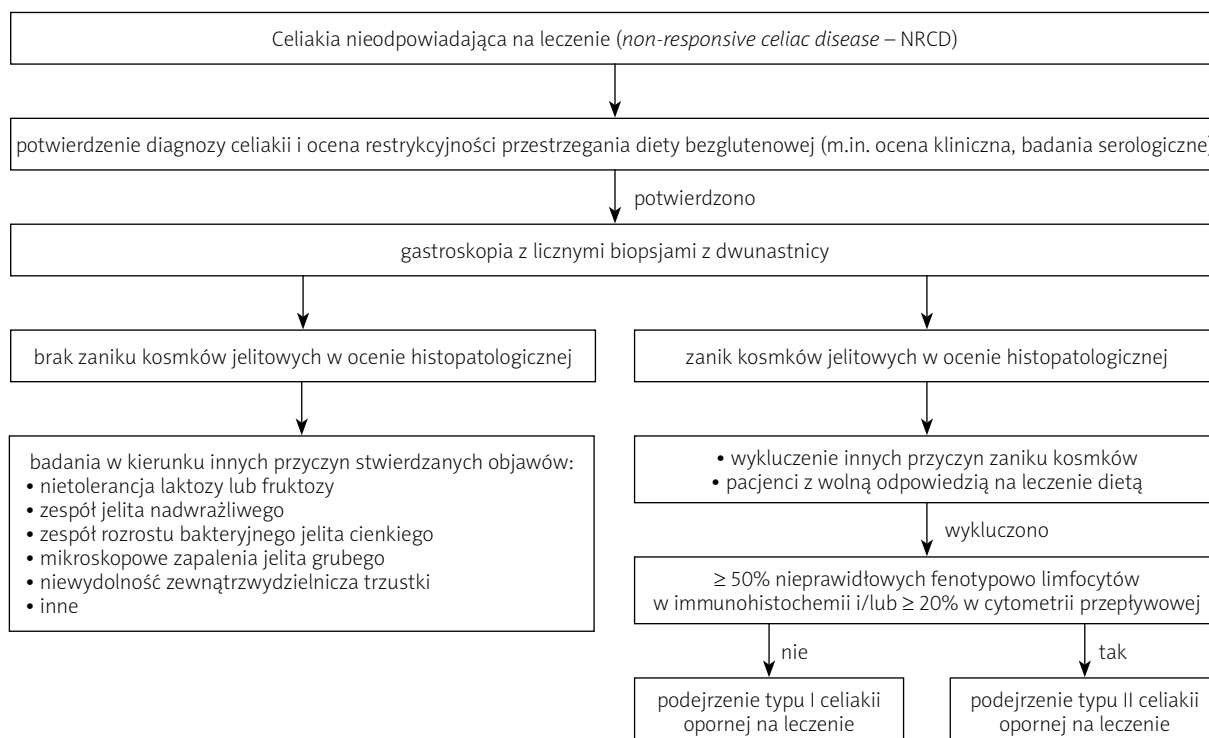
Przeszkody w ścisłym przestrzeganiu diety bezglutenowej obejmują niewystarczającą świadomość i edukację pacjentów na temat ich choroby, źródeł zanieczyszczenia żywności oraz nieadekwatność lub brak informacji na etykietach pakowanej żywności. Problem stanowi także poczucie wykluczenia z życia społecznego, np. przez trudności z realizacją diety w restauracjach lub podczas uroczystości rodzinnych oraz stres związany z koniecznością przestrzegania diety. Pacjenci jako powody nieprzestrzegania diety podają też wysoki koszt produktów bezglutenowych, problem z dostępnością produktów bezglutenowych oraz ich niską jakością [107–110].

W trakcie konsultacji warto więc zwrócić szczególną uwagę na trudności, z jakimi może mierzyć się pacjent, które mogą być powodem intencjonalnego lub nieintencjonalnego nieprzestrzegania diety [109]. Należy się upewnić, że pacjent zna możliwe źródła glutenu w diecie. Umiejętność prawidłowego interpretowania informacji zawartych na etykietach produktu jest kluczowa dla utrzymania ścisłej diety bezglutenowej [110].

Wydaje się, że szczególnie problematyczne jest prawidłowe rozpoznanie krzyżowego zanieczyszczenia glutenem przez pacjentów. Warto się upewnić, że przestrzegane są zasady prawidłowej higieny w kuchni, np. w zakresie przechowywania mąk bezglutenowych lub przygotowywania posiłków bezglutenowych [111].

Wiedza na temat zasad przestrzegania diety bezglutenowej ma podstawowe znaczenie kliniczne, ponieważ błędne interpretacje dotyczące zawartości glutenu w żywności mogą prowadzić do nierozpoznanej ekspozycji na gluten [29, 30, 70, 104].

W przypadku utrzymujących się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego mimo stosowania ścisłej



Rycina 4. Uproszczony schemat postępowania w przypadku celiakii nieodpowiadającej na leczenie dietą (*non-responsive celiac disease – NRCD*) z uwzględnieniem diagnostyki celiakii opornej na leczenie dietą (*refractory celiac disease – RCD*)

diety bezglutenowej zalecana jest też ocena pod kątem innych możliwych współistniejących przyczyn objawów (ryc. 4) [112].

8. Celiakia oporna na leczenie dietą występuje w sytuacjach, kiedy utrzymują się objawy kliniczne choroby oraz zanik kosmków w ocenie histopatologicznej pomimo restrykcyjnej, całkowitej eliminacji glutenu trwającej co najmniej 12 miesięcy. Diagnoza podtypów celiakii opornej na leczenie wymaga specjalistycznej oceny histopatologicznej z uwzględnieniem badań immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej i/lub technik biologii molekularnej.

Siła zalecenia				Słabe	
Jakość dowodów				Niska	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			6%	11%	83%

Celiakia oporna (*refractory celiac disease – RCD*) na leczenie dietą to rzadka postać choroby, występująca z częstością nieprzekraczającą 1% wszystkich osób ze zdiagnozowaną enteropatią glutenoależną [28, 30, 113]. Diagnoza w takich przypadkach nie powinna być stawiana pochopnie. Podejrzenie występowania tej postaci choroby można wysunąć u osoby ze zdiagnozowaną celiakią i utrzymującymi się objawami chorobowymi, która bezwzględnie przestrzega diety przez co najmniej 12 miesięcy [30, 113, 114]. Zwykle objawy zgłaszane przez pacjenta mają istotne nasilenie. Przeważa najczęściej głębokie niedożywienie ilościowe i jakościowe, w skrajnych przypadkach występują obrzęki obwodowe, a niekiedy także wodobrzusze jako wykładnik hypoalbuminemii.

Poza hypoalbuminemią innymi możliwymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych są niedobory mikro- i makroelementów, podwyższona aktywność aminotransferaz, niedokrwistość lub nadpłytkowość (to ostatnie odchylenie spotykane bywa w ciężkich postaciach celiakii opornej na leczenie powikłanej hiposplenizmem).

Przed podjęciem dalszej diagnostyki konieczne jest upewnienie się, że diagnoza choroby trzewnej została postawiona prawidłowo [114]. Po potwierdzeniu pew-

ności diagnozy celiakii niezbędne jest przeprowadzenie szczegółowego wywiadu żywieniowego. Często bowiem przyczyną utrzymywania się objawów jest intencjonalne lub nieświadome spożywanie glutenu [30, 66]. Pomocne może być oznaczenie stężenia przeciwciał celiakalnych, a wykazanie ich podwyższonego stężenia z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na utrzymującą się ekspozycję na gluten.

W kolejnym etapie należy wykonać gastroduodenoskopię z pobraniem licznych wycinków z dwunastnicy. Zwykle rekomenduje się pobranie 1–2 wycinków z opuszki dwunastnicy, co najmniej 4 wycinków z części zstępującej dwunastnicy, a także z każdego obszaru zmienionego makroskopowo. W przypadku silnego klinicznego podejrzenia RCD należy w miarę możliwości zadbać, by wycinki umieścić w formalinie (w celu późniejszej klasycznej oceny histologicznej i immunohistochemicznej; z tego materiału będzie możliwe również wykonanie badań molekularnych, choć preferowane jest niezwłoczne umieszczenie bioptatów w temperaturze -80°C lub w buforze stabilizującym kwasy nukleinowe) oraz w soli fizjologicznej lub innym przeznaczonym do tego medium (w celu oceny cytometrycznej). Wynika to z faktu, że rozpoznanie RCD wymaga zwykle złożonej diagnostyki histologicznej i molekularnej.

Jeśli u pacjenta z rozpoznaną celiakią leczoną dietą bezglutenową utrzymują się objawy kliniczne, a wynik badania bioptatów dwunastnicy jest prawidłowy (przede wszystkim nie stwierdza się zaniku kosmków), należy poszukiwać innych niż celiakia przyczyn dolegliwości (ryc. 4) [28, 30, 113, 114].

Dopiero jeśli w ocenie histopatologicznej u chorego z prawidłowo rozpoznaną celiakią, u którego utrzymują się objawy kliniczne i który restrykcyjnie oraz przewlekłe (> 12 miesięcy) przestrzega diety bezglutenowej, stwierdzi się mikroskopowe cechy enteropatii (głównie zanik kosmków), można wysunąć podejrzenie RCD. Warto podkreślić, że w niektórych przypadkach (zwłaszcza jeśli choroba została rozpoznana w wieku dorosłym) czas niezbędny do całkowitej normalizacji obrazu histologicznego dwunastnicy może wynosić ponad 12 miesięcy. Jednak w takiej sytuacji, w odróżnieniu od RCD, dochodzi zazwyczaj do chociaż częściowej poprawy klinicznej i mikroskopowej, a stan ogólny pacjentów nie jest ciężki. Ponadto w przypadku utrzymywania się zaniku kosmków w kontrolnej ocenie należy także w różnicowaniu uwzględnić inne możliwe przyczyny takiego stanu (tab. 5).

Wyróżniamy dwa podtypy RCD – I i II. Różnią się one przebiegiem klinicznym, gdyż w podtypie II, uważanym za odmianę choroby limfoproliferacyjnej, objawy są zwykle bardzo nasilone, a ryzyko rozwoju powikłań, takich jak chłoniak EATL, wrzodziejące zapalenie jelita

ciężkiego lub hiposplenizm, jest istotnie podwyższone. W związku z powyższym w każdym przypadku stwierdzenia RCD, zwłaszcza w typie II (RCD-II), konieczne jest poszerzenie diagnostyki o enterografię rezonansu magnetycznego (ewentualnie enterografię tomografii komputerowej) i/lub enteroskopię bądź endoskopię kapsułkową (po upewnieniu się, że nie stwierdza się zaburzeń pasażu jelitowego) [28, 30, 113, 114].

Obraz mikroskopowy RCD nie różni się zasadniczo od niepowikłanej choroby trzewnej i obejmuje zanik kosmków, rozrost krypt oraz zwiększenie liczby IELs ($> 25\text{--}30/100$ komórek nabłonka jelitowego). W podtypie I (RCD-I) IELs zachowują prawidłowy fenotyp komórek T ($\text{CD}3^{+}$, $\text{CD}8^{+}$) i poliklonalność w zakresie rearanżacji genu *TCR* (*TCR $\alpha\beta$*). IELs w RCD-II są natomiast klonalnymi rozrostami nieprawidłowych immunofenotypowo komórek. Należy podkreślić, że oprócz nabłonka mogą one występować także w głębszych warstwach błony śluzowej dwunastnicy oraz innych odcinkach przewodu pokarmowego (wywołując limfocytowe zapalenie żołądka lub jelita grubego) oraz we krwi obwodowej, węzłach chłonnych, płucach, skórze i szpiku kostnym. W badaniu histopatologicznym oceniane fenotypowo IELs w RCD-II są $\text{CD}7^{+}$, $\text{CD}103^{+}$ i $\text{CD}3^{+}$ (barwienie cytoplazmatyczne) oraz $\text{CD}4^{-}$, $\text{CD}8^{-}$ i $\text{CD}3^{-}$ (ekspresja na powierzchni). Wykazują ponadto monoklonalną rearanżację w zakresie genu *TCR*. Immunofenotyp IELs w RCD-II można oceniać immunohistochemicznie (odsetek nieprawidłowych limfocytów musi wynosić $\geq 50\%$) lub metodą cytometrii przepływowej (odsetek nieprawidłowych limfocytów $\geq 20\%$). Badanie cytometrii przepływowej wymaga jednak zabezpieczenia nieutralowanego materiału biopsyjnego. W codziennej praktyce wystarczająca jest ocena immunohistochemiczna ekspresji $\text{CD}3$ i $\text{CD}8$ w materiale utrwalonym. Błona śluzowa dwunastnicy u chorych z RCD-II wykazuje zazwyczaj wyraźny zanik kosmków, większy niż w RCD-I (96% vs 50% przypadków). Diagnostyka różnicowa RCD-II obejmuje RCD-I i EATL. Różnicowanie pomiędzy RCD-II i RCD-I wymaga fenotypowania IELs, jak opisano powyżej, a wśród nowych markerów IELs w diagnostyce RCD-II i EATL wymienia się NKp46 (marker związany z komórkami NK).

Chłoniak EATL jest częstym powikłaniem RCD-II, a ryzyko jego rozwoju wynosi około $50\text{--}60\%$ w czasie $4\text{--}6$ lat od postawienia diagnozy. Występuje on równie często u kobiet i mężczyzn, zwykle po $60.$ roku życia i charakteryzuje się obecnością rozlanych nacieków nowotworowych złożonych z atypowych limfocytów T zlokalizowanych w bogatym zapalnym podścielisku złożonym z histiocyty, komórek plazmatycznych i granulocytów. Komórki nowotworowe mogą być średniej wielkości lub duże, polimorficzne o morfologii immuno-

blastów lub komórek anaplastycznych. Chłoniak może być ograniczony do błony śluzowej, najczęściej jednak nacieka głębsze warstwy ściany dwunastnicy lub jelita cienkiego, tworząc zdefiniowany guz. Naciek nowotworowy może prowadzić do zwężenia jelita, powstania owrzodzeń, niedrożności lub perforacji. Obecne mogą być cechy angioinwazji i uszkodzenia naczyń. Komórki nowotworowe wykazują ekspresję cCD3, CD7, NKp46 i CD103 (podobnie jak IELs w RCD-II) oraz TIA1, granzyminy B, CD30 i perforyny, a indeks mitotyczny jest wysoki (zazwyczaj powyżej 50%). Nie wykazują natomiast ekspresji CD4, CD5, CD8, CD56, ALK, EBER ani TCR $\alpha\beta$ /TCR $\gamma\delta$ (około 25% przypadków może wykazywać ekspresję CD8 i białek TCR). W badaniu molekularnym potwierdza się w większości przypadków rearanżację w genie *TCR*. Chłoniak typu EATL rzadko wymaga różnicowania z innymi chłoniakami z komórek T i B ze względu na kontekst kliniczny, morfologię i fenotyp komórek nowotworowych. Leczenie EATL to głównie chemioterapia, niekiedy konieczna jest także interwencja chirurgiczna (np. w przypadku objawów niedrożności lub perforacji jelita), ale wyniki odległe są niekorzystne [28, 52, 113].

9. Nie ma ustalonych jednolitych zasad leczenia celiakii odpornej na leczenie dietą i nadzoru nad chorymi. Postępowanie zależy głównie od podtypu choroby i nasilenia objawów klinicznych. Lekami pierwszego wyboru w większości przypadków są steroidy. W nadzorze kluczowa jest diagnostyka powikłań onkologicznych i powikłań zaburzeń stanu odżywienia.

Siła zalecenia				Słabe	
Jakość dowodów				Bardzo niska	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			6%	22%	72%

Głównym celem leczenia jest ustąpienie objawów klinicznych choroby, poprawa i normalizacja stanu odżywienia, a także zapobieganie rozwojowi powikłań.

W większości przypadków za leki pierwszego wyboru uważa się steroidy. Preferowanym lekiem, zwłaszcza w RCD-I, jest budezonid [30, 113, 114]. Dawka wyjściowa leku wynosi 9 mg/dobę. Rekomendacje American Gastroenterological Association sugerują stosowanie leku w dawce podzielonej 3 mg trzy razy dziennie poprzez otwarcie kapsułki zawierającej lek i spożycie jej zawartości wymieszanej w niewielkiej ilości musu jabłkowego

(pierwsza dawka, która ma dotrzeć do proksymalnego odcinka jelita cienkiego) i w wodzie (druga dawka). Trzecia dawka powinna być spożyta w postaci pełnej kapsułki [113]. Czas trwania terapii i schemat redukcji dawki leku nie zostały jednoznacznie ustalone. Preferowane jest dłuższe stosowanie terapii indukcyjnej (około 8–12 tygodni) ze stopniowym zmniejszaniem dawki leku aż do odstawienia. Czas trwania leczenia i tempo zmiany dawkowania powinny być podyktowane przede wszystkim obrazem klinicznym. Niestety w wielu przypadkach dochodzi do ponownego pojawienia się objawów po odstawieniu leku. Wówczas można podjąć próbę ponownej terapii steroidem, ale niekiedy konieczne jest później utrzymanie minimalnej dawki podtrzymującej przez dłuższy czas. Stosowanie steroidów o działaniu systemowym należy do rzadkości głównie z uwagi na większy potencjał generowania działań niepożądanych [30, 113, 114].

W przypadku braku poprawy i nawracających objawów można rozważyć terapię drugiego wyboru, choć dane na ten temat są jeszcze bardziej ograniczone. Istnieją słabe dowody na przydatność w RCD-I tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg/dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1 mg/kg/dobę, lub tioguanina w dawce 0,3 mg/kg/dobę). Istnieją doniesienia o zastosowaniu w szczególnych przypadkach mesalazyny uwalnianej w jelicie cienkim, diety elementarnej lub infliksymabu.

Zasady leczenia RCD-II są przedmiotem jeszcze większych kontrowersji. Zwykle terapię rozpoczyna się od steroidów (najczęściej budezonidu), a w przypadkach opornych sugeruje się zastosowanie kladrybiny lub infliksymabu. Istnieją także dane dotyczące przydatności autologicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku. Stosowanie tiopuryn nie jest zalecane z uwagi na fakt, że mogą zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaków. Toczą się natomiast badania nad innymi lekami, np. przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko interleukinie 15 (ordesekimab). Niestety w odniesieniu do żadnej ze wskazanych terapii nie udowodniono, by istotnie zmniejszały ryzyko zachorowania na choroby limfoproliferacyjne.

Innym poważnym powikłaniem nieleczzonej RCD (zwłaszcza typu II) jest hiposplenizm. Zasady rozpoznawania i postępowanie w hiposplenizmie omówiono w innej części wytycznych.

Niezależnie od postępowania farmakologicznego jednym z kluczowych aspektów terapii RCD jest leczenie żywieniowe. Chorzy powinni być poddani szczegółowemu skriningowi klinicznemu i laboratoryjnemu pod kątem ewentualnych niedoborów żywieniowych (m.in. ocena w kierunku niedoboru żelaza, witaminy B₁₂, witamin A, D, E i K, kwasu foliowego, ewentualnie cynku, selenu, witaminy B₆). U wszystkich chorych należy

wdrożyć adekwatne wsparcie dietetyczne, a w najcięższych przypadkach konieczne może być specjalistyczne żywienie dojelitowe i/lub pozajelitowe. Ważny jest także skrining, profilaktyka lub ewentualne leczenie osteoporez i osteoporozy, które mogą być wynikiem zarówno samej choroby, jak i częściowo stanowić powikłanie terapii (steroidy) [30, 113, 114].

Zasady nadzoru w RCD nie są jednoznacznie zdefiniowane. Eksperci American Gastroenterological Association sugerują, by pacjent z taką diagnozą był monitorowany klinicznie, laboratoryjnie wraz z oceną stanu odżywienia i oceną przestrzegania diety bezglutenowej w odstępach 3-miesięcznych aż do uzyskania stabilnej kontroli nad chorobą, a następnie co 6 miesięcy. Wskazują również, że pierwsze dwie kontrolne gastroduodenoskopy z pobraniem wycinków z dwunastnicy i oceną histologiczną oraz immunomorfologiczną należy rozważyć po 3–6 miesiącach od wdrożenia leczenia, a następnie co 12 miesięcy u chorych z dobrą odpowiedzią kliniczną na leczenie. W przypadku braku poprawy w wyniku wdrożonej terapii odstępy między endoskopiami górnego odcinka przewodu pokarmowego powinny wynosić 3–6 miesięcy wraz z modyfikacją prowadzonej terapii. W przypadku jakiegokolwiek podejrzenia wystąpienia powikłań limfoproliferacyjnych konieczne jest poszerzenie diagnostyki o enterografię rezonansu magnetycznego (ewentualnie tomografii komputerowej) i/lub enteroskopię bądź endoskopię kapsułkową (po wcześniejszym stwierdzeniu braku zaburzeń pasaży przez jelito cienkie) i/lub ewentualnie o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej [113].

Monitorowanie leczenia

10. Rekomendujemy nadzór kliniczny, laboratoryjny (w tym serologiczny) oraz endoskopowy u osób z rozpoznaną celiakią. Kontrolne badanie serologiczne powinno być wykonane po 6, 12 miesiącach od diagnozy, a następnie corocznie. Kontrolę endoskopową z pobraniem wycinków z dwunastnicy do badania histopatologicznego należy rozważyć po upływie 1–2 lat od rozpoznania choroby.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Umiarkowana	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				28%	72%

Celem leczenia celiakii jest ustąpienie objawów klinicznych, normalizacja markerów serologicznych oraz

wygojenie zmian błony śluzowej. Stąd potrzeba monitorowania odpowiedzi na leczenie we wszystkich tych obszarach. Ponieważ podstawę leczenia stanowi obecnie stosowana do końca życia dieta bezglutenowa, należy także prowadzić nadzór nad jej przestrzeganiem (wywiad w kierunku przestrzegania diety w trakcie każdej wizyty lekarskiej, porady dietetycznej) [82, 115–118].

Pierwsze wizyty kontrolne u chorego z celiakią należy zaplanować po 3–6 miesiącach od rozpoznania choroby. Ocenia się wówczas objawy kliniczne, stosowanie diety oraz wykonuje kontrolne badanie serologiczne (anty-TG2 IgA, ewentualnie anty-TG2 IgG lub anty-DGP IgG, jeśli współistnieje niedobór IgA). Powinno się także rozważyć kontrolę laboratoryjną nieprawidłowości stwierdzanych w momencie diagnozy, np. morfologii krwi, gospodarki żelazowej, witaminy B₁₂, kwasu foliowego i witaminy D₃. Kolejną wizytę kontrolną planuje się po roku od rozpoznania choroby trzewnej i następnie jeden raz w roku. Ocenia się wtedy ponownie objawy kliniczne, status serologiczny, kontroluje badania laboratoryjne, stan odżywienia i stosowanie diety bezglutenowej [29, 30, 70, 73]. Ograniczenie lub eliminacja glutenu z diety prowadzi do spadku miana przeciwciał. Ich słabo dodatnie miano w momencie diagnozy może ulec normalizacji w ciągu kilku tygodni. Po 6–12 miesiącach serologia jest negatywna u około 80% chorych, a nadal pozytywna u 20%. Po 5 latach przestrzegania diety serologia jest negatywna u ponad 90% chorych [119, 120]. Według danych z piśmiennictwa po roku leczenia dietetycznego u 75% chorych występuje remisja objawów klinicznych i zaniku kosmków, ale u 50–70% nadal utrzymuje się nacieki IELs [121, 122].

Kontrolę endoskopową z badaniem histopatologicznym wycinków z dwunastnicy należy indywidualnie rozważyć po upływie 1–2 lat od rozpoznania choroby. Czas potrzebny do całkowitego wygojenia zmian błony śluzowej dwunastnicy w trakcie diety bezglutenowej jest zróżnicowany. Szacuje się, że po 5 latach można taki cel osiągnąć u około 85% chorych [58, 121–123].

Choć wygojenie błony śluzowej jest pożądanym celem leczenia, nawet u pacjentów przestrzegających diety całkowita normalizacja zmian histologicznych, która jest związana z lepszym długofalowym rokowaniem, może niekiedy nie nastąpić. Uważa się, że wykonanie kontroli endoskopowej z oceną wygojenia błony śluzowej dwunastnicy jest szczególnie istotne w przypadku utrzymujących się objawów klinicznych celiakii lub występowania objawów alarmowych, utrzymującej się dodatniej serologii pomimo stosowania diety bezglutenowej [113]. Odmienności i szczegóły postępowania i monitorowania RCD opisano w zaleceniu nr 9.

11. Rozpoznanie celiakii stanowi wskazanie do regularnego monitorowania stanu odżywienia.

Siła zalecenia		Silne
Jakość dowodów		Niska
Głosowanie ekspertów		
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji
	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja
		6 – całkowite poparcie
		6% 22% 72%

Po wprowadzeniu leczenia celiakii – ścisłej diety bezglutenowej – stan odżywienia pacjentów, w tym status witamin i składników mineralnych, stopniowo się poprawia, choć nie zawsze wraca do poziomu sprzed choroby [124]. Utrzymująca się enteropatia obserwowana jest zwłaszcza u pacjentów po 45. roku życia, choć problem dotyczy też co piątego pacjenta przed 21. rokiem życia mimo stosowania diety [125–127]. Należy jednak podkreślić, że nawet pacjenci stosujący ścisłą dietę bezglutenową są bardziej narażeni na niedobory pokarmowe niż osoby zdrowe stosujące dietę tradycyjną z uwagi na niższą wartość odżywczą alternatyw bezglutenowych [128].

W związku z faktem, że najczęstszymi niedoborami pokarmowymi spotykanymi u osób z celiakią są niedobory żelaza, wapnia, cynku, witamin B₁₂ i D oraz kwasu foliowego, mogą one wymagać monitorowania w trakcie terapii. Zwykle zaleca się kontrolę zwłaszcza tych parametrów, które wyjściowo były nieprawidłowe. Wyboru dokonujemy także na podstawie kontekstu klinicznego (np. należy rozważyć kontrolę witaminy B₁₂ w przypadku pojawienia się objawów neurologicznych, nawet jeśli w oznaczeniu w momencie diagnozy celiakii nie stwierdzano w tym zakresie odchyłań) [129–134].

W monitorowaniu odżywienia zaleca się również wykonanie kontrolnego badania antropometrycznego z oceną BMI po roku stosowania diety bezglutenowej [29].

Celiakia – istotne problemy kliniczne

12. W przypadku współistnienia z celiakią wybranych objawów i/lub chorób pozajelitowych rekomendujemy prowadzenie diagnostyki i leczenia w ramach zespołów wielospecjalistycznych.

Siła zalecenia		Silne
Jakość dowodów		Niska
Głosowanie ekspertów		
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji
	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja
		6 – całkowite poparcie
		6% 11% 83%

U pacjentów z celiakią często współistnieją objawy i/lub choroby pozajelitowe. Mogą one dotyczyć zarówno narządów układu pokarmowego (najczęściej wątroby), jak i innych narządów i układów. Celiakia może współwystępować z chorobami nowotworowymi, neurologicznymi, psychicznymi, dermatologicznymi, chorobami układu rozrodczego lub szeroko rozumianymi zaburzeniami płodności, szczególnie jednak z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym.

Ich znajomość jest istotna w celu odpowiedniego ukierunkowania diagnostyki i leczenia, a optymalne postępowanie z pacjentem wymaga współpracy zespołu wielu specjalistów.

Choroby wątroby

Związek między nieprawidłowościami funkcji wątroby a chorobą trzewną jest dwustronny. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych w celiakii może wynikać zarówno z towarzyszącej choroby wątroby, jak i samej celiakii [135]. Hipertransaminazemia u pacjentów z nieleczoną lub niezdiagnozowaną celiakią obserwowana jest w 13–60% przypadków, a wyższa aktywność aminotransferaz może świadczyć o większym uszkodzeniu bariery jelitowej w przebiegu choroby [136]. Istotną cechą uszkodzenia wątroby, które towarzyszy nieleczonej celiakii, jest fakt, że zarówno przepuszczalność bariery jelitowej, jak i badania laboratoryjne w większości przypadków normalizują się, gdy pacjenci stosują dietę bezglutenową. Stwierdzenie u pacjenta zwiększenia aktywności aminotransferaz bez określonej przyczyny zawsze powinno skłaniać do podejrzenia i diagnostyki w kierunku celiakii. Utrzymujące się u chorego z celiakią nieprawidłowości laboratoryjne pomimo stosowania diety bezglutenowej powinny wzbudzić podejrzenie rozwoju przewlekłej choroby wątroby (*chronic liver disease* – CLD) i/lub poważnych następstw CLD (*major adverse liver outcomes* – MALO), takich jak marskość wątroby i jej powikłania, oraz skłonić do poszerzenia diagnostyki przyczyn uszkodzenia wątroby [137–139].

Wśród pacjentów z celiakią obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych wątroby, co wynika najprawdopodobniej z predyspozycji genetycznych, trwałego uszkodzenia wątroby spowodowanego upośledzeniem bariery jelitowej (nadmierna przepuszczalność ściany jelita dla antygenów i endotoksyn bakteryjnych zwiększa ekspozycję wątroby na te substancje), zmian w składzie mikrobiomu jelitowego i w konsekwencji pobudzenia układu immunologicznego z produkcją szeregu cytokin i chemokin prozapalnych oraz aktywacją limfocytów T. W przypadku hipertransaminazemii należy mieć na uwadze autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH), a w przypadku laboratoryjnych lub radiologicznych cech

cholestazy podejrzewać pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC) lub pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) [10, 140, 141].

Pacjenci z PBC lub AIH powinni być poddani testom przesiewowym w kierunku celiakii. W metaanalizie 8 badań uwzględniającej 567 pacjentów z AIH u 4,1% stwierdzono celiakię potwierdzoną biopsją jelita [142]. Dodatkowym dowodem na wspólną ścieżkę patogenną celiakii i chorób wątroby jest obecność kompleksów anty-TG2 IgA zarówno w biopsjach jelita, jak i wątroby u pacjentów z celiakią oraz nieprawidłowymi wynikami badań oceniających funkcję wątroby [143]. W przypadku PBC, która występuje częściej u pacjentów z celiakią w porównaniu z populacją ogólną (podobnie celiakia występuje częściej u pacjentów z PBC), w inicjacji obu chorób ważny wydaje się także udział czynników infekcyjnych i rozwój mimikry molekularnej. Nadmierna przepuszczalność ściany jelita dla antygenów bakteryjnych w celiakii potencjalnie zwiększa ekspozycję wątroby na te substancje, które po przetamaniu progu tolerancji immunologicznej mogą indukować odpowiedź immunologiczną prowadzącą do rozwoju PBC [144].

Zależność między celiakią i stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD) lub alkoholowym uszkodzeniem wątroby jest także skomplikowana. Dieta bezglutenowa może potencjalnie prowadzić do szybkiego przyrostu masy ciała lub być niezrównoważona, bogata w tłuszcze i cukry, co sprzyja rozwojowi zespołu metabolicznego oraz stłuszczenia wątroby. Uszkodzona bariera jelitowa pozwala na przenikanie do wątroby z krwią wrotną fragmentów drobnoustrojów lub produktów ich metabolizmu, w tym endotoksyn (szczególnie lipopolisacharydu), które aktywują receptory rozpoznające wzorce, jednocześnie aktywując i podtrzymując proces zapalny i stłuszczenie w wątrobie.

W wielu przypadkach pacjenci w momencie rozpoznania celiakii mają nadwagę i otyłość, a wprowadzenie diety bezglutenowej nie powoduje powrotu prawidłowej masy ciała. Ponadto obserwuje się rosnący BMI u dzieci przy rozpoznaniu celiakii [66, 145].

U pacjentów z celiakią brakuje wiarygodnych badań dotyczących częstości nadużywania alkoholu oraz oceny związku pomiędzy jej przebiegiem i spożyciem alkoholu. Istnieją jednak wyraźne dowody na to, że celiakia wiąże się z niższą jakością życia i częstszym występowaniem zaburzeń psychicznych i zaburzeń nastroju, takich jak lęk, zespół lęku napadowego, fobia społeczna, zaburzenia snu i depresja. Zaburzenia psychiczne wiążą się z nadużywaniem alkoholu i stąd pośrednio celiakia

może stanowić czynnik ryzyka rozwoju alkoholowej choroby wątroby [146, 147].

W jednym z opublikowanych w 2025 roku dużych badań populacyjnych z medianą obserwacji 16 lat ryzyko rozwoju choroby alkoholowej wątroby u pacjentów z celiakią było dwukrotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym było ono najwyższe w chwili rozpoznania choroby trzewnej i utrzymywało się nawet po 25 latach od rozpoznania.

Także ryzyko dowolnej CLD, niezależnie od etiologii, w tym ryzyko rozwoju MALO, istotnie wzrastało u pacjentów z celiakią, a najczęstszym powikłaniem była wyrównana lub niewyrównana marskość wątroby. Rozpoznanie celiakii wiązało się również ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego lub zgonu z przyczyn wątrobowych. U 23,8% pacjentów z chorobą trzewną rozpoznaną przed incydem MALO zdiagnozowano CLD. Najczęściej przyczyną były choroby autoimmunologiczne i alkoholowa choroba wątroby. Nie wykazano natomiast wpływu celiakii na zwiększenie ryzyka wystąpienia wirusowych zapaleń wątroby [135].

Wśród pacjentów z celiakią, u których mimo leczenia utrzymywał się zanik kosmków jelitowych w biopsji kontrolnej po upływie 6 miesięcy i 5 lat po rozpoznaniu mimo włączenia diety bezglutenowej, istotnie wzrastało ryzyko zgonu związanego z chorobą wątroby [135].

Podsumowując, celiakia zwiększa ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby wątroby niezależnie od etiologii, w tym chorób o podłożu autoimmunologicznym, metabolicznym i alkoholowym. Zwiększone ryzyko tych chorób przemawia za koniecznością zachowania klinicznej czujności w kierunku oznak rozwijających się lub postępujących chorób wątroby u pacjentów z celiakią. Celowa jest ocena funkcji wątroby niezależnie od postaci klinicznej celiakii. Przeprowadzona w momencie rozpoznania pozwala na wczesne wykrycie hipertransaminazemii i zaburzeń cholestatycznych. Wczesna diagnostyka z kolei może pozwolić na włączenie leczenia i zapobieganie rozwojowi CLD i MALO. Szczególną uwagę powinni wzbudzać pacjenci z celiakią i innymi chorobami autoimmunologicznymi lub metabolicznymi, którzy stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia CLD. Warto także pamiętać o ryzyku alkoholowej choroby wątroby.

Choroby autoimmunologiczne

Częstość występowania celiakii w różnych chorobach autoimmunologicznych jest od 10 do 30 razy wyższa niż w populacji ogólnej, chociaż w wielu przypadkach celiakia przebiega bezobjawowo lub w sposób utajony [148]. Ich identyfikacja jest istotna, ponieważ może pomóc w kontroli choroby. W rodzinach osób z celiakią występują takie choroby, jak reumatoidalne

zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów lub młodzieńcza idiopatyczna choroba stawów, niedoczynność tarczycy, cukrzyca insulinozależna, łysienie plackowate, nieswoiste choroby zapalne jelit [148–152].

Choroby nowotworowe

U pacjentów z celiakią stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju niektórych chorób nowotworowych, zwłaszcza wybranych typów raka jelita [123, 153], nowotworów limfoproliferacyjnych oraz nowotworów jamy ustnej i gardła, szczególnie jeśli chorobę trzewną zdiagnozowano po 40. roku życia [154–156]. U chorych z celiakią istotne jest wykonywanie dostępnych badań przesiewowych w kierunku nowotworów. Brakuje obecnie zaleceń co do wcześniejszego przeprowadzenia takich badań, ale wydaje się, że zalecenia przyspieszonej profilaktyki przeciwnowotworowej mają uzasadnienie u tych pacjentów.

Przewlekły stan zapalny, stałe uwalnianie cytokin prozapalnych, stymulacja antygenowa, niestabilność genomu oraz jego mutacje są powszechnie obserwowane w przebiegu celiakii. Utrzymujące się uszkodzenie błony śluzowej i aktywacja układu odpornościowego, zwłaszcza w RCD, tworzą środowisko wysoce sprzyjające przemianom nowotworowym. Typ II RCD jest uznawany za stan poprzedzający rozwój EATL, jednego z najpoważniejszych nowotworów związanych z celiakią [157, 158]. Nowotwory rozwijają się jednak w przebiegu celiakii niezależnie od jej typu. Na uwagę zasługuje zwłaszcza rak jelita cienkiego. To rzadki nowotwór, który stanowi mniej niż 5% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Pacjenci z celiakią mają wyższe ryzyko rozwoju raka jelita cienkiego w porównaniu ze zdrową populacją [157, 159]. Szczególną uwagę powinny zwracać osoby z grupy wysokiego ryzyka rozwoju tego nowotworu, czyli z rozpoznaniem celiakii po 40. roku życia i z utrzymującymi się objawami pomimo ścisłego przestrzegania diety bezglutenowej [157].

Zaburzenia płodności

Nieleczona celiakia może się przyczyniać do niepłodności, natomiast dieta bezglutenowa może w takich sytuacjach korygować zaburzenia płodności. Możliwe mechanizmy patofizjologiczne niepłodności w chorobie trzewnej obejmują niedobory żywieniowe, zaburzenia immunologiczne oraz dysfunkcje seksualne. Kobiety z celiakią częściej doświadczają nieprawidłowości związanych z funkcjonowaniem jajników, miesiączkowaniem, płodnością, menopauzą, częściej występują u nich poronienia [24, 160]. Rosnące na całym świecie wykorzystanie technologii wspomaganego rozrodu, takich jak docytoplazmatyczna iniekcja plemnika lub zapłodnienie

in vitro, przyspieszyło badania nad identyfikacją modyfikowalnych czynników wpływających na powodzenie implantacji oraz wyniki wczesnej ciąży. Jednym z takich czynników jest obecność glutenu w diecie u chorych z celiakią, która może pośrednio wpływać na zdrowie reprodukcyjne oraz oddziaływać na skład mikrobioty jelitowej. Z kolei dysbioza może mieć wpływ na metabolizm hormonów i ogólnoustrojową reakcją zapalną, a ta jest jedną z przyczyn niepłodności [161]. W związku z tym towarzystwa naukowe, takie jak American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) oraz European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), zalecają przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku celiakii u kobiet z określonymi dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak biegunka, z zespołem złego wchłaniania, niedokrwistością z niedoboru żelaza lub witaminy B₁₂ oraz z niewyjaśnioną niepłodnością lub nawracającymi poronieniami [162–164]. Z kolei rozpoznanie celiakii w trakcie ciąży, co zdarza się rzadko, wymaga od ciężarnej rozpoczęcia stosowania diety bezglutenowej, aby zapobiec tym samym skutkom niedoborów pokarmowych [160, 161, 164].

Podstawowe przyczyny niepłodności u mężczyzn z celiakią są nieznane i mogą obejmować wiele czynników. Za zwiększone ryzyko niepłodności odpowiedzialne są nieprawidłowości parametrów nasienia, w tym koncentracji, ruchliwości i morfologii plemników oraz zaburzenia erekcji. Poza zespołem złego wchłaniania charakterystycznym dla chorych z aktywną postacią celiakii, także niedobory kluczowych pierwiastków, takich jak selen i cynk, mogą przyczyniać się do męskiej niepłodności [160].

Zespół Downa i zespół Turnera

Podobnie jak inne choroby autoimmunologiczne, celiakia występuje częściej u osób z zespołem Downa niż w populacji ogólnej. Obraz kliniczny zespołu Downa komplikuje rozpoznanie celiakii u tych chorych, ponieważ zaburzenia wzrostu, anemia, nawracająca biegunka, padaczka, opóźnienie rozwoju neurologicznego oraz zaparcie często występują u osób z zespołem Downa bez celiakii [165]. Różnice w problemach emocjonalnych i behawioralnych związanych z obecnością celiakii u pacjentów z zespołem Downa mogą być niedoszacowane w porównaniu z populacją, w której celiakia występuje jako stan izolowany.

Także u kobiet z zespołem Turnera stwierdza się wysokie ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych, w tym celiakii (ryzyko wystąpienia dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej kobiet). Badania przesiewowe w kierunku celiakii u pacjentek z zespołem Turnera umożliwiają jej wczesne wykrycie, a tym samym wcześniejszą interwencję terapeutyczną.

Choroba Duhringa

Kolejnym problemem występującym w przebiegu celiakii są zmiany skórne związane z aktywną postacią choroby. Na plan pierwszy wysuwa się choroba Duhringa, czyli opryszczkowate zapalenie skóry – autoimmunologiczna dermatopatia pęcherzowa bezpośrednio związana z nadwrażliwością na gluten.

Jest to rzadka choroba, która dotyczy głównie pacjentów rasy kaukaskiej z powodu występowania predysponujących antygenów HLA w tej populacji oraz wysokiego spożycia pszenicy. Mechanizm patogenetyczny leżący u podstaw opryszczkowatego zapalenia skóry jest złożony i obejmuje czynniki genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne. Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych (występowanie zmian skórnych, zwłaszcza o typie drobnych pęcherzyków, rumieniowych grudek, bąbli pokrzywkowych z towarzyszącym swędem i pieczeniem, zlokalizowanych zwykle symetrycznie na wyprostnych częściach kończyn, pośladkach, w okolicy łędźwiowej, na barkach lub skórze głowy), badania histopatologicznego wycinka ze zmiany skórnej i badania immunopatologicznego (wykrycie ziarnistych złogów IgA w skórze właściwej metodą immunofluorescencji uznawane jest za cechę patognomoniczną) oraz dodatniego wyniku badania serologicznego – przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA [166, 167]. Chociaż częstość występowania celiakii zwiększyła się w ostatnich dekadach, częstość występowania opryszczkowatego zapalenia skóry znacząco się zmniejszyła, prawdopodobnie z powodu wcześniejszego wykrywania celiakii. Związek między opryszczkowatym zapaleniem skóry a celiakią jest opisany zarówno epidemiologicznie, jak i immunologicznie, ale w innych chorobach skóry, które występują częściej u pacjentów z celiakią, nie udało się dotychczas wyjaśnić powiązań immunologicznych [168]. W przebiegu celiakii może wystąpić wysypienie plackowate, atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, trądzik różowaty, bielactwo, pokrzywka przewlekła [167, 169].

Choroby neurologiczne i psychiczne

Choroby związane z glutenem, w tym celiakia oraz nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, mogą manifestować się różnymi pozajelitowymi objawami neurologicznymi, takimi jak neuropatia czuciowa, ataksja mózdkowa i mioklonie korowe. Inne, rzadsze objawy neurologiczne to bóle głowy, zaburzenia poznawcze, a nawet napady padaczkowe. Objawy neurologiczne w celiakii mogą wynikać z mechanizmów autoimmunologicznych, gdy układ odpornościowy atakuje tkankę nerwową z powodu podobieństw strukturalnych do peptydów glutenu. Dodatkowo niedobory witamin –

zwłaszcza B₁₂, kwasu foliowego i innych witamin z grupy B – spowodowane zaburzeniami wchłaniania, pogarszają neuropatię i zaburzenia poznawcze, choć nie są główną przyczyną objawów. Rozpoznanie tych zaburzeń może być trudne, gdy pacjenci zgłaszają mniej typowe objawy [9, 29, 170–172].

Celiakia jest powiązana z takimi zaburzeniami, jak depresja lub choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzeniami psychotycznymi, np. schizofrenią, a także z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi oraz zaburzeniami odżywiania [173–175]. Dlatego należy rozważyć ocenę psychologiczną bądź psychiatryczną u wybranych pacjentów z rozpoznaniem celiakii. Trzeba jednak podkreślić, że szczegóły zależności patofizjologicznych celiakii i problemów natury psychicznej są słabo poznane.

Ataksja glutenozależna/glutenowa (AG) jest najlepiej poznany i najczęściej występującym objawem neurologicznym w przebiegu choroby trzewnej i wymaga osobnego omówienia. Ataksja, czyli zaburzenie koordynacji ruchowej, powstaje w wyniku uszkodzenia mózdku i jego połączeń (ataksja mózdkowa) lub dróg przewodzących czucie głębokie (ataksja czuciowa). Objawy zależą od lokalizacji zmian chorobowych i obejmują m.in. zaburzenia równowagi, koordynacji chodu i ruchów kończyn, nieprawidłową postawę ciała, dyzartrię lub oczopląs [176–178].

AG jest prawdopodobnie jedną z najczęstszych przyczyn idiopatycznej ataksji sporadycznej. Częstość jej występowania wynosi 15% wśród wszystkich typów ataksji i 40% wśród wszystkich idiopatycznych ataksji sporadycznych [179]. Szacuje się, że częstość występowania AG u pacjentów z chorobą trzewną wynosi 0–6% [180]. W badaniu przeprowadzonym przez Hadjivassiliou i wsp. wśród 100 nowo zdiagnozowanych pacjentów z celiakią u 24% stwierdzono chwiejność lub niestabilność chodu, u 12% utrzymujące się objawy czuciowe, a u 42% częste bóle głowy [181].

AG była pierwotnie definiowana jako idiopatyczna, sporadyczna ataksja z obecnymi w surowicy przeciwciałami AGA w klasie IgG lub IgA. Ma ona zwykle powolny początek i podstępny, przewlekły przebieg, a średni wiek zachorowania wynosi około 50 lat. Znacznie częściej występuje u osób dorosłych niż u dzieci. Podobnie jak w przypadku celiakii, u pacjentów często stwierdza się współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych. Tylko u niespełna 10% pacjentów z AG występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, a około 40% ma stwierdzoną enteropatię. Objawy ataksji w większości przypadków są łagodne i obejmują ataksję kończyn dolnych oraz zaburzenia chodu. Rzadko AG przebiega z ogniskowymi miokloniami, drżeniem podniebienia lub opsokloniami (chaotycznymi, nieregularnymi ruchami

gątek ocznych, niekiedy nasilającymi się przy próbie fiksacji spojrzenia) [9, 180, 182, 183].

Z histologicznego punktu widzenia pacjenci z AG wykazują szczególny rodzaj deficytu neurologicznego, polegający na utracie komórek Purkiniego. W badaniu neuropatologicznym stwierdza się degenerację komórek Purkiniego i warstwy ziarnistej kory mózdzku, gliozę w jądrze zębatym i oliwce, a w niektórych przypadkach dochodzi do zajęcia nerwów nadnamiotowych, rdzeniowych lub obwodowych [184].

AG należy podejrzewać w przypadku sporadycznej ataksji o późnym początku z towarzyszącą enteropatią lub bez niej. Diagnostyka jest trudna, ponieważ nie ma specyficznych dla tych objawów chorobowych markerów. U części pacjentów stwierdza się podwyższone miano przeciwciał AGA w klasie IgG i/lub IgA, przeciwciał anty-TG (zwłaszcza anty-TG6), ponadto u części osób mogą być obecne przeciwciała antyneuronalne przeciwko receptorom glicynowym, przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego czy anty-DGP. Należy jednak podkreślić, że żaden z tych testów nie cechuje się ani wysoką swoistością, ani czułością, a wyniki fałszywie dodatnie mogą być stwierdzane u osób z innymi schorzeniami immunologicznymi lub zapalnymi przebiegającymi z objawami zarówno neurologicznymi, jak i ze strony przewodu pokarmowego [185].

W niedawno opublikowanym badaniu sprawdzono częstość występowania przeciwciał anty-TG2 IgA, anty-TG6 IgA/IgG i AGA IgA/IgG w surowicach 476 pacjentów z idiopatyczną ataksją mózdkową i innymi zaburzeniami neurologicznymi oraz u 195 osób z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono różnic między grupą badaną a grupą kontrolną. Jedynie przy zastosowaniu niższej wartości odcięcia pacjenci z idiopatyczną ataksją mózdkową częściej mieli dodatni wynik testu na obecność AGA niż grupa kontrolna [186]. W innym badaniu z 2025 roku stwierdzono natomiast podwyższone miano anty-TG6 IgA w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z AG w porównaniu z grupą kontrolną. W żadnej z grup stężenie to nie było jednak skorelowane ze stężeniem tych przeciwciał w surowicy. Obecność komórek plazmatycznych i przeciwciał anty-TG6 w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z AG jest prawdopodobnie związana z przedłużonym czasem trwania choroby i przewlekłą ekspozycją na gluten [187]. W diagnostyce mogą być również przydatne badania neurofizjologiczne i obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) wykonywane po pierwsze w celu potwierdzenia ataksji, a po drugie w celu wykluczenia innych jej przyczyn. We wspomnianym wcześniej badaniu przeprowadzonym wśród 100 nowo zdiagnozowanych pacjentów z celiakią u 60% pacjentów stwierdzono nieprawidłowe wyniki rezonansu magnetycznego,

a u 47% nieprawidłowe wyniki spektroskopii rezonansu magnetycznego mózdzku. Przeciwciała anty-TG6 wykryto w surowicy u 40% pacjentów, u których w porównaniu z osobami bez przeciwciał obserwowany był znaczny zanik obszarów podkorowych mózgu. U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami spektroskopii rezonansu magnetycznego mózdzku stosujących dietę bezglutenową w kontrolnych badaniach przeprowadzonych po roku stwierdzono częściową regresję zmian [181]. W badaniu kontrolnym przeprowadzonym po 7 latach ponownie zbadano 30 pacjentów z pierwotnej grupy liczącej 100 osób. Stwierdzono istotną redukcję częstości występowania bólów głowy (z 47% do 20%), ale wzrost częstości występowania zaburzeń koordynacji (z 27% do 47%). U 50% pacjentów odnotowano obecność jednego lub więcej przeciwciał związanych z glutenem. W kontrolnych badaniach obrazowych wykazano większy odsetek zaniku istoty szarej mózdzku w grupie z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał w porównaniu z grupą bez przeciwciał. W konkluzji stwierdzono, że pacjenci z chorobą trzewną, którzy nie przestrzegają ścisłej diety bezglutenowej i mają dodatni wynik badania serologicznego, są narażeni na rozwój ataksji i mają znacznie wyższy wskaźnik zaniku mózdzku w porównaniu z pacjentami z ujemnym wynikiem badania serologicznego. Podkreśla to wagę regularnych badań kontrolnych i ścisłego monitorowania.

Wydaje się, że ścisłe przestrzeganie diety bezglutenowej oraz poprawa w zakresie wyników badań serologicznych stabilizuje przebieg AG i może powodować częściowe odwrócenie uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu procesu autoimmunologicznego. Nie u wszystkich pacjentów uzyskuje się jednak poprawę ze względu na fakt, że zanik mózdzku i utrata komórek Purkiniego są nieodwracalne.

U pacjentów, którzy ściśle przestrzegają diety bezglutenowej przez co najmniej rok, a u których nie obserwuje się zmniejszenia objawów, można rozważyć leczenie immunosupresyjne i dożylne podanie immunoglobulin.

W aktualnych amerykańskich wytycznych dotyczących choroby trzewnej zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku celiakii u osób z neuropatią obwodową, ataksją, padaczką, objawami „mgły mózgowej”, nawracającymi bólami głowy i migrenami o nieznanej etiologii. Badaniem pierwszego wyboru powinny być testy serologiczne [29, 30, 138].

W wytycznych dotyczących diagnostyki i postępowania w postępującej ataksji zaleca się, aby pacjenci z idiopatyczną ataksją mózdkową byli badani pod kątem nadwrażliwości na gluten. Jeśli jest to możliwe, należy oznaczyć przeciwciała anty-TG6 jako bardziej czuły test. Pacjenci z ataksją, u których występują serologiczne

dowody nadwrażliwości na gluten, niezależnie od występowania enteropatii, powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania diety bezglutenowej oraz mieć wykonywane kontrolne badania serologiczne [188].

Podsumowując, wydaje się słuszne traktowanie celiakii jako jednostki chorobowej wymagającej podejścia wielospecjalistycznego. W celu zapewnienia kompleksowej i wszechstronnej opieki medycznej wskazane jest prowadzenie pacjentów w ośrodkach z ułatwionym dostępem do konsultacji specjalistycznych, takich jak gastroenterologiczna, dermatologiczna, neurologiczna, psychiatryczna, endokrynologiczna, diabetologiczna, ginekologiczna, onkologiczna, oraz porad dietetyka lub psychologa klinicznego.

13. Sugerujemy diagnostykę w kierunku osteoporozy, a następnie nadzór, u chorych bezobjawowych po 30.–35. roku życia, a także u młodszych pacjentów z celiakią w przypadku występowania objawów osteoporozy lub objawów złego wchłaniania jelitowego.

Siła zalecenia				Słaba	
Jakość dowodów				Niska	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			6%	33%	61%

Jednym z najczęstszych i najlepiej udokumentowanych pozajelitowych objawów celiakii jest metaboliczna choroba kości (osteopenia i osteoporoza). Tkanka kostna ulega trwającej całe życie przebudowie obejmującej procesy syntezy i resorpcji. Wprowadzenie pomiaru gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) za pomocą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DXA) pozwoliło na obiektywny pomiar BMD w różnych miejscach ciała. Utrata masy kostnej jest częstym objawem u nieleczonych pacjentów z chorobą trzewną [189, 190]. Wykazano jednocześnie, że na pogorszenie BMD są w większym stopniu narażeni pacjenci z klasycznym obrazem choroby niż z chorobą subklinikzną lub bezobjawową. Chociaż zespół złego wchłaniania jest przyczynowo związany z niekorzystnym metabolizmem tkanki kostnej, istotne są dodatkowe czynniki, które mogą się przyczynić do pogorszenia stanu kości. Należą do nich czynniki genetyczne, czynniki immunologiczne, brak aktywności fizycznej i zaburzenia mikrobioty jelitowej [66, 191].

U pacjentów z celiakią obecność osteoporozy ocenianej za pomocą DXA wiąże się z płcią, rozległością mierzonego obszaru szkieletu, wiekiem w momencie rozpoznania celiakii, fenotypem klinicznym, menopauzą lub andropauzą, a także stopniem przestrzegania diety bezglutenowej. Ze względu na wieloczynnikowy charakter osteoporozy jej występowanie u pacjentów z celiakią waha się od 1,7% do 42%. Jednocześnie w populacji ogólnej pacjentów z osteoporozą udowodniono istotnie częstsze występowanie celiakii niż u osób z prawidłową BMD (3,4% vs 0,2%) [189, 190].

Uważa się, że diagnoza osteoporozy o wczesnym początku jest wskazaniem do poszukiwania i wykluczenia celiakii. Rutynowe badania przesiewowe w kierunku celiakii u wszystkich pacjentów z osteoporozą lub osteopenią o początku pomenopauzalnym lub poandropauzalnym są przedmiotem dyskusji z uwagi na niską częstość występowania niezdiagnozowanej choroby trzewnej w populacji starszych chorych oraz koszty związane z serologicznymi badaniami przesiewowymi. Ponadto menopauza i andropauza mogą wpływać na mineralizację i BMD. W związku z tym sugeruje się wykonanie DXA u każdego pacjenta z celiakią, który osiągnął ten etap życia [192–195].

Najczęstszym powikłaniem osteoporozy obserwowanym jeszcze przed rozpoznaniem choroby trzewnej są złamania kości, które występują u osób z celiakią częściej w porównaniu z populacją ogólną [196, 197].

Zastosowanie diety bezglutenowej przyczynia się do poprawy BMD. Już po roku od włączenia diety ryzyko i częstość złamań są porównywalne z ryzykiem w populacji ogólnej, mimo że w większości przypadków nie dochodzi jeszcze do normalizacji BMD [198].

Znane są także inne, zastępcze markery metabolizmu tkanki kostnej, takie jak stężenie wapnia zjonizowanego i witaminy D₃, aktywność izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej i parathormonu lub markery resorpcji tkanki kostnej, np. C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I (CTX) bądź N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (NTX). Oznaczenie tych wskaźników może dostarczyć informacji na temat poprawy lub pogorszenia metabolizmu tkanki kostnej [189].

Badania DXA i markerów metabolizmu tkanki kostnej w surowicy mogą być przydatne do oceny wyjściowego stanu kości w momencie diagnozy celiakii. Dokładna diagnostyka stanu tkanki kostnej umożliwia podjęcie interwencji w celu zapobiegania lub opóźnienia powikłań osteopenii lub osteoporozy. Niestety ocena zdrowia kości za pomocą DXA u pacjentów z subklinikzną lub bezobjawową CD nie została dobrze zbadana [199].

14. Rekomendujemy, by u chorych z celiakią i hiposplenizmem wykonać szczepienie w kierunku infekcji pneumokokami.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Umiarkowana	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				33%	67%

Szczepienia odgrywają kluczową rolę w powstrzymaniu rozprzestrzeniania się infekcji spowodowanej bakterią *Streptococcus pneumoniae*. Jest to szczególnie istotne w celiakii, gdyż choroba ta zwiększa ryzyko powikłań septycznych związanych z tą infekcją [200–202]. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z hiposplenizmem (asplenią czynnościową), czyli upośledzoną funkcją śledziony, niezależnie od anatomicznej obecności narządu. Hiposplenizm występuje u około 30% do 70% pacjentów z celiakią. Co istotne, po wprowadzeniu diety bezglutenowej często uzyskuje się poprawę funkcji śledziony, co stanowi pośredni dowód na jej wtórne uszkodzenie w przebiegu choroby trzewnej [203].

Hiposplenizm u pacjenta z celiakią możemy podejrzewać, kiedy występują u niego częste infekcje związane z osłabieniem odpowiedzi immunologicznej, najczęściej w stosunku do bakterii otoczkowych, takich jak *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae* (paciorkowiec grupy B), a także *Salmonella* spp., *Shigella* spp., enterotoksynogennych szczepów *Escherichia coli* (ETEC) i *Yersinia enterocolitica* [201, 202, 204].

W hiposplenizmie w badaniu morfologii krwi obserwuje się często nadpłytkowość i leukocytozę, a stwierdzenie ciałek Howell-Jolly’ego w rozmazie krwi jest w większości przypadków wystarczające do ustalenia rozpoznania. W sytuacjach wymagających bardziej precyzyjnej oceny funkcji śledziony można zastosować oznaczenie liczby erytrocytów z „pittingiem” (*pitted red cells* – PRC), tj. erytrocytów zawierających resztkowe struktury (wtręty), ale badanie to wykonywane jest jedynie w specjalistycznych laboratoriach. W diagnostyce hiposplenizmu uwzględnia się również ocenę liczby limfocytów B pamięci, wykorzystując ich markery powierzchniowe CD22, CD27 [204–206].

W przypadku hiposplenizmu lub aspleni zaleca się nie tylko szczepienie przeciwko pneumokokom, lecz także roważenie wszystkich szczepień, podobnie jak u chorych po splenektomii, z uwzględnieniem dostęp-

nych szczepień w kierunku infekcji bakteriami otoczkowymi (*N. meningitidis*, *H. influenzae* typu b) [29, 172, 203, 206].

W Polsce dostępne są aktualnie szczepionki przeciwko pneumokokom 10- i 13-walentne, a także 23-walentna polisacharydowa. Harmonogram szczepienia zależy od wieku chorego, chorób towarzyszących oraz przebytych szczepień. Przed szczepieniami zaleca się konsultację z lekarzem chorób zakaźnych lub immunologiem w celu opracowania indywidualnego kalendarza szczepień.

Inne choroby glutenezależne

15. W przypadku niespełniania kryteriów diagnostycznych celiakii u pacjentów z objawami ze strony przewodu pokarmowego, które wykazują zależność ze spożyciem glutenu, należy rozważyć obecność innych chorób glutenezależnych, takich jak nieceliakalna nadwrażliwość na gluten lub alergia na pszenicę.

Siła zalecenia				Silne	
Jakość dowodów				Umiarkowana	
Głosowanie ekspertów					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			12%	29%	59%

Do chorób glutenezależnych powodujących objawy ze strony przewodu pokarmowego zaliczamy choroby o podłożu autoimmunologicznym (celiakia), alergicznym (alergia na pszenicę) oraz niealergicznym i nieautoimmunologicznym (nieceliakalna nadwrażliwość na gluten) [207].

Obraz kliniczny nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten i alergii na pszenicę, zwłaszcza objawy z przewodu pokarmowego, mogą sugerować celiakię. W przypadku występowania takich objawów należy w pierwszej kolejności przeprowadzić diagnostykę celiakii, a po jej wykluczeniu – rozważyć diagnostykę alergii na pszenicę lub nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten.

Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten

Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (*nonceliac gluten sensitivity* – NCGS) to choroba charakteryzująca się występowaniem objawów jelitowych i pozajelitowych powiązanych ze spożyciem glutenu. Postawienie diagnozy jest możliwe po wykluczeniu choroby trzewnej i alergii na pszenicę, stwierdzeniu klinicznej odpowiedzi pacjenta na dietę bezglutenową oraz ponownym wystą-

pieniu objawów po zastosowaniu próby prowokacyjnej z glutenem. Ponieważ podejrzewa się, że nie tylko gluten, lecz także inne składniki pszenicy mogą brać udział w patogenezie NCGS, coraz więcej ekspertów uważa, że bardziej odpowiednia jest nazwa nieceliakalna nadwrażliwość na pszenicę (*nonceliac wheat sensitivity* – NCWS), a nie na gluten [208].

Po raz pierwszy NCGS została opisana w 1978 roku przez Ellisa i wsp., jednak dopiero w 2010 roku przedstawiono dowody na odmienną odpowiedź immunologiczną wśród pacjentów z celiakią i NCGS. W 2012 roku po raz pierwszy wprowadzono definicję NCGS i uwzględniono ją jako odrębną jednostkę chorobową w konsensusie dotyczącym nomenklatury i klasyfikacji zaburzeń zależnych od glutenu [209–212].

Inne składniki pszenicy (poza glutenem), które mogą brać udział w patogenezie nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten lub pszenicę (NCGS/WS), to fruktany należące do fermentujących oligosacharydów, disacharydów, monosacharydów i polioli (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* – FODMAPs), inhibitory amylazy-trypsyny (*amylase-trypsin inhibitors* – ATIs) oraz aglutynina kielków pszenicy (*wheat germ aglutinin* – WGA). ATIs to silne aktywatory głównie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, które prowadzą do uwalniania cytokin prozapalnych odpowiedzialnych za aktywację stanu zapalnego i pobudzenie układu immunologicznego. WGA także indukuje uwalnianie cytokin prozapalnych, co upośledza integralność nabłonka jelitowego. Fruktany ze względu na aktywność osmotyczną poprzez retencję płynów w świetle jelita, wzmożoną fermentację bakteryjną w jelicie grubym i produkcję gazów powodują objawy podobne do zespołu jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) [212, 213].

Brak markerów i trudności diagnostyczne nie pozwalają na dokładne określenie częstości występowania NCGS/WS. W artykule opublikowanym przez Aziz i wsp. na podstawie badań pochodzących z różnych krajów oszacowano, że wynosi ona około 10% (4,3–14,9%) [214].

Patogeneza NCGS/WS nie jest w pełni poznana. Prawdopodobnie jest ona wieloczynnikowa i obejmuje zmiany na poziomie jelitowym (stan zapalny, dysbioza, zaburzenia funkcji bariery jelitowej), translokację bakterii i składników pokarmowych oraz aktywację nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej [215]. Potwierdzają to badania wskazujące, że w surowicy pacjentów z NCGS/WS stwierdza się podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych pochodzących z jelita oraz białek wiążących lipopolisacharydy [216]. W efekcie wzajemne oddziaływanie składników pszenicy poprzez modulację przepuszczalności jelitowej, składu mikrobio-

ty i aktywację układu odpornościowego może wywoływać liczne objawy jelitowe i pozajelitowe [212, 213].

Objawy NCGS/WS są niespecyficzne. Pojawiają się w ciągu kilku godzin lub dni po spożyciu glutenu. Mogą dotyczyć przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunka, wzdęcie, zaparcie, nadmierna produkcja gazów jelitowych), występować w postaci objawów ogólnoustrojowych (osłabienie, zmęczenie, „mgła mózgowa”) lub dotyczyć różnego typu układów i narządów (neuropatia obwodowa, ataksja, encefalopatia, ból głowy, depresja, zaburzenia lękowe, zapalenie skóry, wysypka, zapalenie stawów, ból stawowe i mięśniowe). Objawy jelitowe i pozajelitowe mogą, ale nie muszą, występować łącznie [217–219]. Objawy kliniczne NCGS/WS mogą być mylone z innymi schorzeniami, takimi jak celiakia, alergia na pszenicę, IBS lub dyspepsja czynnościowa.

Diagnostyka

Rozpoznanie NCGS/WS można ustalić po wykluczeniu celiakii i alergii na pszenicę oraz stwierdzeniu zmniejszenia się objawów na diecie bezglutenowej i ponownego ich nasilenia po wprowadzeniu glutenu.

Brak specyficznych dla tej choroby biomarkerów pozostaje istotnym wyzwaniem w diagnostyce NCGS/WS. Postawienie jednoznacznej diagnozy często jest trudne, niesie za sobą ryzyko pomyłek i stosowania diety bezglutenowej bez właściwego rozpoznania [112, 220].

Często choroba jest rozpoznawana jedynie na podstawie deklaracji pacjentów. Jednak – jak przedstawiono w analizie danych z 10 badań obejmujących łącznie 1312 pacjentów z podejrzeniem NCGS/WS, u ponad 80% z nich nie można było potwierdzić rozpoznania podwójnie ślepą, kontrolowaną placebo próbą z krzyżową prowokacją glutenem. Mimo że większość badanych zgłaszała znaczące nasilenie dolegliwości po prowokacji glutenem, to jedynie u 16% objawy były specyficzne dla glutenu, a efekt nocebo sięgał w tej grupie aż 40% [221].

W badaniu opublikowanym w 2021 roku (grupa 205 osób, które deklarowały NCGS/WS, oraz 74 pacjentów z objawami IBS) po przeprowadzeniu diagnostyki gastroenterologicznej u 11,7% pacjentów z NCGS/WS i 17,6% pacjentów z objawami typu IBS ustalono inne rozpoznania. Wśród osób z NCGS/WS najczęstszym rozpoznaniem była choroba trzewna (8%) [222].

Obecnie wciąż najbardziej wiarygodnym narzędziem diagnostycznym NCGS/WS są kryteria opracowane przez ekspertów z Salerno. Diagnostykę w kierunku NCGS/WS należy przeprowadzić u pacjentów stosujących dietę zawierającą gluten, po wcześniejszym wykluczeniu choroby trzewnej i alergii na pszenicę. W pierwszym etapie pacjent identyfikuje jeden do trzech głównych objawów, które wiąże ze spożyciem glutenu. Objawy te są oceniane przy użyciu skali numerycznej NRS (*nume-*

rical rating scale – NRS). Następnie przez co najmniej 6 tygodni stosuje się dietę bezglutenową. W tym czasie co tydzień wypełniane są też kwestionariusze dotyczące objawów. Osoby reagujące na dietę bezglutenową są definiowane jako te, które spełniają kryteria odpowiedzi (ponad 30-procentowa redukcja nasilenia jednego do trzech głównych objawów lub co najmniej jednego objawu bez pogorszenia innych przez co najmniej 50% czasu obserwacji). NCGS/WS wyklucza się u pacjentów, u których po 6 tygodniach stosowania diety bezglutenowej nie obserwuje się poprawy objawów. Natomiast jeśli następuje poprawa, przeprowadza się drugi etap – próbę z dietą zawierającą gluten w dziennej dawce 8 g lub placebo. W praktyce klinicznej może to być pojedyncza ślepa próba, ale w celach badawczych postępowaniem z wyboru jest zastosowanie podwójnie ślepej próby. Próba z glutenem lub placebo trwa tydzień, po niej przez kolejny tydzień ponownie stosuje się dietę bezglutenową, a następnie ponownie dietę zawierającą placebo lub gluten. Podczas stosowania diety zawierającej gluten pacjent codziennie wypełnia kwestionariusz dotyczący objawów. Należy stwierdzić co najmniej 30-procentową różnicę w nasileniu objawów między stosowaniem glutenu a placebo, aby odróżnić wynik pozytywny od negatywnego. U osób, które stosowały dietę bezglutenową przed rozpoczęciem testu, można zastosować skróconą procedurę diagnostyczną, obejmującą tylko etap drugi [223].

Diagnostyka oparta na kryteriach opracowanych przez ekspertów z Salerno ma jednak różne ograniczenia. Jednym z nich, oprócz czasochłonności i pracochłonności, jest często występujący w tej grupie pacjentów efekt nocebo. W przeglądzie systematycznym z 2017 roku stwierdzono, że łączny odsetek pacjentów z rozpoznaniem nawrotu objawów po prowokacji glutenem wyniósł 36% w porównaniu z 31% u osób, które otrzymały placebo. Gdy procedura ponownej prowokacji glutenem była przeprowadzona zgodnie z kryteriami Salerno, odsetek nawrotów po prowokacji glutenem był istotnie wyższy w porównaniu z placebo (40% w porównaniu z 24%). Różnicę w wynikach tłumaczy się nie tylko efektem nocebo, lecz także niejednorodną grupą pacjentów i nakładaniem się objawów NCGS/WS i innych chorób, okresowością występowania NCGS/WS i problemami metodologicznymi występującymi podczas prowokacji glutenem [224].

Ze względu na trudności w przeprowadzeniu, a także uzyskaniu wiarygodnego wyniku testu, optymalne byłoby znalezienie swoistego dla tej choroby markera. W ostatnich latach na bazie aktualnej wiedzy na temat patofizjologii badano potencjalne biomarkery – w szczególności oceniające uszkodzenie enterocytów (np. FABP2 i syndekan-1), wrodzoną odpowiedź immunologiczną jelit (np. cytokiny prozapalne), zapalenie jelit (np.

kalprotektyna w stolcu) i funkcję bariery jelitowej (np. zonulina). Niestety żaden pojedynczy biomarker nie jest wystarczająco czuły i swoisty, aby potwierdzić diagnozę.

Najdokładniej zbadanym biomarkerem w NCGS/WS są przeciwciała przeciwko gliadynie, szczególnie klasy IgG. Występują one u ponad 50% pacjentów. Co ciekawe w NCGS/WS AGA IgG występują głównie w podklasach IgG4 i IgG2, natomiast u pacjentów z chorobą trzewną w podklasach IgG1 i IgG3. Obecność tych przeciwciał może być stwierdzana nie tylko u osób z celiakią, lecz także z innymi chorobami autoimmunologicznymi, a nawet u osób zdrowych. U pacjentów z NCGS/WS stężenie AGA IgG często zmniejsza się wkrótce po rozpoczęciu stosowania diety bezglutenowej [225].

Innym brany pod uwagę dostępnym komercyjnie markerem jest zonulina. Barbaro i wsp. ocenili przydatność stężenia zonuliny we krwi jako narzędzia diagnostycznego. Do badania włączono 86 pacjentów z NCGS/WS, 59 pacjentów z postacią biegunkową IBS, 15 pacjentów z celiakią i 25 z grupy kontrolnej. Dokładność diagnostyczna stężenia zonuliny w rozróżnianiu NCGS/WS i IBS wyniosła 81%. Po wykluczeniu pacjentów z celiakią zwiększyła się do 89%. Ponadto stwierdzono, że stosowanie diety bez pszenicy obniżyło stężenie zonuliny tylko u pacjentów z NCGS/WS oraz obecnością HLA DQ2/DQ8 [226].

Kolejnym markerem brany pod uwagę jest stężenie kalprotektyny w stolcu. Przy wartości odcięcia większej od 41 µg/g wykazano 58,6% czułości i 98% swoistości w różnicowaniu NCGS/WS od IBS z biegunką. U 65,1% pacjentów stwierdzono zmniejszenie stężenia kalprotektyny podczas stosowania diety niezawierającej pszenicy [227].

Wynik badania histopatologicznego wycinków z dwunastnicy może być prawidłowy lub wykazywać dyskretne zmiany, takie jak niewielkie zwiększenie liczby IELs lub prawidłową liczbę IELs, ale z towarzyszącym specyficznym ich rozmieszczeniem w małych grupach śródnałonkowo oraz liniowym rozmieszczeniem głębiej w błonie śluzowej, ponadto może być obecny wzrost liczby eozynofiliów w blaszce właściwej [228].

W badaniu przeprowadzonym przez Roastmi i wsp. porównano wyniki badania histopatologicznego pacjentów z chorobą trzewną, NCGS/WS oraz z grupą kontrolną. Stwierdzono, że mediana wysokości kosmków (VH) w NCGS/WS była istotnie niższa (600 µm) niż w grupie kontrolnej (900 µm). Pacjenci z NCGS/WS oraz ze zmianami w stopniu 1–2 wg klasyfikacji Marsha mieli podobną VH oraz stosunek kosmków do krypt (VCR) w porównaniu z pacjentami z chorobą trzewną (465 µm vs 427 µm). VCR w NCGS/WS ze stopniem 0 wg klasyfikacji Marsha był niższy niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Mediana IELs w NCGS/WS z Marsh 0 była wyższa niż w grupie kontrolnej. W odróżnianiu NCGS/WS z Marsh

0 od grupy kontrolnej wartość odcięcia IELs wynosząca 14 wykazała 79% czułości i 55% swoistości [229].

Oceniano również swoistość i czułość laserowej endomikroskopii konfokalnej w diagnostyce NCGS/WS. Stwierdzono jednak, że dokładność diagnostyczna tej metody jest zbyt niska, aby zalecać jej powszechne stosowanie – zwłaszcza, że jest to metoda inwazyjna [230].

Leczenie

Pacjentom z NCGS/WS jako główną metodę terapii zaleca się stosowanie diety bezglutenowej. Potencjalnym parametrem pomocnym w ocenie przestrzegania diety może być stężenie AGA. Nie ma jasnych danych i zaleceń dotyczących czasu, przez jaki dieta bezglutenowa powinna być stosowana, ale ze względu na możliwy przejściowy charakter NCGS/WS proponuje się okres 1–2 lat, a następnie ponowną ocenę reakcji na gluten. W przypadku NCGS/WS uważa się, że dieta bezglutenowa może być mniej rygorystyczna niż w przypadku celiakii, ponieważ tolerancja glutenu jest indywidualna i może się różnić u poszczególnych pacjentów.

Jeśli nie uda się uzyskać poprawy, uzasadnione jest podjęcie próby wyeliminowania FODMAPs [231, 232]. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie diety low-FODMAP u pacjentów z NCGS/WS wpływało na zmniejszenie objawów żołądkowo-jelitowych, a także poprawiało jakość życia i wskaźniki psychologiczne. Niestety liczba dostępnych badań jest niewielka, a ich odmienna konstrukcja i użycie różnych narzędzi do oceny powodują, że trudno jest porównać ich wyniki. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia tych obserwacji [233–235].

Należy również pamiętać, że zarówno dieta bezglutenowa, jak i dieta low-FODMAP mają swoje ograniczenia, a ich stosowania nie zaleca się osobom zdrowym. Dlatego też leczenie powinno być prowadzone przez zespół wielodyscyplinarny złożony z gastroenterologa i dietetyka [236].

Alergia na pszenicę

Większość pokarmów może powodować alergię pokarmową, jednak wg *Codex Alimentarius* pszenica i inne zboża zawierające gluten są jedną z ośmiu grup produktów powodujących ponad 90% wszystkich alergii pokarmowych na świecie [237]. W pszenicy zidentyfikowano 28 alergenów, które mogą być przyczyną różnego typu nadwrażliwości, w tym występowania chorób alergicznych [238].

Białka zbóż tradycyjnie dzieli się na cztery frakcje: rozpuszczalne w wodzie (albuminy), roztworach soli (globuliny), w 70-procentowym roztworze etanolu (prolaminy, m.in. gliadyny, sekaliny, hordeiny, aweniny) oraz gluteliny rozpuszczalne w rozcieńczonych roztworach zasad lub kwasów [238, 239].

Alergeny pszenicy należą do wszystkich wymienionych frakcji. Do białek, które odgrywają największą rolę w wywoływaniu reakcji alergicznych, należą:

- 1) inhibitory alfa-amylazy/trypsyny (ATIs: Tri a 15, Tri a 28, Tri a 29, Tri a 30, Tri a 40), które zostały powiązane z anafilaksją, anafilaksją zależną od pszenicy indukowaną wysiłkiem, alergią na pszenicę u dzieci oraz astmą piekarza,
- 2) niespecyficzne białka transportujące lipidy (nsLTPs) (Tri a 14) powiązane z anafilaksją zależną od pszenicy indukowaną wysiłkiem oraz astmą piekarza,
- 3) gliadyny – omega 5 gliadyna (Tri a 19) jest głównym alergenem powodującym anafilaksję zależną od pszenicy indukowaną wysiłkiem,
- 4) gluteniny o małej (Tri a 36) i dużej masie cząsteczkowej (Tri a 26) [240–242].

Na świecie obserwuje się wzrost częstości zachorowań na alergię. Jednak częstość ich występowania, zwłaszcza u osób dorosłych, nie jest dokładnie znana i jest trudna do oszacowania. Częstość występowania w przypadku jedynie deklaracji przez pacjenta w ciągu całego życia wynosi 19,9%, częstość występowania uczulenia oparta na swoistych IgE (sIgE) wynosi 16,6%, punktowych testach skórnych (SPT) 5,7%, a na dodatnim wyniku prowokacji pokarmowej 0,8% [243].

W metaanalizie z 2023 roku oceniono częstość występowania alergii na pszenicę na 0,63% w przypadku jedynie deklaracji pacjenta, 0,7% w przypadku deklaracji pacjenta potwierdzonej przez lekarza, 0,22% w przypadku dodatniego wyniku SPT, 0,97% w przypadku dodatniego wyniku testu na obecność swoistej IgE oraz 0,04% w przypadku prowokacji pokarmowej [244]. Alergie pokarmowe częściej występują u dzieci niż u osób dorosłych. Alergie IgE-zależne na pszenicę i soję, podobnie jak na mleko krowie i jaja kurze, często ustępują z wiekiem [245].

Alergia na pszenicę to IgE-zależna lub IgE-niezależna reakcja immunologiczna wywołana spożyciem, wdychaniem lub kontaktem z pszenicą. Do reakcji alergicznych IgE-zależnych należą: alergia pokarmowa, anafilaksja wywołana wysiłkiem fizycznym zależna od pszenicy, astma piekarza. Alergia pokarmowa może się objawiać jako: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, astma, alergiczny nieżyt nosa, ból brzucha, wymioty, a nawet reakcja anafilaktyczna.

Anafilaksja wywołana wysiłkiem fizycznym zależna od pszenicy (*wheat dependent exercise-induced anaphylaxis* – WDEIA) występuje podczas wysiłku fizycznego lub po intensywnym wysiłku, który był poprzedzony spożyciem pszenicy. Oprócz wysiłku fizycznego także inne czynniki mogą spowodować reakcję anafilaktyczną (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub alkohol). Ten rodzaj reakcji został określony jako anafilaksja na psze-

nicę zależna od czynników wzmacniających (*wheat anaphylaxis dependent on augmentation factors* – WANDA).

Astma piekarza i alergiczny nieżyt nosa to choroby zawodowe układu oddechowego spowodowane nadwrażliwością na mąkę pszenną. Co ciekawe, osoby dotknięte tym typem alergii zazwyczaj mogą bezpiecznie spożywać pszenicę. Rzadko może występować także kontaktowe zapalenie skóry związane z bezpośrednim jej kontaktem z produktem lub białkami pszenicy będącymi dodatkiem np. do kosmetyków [246].

Diagnostyka IgE-zależnych chorób alergicznych obejmuje przeprowadzenie dokładnego wywiadu klinicznego, SPT, oznaczanie w surowicy stężenia IgE całkowitego oraz IgE alergenowo swoistych (sIgE). Do oznaczenia IgE alergenowo swoistych można użyć testów typu *single-plex*, czyli przeciwko pojedynczym molekułom, lub *multiplex* przeciwko kilku molekułom i/lub ekstraktom alergenowym. Pomimo połączenia tych metod dokładność diagnostyczna w przypadku alergii na pszenicę jest niższa w porównaniu z innymi alergenami pokarmowymi. W rezultacie dokładna diagnoza jest trudna i wymaga przeprowadzenia doustnej prowokacji pokarmowej (*oral food challenge* – OFC), która jest czasochłonna i niesie ze sobą duże ryzyko wystąpienia powikłań, szczególnie u małych dzieci. Aby zmniejszyć to ryzyko, proponuje się przeprowadzenie dodatkowych badań, w tym testu aktywacji bazofilów (BAT), testu aktywacji komórek tucznych (MAT) i oznaczania przeciwciał specyficznych dla epitopu (*the bead-based epitope assay* – BBEA). Obecnie testy te są jedynie rekomendowane u pacjentów z niejednoznacznym rozpoznaniem alergii IgE-zależnej na orzeszki ziemne lub sezam. Wykorzystanie ich w diagnostyce alergii na inne produkty, w tym pszenicę, wymaga dalszych badań w celu standaryzacji protokołów diagnostycznych i walidacji testów. Podwójnie ślepa próba prowokacji kontrolowana placebo jest zalecana tylko wtedy, jeśli wynik otwartej próby OFC jest niejednoznaczny oraz w badaniach naukowych [247–249].

W 2023 roku opublikowane zostały zaktualizowane wytyczne dotyczące kwalifikacji, warunków przeprowadzania, rodzajów i bezpieczeństwa prób prowokacji pokarmowych w alergiach zarówno IgE-zależnych, jak i niezależnych [248].

Druga grupa reakcji alergicznych to reakcje IgE-niezależne. Większość tych reakcji charakteryzuje się obecnością nacieku eozynofilowego w różnych częściach przewodu pokarmowego. Na podstawie lokalizacji zmian możemy wyodrębnić: eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP), eozynofilowe zapalenie żołądka (EZŻ), eozynofilowe zapalenie jelita cienkiego i eozynofilowe zapalenia jelita grubego.

Pszenica może mieć wpływ na powstawanie EZP i EZŻ, nie ma natomiast znaczenia w patogenezie eozynofilowego zapalenia jelit [250].

EZP występuje najczęściej spośród wyżej wymienionych (42,2/100 000 osób). Objawy różnią się w zależności od wieku. U niemowląt i małych dzieci często występują wymioty, problemy z przyjmowaniem pokarmu i zahamowanie rozwoju. Dzieci w wieku szkolnym mogą zgłaszać wymioty, ból w nadbrzuszu i objawy choroby refluksowej przełyku. U młodzieży i dorosłych zazwyczaj występują ostra i/lub przewlekła dysfagia, epizody uwięźnięcia kęsa pokarmowego, zwężenie przełyku i zaleganie treści pokarmowej w przełyku. Mogą pojawić się objawy choroby refluksowej przełyku, ale nie są typowe. Pacjenci mogą też mieć niedowagę.

EZP częściej występuje u osób z chorobami atopowymi, takimi jak astma, alergiczny nieżyt nosa, alergia pokarmowa IgE-zależna i atopowe zapalenie skóry. Częstość występowania EZP jest 10-krotnie wyższa u pacjentów z alergią pokarmową zależną od IgE w porównaniu z populacją ogólną. Określenie, które pokarmy powodują EZP, nie jest łatwe. Pomiar IgE alergenowo swoistych ma niewielką czułość i swoistość, szczególnie w przypadku dwóch najczęstszych czynników wyzwalających EZP, czyli mleka i pszenicy. We krwi osób z zapaleniami eozynofilowymi przewodu pokarmowego często obecna jest eozynofilia.

Rozpoznanie EZP ustala się na podstawie badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz wyników badania histopatologicznego. W leczeniu stosuje się odpowiednią dietę, inhibitory pompy protonowej (IPP), steroidoterapię, leczenie biologiczne (dupilumab), rozszerzanie endoskopowe w przypadku obecności objawowych zwężeń przełyku lub kombinację tych opcji terapeutycznych [30, 251].

W EZŻ objawy to głównie bóle i wzdęcie brzucha, dodatkowo mogą być obecne nudności, wymioty i wczesne uczucie sytości. Jeśli zmiany zlokalizowane są też w dwunastnicy, mogą pojawić się objawy zespołu złego wchłaniania i enteropatia z utratą białka, a nawet poważne powikłania, np. niedrożność lub perforacja, jeśli nacieki eozynofilowe obejmują nie tylko warstwę śluzową, lecz także podśluzową i mięśniową. Rozpoznanie EZŻ ustala się, gdy objawy kliniczne są potwierdzone przez wynik histopatologiczny. Testy w kierunku alergii pokarmowych, tak jak w przypadku EZP, nie są wystarczająco czułe ani swoiste, aby ukierunkować dietę [251].

W tabeli 6 podsumowano najważniejsze różnice, jakie stwierdza się między celiakią, alergią na pszenicę i NCGS/WS [250, 252, 253].

Diagnostyka, leczenie i monitorowanie celiakii u dzieci

Odpowiednia diagnostyka, a następnie leczenie i monitorowanie celiakii są szczególnie ważne u dzieci. Celem tego podrozdziału jest przybliżenie zasad

postępowania w przypadku podejrzenia i rozpoznania choroby trzewnej u osób poniżej 18. roku życia ze zwróceniem uwagi na odrębności w stosunku do populacji dorosłych.

W ostatnich latach w populacji pediatrycznej obserwuje się tendencję do rozpoznawania celiakii u dzieci starszych, zmniejsza się odsetek dzieci z nasilonymi objawami klinicznymi, częstsze są postaci monosymptomatyczne i wzrasta liczba dzieci diagnozowanych w następstwie badań przesiewowych przeprowadzanych w grupach ryzyka [254]. Z ostatnio opublikowanych polskich danych wynika, że w grupie dzieci z rozpoznaniem celiakii u 71% diagnostyka została przeprowadzona z powodu objawów, a pozostałe rozpoznania ustalono w grupach ryzyka. U pacjentów objawowych najczęściej występowały bóle brzucha, zahamowanie wzrastania, biegunka i ubytek masy ciała [255].

Celiakię należy podejrzewać u dzieci i młodzieży z:

1) objawami klinicznymi, takimi jak przewlekła lub nawracająca biegunka, przewlekłe zaparcie stolca

nieodpowiadające na typowe leczenie, przewlekły ból brzucha, wzdęcie brzucha, nawracające nudności, nawracające wymioty, ubytek lub niedobór masy ciała, zahamowanie wzrastania lub niskorostłość, opóźnione dojrzewanie lub brak miesiączki, drażliwość, przewlekłe zmęczenie, neuropatia, bóle lub zapalenie stawów, powtarzające się złamania kości, opryszczkowe zapalenie skóry (choroba Duhringa), nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej, defekty szkliwa zębowego;

2) nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych lub dodatkowych, takimi jak przewlekła niedokrwistość z niedoboru żelaza, nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych wątroby, np. hipertransaminazemia, obniżona gęstość mineralna kości (osteoporoza, osteopenia);

3) grup ryzyka (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, cukrzyca typu 1, autoimmunologiczna choroba tarczycy, zespół Downa, Turnera, Williamsa, niedobór IgA) [73].

Tabela 6. Różnicowanie celiakii, alergii na pszenicę oraz nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten lub pszenicę. Tabela na podstawie [250, 252, 253]

Parametr	Celiakia	Alergia IgE-zależna	Alergia IgE-niezależna	NCGS/WS
częstość występowania	0,6–1,6%	0,2–1%	około 0,05%	4,3–14,9%
płeć	K > M	K = M	K = M	K > M
droga ekspozycji	doustna	inhalacyjna/doustna	doustna	doustna
czas do wystąpienia objawów	godziny lub miesiące	natychmiastowo	dni lub tygodnie	godziny lub dni
objawy pozajelitowe	wątroba, stawy lub kości, skóra, układ krwiotwórczy, OUN	układ oddechowy, skóra, układ krążenia (anafilaksja)	brak	skóra, stawy lub mięśnie, OUN
przeciwciała	anty-TG2 IgA/IgG, anty-DGP IgA/IgG, anty-EMA IgA/IgG	IgE	brak	AGA (głównie IgG u > 50% pacjentów)
HLA	HLA DQ2/DQ8 u około 99%	brak	brak	HLA DQ2/DQ 8 u około 50%
enteropatia	tak	możliwa	górny odcinek przewodu pokarmowego	nie
choroby współistniejące	cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne choroby wątroby, tarczycy, reumatologiczne i inne	inne alergie, reakcja krzyżowa na pyłki traw	atopowe zapalenie skóry	autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
rokowanie	choroba na całe życie	u 2/3 pacjentów tolerancja rozwija się do 12. roku życia	niejasne	niejasne
postępowanie	dieta bezglutenowa	unikanie alergenu, immunoterapia, adrenalina w przypadku anafilaksji	unikanie alergenu, steroidy, inhibitory IL-4, IL-13	dieta bezglutenowa lub zmniejszona ilość glutenu w diecie ± low-FODMAP

AGA – przeciwciała przeciw gliadynie; anty-DGP – przeciwciała przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny; anty-EMA – przeciwciała przeciwko endomysium; anty-TG2 – przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej; FODMAP – fermentujące oligo-, di-, monosacharydy i poliole; HLA – antygeny zgodności tkankowej; IL – interleukina; K – kobieta; M – mężczyzna; NCGS/WS – nieceliakalna nadwrażliwość na gluten lub pszenicę, OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

U dzieci z podejrzeniem celiakii pierwszym krokiem diagnostycznym powinno być oznaczenie całkowitego stężenia IgA oraz stężenia przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA (anty-TG2 IgA) w surowicy. Nie zaleca się, aby wstępnym testem przesiewowym było badanie innych typów przeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwko endomysium (anty-EMA IgA), przeciwko natywnej gliadynie (AGA IgA) i przeciwko deamidowanemu peptydom gliadyny (anty-DGP IgA). Oznaczenie anty-TG2 IgA należy wykonywać tylko przy użyciu odpowiednio zwalidowanych testów (krzywa kalibracyjna zawierająca w zakresie pomiarowym wartość 10-krotności górnej granicy normy) w certyfikowanych laboratoriach [73].

U dzieci ze stężeniem anty-TG2 IgA wynoszącym co najmniej 10-krotność górnej granicy normy drugim krokiem diagnostycznym powinno być oznaczenie anty-EMA IgA w oddzielnej próbce krwi. Wynik dodatni tego badania pozwala na rozpoznanie celiakii i włączenie leczenia. Decyzja o rezygnacji z biopsji jelita cienkiego (tzw. *non-biopsy approach*) powinna zostać podjęta wspólnie z pacjentem i/lub jego opiekunami. Aktualnie w Polsce celiakia bez wykonywania biopsji jelita cienkiego jest rozpoznawana u ponad 50% dzieci [255].

U dzieci z niedoborem IgA lub niskim stężeniem IgA (< 0,2 g/l w wieku powyżej 3 lat) należy wykonać dowolny test serologiczny w klasie IgG (anty-TG2, anty-EMA, anty-DGP). W przypadku dodatniego wyniku testu, niezależnie od stężenia przeciwciał, dla potwierdzenia podejrzenia celiakii powinna być wykonana biopsja jelita cienkiego. Biopsję jelita cienkiego należy również wykonać u każdego pacjenta z prawidłowym stężeniem IgA, u którego stężenie anty-TG2 IgA było nieprawidłowe, ale niższe niż 10-krotność górnej granicy normy, a także wtedy, gdy test anty-EMA IgA był ujemny [73].

W trakcie biopsji jelita cienkiego u dziecka z podejrzeniem celiakii należy pobrać liczne wycinki z błony śluzowej jelita cienkiego, w tym co najmniej 1 z opuszki dwunastnicy i co najmniej 4 z części pozaopuszkowej dwunastnicy. Nasilenie zmian histopatologicznych ocenia się wg klasyfikacji Marsha w modyfikacji Oberhubera. Zmiany mogą być nieciągłe oraz mieć różne nasilenie w różnych miejscach jelita cienkiego [73].

Wyniki badań serologicznych i histopatologicznych mogą być niemiernodajne w przypadku niewystarczającej ekspozycji dziecka na gluten, np. wcześniejszego ograniczenia spożycia glutenu z powodu diety bezglutenowej stosowanej przez innego członka rodziny lub zbyt krótkiej prowokacji glutenem po okresie eliminacji [73].

W piśmiennictwie trwa dyskusja na temat ilości glutenu i czasu trwania prowokacji wystarczającej do pojawienia się swoistych dla celiakii przeciwciał i typowych zmian w obrębie jelita cienkiego. W praktyce

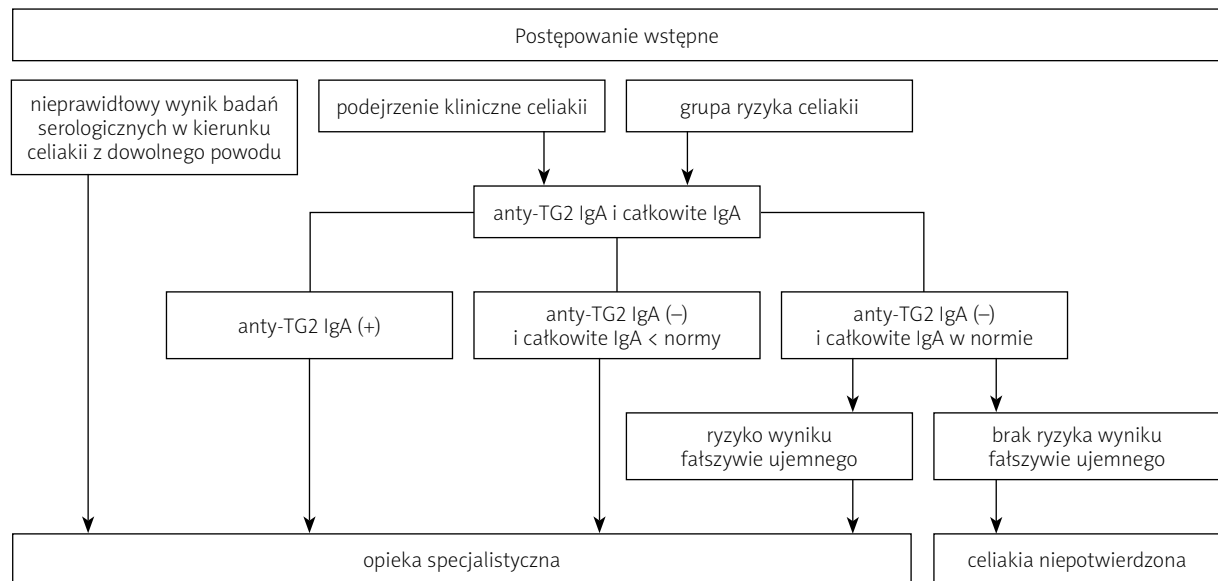
pediatrycznej pierwszej oceny klinicznej i serologicznej dokonuje się po upływie 3 miesięcy regularnego spożycia 10–15 g glutenu dziennie [86]. W badaniu Korpónay-Szabó i wsp. obecność swoistych przeciwciał stwierdzono u 66% dzieci z celiakią po 3 miesiącach i u 89,9% dzieci po 6 miesiącach regularnego spożycia 5–10 g glutenu dziennie [256]. Prowokacji glutenem nie należy przeprowadzać w okresach intensywnego wzrostu dziecka [73].

Wykonanie badania genetycznego dla potwierdzenia obecności HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 nie jest konieczne do rozpoznania celiakii u dziecka. Jest natomiast wskazane przede wszystkim w przypadku wątpliwości diagnostycznych (np. obecne swoiste przeciwciała przy braku typowych zmian histopatologicznych), u seronegatywnych dzieci z grup ryzyka dla określenia zasadności okresowego powtarzania badań serologicznych oraz u osób z podejrzeniem celiakii stosujących dietę bezglutenową. Nieobecność HLA-DQ2 i HLA-DQ8 w zasadzie pozwala wykluczyć celiakię. Wynik badania genetycznego powinien zawierać opis przebadanych alleli oraz interpretację wyniku [73].

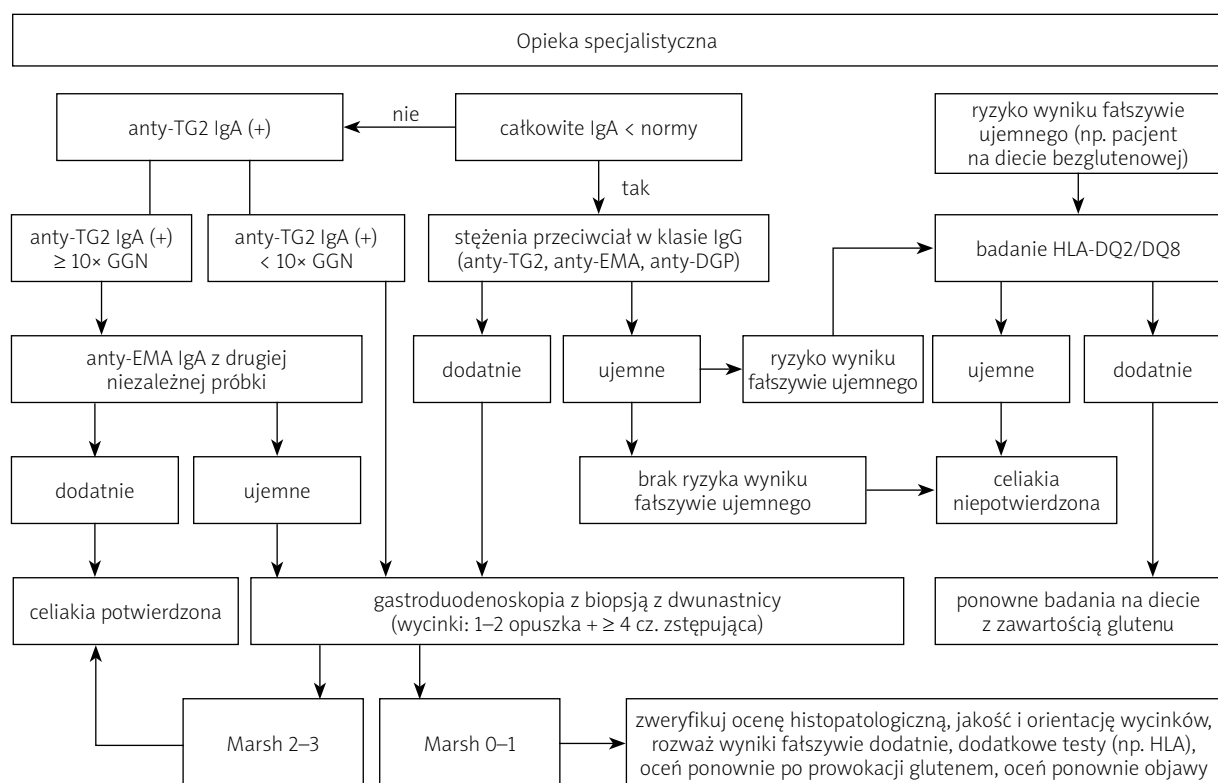
Podstawą leczenia celiakii jest dieta bezglutenowa, która powinna zostać wprowadzona po zakończeniu diagnostyki i ustaleniu rozpoznania celiakii oraz być ściśle przestrzegana do końca życia [257]. Ostateczne rozpoznanie celiakii powinno być ustalane w ramach opieki specjalistycznej (ryc. 5) [73]. Dieta z ograniczeniem lub eliminacją laktozy powinna być zalecana tylko pacjentom z objawami jej nietolerancji pomimo ścisłego wykluczenia glutenu z diety. Według rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) czysty owies (owies, który nie jest zanieczyszczony pszenicą, żytem lub jęczmieniem, a więc oznakowany jako bezglutenowy) może być spożywany przez dzieci i młodzież z celiakią w ilości do 20–25 g/dobę [73].

Dziecko z rozpoznaniem celiakii powinno być regularnie monitorowane, preferencyjnie przez lekarza i dietetyka doświadczonych w prowadzeniu pacjentów z tą chorobą. ESPGHAN rekomenduje, aby pierwsza wizyta kontrolna odbyła się 3–6 miesięcy po rozpoznaniu, potem co 6 miesięcy do czasu normalizacji stężenia anty-TG2 IgA, a następnie co 12–24 miesiące. Wizyta wcześniejsza niż 3–6 miesięcy po rozpoznaniu jest zalecana w przypadku obaw o radzenie sobie rodziny z dietą, nieustępowania objawów i zaburzeń wzrastania oraz konieczności wcześniejszego wykonania badań. Podczas wizyt kontrolnych proponuje się ocenę kliniczną w zakresie objawów jelitowych i pozajelitowych, parametrów antropometrycznych, stężenia anty-TG2 IgA (u pacjentów immunokompetentnych) lub anty-TG2 IgG (u pacjentów z niedoborem lub niskim stężeniem IgA)

A



B



Rycina 5. Zasady postępowania wstępnego w przypadku podejrzenia celiakii u dzieci i młodzieży (A) oraz schemat opieki specjalistycznej (B) na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) w modyfikacji autorów

anty-TG2 – przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej; anty-EMA – przeciwciała przeciw endomysium; anty-DGP – przeciwciała przeciw deamidowanym peptydom gliadyny; GGN – górna granica normy; HLA – antygeny zgodności tkankowej.

oraz wyników badań laboratoryjnych. Badania laboratoryjne, takie jak morfologia, stężenie żelaza, witamin D i B₁₂ oraz aktywność aminotransferaz, powinny być monitorowane, jeśli były nieprawidłowe w momencie rozpoznania, a także w razie potrzeby w czasie wizyt kontrolnych. Decyzja odnośnie do wykonania badań w kierunku chorób tarczycy, w tym autoimmunologicznych (TSH, fT4, autoprzeciwciała tarczycowe) powinna być podejmowana przez lekarza indywidualnie. ESPGHAN nie rekomenduje rutynowego wykonywania densytometrii u każdego dziecka z celiakią [86].

Brakuje złotego standardu monitorowania przestrzegania diety bezglutenowej u dzieci i młodzieży z celiakią. Proponuje się, aby ocena była wielopłaszczyznowa i obejmowała monitorowanie obrazu klinicznego, wywiad lub kwestionariusze dietetyczne oraz testy laboratoryjne, przede wszystkim stężenie anty-TG2 IgA (lub u pacjentów z niedoborem IgA – anty-TG2 IgG), które jest zastępczym markerem regeneracji błony śluzowej jelita cienkiego. Utrzymywanie się podwyższonego stężenia anty-TG2 IgA po upływie 6–12 miesięcy leczenia wymaga weryfikacji realizacji zaleceń dietetycznych [86]. Czułość i swoistość testów serologicznych jako markerów istotnego uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego u dzieci leczonych ponad rok dietą bezglutenową szacowana jest na 75% i 85% z pozytywną wartością predykcyjną na poziomie 22%, ale negatywną – 98% [258]. Rutynowa ocena wygojenia śluzówkowego drogą biopsji jelita cienkiego u leczonych dzieci i młodzieży z celiakią nie jest rekomendowana. RCD u dzieci jest niezwykle rzadka, dlatego w przypadku braku odpowiedzi na dietę wskazane jest wykluczenie niezamierzonego spożywania glutenu, a także możliwości współistnienia innych enteropatii, w tym choroby Leśniowskiego-Crohna, enteropatii autoimmunologicznej, rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, alergii na białka mleka krowiego oraz niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki [86].

Zasady postępowania wstępnego w przypadku podejrzenia celiakii u dzieci i młodzieży, a także schemat opieki specjalistycznej przedstawiono na rycinie 5.

Podsumowanie

Jako Sekcja Jelitowa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii mamy nadzieję, że niniejszy dokument będzie wsparciem dla całej społeczności lekarzy różnych specjalności i dietetyków w codziennej opiece nad pacjentami z celiakią i chorobami gluteno zależnymi. Zdajemy sobie sprawę, że zakres dokumentu jest obszerny, ale w naszej ocenie dotąd nie było w polskiej literaturze medycznej opracowania, które w sposób kompleksowy odnosiłoby się do omawianej problematyki. Jednocześnie na pewno wytyczne nie poruszają

wszystkich aspektów i będą wymagały aktualizacji wraz z postępem wiedzy medycznej. Przykładem takiego zagadnienia jest kwestia opieki nad pacjentem z celiakią w okresie przejściowym między wiekiem dziecięcym a dorosłym. Ten wątek organizacji systemu opieki zdrowotnej w Polsce nie był dotąd przedmiotem należytego zainteresowania ze strony decydentów nie tylko w odniesieniu do choroby trzewnej. Mamy więc nadzieję, że także pod względem organizacyjnym i administracyjnym dokument będzie przydatnym narzędziem do podejmowania działań zmierzających do poprawy jakości opieki nad chorym z celiakią. W szczególności mamy jednak nadzieję, że wdrożenie zaleceń Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii przełoży się na zwiększenie wykrywalności celiakii i innych chorób gluteno zależnych oraz na poprawę wyników leczenia chorych.

Zgoda komisji bioetycznej

Nie dotyczy.

Konflikt interesów

PE otrzymał wynagrodzenie za wykłady edukacyjne od firmy EMMA MDT. Pozostali autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Majsiak E, Choina M, Cukrowska B. The opinion of Polish coeliac patients on the knowledge of medical professionals and support groups about coeliac disease-a pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20: 3990.
2. Majsiak E, Choina M, Golicki D, et al. The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: the results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 99.
3. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet* 2022; 399: 2413-26.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
5. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 507-25.
6. Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 661-77.
7. Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, et al. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 109-28.
8. Book L, Zane JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 377-81.
9. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac disease: extraintestinal manifestations and associated conditions. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 8-21.

10. Abadie V, Han AS, Jabri B, Sollid LM. New insights on genes, gluten, and immunopathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2024; 167: 4-22.
11. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345-50.
12. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 315-9.
13. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 493-525.
14. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet* 2010; 42: 295-302.
15. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, et al. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 694-702.e5.
16. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ* 2019; 364: l231.
17. Hernandez L, Johnson TC, Naiyer AJ, et al. Chronic hepatitis C virus and celiac disease, is there an association? *Dig Dis Sci* 2008; 53: 256-61.
18. Gupta M, Graham C, Gupta S. Immune checkpoint inhibitor-associated celiac disease: a retrospective analysis and literature review. *Diseases* 2024; 12: 315.
19. Maple JT, Pearson RK, Murray JA, et al. Silent celiac disease activated by pancreaticoduodenectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2140-4.
20. Bai J, Moran C, Martinez C, et al. Celiac sprue after surgery of the upper gastrointestinal tract. Report of 10 patients with special attention to diagnosis, clinical behavior, and follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 521-4.
21. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. Chemistry of wheat gluten proteins: qualitative composition. *Cereal Chem* 2023; 100: 23-35.
22. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 Suppl 1: 78-81.
23. Wieser H, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, et al. Challenges of monitoring the gluten-free diet adherence in the management and follow-up of patients with celiac disease. *Nutrients* 2021; 13: 2274.
24. Wieser H, Segura V, Ruiz-Carnicer Á, et al. Food safety and cross-contamination of gluten-free products: a narrative review. *Nutrients* 2021; 13: 2244.
25. Lexhaller B, Colgrave ML, Scherf KA. Characterization and relative quantitation of wheat, rye, and barley gluten protein types by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Front Plant Sci* 2019; 10: 1530.
26. Jones AL. The gluten-free diet: fad or necessity? *Diabetes Spectr* 2017; 30: 118-23.
27. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 561-71.
28. Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 updated guidelines on the diagnosis and management of coeliac disease in adults. Part 1: diagnostic approach. *United Eur Gastroenterol J* 2025; 13: 1855-86.
29. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J* 2019; 7: 583-613.
30. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology guidelines update: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 59-76.
31. Malmivaara A. Methodological considerations of the GRADE method. *Ann Med* 2015; 47: 1-5.
32. Eder P, Łodyga M, Gawron-Kiszka M, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Gastroenterology Rev* 2023; 18: 1-42.
33. Ramy metodyczne. Agencja Oceny Technol Med Taryfikacji n.d. <https://www.aotm.gov.pl/zalecenia-kliniczne/narzedzia/ramy-metodyczne/> (accessed May 22, 2026).
34. Majsiak E, Choina M, Gray AM, et al. Clinical manifestation and diagnostic process of celiac disease in Poland-comparison of pediatric and adult patients in retrospective study. *Nutrients* 2022; 14: 491.
35. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
36. Kårhus LL, Kriegbaum M, Grand MK, et al. Biochemical abnormalities among patients referred for celiac disease antibody blood testing in a primary health care setting. *Sci Rep* 2022; 12: 6407.
37. Husby S, Choung RS, Crawley C, et al. Laboratory testing for celiac disease: clinical and methodological considerations. *Clin Chem* 2024; 70: 1208-19.
38. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, et al. Current guidelines for the management of celiac disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 154-75.
39. Fontana G, Ziberna F, Barbi E, et al. Intestinal celiac disease-related autoantibodies. *Front Immunol* 2025; 16: 1567416.
40. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem* 2008; 54: 1203-9.
41. Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, et al. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 584-8.
42. Sheppard AL, Elwenspoek MMC, Scott LJ, et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55: 514-27.
43. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520-4.
44. Shiha MG, Yusuf A, Sanders DS. Role of endoscopy in the diagnosis of coeliac disease: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 51.
45. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is

- a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2008; 40: 219-24.
46. Pouw RE, Barret M, Biermann K, et al. Endoscopic tissue sampling – part 1: upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021; 53: 1174-88.
 47. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 103-9.
 48. Evans KE, Aziz I, Cross SS, et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1837-742.
 49. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1190-6.
 50. Latorre M, Lagana SM, Freedberg DE, et al. Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: one bite or two? *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1228-33.
 51. Brown I, Bettington M, Rosty C. The role of histopathology in the diagnosis and management of coeliac disease and other malabsorptive conditions. *Histopathology* 2021; 78: 88-105.
 52. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica* 2020; 112: 186-96.
 53. Dai Y, Zhang Q, Olofson AM, et al. Celiac disease: updates on pathology and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2019; 26: 292-312.
 54. Villanacci V, Del Sordo R, Casella G, et al. The correct methodological approach to the diagnosis of celiac disease: the point of view of the pathologist. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2023; 16: 129-35.
 55. Popp A, Taavela J, Graziano P, et al. A new intraepithelial $\gamma\delta$ T-lymphocyte marker for celiac disease classification in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) duodenal biopsies. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3352-8.
 56. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, et al. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 587-90.
 57. de Almeida Menezes M, Cabral V, Silva Lorena SL. Celiac crisis in adults: a case report and review of the literature focusing in the prevention of refeeding syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 67-8.
 58. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1412-20.
 59. Lähdeaho ML, Mäki M, Laurila K, et al. Small-bowel mucosal changes and antibody responses after low- and moderate-dose gluten challenge in celiac disease. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 129.
 60. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62: 996-1004.
 61. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Mulder CJ. Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1464-9.
 62. Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, et al. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut* 2018; 67: 1606-13.
 63. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci* 2012; 19: 88.
 64. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, et al. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2199-206.
 65. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294-302.
 66. Elli L, Leffler D, Cellier C, et al. Guidelines for best practices in monitoring established coeliac disease in adult patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024; 21: 198-215.
 67. Shapiro M, Niv Y. Diagnostic yield of video capsule endoscopy (VCE) in celiac disease (CD): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2025; 59: 598-606.
 68. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – update 2022. *Endoscopy* 2023; 55: 58-95.
 69. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 755.
 70. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210-28.
 71. Zingone F, Bucci C, Tortora R, et al. Body mass index and prevalence of skin diseases in adults with untreated coeliac disease. *Digestion* 2009; 80: 18-24.
 72. Maniero D, Lorenzon G, Marsilio I, et al. Assessment of nutritional status by bioelectrical impedance in adult patients with celiac disease: a prospective single-center study. *Nutrients* 2023; 15: 2686.
 73. 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: 141-56.
 74. Lundin KEA, Nilsson EM, Scott HG, et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1649-52.
 75. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med* 2004; 1: e1.
 76. Lionetti E, Gatti S, Galeazzi T, et al. Safety of oats in children with celiac disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2018; 194: 116-122.e2.
 77. Aaltonen K, Laurikka P, Huhtala H, et al. The long-term consumption of oats in celiac disease patients is safe: a large cross-sectional study. *Nutrients* 2017; 9: 611.
 78. Fritz RD, Chen Y. Oat safety for celiac disease patients: theoretical analysis correlates adverse symptoms in clinical studies to contaminated study oats. *Nutr Res* 2018; 60: 54-67.
 79. Pinto-Sánchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, et al. Safety of adding oats to a gluten-free diet for patients with celiac disease: systematic review and meta-analysis of clinical and observational studies. *Gastroenterology* 2017; 153: 395-409.e3.
 80. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold.

- shold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160-6.
81. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044-52.
 82. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 669-73.
 83. Madden AM, Riordan AM, Knowles L. Outcomes in coeliac disease: a qualitative exploration of patients' views on what they want to achieve when seeing a dietitian. *J Hum Nutr Diet* 2016; 29: 607-16.
 84. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr* 2017; 56: 449-59.
 85. Gładyś K, Dardzińska J, Guzek M, et al. Expanded role of a dietitian in monitoring a gluten-free diet in patients with celiac disease: implications for clinical practice. *Nutrients* 2021; 13: 1859.
 86. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 369-86.
 87. Shah AV, Serajuddin ATM, Mangione RA. Making all medications gluten free. *J Pharm Sci* 2018; 107: 1263-8.
 88. Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 123-9.
 89. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4638-43.
 90. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 811-6.
 91. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 927-36.
 92. Singhal N, Alam S, Sherwani R, Musarrat J. Serum zinc levels in celiac disease. *Indian Pediatr* 2008; 45: 319-21.
 93. Goodman BP, Mistry DH, Pasha SF, Bosch PE. Copper deficiency myeloneuropathy due to occult celiac disease. *Neurologist* 2009; 15: 355-6.
 94. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, et al. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients* 2013; 5: 4553-65.
 95. Segura MEM, Rosell CM. Chemical composition and starch digestibility of different gluten-free breads. *Plant Foods Hum Nutr* 2011; 66: 224-30.
 96. Nachman F, del Campo MP, González A, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 685-91.
 97. Zarkadas M, Cranney A, Case S, et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 41-9.
 98. Murray JA, Syage JA, Wu TT, et al. Latiglutenase protects the mucosa and attenuates symptom severity in patients with celiac disease exposed to a gluten challenge. *Gastroenterology* 2022; 163: 1510-21.e6.
 99. Kivela L, Caminero A, Leffler DA, et al. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 181-95.
 100. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front Pediatr* 2018; 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00350>.
 101. Belel O, Jugănarul I, Basaca DG, et al. The role of intestinal microbiota in celiac disease and further therapeutic perspectives. *Life* 2023; 13: 2039.
 102. Mazzola AM, Zammarchi I, Valerii MC, et al. Gluten-free diet and other celiac disease therapies: current understanding and emerging strategies. *Nutrients* 2024; 16: 1006.
 103. Ierardi E, Losurdo G, Piscitelli D, et al. Seronegative celiac disease: where is the specific setting? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 110-6.
 104. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
 105. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 671-80.
 106. Galli G, Carabotti M, Pillozzi E, et al. Relationship between persistent gastrointestinal symptoms and duodenal histological findings after adequate gluten-free diet: a gray area of celiac disease management in adult patients. *Nutrients* 2021; 13: 600.
 107. Leffler DA, Edwards George JB, Dennis M, et al. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1227-35.
 108. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, et al. Social phobia in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 410-5.
 109. Poslt Königová M, Sebalo Vňuková M, Řehořková P, et al. The effectiveness of gluten-free dietary interventions: a systematic review. *Front Psychol* 2023; 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1107022>.
 110. Muhammad H, Reeves S, Ishaq S, et al. Adherence to a gluten free diet is associated with receiving gluten free foods on prescription and understanding food labelling. *Nutrients* 2017; 9: 705.
 111. Miller K, McGough N, Urwin H. Catering gluten-free when simultaneously using wheat flour. *J Food Prot* 2016; 79: 282-7.
 112. Schieppatti A, Savioli J, Vernerio M, et al. Pitfalls in the diagnosis of coeliac disease and gluten-related disorders. *Nutrients* 2020; 12: 1711.
 113. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA clinical practice update on management of refractory celiac disease: expert review. *Gastroenterology* 2022; 163: 1461-9.
 114. Al-Toma A, Branchi F, Zingone F, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 2: management, follow-up, and complex disease courses. *United Eur Gastroenterol J* 2026; 14: e70195.

115. Long KH, Rubio-Tapia A, Wagie AE, et al. The economics of coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 261-9.
116. See JA, Kaukinen K, Makharia GK, et al. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 580-91.
117. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302: 1171-8.
118. Lee AR. Review article: dietary management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56 Suppl 1: S38-48.
119. Dipper CR, Maitra S, Thomas R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 236-44.
120. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based “CD-Watch” program. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 865-70.
121. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1299-308.
122. Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459-63.
123. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 17: 142.
124. Cardo A, Churrua I, Lasa A, et al. Nutritional Imbalances in adult celiac patients following a gluten-free diet. *Nutrients* 2021; 13: 2877.
125. Schieppati A, Maimaris S, Raju SA, et al. Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with coeliac disease: a multicentre longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients. *Gut* 2023; 72: 2095-102.
126. Lebwohl B, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 488-95.
127. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, et al. Value of IgA tTG in predicting mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 286-91.
128. Melini V, Melini F. Gluten-free diet: gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients* 2019; 11: 170.
129. Wierdsma N, Van Bokhorst-de Van Der Schueren M, Berkenpas M, et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013; 5: 3975-92.
130. Kreutz JM, Adriaanse MPM, van der Ploeg EMC, Vreugdenhil ACE. Narrative review: nutrient deficiencies in adults and children with treated and untreated celiac disease. *Nutrients* 2020; 12: 500.
131. Lamjadli S, Oujamaa I, Souli I, et al. Micronutrient deficiencies in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2025; 39: 03946320241313426.
132. Welstead L. The gluten-free diet in the 3rd millennium: rules, risks and opportunities. *Diseases* 2015; 3: 136-49.
133. Dickey W, Ward M, Whittle CR, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 682-8.
134. Valente FX, Campos TN, de Moraes LFS, et al. B vitamins related to homocysteine metabolism in adults celiac disease patients: a cross-sectional study. *Nutr J* 2015; 14: 110.
135. Yao J, Sun J, Ebrahimi F, et al. Long-term risk of chronic liver disease in patients with celiac disease: a nationwide population-based, sibling-controlled cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2025; 50: 101201.
136. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 167-76.
137. Jena A, Kumar-MP, Kumar A, et al. Liver abnormalities in celiac disease and response to gluten free diet: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2023; 38: 11-22.
138. Zingone F, Bai JC, Cellier C, Ludvigsson JF. Celiac disease-related conditions: who to test? *Gastroenterology* 2024; 167: 64-78.
139. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, et al. DOGGIE BAG Study Group. Most patients with celiac disease on gluten-free diets consume measurable amounts of gluten. *Gastroenterology* 2020; 158: 1497-99.e1.
140. Zoghi S, Abbasi A, Heravi FS, et al. The gut microbiota and celiac disease: pathophysiology, current perspective and new therapeutic approaches. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2024; 64: 2176-96.
141. Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20: 633-46.
142. Haggård L, Glimberg I, Lebwohl B, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2021; 41: 2693-702.
143. Dutta R, Iqbal A, Das P, et al. Liver involvement in patients with coeliac disease: proof of causality using IgA/anti-TG2 colocalisation techniques. *J Clin Pathol* 2021; 74: 766-73.
144. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2544-55.
145. Barouki R, Samson M, Blanc EB, et al. The exposome and liver disease – how environmental factors affect liver health. *J Hepatol* 2023; 79: 492-505.
146. Defeudis G, Massari MC, Terrana G, et al. Gluten-free diet and metabolic syndrome: could be a not benevolent encounter? *Nutrients* 2023; 15: 627.
147. Zingone F, Swift GL, Card TR, et al. Psychological morbidity of celiac disease: a review of the literature. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3: 136-45.
148. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 678-85.
149. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215-8.
150. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29: 2483-8.
151. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2631-5.

152. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1314-8.
153. Emilsson L, Semrad C, Lebowitz B, et al. Risk of small bowel adenocarcinoma, adenomas, and carcinoids in a nationwide cohort of individuals with celiac disease. *Gastroenterology* 2020; 159: 1686-94.e2.
154. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008; 31: 160-5.
155. Ivanova M, Bottiglieri L, Sajjadi E, et al. Malignancies in patients with celiac disease: diagnostic challenges and molecular advances. *Genes* 2023; 14: 376.
156. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 540-51.
157. Kubas A, Matecka-Wojcieszko E. Malignancies in celiac disease – a hidden threat with diagnostic pitfalls. *Biomedicines* 2025; 13: 1507.
158. Kalra N, Mukerjee A, Sinha S, et al. Current updates on the association between celiac disease and cancer, and the effects of the gluten-free diet for modifying the risk (review). *Int J Funct Nutr* 2022; 3: 2.
159. Vanoli A, Di Sabatino A, Furlan D, et al. Small bowel carcinomas in coeliac or Crohn's disease: clinico-pathological, molecular, and prognostic features. A study from the Small Bowel Cancer Italian Consortium. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 942-53.
160. Wieser H, Ciacci C, Soldaini C, et al. Fertility in celiac disease: the impact of gluten on male and female reproductive health. *Nutrients* 2025; 17: 1575.
161. Nanah R, Jansson-Knodell C, Chatterjee A, et al. Women's health disorders in a coeliac disease population after diagnosis – a nationwide cohort analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2025; 61: 1603-11.
162. Pecora F, Persico F, Gismondi P, et al. Gut microbiota in celiac disease: is there any role for probiotics? *Front Immunol* 2020; 11: 957.
163. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion Summary, Number 781. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 1294-5.
164. Moustakli E, Christopoulos P, Potiris A, et al. Reproductive health and assisted conception in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: a narrative review. *Nutrients* 2025; 17: 2215.
165. Hom B, Boyd NK, Vogel BN, et al. Down syndrome and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2024; 66: 261-73.
166. Doyle JB, Lebowitz B. Celiac disease and nonceliac enteropathies. *Curr Opin Gastroenterol* 2024; 40: 464-9.
167. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, et al. Skin gluten-related disorders: new and old cutaneous manifestations to be considered. *Front Med* 2023; 10: 1155288.
168. Didona D, Maglie R, Solimani F. Gluten-related skin disorders: clinical presentation, diagnostic and treatments. *J Dtsch Dermatol Ges* 2025; 23: 857-67.
169. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 4-11.
170. Hadjivassiliou M, Grünwald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 560-3.
171. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hadjivassiliou M. Gluten neuropathy: prevalence of neuropathic pain and the role of gluten-free diet. *J Neurol* 2018; 265: 2231-6.
172. Chaudrey KH. ACG Guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 23.
173. Gala D, Scharf S, Kudlak M, et al. A comprehensive review of the neurological manifestations of celiac disease and its treatment. *Diseases* 2022; 10: 111.
174. Barberis N, Quattropani MC, Cuzzocrea F. Relationship between motivation, adherence to diet, anxiety symptoms, depression symptoms and quality of life in individuals with celiac disease. *J Psychosom Res* 2019; 124: 109787.
175. Sainsbury K, Marques MM. The relationship between gluten free diet adherence and depressive symptoms in adults with coeliac disease: a systematic review with meta-analysis. *Appetite* 2018; 120: 578-88.
176. Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. *Neurol Clin* 2015; 33: 225-48.
177. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum* 2016; 22: 1208-26.
178. Lin CYR, Kuo SH. Ataxias: hereditary, acquired, and reversible etiologies. *Semin Neurol* 2023; 43: 48-64.
179. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis* 2015; 33: 264-8.
180. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, et al. Extra-intestinal manifestations of celiac disease: what should we know in 2022? *J Clin Med* 2022; 11: 258.
181. Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P, et al. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with autoimmunity to transglutaminase 6. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2678-86.e2.
182. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2016; 15: 213-32.
183. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, et al. Celiac Disease and neurological manifestations: from gluten to neuroinflammation. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 15564.
184. Clark HB. The neuropathology of autoimmune ataxias. *Brain Sci* 2022; 12: 257.
185. Velikova T, Vasilev G, Shumnalieva R, et al. Autoantibodies related to ataxia and other central nervous system manifestations of gluten enteropathy. *World J Clin Cases* 2024; 12: 2031-9.
186. Rouvroye MD, Warendorf J, Vrancken A, et al. Serological analysis of gluten-related antibodies in idiopathic neuropathies and cerebellar ataxia. *J Neurol* 2025; 272: 447.
187. Floare ML, Wharton SB, Simpson JE, et al. CSF markers of TG6 autoimmunity in gluten ataxia. *Cerebellum* 2025; 24: 79.
188. de Silva R, Greenfield J, Cook A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 51.
189. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 453-65.
190. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and celiac disease. *Curr Osteoporos Rep* 2016; 14: 43-8.
191. D'Amelio P, Sassi F. Gut microbiota, immune system, and bone. *Calcif Tissue Int* 2018; 102: 415-25.
192. Passananti V, Santonicola A, Bucci C, et al. Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 379-83.

193. Chin KY, Ng BN, Rostam MKI, et al. A mini review on osteoporosis: from biology to pharmacological management of bone loss. *J Clin Med* 2022; 11: 6434.
194. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30: 3-44.
195. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020; 26 (suppl 1): 1-46.
196. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 25-34.
197. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 46-53.
198. Pinto-Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition assessment and management in celiac disease. *Gastroenterology* 2024; 167: 116-31.e1.
199. Kamycheva E, Goto T, Camargo Jr CA. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int* 2017; 28: 781-90.
200. Grainge MJ, West J, Card TR, Holmes GKT. Causes of death in people with celiac disease spanning the pre- and post-serology era: a population-based cohort study from Derby, UK. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 933-9.
201. Thomas HJ, Wotton CJ, Yeates D, et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 624-8.
202. Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, et al. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut* 2008; 57: 1074-80.
203. Mathur A, McLean MH, Cao H, Vickers MA. Hyposplenism and gastrointestinal diseases: significance and mechanisms. *Dig Dis* 2022; 40: 290-8.
204. Bullen AW, Hall R, Gowland G, et al. Hyposplenism, adult coeliac disease, and autoimmunity. *Gut* 1981; 22: 28-33.
205. Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 391-7.
206. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 179-86.
207. Szaflarska-Popławska A. Nowoczesna diagnostyka pacjenta podejrzanego o celiakię. *Alergia* 2013; 4: 9-14.
208. Catassi C, Catassi G, Naspi L. Nonceliac gluten sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2023; 26: 490-4.
209. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978; 1: 1358-9.
210. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 75-80.
211. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13.
212. Mumolo MG, Rettura F, Melissari S, et al. Is gluten the only culprit for non-celiac gluten/wheat sensitivity? *Nutrients* 2020; 12: 3785.
213. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): an update. *Nutrients* 2017; 9: 1268.
214. Aziz I. The global phenomenon of self-reported wheat sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 945-8.
215. Barbaro MR, Cremon C, Wrona D, et al. Non-celiac gluten sensitivity in the context of functional gastrointestinal disorders. *Nutrients* 2020; 12: 3735.
216. 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; 7: 6.
217. Losurdo G, Principi M, Iannone A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: an expanding paradigm. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1521-30.
218. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA* 2017; 318: 647-56.
219. Carroccio A, Rostami K, Fasano A, et al. Nonceliac wheat sensitivity: bridging research, clinical experience, uncertainties, and future perspective. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2025; 35: 893-909.
220. Casella G, Villanacci V, Di Bella C, et al. Non celiac gluten sensitivity and diagnostic challenges. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018; 11: 197-202.
221. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 339-48.
222. Ahmed H, Hallam R, Webster G, et al. NCGS like IBS “type” symptoms is a diagnosis of exclusion. *Nutr J* 2021; 20: 79.
223. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts’ Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-77.
224. Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, et al. Re-challenge studies in non-celiac gluten sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2017; 8: 621.
225. Catassi G, Catassi C. An overview of progress in establishing a diagnostic tool for non-celiac gluten sensitivity. *Expert Rev Mol Diagn* 2025; 25: 59-66.
226. Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM, et al. Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. *Gut* 2020; 69: 1966-74.
227. Seidita A, Giuliano A, Soresi M, et al. Fecal calprotectin levels in patients with non-celiac wheat sensitivity: a proof of concept. *Intern Emerg Med* 2024; 19: 1255-66.
228. Villanacci V, Ciacci C, Salviato T, et al. Histopathology of celiac disease. Position statements of the Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Transl Med UniSa* 2020; 23: 28-36.

229. Rostami K, Ensari A, Marsh MN, et al. Gluten induces subtle histological changes in duodenal mucosa of patients with non-coeliac gluten sensitivity: a multicentre study. *Nutrients* 2022; 14: 2487.
230. Bojarski C, Tangermann P, Barmeyer C, et al. Prospective, double-blind diagnostic multicentre study of confocal laser endomicroscopy for wheat sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2022; 71: 1567-76.
231. Stanciu D, Staykov H, Dragomanova S, et al. Gluten unraveled: latest insights on terminology, diagnosis, pathophysiology, dietary strategies, and intestinal microbiota modulations - a decade in review. *Nutrients* 2024; 16: 3636.
232. Ahuja A, Pelton M, Raval S, Kesavarapu K. Role of nutrition in gastroesophageal reflux, irritable bowel syndrome, celiac disease, and inflammatory bowel disease. *Gastro Hep Adv* 2023; 2: 860-72.
233. Fernandes Dias LBA, Kobus RA, do Bagolin Nascimento A. Effectiveness of the low-FODMAP diet in improving non-coeliac gluten sensitivity: a systematic review. *Br J Nutr* 2023; 129: 2067-75.
234. Usai Satta P, Mocci G, Lai M. FODMAP diet in celiac disease and gluten-related disorders. *Nutrients* 2024; 16: 4190.
235. Priyanka P, Gayam S, Kupec JT. The role of a low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyol diet in nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 1561476.
236. Mańkowska-Wierzbicka D, Stelmach-Mardas M. Noncoeliac wheat sensitivity and diet. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020; 23: 322-7.
237. Codex Alimentarius Commission Procedural Manual. FAO; WHO; 2025. <https://doi.org/10.4060/cd7978en>.
238. Scherf KA. Immunoreactive cereal proteins in wheat allergy, non-coeliac gluten/wheat sensitivity (NCGS) and celiac disease. *Curr Opin Food Sci* 2019; 25: 35-41.
239. Khalid A, Hameed A, Tahir MF. Wheat quality: a review on chemical composition, nutritional attributes, grain anatomy, types, classification, and function of seed storage proteins in bread making quality. *Front Nutr* 2023; 10: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1053196>.
240. Liu M, Huang J, Ma S, et al. Allergenicity of wheat protein in diet: mechanisms, modifications and challenges. *Food Res Int* 2023; 169: 112913.
241. Battais F, Richard C, Jacquenet S, et al. Wheat grain allergies: an update on wheat allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 67-76.
242. Scherf KA, Koehler P, Wieser H. Gluten and wheat sensitivities – an overview. *J Cereal Sci* 2016; 67: 2-11.
243. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: an updated systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2023; 78: 351-68.
244. Liu W, Wu Y, Wang J, et al. A meta-analysis of the prevalence of wheat allergy worldwide. *Nutrients* 2023; 15: 1564.
245. Jeong K, Lee S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin Exp Pediatr* 2023; 66: 504-11.
246. Costantino A, Aversano GM, Lasagni G, et al. Diagnostic management of patients reporting symptoms after wheat ingestion. *Front Nutr* 2022; 9: 1007007.
247. Srisuwatchari W, Kanchanapoomi K, Pacharn P. Molecular diagnosis to ige-mediated wheat allergy and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2025; 68: 47.
248. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2023; 78: 3057-76.
249. Preda M, Popescu FD, Vassilopoulou E, Smolinska S. Allergenic biomarkers in the molecular diagnosis of IgE-mediated wheat allergy. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 8210.
250. Størdal K, Kurppa K. Celiac disease, non-coeliac wheat sensitivity, wheat allergy – clinical and diagnostic aspects. *Semin Immunol* 2025; 77: 101930.
251. Dellon ES, Muir AB, Katzka DA i wsp. ACG clinical guideline: diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2025; 120: 31-59.
252. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, et al. Non-coeliac gluten sensitivity: a review. *Medicina (Mex)* 2019; 55: 222.
253. Jansson-Knodell CL, Rubio-Tapia A. Gluten-related disorders from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 693-704.e1.
254. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: changing features over the past four decades. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 16-22.
255. Biera JB, Szaflarska-Popławska A, Grzybowska-Chlebowczyk U, et al. Diagnosis, clinical presentation and management of celiac disease in children and adolescents in Poland. *J Clin Med* 2024; 13: 765.
256. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Lörcincz M, et al. Prospective significance of antiendomysium antibody positivity in subsequently verified celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 56-63.
257. Luque V, Crespo-Escobar P, Hård Af Segerstad EM, et al. Gluten-free diet for pediatric patients with coeliac disease: a position paper from the ESPGHAN gastroenterology committee, special interest group in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024; 78: 973-95.
258. Bannister EG, Cameron DJ, Ng J, et al. Can celiac serology alone be used as a marker of duodenal mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet? *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1478-83.

Otrzymano: 25.06.2026

Zaakceptowano: 26.06.2026

Opublikowano: 3.09.2026