



**REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI MJEKËSISË, TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I PEDIATRISË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

## **DISERTACION**

Për Marrjen e Gradës Shkencore

**DOKTOR**

**Specialiteti: Pediatri**

**“SËMUNDJA CELIAKE NË SHQIPËRI”**

Kandidati:

**Ermira DERVISHI**

Udhëheqës shkencor:

**Prof. Dr. Paskal CULLUFE**

Tiranë 2022

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI MJEKËSOR I TIRANËS  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I PEDIATRISË

## DISERTACION

PARAQUTUR NGA Znj. ERMIRA DERVISHI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

**DOKTOR**

SPECIALITETI: PEDIATRI

TEMA: SËMUNDJA CELIAKE NË SHQIPËRI

MBROHET MË DATË:        /        /        PARA JURISË:

1. Prof. Dr. ANILA GODO	KRYETAR
2. Prof. Dr. ELMIRA KOLA	ANËTAR (OPONENT)
3. Prof. As. LUAN XHELILI	ANËTAR (OPONENT)
4. Prof. Dr. ELIZANA PETRELA	ANËTAR
5. Prof. Dr. SKERDI PRIFTI	ANËTAR

PËRMBAJTJA		Faqe
	Parathënie	III
	Falenderime	IV
	Abstrakt	V
	Abstract	VI
	Lista e Akronimeve	VII
<b>1</b>	<b>Hyrje</b>	VIII
1.1	Perspektiva Historike e Sëmundjes Celiake	VIII
1.2	Epidemiologjia e Sëmundjes Celiake	VIII
1.3	Patogjeneza e Sëmundjes Celiake	XVIII
1.4	Klasifikimi i Sëmundjes Celiake	XXVI
1.5	Manifestimet Klinike të Sëmundjes Celiake	XXVII
1.6	Diagnoza e Sëmundjes Celiake	XXXII
1.7	Trajtimi dhe Ndjekja e Sëmundjes Celiake në moshat pediatrike	XXXVI
<b>2</b>	<b>Qëllimi dhe Objektivat e Studimit</b>	1
2.1	Qëllimi i studimit	1
2.2	Objektivat specifikë të studimit	1
<b>3</b>	<b>Metodologjia</b>	2
3.1	Popullata në studim	2
3.2	Mbledhja e të dhënave	3
3.3	Analiza statistikore	9
<b>4</b>	<b>Rezultatet</b>	11
4.1	Të dhëna të përgjithshme për subjektet në studim	11
4.2	Të dhëna lidhur me diagnozën e shtrimit dhe ankesat	14
4.3	Të dhëna lidhur me kohëzgjatjen e ushqyerjes me gji dhe fillimin e glutenit	21
4.4	Të dhëna lidhur me sëmundjet shoqëruese	23
4.5	Të dhëna lidhur me moshën e shpërthimit të DMT1 ,Tiroiditit	25
4.6	Të dhëna lidhur me radhën e shfaqjes së DMT1 ,Tiroiditit dhe Sëmundjes Celiake	28
4.7	Të dhëna gjatë dhe pas vendosjes së Diagnozës së Sëmundjes Celiake	33
4.8	Të dhëna lidhur me biopsinë duodenale	34
4.9	Krahasimi i klinikës së pacientëve me SC sipas nivelit të at.anti TgA-IGA	42
4.10	Të dhëna lidhur me praninë e të afërme me SC	47
4.11	Statusi i Peshës ,Gjatësisë dhe Indeksit të Masës Trupore të fëmijëve me SC në momentine diagnozës	48

4.12	Krahasimi i Peshës dhe Gjatësisë në momentin e diagnozës me Peshën dhe Gjatësinë 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	49
		50
4.13	Prevalenca e nivelit të ulët të hemoglobinës, rruazave të kuqe të gjakut, sideremisë, MCV dhe nivelit të lartë të AST dhe ALT midis fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës	
4.14	Krahasimi i vlerës mesatare të rruazave të kuqe të gjakut në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	51
4.15	Krahasimi i vlerës mesatare të MCV në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	52
4.16	Krahasimi i vlerës mesatare të nivelit të hemoglobinës në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	53
4.17	Krahasimi i vlerës mesatare të sideremisë në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	54
4.18	Krahasimi i vlerës mesatare të transaminazave në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	55
4.19	Krahasimi i vlerës mesatare të hemoglobinës së glukozuar në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	56
4.20	Krahasimi i vlerës mesatare të antitropave anti TPO në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	57
4.21	Krahasimi i vlerës mesatare të a TGA-IgG në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	58
4.22	Krahasimi i vlerës mesatare të antitropave anti TGA-IgA në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	59
4.23	Krahasimi i z-score të peshës, gjatësisë dhe BMI-së në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së gluteni	61
<b>5</b>	<b>Diskutim</b>	62
<b>6</b>	<b>Përfundime</b>	88
<b>7</b>	<b>Rekomandime</b>	90
<b>8</b>	<b>Referenca</b>	91

## Parathënie

Sëmundja e celiakisë është një sëmundje që nuk ka ekzistuar gjatë periudhës që njeriu ushqehet kryesisht me produkte shtazore (rreth 2.5 milionë vjet më parë deri në rreth 10.000 vjet më parë), por ajo u shfaq kur dieta humane ndryshoi duke përfshirë fillimisht përdorimin e grurit dhe elbit, të cilat janë të pasura me gluten. Në këtë mënyrë, u zhvilluan një sërë antigjenësh ushqimorë të panjohur më parë për njeriun. Mos-përshtatja e disa individëve me disa prej tyre çoi në shfaqjen e sëmundjeve të ndryshme, përfshirë intolerancën ndaj glutenit ose sëmundjen celiake (SC).

Sëmundja e celiakisë është e përhapur në të gjithë botën, duke u lidhur me konsumin e grurit, elbit dhe nën-produkteve të tjera që përmbajnë gluten. Prevalenca globale e SC e konfirmuar me biopsi është 0.7%, duke variuar nga 0.4% në Amerikën Jugore, në 0.5% në Afrikë dhe Amerikën Veriore, 0.6% në Azi dhe deri në 0.8% në Europë, duke u paraqitur më e shpeshtë tek femrat sesa tek meshkujt (0.6% vs. 0.4%, përkatësisht) dhe tek fëmijët krahasuar me adultët (0.9% vs. 0.5%, përkatësisht).

SC tek fëmijët shpesh shoqërohet me probleme të rritjes dhe zhvillimit, humbje në peshë, diarre kronike (shpesh me gjak), konstipacion, të vjella, dhimbje ose fryrje abdominale, lodhje, irritabilitet, dobësim i përgjithshëm, përfshirë hollimin e kofshëve dhe vitheve, vonesa e pubertetit tek adoleshentët, depresion, kruarje lëkure, probleme të gojës, etj. Shpeshherë, SC shoqërohet me sëmundje të tjera me natyrë autoimune, të tilla si diabeti mellitus tip 1, tiroiditi, dhe sindroma të tjera të trashëguara, të tilla si sindroma Down, sindroma Turner, etj. duke sugjeruar për një mjedis kompleks të zhvillimit të sëmundjes. Në këtë kontekst, SC është një sëmundje e rëndësishme e cila duhet të diagnostikohet dhe trajtohet herët në mënyrë që të parandalohet e gjithë tabloja klinike e përshkruar më sipër dhe/ose të frenohet apo përmirësohet kuadri klinik i shfaqur tashmë.

Diagnoza e sëmundjes celiake mund të përbëjë një sfidë për personelin mjekësor pasi shenjat dhe simptomat e SC-së zakonisht nuk janë specifike. Metoda të ndryshme të diagnostikimit janë të disponueshme, duke përfshirë vlerësimin e kuadrit klinik (diagnoza diferenciale), analizat laboratorike, matjen e nivelit të antitropave të ndryshëm specifike për celiakinë, dhe biopsinë e mukozës intestinale. Megjithatë, jo e gjithë kjo gamë ekzaminimesh është e mundshme, veçanërisht për shkak se disa teste janë të kushtueshme. Prandaj, studiuesit janë vazhdimisht në kërkim të metodave të reja më pak invazive dhe më pak të kushtueshme për diagnozën e sëmundjes.

Mbetem shpresëplotë që punimi aktual të hedhë dritë lidhur me sëmundjen e celiakisë në moshat pediatrike në vendin tonë, një çështje relativisht pak e studiuar në Shqipëri, duke dhënë informacione të detajuara lidhur me profilin epidemiologjik të fëmijëve të prekur, të dhëna për tablonë klinike dhe profilin laboratorik, si dhe të dhëna për efektivitetin e ndërprerjes së glutenit në profilin laboratorik të këtyre fëmijëve. Një vlerë e shtuar e studimit është dhe përpjekja për të përcaktuar mënyra alternative dhe më pak invazive për të vendosur diagnozën e sëmundjes celiake tek fëmijët në vendin tonë.

## Falenderime

*Falenderoj Udhëheqësin Shkencor Prof. Dr. Paskal Cullufë për mbështetjen e dhënë gjatë këtij procesi.*

*Falenderoj gjithashtu kolegët e mi pediatër për referimin e rasteve, shërbimin e anesteziës pranë klinikës së kirurgjisë infantile, për ndihmën e dhënë gjatë procesit të marrjes së biopsive.*

*Një falenderim i veçantë është për familjen time, për mbështetjen e dhënë gjatë gjithë këtyre viteve.*

## Abstrakt

Sëmundja celiake (SC) në moshat pediatrice ka ndikim në rritjen dhe zhvillimin e fëmijëve edhe në cilësinë e jetës së tyre. Studimi synon të paraqesë tablonë klinike dhe epidemiologjike të sëmundjes celiake tek fëmijët në Shqipëri gjatë periudhës 2010-2016. Të 112 fëmijët me SC u vlerësuan për një sërë parametrash klinike dhe laboratorike. Pas vendosjes së diagnozës, i'u nënshtruan një diete pa gluten dhe pas 12 muajve u rivlerësuan sërish. Moshë më e vogël ku u evidentua SC ishte 9-muaj. Ankesa kryesore e fëmijëve me SC ishte vonesa në zhvillim (në 27 % të rasteve), pasuar nga diarrea kronike (13%), dhimbje barku (10%), anemia (6%), të vjellat (5%) dhe distendimi abdominal (5%), me ankesat abdominale që mbizotërojnë në moshat e vogla. U evidentua lidhje pozitive midis kohëzgjatjes së ushqyerjes me gjë dhe moshës së fillimit të glutenit me moshën e shpërthimit të SC duke sugjeruar që ushqyerja me gjë është faktor mbrojtës dhe fillimi i hershëm i glutenit është faktor rreziku për shpërthimin e SC. Diabeti mellitus tip 1 (DMT1) ishte i pranishëm në 23% të fëmijëve me SC. Ndërmjet fëmijëve me DMT1 dhe SC diabeti paraprind sëmundjen celiake në 70% të rasteve dhe në 30 % dy sëmundjet shfaqen njëkohësisht. Më shumë se gjysma e fëmijëve me SC kishin stad T3(Marsh 3) të sëmundjes në biopsi. Këta kishin një profil më të shprehur klinik dhe laboratorik krahasuar me fëmijët celiakë në stadin T0-T2(M0-M2). Titri i anti TGA-IgA rritet në mënyrë domethënëse me rritjen e stadi të sëmundjes në biopsi dhe niveli i titrit prej  $\geq 76.85$  ka një sensitivitet 70% për zbulimin e sëmundjes celiake në stadin T2-T3(M2-M3) dhe specificitet 86% për përjashtimin e saj. Pas ndërprerjes së glutenit për 12 muaj pati rritje domethënëse të vlerës mesatare në Z-score të BMI-së, nivelit të hemoglobinës, MCV-së, anti TGA-IgA dhe anti TPO. Sikurse edhe ulje domethënëse e nivelit të AST, ALT, hemoglobinës së glukozuar(HbA1c), duke nënkuptuar përmirësimin e këtyre parametrave me futjen në dietë. Si konkluzion, ndërprerja e glutenit shoqërohet me efekte pozitive për tablonë klinike dhe parametrat laboratorikë të fëmijëve me celiaki. Niveli i anti TGA-IgA  $\geq 76.85$ , shërben si "cutt-off" diagnostik për SC pa nevojë për biopsi nëse kuadri klinik është në favor të kësaj sëmundjeje.

Fjalë kyç: Sëmundja Celiake , anti-TgA-IgA,Diabet Mellitus tip 1,klasifikimi Marsh ,Dietë pa gluten

## Abstract

Celiac disease (CD) at pediatric age can be associated with various problems that affect the growth and development of these children as well as their quality of life. The purpose of this study was to describe the clinical and epidemiological picture of celiac disease in children in Albania during 2010-2016. The 112 CD children were assessed for a variety of clinical and laboratory parameters. After the diagnosis was made, the children underwent a gluten-free diet and after 12 months some parameters were re-evaluated to identify the effectiveness of the intervention. The youngest age where SC was identified was by 9-months. The main complaint of children with CD was growth and development delay (in 27% of cases) followed by chronic diarrhea (13%), abdominal pain (10%), anemia (6%), vomiting (5%) and abdominal distension 5%), with abdominal complaints prevailing at younger ages. There was a positive correlation between breast-feeding duration and gluten start age with CD age of onset, suggesting that breast-feeding is a protective factor, and the early start of gluten is a risk factor for CD onset. Diabetes mellitus type 1 (DMT1) was present in 23% of children with CD, whereas thyroiditis in 2% of them. Among children with CD and diabetes, DMT1 preceded CD in 70% of cases and in 30% of cases the two diseases appeared simultaneously. More than half of the children with CD had stage M3 disease at biopsy. Children with stage T3 (M3) of CD on biopsy had a disadvantaged clinical and laboratory profile compared to children with CD at stage T0-T2 (M0-M2). The anti TGA-IgA titer increases significantly with the increasing stage of the disease on the biopsy, and a level of  $\geq 76.85$  has a 70% sensitivity to detect stage T2-T3 (M2-M3) of CD and 86% specificity to exclude it. 12 months after gluten free-diet (stopping the gluten intake), a significant increase in mean Z-score of BMI, hemoglobin level, MCV, anti TGA-IgA and anti TPO, and significant decrease in AST, ALT and glycated hemoglobin (HbA1c) was detected, implying improvement of CD. In conclusion, the discontinuation of gluten is accompanied by positive effects on clinical picture and laboratory parameters of children with celiac disease. Also, when the anti tTG-IgA level is  $\geq 76.85$ , then the diagnosis of CD can be established even in the absence of biopsy if the clinical framework is in favor of this disease

Key words : Celiac Disease , anti TGA-IgA , Diabetes Mellitus Type 1, Marsh Classification ,Gluten free diet

## Lista e Akronimeve

• SC	Sëmundja Celiake
• Anti-tGA ,TGA-IGA	Antitruapat anti- Transglutaminazë Indore IgA
• Anti-EMA	Antitruapat anti-Endomizium
• Anti -DGP	Antitruapat ndaj Peptideve të Deamiduara të Gliadinës
• AGA	Antitruapat anti Gliadinë
• IgA ,IgG , IgE	ImunoglobulinëA , Imunoglobulinë G ,Imunoglobulinë E
• APC	Qelizë Antigjen Paraqitëse
• EATL	Limfoma me qeliza T që shoqërohet me enteropati
• NK	Qelizë”Natyral Killer”-vrasës natyral
• TCR	Receptor T Qelizor
• INF- $\gamma$	$\gamma$ -Interferon
• T CD4	Limfocite T CD4
• T CD8	Limfocite T CD8
• IL	Interleukinë
• LIE	Limfocite Intra epiteliale
• BMI	Indexi i Masës Trupore
• Espghan	Shoqata Europiane për Gastroenterologjinë ,Hepatologjinë dhe Nutricionin Pediatrik
• Naspghan	Shoqata Amerikane për Gastroenterologjinë ,Hepatologjinë dhe Nutricionin Pediatrik
• DPG	Dietë pa Gluten
• H&E	Hematoxinë & Eozinë
• HLA DQ2/DQ8	Alelet përgjegjës për Sëmundjen Celiake
• Marsh	Klasifikimi Anatomopatologjik per Sëmundjen Celiake
• T0,T1,T2,T3	Ekuivalente me stadin e biopsisë sipas Marsh M0,M1,M2,M3
• AST	Aspartat aminotransferaza
• ALT	Alaninëaminotransferaza
• Hb	Hemoglobina
• HbA1C	Hemoglobina e Glukozuar
• Anti-TPO	Antitruapat anti -tiroidienë
• MVC	Volumi mesatar korpuskular
• RBC	Rruazat e kuqe të gjakut
• SIZ	Sindromi i Zorrës së Irrituar
• ADHD	Deficit i Përqëndrimit dhe hiperaktivitet
• RM	Rezonanca Magnetike
• NSN	Niveli i sipërm i normës
• SIZ	Sindroma e zorrës së irrituar



## 1.1. Perspektiva Historike e Sëmundjes Celiake(SC)

Në planetin tokë nuk ka patur sëmundje celiake dhe kjo jo sepse raca humane kishte, atëhere gjene të tjera, teknika të varfra diagnostike apo mungesë të dijes , por thjesht nuk kishte gluten. Dieta e njeriut konsistonte në fruta, arra dhe rrënje e zhardhokë të mbledhura me vegla shumë të thjeshta , pra ishte një mbledhës e gjuetar i cili me raste kryente 'bankete' mishi, që i sigurontesi nga gjuetiaaktive dhe ndonjëherë edhe nga skeletet e kafshëve të ngordhura. Këto zakone ne ushqyerje zgjatën, që prej zanafillës së njeriut (rreth 2.5 milion vjet më parë) dhe mbetën të tilla deri 10,000 vjet më parë. Ai që do ndryshonte përgjithnjë mënyrën e jetesës së njeriut ishte revolucioni agrikoror i Epokës Neolitike. Mendohet se u vu re rastësisht (kryesisht nga gratë) se fara e rënë në tokë nga njëbimë e egër zhvillohej më vonë në bimë të ngjashme; lindi kështu ideja se bimët që prodhonin 'ushqime' mund të kultivoheshin. Në këtë mënyrë shoqëria njerëzore filloi të transformohej . Mënyra e mëparshme e jetesës u zëvendësua nga zbutja e kafshëve dhe mbjellja e farave, duke u mundësuar një rëzve jetesën pranë burimeve ushqimore, në vend të lëvizjes së vazhdueshme nga një vend në tjetrin në kërkim të gjahut . Lindën vendbanimet e para të qëndrueshme, duke filluar në një zonë në Lindjen e Mesme të quajtur “Fertile Crescent”, (term i përdorur nga arkeologu James H. Breasted, në Universitetin e Chikagos), duke krijuar forma të reja, të pa para më herët, insitucionesh sociale, kulturore, ekonomike dhe politike. Drithërat e para që u kultivuan ishin gruri dhe elbi. Rreth 10,000 vjet më parë, u kultivuan si pjesë e agrikulturës së hershme në Fertile Crescent, *einkorni i egër* (*Triticum monococcum*) dhe lloji *emmer* (*Triticum dicoccoides*, i njohur ende si “farro” në Europë dhe veçanërisht në Itali), (1). (2). Kultivimi, mbjellja dhe korja e përsëritur e farërave të varieteteve të 'egra' çoi në 'zbutjen' e grurit, nëpërmjet selektimit të formave mutante me kokrra më të mëdha dhe rezistencë më të lartë të kallëzave (3).

Kultivimi i grurit filloi të përhapej përtej Fertile Crescent. Revolucioni agrikoror nuk duhet parë thjesht si përhapje e teknologjisë së re, por si migrim i vërtetë i popullatës që në mënyrë progresive lëvizte drejt perëndimit, ndoshta për shkak të mbipopullimit të kolonive të origjinës apo për shkak të fundit të epokës së akullnajave, (4). Ky migrim masiv është konsideruar si një nga ngjarjet më të mëdhanë gjithë historinë e njerëzimit (5). Ky migrim masiv i popullsisë përkoj gjithashtu me përhapjen e gjuhëve Indo-Europiane, një familje gjuhësh të lidhura me ‘zbutjen’ e grurit, veçanërisht dega “centrum” e gjuhëve Indo-Europiane, shtrirja gjeografike e të cilës në mënyrë të prerë mbivendoset dhe përkon me progresin/përhapjen e revolucionit agrikoror, me përjashtim të regjioneve baskë (6,7). Rreth 5000 vjet më parë gruri arriti në Irlandë dhe Spanjë. Një mijëvjeçar më vonë arriti në Kinë (3). Sot prodhimi vjetor botëror i grurit numëron afërsisht 630 milion ton. Efektet pozitive të këtij revolucion, sollen edhe problemet e para. Zorra është zhvilluar në mënyrë progresive për më tepër se 2 milion vjet, në një organ të sofistikuar, që bashkëvepron me biliona baktere, duke bërë dallimin selektiv midis antigjeneve që i paraqiten ditë pas dite, duke luftuar si të huaj ata potencialisht të rrezikshëm, nga ata që duhet t’i pranojë si të padëmshëm. Pra bëhet fjalë për tolerancë imunologjike ndaj antigjeneve ushqimorë që kanë qenë elementi kryesor i dietës sonë për qindra e mijera vjet . Revolucioni agrikoror i epokës neolitike, me zbutjen e bagëtive (*Bos taurus* dhe *Bos indicus*) nga *aurochen* -i egër (*Bos primigenius*), prodhimin e drithërave, gjeneroi një mori antigjenësh ushqimorë të panjohur më parë për njeriun: proteinat e qumështit të lopës, dhisë, gomarcës, ashtu si veza e zogjve dhe drithërat si gruri dhe elbi, u bënë papritur komponentët e rinj madhor të dietës së njeriut. Jo çdokush u përshtat, u shfaq intoleranca ushqimore dhe lindi celiakia (SC). Pikërisht kjo u gjet kur u vlerësua HLA-B8 (gjenotipi i gjendur në pacientët me celiaki; DQ2 ose DQ8) në Europë; duke krijuar hartën e prevalencës së antigenit HLA-B8 në Europë kundrejt përhapjes së agrikulturës, u gjet një gradient lindje-perëndim, me një rritje të rregullt e të qëndrueshme në frekuencën e antigenit, me rënie të kohëzgjatjes që kur

bujqësia e blegtoria filluan të fuqizoheshin (8). Simoons ka hetuar mbi këtë çështje, duke supozuar që antigjeni HLA-B8 mund të ketë qenë më parë prevalent kudo në Europën pre-agrikulturore, dhe duke sugjeruar që frekuenca e HLA-B8 në europën modernemund të jetë jo vetem prej efektit të përzierjes sëfermereve të avancuar por edhe nga presioni selektiv i lidhur me konsumin e drithërave me përmbajtje gluteni (9). Në këtë mënyrë frekuenca e ulët e HLA-B8 në Lindjen e Afërt, ku siç u tha lindi agrikultura, i atribuohet një historie të gjatë konsumi të glutenit, ndërkohë që frekuenca e lartë në Evropën veriperëndimore mund të jetë atribut i mungesës së ekspozimitndaj drithërave relativisht vonë në kohë. Prania e gjeneve të celiakisë krijon disavantazh për individët që jetojnë në zona me konsum shumë të lartë të drithërave, duke marrë këtu parasysh lidhjen e anasjelltë midis frekuencës së SC në një zonë të caktuar dhe peridhuën kohore që nga futja e agrikulturës.

#### 🚩 Njohja dhe përshkrimi i sëmundjes celiake

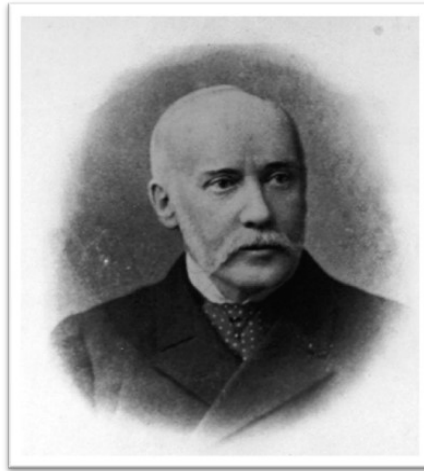
Sëmundja u identifikua dhe mori emrin pas një periudhe shumë të gjatë, rreth 8,000 vjet pas fillimit të saj. Mjeku grek Aretaeus i Cappadocia (Figura 1) shkroi në shekullin e I-rë AD një total prej 8 vëllimesh mjekësorë, të cilët kanë arritur në versionin latin deri tek ne, (10)



**Figura 1. Aretaeus Cappadocia (nga J.Sambucus, 1531-1584)**(printuar nga Wellcome Institute Library, London)

Në këto shkrime Aretaeus kishtë një seksion mbi “prekjen celiake” dhe ky konsiderohet përshkrimi i parë i vërtetë për celiakinë (më saktë forma kalsike, gastrointestinale); nga përshkrimi duket se Aretaeus-i e quante ‘koiliakos’, sipas fjalës greke “koelia/abdomen/bark”, duke lënë të kuptohet se pacientët kishin ‘dhimbje në bark’.

Pas 17 shekujsh, në fillim të shekullit të 19-të Dr. Mathew Baillie (11), publikoi studimet e tij mbi një çrregullim diarrik kronik tek të rriturit, i cili shkaktonte kequshqyerje dhe karakterizohej nga një bark i fryrë nga gazrat. Baillie shkoi më tej, duke sugjeruar trajtimin dietetik gati “tërësisht me oriz”. Në këtë kohë Dr. Gee ishte lektor i mjekësisë në Spitalin “St. Bartholomew” në Ormond, Londër (12). Në 5 tetor, 1887, ai mbajti një leksion mbi ‘prekjen celiake’, i cili u publikua vitin në vazhdim dhe mbetet sot e kësaj dite përshkrimi themeltar i celiakisë në kohët moderne.



**Figura 2. Samuel Gee**(Wellcome Institute Library,Londër)

Vite më vonë SC malabsorbimi, steatorrhea, u identifikuan si shenja tipike në fëmijet me SC, edhe pse një shekull më parë (13). Nga mesi i viteve 1950 mendohej se nuk kishte ‘dëmtim/çrregullim anatomik’ të traktit digjestiv (14). Që në vitet 1920, Miller dhe Perkins(15) zbuluan se SC mund të paraqitet edhe pa diarre, dhe vendosëndiferencimin mes “tipit klasik-diarreik dhe tipit jo diarreik”. Me tej, roli mbrojtës i ushqyerjes me gjinë zhvillimin dhe rëndimin e SC, i dokumentuar së fundmi nga një studim të bazuar në evidencë (16), ishte konfirmuar nga disa autorë 60 vjet më parë. Edhe pse në atë kohë nuk dihej asgjë për gjenet predispozuese, pediatri Guido Fanconi (38), në vitet 1938,vuri re shfaqjen e sëmundjes te binjakët pra një incidencë të rritur familjare. Sa i përket prevalencës botërore të SC, në vitet 1959 në SHBA, Doris Anderson shkroi për përhapjen gjeografike, e cila dukej se lidhej me konsumin e grurit dhe elbit. (17).

#### **✚ Progresi në Trajtim**

Në vitet 1920, hyri në skenë një trajtim i ri dietetik, që për dekada të tëra u bë guri themeltar i terapisë: kjo ishte dieta me banane. Sidney Haas (18)në 1924 përshkroi trajtimin e sukseshem të 8 fëmijeve, të cilët i kishte diagnostikuar me SC. Bazuar në suksesin e tij të mëparshëm në trajtimin e një rasti me anorexi me dietë me banane, ai zgjodhi të eksperimentonte të njëjtën dietë në këta fëmijë, te cilët vërtet ishin në fakt anoreksikë. Ai publikoi artikuj për 10 raste(18), 8 prej të cilëve (klinikisht të shëruar) ishin trajtuar me këtë dietë, ndërkohë që 2 të patrajtuarit vdiqën. Për dekada të tëra dieta me banane pati popullaritet , prej saj përfitonin një numër i madh fëmijësh celiakë dhe probabilisht ka parandaluar shumë vdekje. Dieta kishte si qëllim mënjanimin e gjithë karbohidrateve komplekse (të përbëra), në mënyrë specifike përjashtonte bukën, krakersat, patatet, drithërat, dhe tani është e lehtë të kuptohet se sukseasi i sajbazohej në eliminimin edrithërave që përmbanin gluten. Dr.Dicke në mënyrë bindëse tregoi që proteina e grurit dhe jo niseshteja ishte fajtori i vetëm,(19).

#### **✚ Progresi në të Kuptuarin e Patogenezës**

Dicke vuri re se gjatë zisë së bukës, në Luftën e II Botërore në Hollandë, fëmijët me SC ishin përmirësuar klinikisht.Po ashtu vuri re se, kur avionët e aleatëve hodhën bukë mbi Hollandë, fëmijët celiakë menjëherë u përkeqësuan. Vite më vonë, duke punuar me Weijers dhe Van de Kamer (19,20), ata botuan disa artikuj që dokumentonin për herë të parë rolin e glutenit të grurit dhe elbit si shkaktar të dëmtimit në SC.Pasi u vërtetua roli i glutenit si shkaktar i lezimeve të shpeshta, filluan të zhvilloheshinteoritëme tej,përse gluteni shkaktonte këtë dëmtim intestinal dhe simptomat shoqëruese.Edhe pse kërkimet për enzimën defektoze ishin të pasuksesshme (21,22), ashtu siç ishte

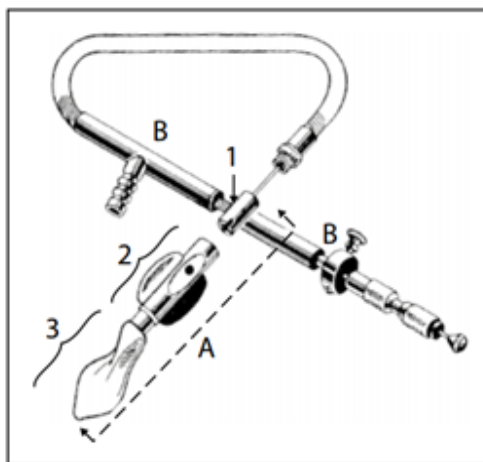
edhe defiçiti sekondar në hidrolizën apo transportin e peptideve të gjetura në SC, rezultat i sipërfaqes thithëse të reduktuar. Këto kërkime, edhe pse të pasuksesshme, ishin një mjet i mirë për të përfutur njohuri të reja mbi fiziologjinë e tretjes dhe përthithjes intestinale të proteinave. Në vitet 70-të dhe 80-të, një teori e re u bë atraktive: “teoria e lectines” (23). Kjo teori hamendësonte praninë në gluten të një lektine toksike, (lektinat janë proteina vegjetale që njohin pjesë të karbohidrateve të glukoproteinës dhe glukolipidit dhe lidhen me to, duke gjeneruar efektet biologjike). Kjo hipotezë dominoi vitet 80-të dhe, deri nga fillimi i viteve 90-të ‘teoria imunologjike’ po fitonte terren (24). Pas viteve 1990, SC u pranua gjerësisht si sëmundje autoimune, e shoqëruar me një haplotip specifik HLA (DQ2,DQ8). Në 1997 autoantigjeni që mungonte u identifikua, nga studiuesi Dieterich (25) në Gjermani, si enzima transglutaminazë indore dhe treguan që ‘gliadina’ ishte një substrat i preferuar për këtë enzimë, duke u dhënë fillim epitopeve antigenike të rinj. Kështu sekuenca e teorive mbaroi, me pranimin universal që SC është një çrregullim autoimun së cilës i njihet si shkaktari (gluteni) dhe autoantigjeni (transglutaminaza indore).

#### ✚ Progresi në Përshkrimin e Spektrit Klinik

Në vitet 80-të u bë e qartë që SC mund të shoqërohej me çrregullime të tjera, kryesisht autoimune, si DM tip1, por gjithashtu edhe disa sindroma si Down (26,27); nga ana tjetër, ishte e qartë që SC po ndryshonte tiparet e paraqitjes, duke u bërë shumë më pak një çrregullim intestinal dhe shumë më tepër një varietet shenjash dhe simptomash ekstraintestinale. Këto fakte u përshkruan dhe u vlerësuan menjëherë, kryesisht në Evropë .

#### ✚ Progresi në Diagnozë

Për shumë kohë nuk ka patur asnjë të dhënë mbi faktin se cila ishte arsyeja e diarrese kronike dhe rënies në peshë apo dobësisë që vijonin. Margot Shiner(39) u dha gastroenterologëve në mbarë botën shansin e kryerjes së biopsive intestinale në fëmijë. Në janar të vitit 1956, në dy artikuj të botuar në Lancet (28,39), ajo përshkroi një tub të ri për biopsitë duodenale, (Figura 3), duke modifikuar instrumentin që përdorej për biopsinë mukozale gastrike, paraqitur disa vite më parë nga Ian Wood në Australi(29), me të cilin ajo arrinte deri në duodenin distal për marrjen e biopsive. Kjo dhe zhvillimi i kapsulës disa kohë më pas nga kolonel Crosby (30), ishte një zhvillim themelor në historinë e SC, pasilejoi për herë të parë lidhjen e sëmundjes me një model specifik dëmtimi të mukozës së zorrës së hollë proksimale.



**Figura 3. Margot Shiner, tubi i biopsive jejunale nga Shiner (39)**

Kështu që në fund të viteve 60-të, kishte 3 elementë të rëndësishëm (37):

1. Gluteni ishte agjenti shkaktar i SC;
2. Nocioni që kishte një lezion të dallueshëm dhe lehtë të identifikueshëm dhe së fundmi;
3. Pasja e një instrumenti në marrjen e biopsive.

Por ajo që ishte më e rëndësishme, komuniteti mjekësor duhet të diferenconte SC nga shkaqe të tjera që shoqëroheshin me diarri kronike dhe rënie në peshë. Kjo është pika ku shfaqet një fushe e re *Pediatria Gastroenterologjike*. Në mes të viteve 60-të u bë e qartë se SC mund të diagnostikohet me biopsinë jejunale, duke treguar atrofie e vileve, por duke qenë se shkaktarët e këtij lezioni ishin të shumtë (veçanërisht infeksionet intestinale kronike dhe alergjitë nga proteinat e qumështit), nga komuniteti mjekësor u aplikuan protokolle shumë të rezervuara që të mos vihej asnjë diagnozë e SC, deri sa të provohej që gluteni ishte shkaktari i atrofisë mukozale. Në këtë mënyrë, konsiderohej i domosdoshëm remisioni klinik i plotë nën dietën pa gluten, i ndjekur nga normalizimi i lezionit intestinal dhe në fund nga rekurrenca me rifutjen e glutenit në dietë. Këto kritere u formalizuan në 1969, nga një panel ekspertësh nga shoqata e sapo lindur Europiane e Gastroenterologjisë Pediatrike (sot ESPGHAN), në ato që u quajtën “Interlaken criteria” (31), të cilat për afro 20 vjet shërbyen si standardi diagnostik në mbarë botën. “Interlaken Criteria” nuk morën parasysh një tjetër zbulim të rëndësishëm që ishte bërë disa vite para: fëmijët celiakë paraqisnin në gjak antitropa që shkakttoheshin nga marrja e glutenit. Kategoria e parë që u zbulua ishin antitropat anti gliadinë, të zbuluar dhe raportuar nga Berger në vitin 1964 (32). Shtatë vjet më vonë, Seah et al (33) identifikoi për herë të parë jo një proteinë anti-ushqimore, por një antitrop në serum të fëmijëve celiakë: *antiretikulinën*. U deshën disa vite para se përdorimi diagnostik i tyre të pranohej, dhe një hap i vërtetë para ndodhi në vitin 1984, kur u përshkruan antitropat antiendomysium, të cilët e dominuan shpejt skenën për specificitetin e lartë (34). Në fund të viteve 80-të, një studim Italian, (35) evidentoi se duke u mbështetur mbi kritere laboratorike dhe klinike, dhe duke u mbështetur tashmë edhe në praninë e antitropave antiendomysium, mund të arrihet një diagnozë korrekte e SC në 95 % të rasteve, duke e kufizuar ndërhyrjen invazive vetëm në një biopsifillestare. Ky përfundim u ndoq nga një udhërrëfyes diagnostik i publikuar një vit më vonë nga Espghan (36). Udhërrëfyesit u përdorën gjerësisht në mbarë botën dhe jo vetëm në pediatri por edhe në gastroenterologjinë e të rriturve

## 1.2 Epidemiologjia e Sëmundjes Celiake

### ✚ Prevalenca e Sëmundjes Celiake në popullatën e përgjithshme

#### *Në vende të populluara kryesisht nga individë me origjinë Europiane (40)*

Italia është atdheu i “epokës” së re epidemiologjike, gjatë fillimit të viteve 90-të. Në një kampion prej 17,201 studentësh të shëndetshëm italianë, në fillim u evidentua se SC ishte më e zakonshme siç ishte menduar më parë, shumë prej rasteve atipike mbeteshin të pa diagnostikuara, dhe u zbuluan vetëm nëpërmjet depistimit serologjik (41). Prevalenca e SC aktive në subjektet e depistuar ishte 4,77 për 1,000 (96% CI 3.79-5,91), 1 në 210 subjekte. Prevalenca e përgjithshme e SC, (përfshirë rastet e njohura), ishte 5.44 për 1,000 (95% CI 4.57-6.44), 1 në 184 subjekte. Raporti i rasteve të njohura (të diagnostikuara më parë) ndaj atyretë padiagnostikuara ishte 1:7. Këto rezultate mundësuan krijimin e një ‘ajsbergu celiak’ me rastet e pakta të diagnostikuara klinikisht (pjesa e dukshme) dhe një porcion më i madh që mbetet i pa diagnostikuar (vetëm nëse bëhet depistimi serologjik), kjo përfaqëson pjesën e padukshme. Spektri i gjerë i paraqitjes klinike dhe informacioni i dobët i mjekëve, ka qenë dhe mbetet edhe në ditët e sotme arsyeja kryesore e mosdiagnostikimit të

SC. Depistimi serologjik i kryer mbi popullatën e përgjithshme, konfirmoi që prevalenca e SC në Europë është e lartë; varion midis 0,75 dhe 0,4% të popullatës së përgjithshme, me një trend drejt rritjes (1% ose më tepër) në grupet gjenetikisht të izoluar, psh në Irlandën e Veriut(42), Finlandë(43), Sardenjë(44). Një studim i gjerë ndërkombëtar, u krye mbi një kampion të gjerë popullate në 4 vende të ndryshme Europiane: Finlandë (n=6403 adultë), Irlandën e Veriut ( n=1,975 fëmijë dhe 4,656 adultë), Gjermani (n=8,806 adultë) dhe Itali (n=4,779 adultë dhe 2,649 fëmijë). Prevalenca e testeve EMA pozitive (përgjithësisht ekuivalente me prevalencën e SC) ishte 2% në Finlandë, 1,2% në Itali, 0,9% në Irlandën e Veriut dhe 0,3% në Gjermani. Ky studim konfirmoi faktin se shumë raste me SC mbeten të pa diagnostikuara pa aplikimin e depistimit serologjik aktiv. Ndërsa konfirmoi se SC është një çrregullim i zakonshëm në BE, u zbuluan gjithashtu variacione të mëdha e të pashpjegueshme midis vendeve të ndryshme (diferencë në prevalencën e SC deri 7 herë midis Finlandës dhe Gjermanisë)(45). Deri vonë, SC dukej se ishte jo aq e zakonshme në Amerikën e Veriut sesa në Europë. Ky keq konceptim u sqaruanëpërmjet një studimi të gjerë mbi prevalencën e SC në SHBA, studim i cili përfshiu 4,126 subjekte nga popullata e përgjithshme (46). Prevalenca e përgjithshme e SC në këtë kampion popullate ishte 1:133, duke u mbivendosur në fakt pjesërisht me vlerat e raportuara në Evropë. Frekuencë të ngjashme të sëmundjes u raportua edhe nga vendet e zhvilluara, të populluara kryesisht nga individë me origjinë europiane, psh Kanada, Australi dhe Zelandë e Re. Prezenca e SC u konfirmua edhe në disa vende të Amerikës së Jugut, të cilat popullohen në pjesën më të madhe nga individë me origjinë europiane. Ndërmjet dhuruesve të gjakut në Brazil, prevalenca e SC varionte midis 1:681(47) dhe 1:214 (48). Është një vlerë që evidenton se studimet mbi dhuruesit e gjakut kanë tendencë të nënvlerësojnë prevalencën e SC, pasi këta individë përfaqësojnë segmentin “e shëndetshëm” të popullatës, dhe janë kryesisht meshkuj (ndërkohë që SC është më e zakonshme tek femrat). Në Argjentinë, autori Gomez(49)raportoi një prevalencë prej 1:167 në 2000 adultë të përfshirë në testime/ekzaminime paramartesore.

#### ✚ Në vende të populluara kryesisht nga individë me origjinë jo-Europiane

Prevalenca më e lartë e SC, (në individë me origjinë jo evropiane) është përshkruar në një popullatë afrikane, që kanë jetuar fillimisht në Saharanë Perëndimore, të quajtur Saharaëi, me origjinë Arabo-Berbere. Në një kampion prej 990fëmijësh të kësaj origjine(Saharawi), të cilët iu nënshtuan testit serologjik EMA dhe biopsisë intestinale, prevalenca e SC u raportua5,6%, gati 10 herë më e lartë se në shumicën e vendeve Europiane(50). Arsyeja këtij “piku” në frekuencë ende nuk është e qartë, por mendohet se lidhet kryesisht me faktorët gjenetikë, duke qenë se kanë edhe nivele të larta të lidhjeve brenda gjakut në këtë popullatë. Gjenotipet kryesore të sensitivitetit gjenetike, HLA-DQ2 dhe DQ8, kanë një nga frekuencat më të larta në botë, në popullatën e përgjithshme të Saharawi(51)

Konsumi i glutenit është tepër i lartë, duke qenë se mielli i grurit është elementi kryesor i ushqimit tëkëtyre individeve. SC tek këta fëmijë mund të jetë një sëmundje e rëndë, që karakterizohet nga diarreja kronike, vonesa në rritje, anemia dhe mortaliteti i lartë.Në një depistim mbi fëmijët e moshës shkollore në Kajro, Egjipt (52), u morën kampionët e gjakut në 1500 fëmijë, në periudhën Tetor 2001-Qershor 2004. Biopsitë u morën vetëm kur:a)testet serologjike depistuese rezultuan pozitive për antitruapat anti-tTG-IgA dhe a-EMA, ose b) rezultate pozitive për anti- tTG-IgG në fëmijët me deficiet selektiv të IgA.Prevalenca e SC në këtë mostër fëmijësh ishte 53 % (95%CI 0,17-0,89).

Kjo llogaritje mund të jetë më e ulët, pasi raste me SC diagnostikohen edhe gjatë “follow-up” -it, p.sh., në grupin me tTG-IgA pozitive dhe EMA negative. Përveç Saharasë Perëndimore dhe Egjiptit nuk ka të dhëna për frekuencën e SC në popullatën Afrikane. Megjithatë, evidenca indirekte,

sugjerojnë se SC nuk është një çrregullim i rrallë në vendet e Afrikes Veriore. Një seri e gjatë pacientësh të diagnostikuar klinikisht janë raportuar nga Algjeria, Tunizia, Libia. SC gjithashtu është një nga çrregullimet më të zakonshme në fëmijët e lindur nga emigrantët Afrikano-Veriorë në Francë dhe Itali.

**Tabela 1. Frekuenca (%) e haplotipeve që predispozojnë për Sëmundjen Celiake në popullata të ndryshme (62)**

Popullata	DQ2(cis)	DQ8	Popullata	DQ2(cis)	DQ8
Sahara	23.0	2.7	Zezakët e Afrikes së Jugut	6.2	2.8
Sardenjë	22.4	5.0	Inuit	6.1	0
Iran	20.0	12.0	Gipsy	6.0	0
Turqi	18.0	22.0	Mongolia	5.2	4.4
SHBA	13.1	4.2	Indianët Amerikës së Veriut	4.5	25.3
Algjeri	11.2	2.2	Japoni	0.6	7.6
Skandinavi	11.0	15.0	Meksikë	0	28.3
India Veriore	9.0	15.6	Cayapa	0	41
Itali	9.0	2.0	Bushman	0	30.2
Kamerun	9.0	0.6	Highlanders(Papua Guinea e Re)	0	0

Lindja e Mesme ruan një vend të veçantë në historinë e SC. Gjatë viteve 80-të, Simoons(9) sugjeroi se ky model përhapje i agrikulturës mund të shpjegojë incidencën e lartë të SC në disa vende perëndimore, veçanërisht në Irlandë. Duke hartuar prevalencën e antigjenit HLA-B8 (antigjeni i parë i njohur i lidhur me SC) nëpër Europë, ai vuri re një gradient lindje-perëndim, me rritje konsistente në frekuencën e antigjenit dhe me shkurtimin e kohës nga fillimi i agrikulturës. Simons, hodhi hipotezën që antigjeni HLA-B8 mund të ketë qenë dikur prevalent në gjithë Europën pre-agrikulturore. Sipas kësaj teorie, përhapja e konsumit të grurit shfaq një presion selektiv-negativ mbi gjenet e lidhur me SC, si HLA-B8. Frekuenca e lartë e B8 në Evropën Lindore-Veriore, dhe në mënyrë konsekuive edhe frekuenca e lartë e SC, mund të atribuohet ekspozimit relativisht vonë në kohë ndaj glutenit/drithërave (9). Kjo teori nuk i mbijetoi zhvillimit të gjenetikës ashtu edhe epidemiologjisë mbi SC. Nga njëra anë u përcaktua se predispozita kryesore gjenetike për SC nuk lidhet me HLA-B8 por me gjenotipin DQ(DQ2 dhe DQ8), të cilët janë në një lidhje jo të ekuilibruar me B8. Si DQ2 ashtu dhe DQ8 nuk shfaqin ndonjë gradient lindje-perëndim të prevalencës. Nga ana tjetër, prevalenca e përgjithshme e SC nuk është më e ulët në vendet e Lindjes se Mesme krahasuar me Europën (siç duhej të ishte në rast se teoria e ekspozimit në kohë do ishte e vërtetë/koha më e gjatë në agrikulturë evidenton eliminimin e boshtit gjenetik, predispozicionin për SC).(62)

Një nga prevalencat më të larta të SC-së, në dhuruesit e gjakut, është raportuar në Iran (1 në 167). Në të njëjtin vend, 12 % e rasteve me SZI për shumë vite (Sindroma e Zorrës së Irrituar), kishin në fakt SC(53). Në studime nga Iraku, Arabia Saudite dhe Kuvajti, SC përbën 20 dhe 18,5% të rasteve

me diarre kronike, respektivisht në të rritur dhe fëmijë. Në një studim në Jordani, incidenca e lartë e SC lidhej me konsumin e madh të grurit në popullatë (135kg/kokë/vit). Me disponueshmërinë dhe përmirësimin e mjeteve diagnostike për SC, ky çrregullim u bë akoma më shumë i njohur në Indi. Prevalenca e përgjithshme e SC në Indi është e panjohur, por duket se është e lartë në të ashtuquajturin ‘brezin celiac’, një pjesë e Indisë veriore, ku gruri është ushqim bazë(54). Rastet me SC të raportuar nga India ishin 130, midis viteve 1966-2000, kundrejt 517 rasteve midis viteve 2001-2005. Faktorët madhorë që çuan në rritje të raportimeve të SC nga India ishin përdorimi i testeve serologjike, që zgjidhën problemin e mbivendosjes së diagnozës së SC me spruen tropikale, tuberkulozin, mbipopullimin bakterial në zorrën e hollë(Small Bowel Bacterial Overgrowth). SC përbën 26% (35/37) të gjithë rasteve me sindromë malabsorbimi në fëmijët indianë {91% rasteve > 2 vjeç} (55).SC ishte përgjegjëse për 16,6% të 246 rasteve me diarre kronike (63). Ndër sindromat e malabsorbimit në adultët Indianë 9% shkaktohen nga SC (56). Duke përdorur një qasje bazuar në raste klinike (testet serologjike në subjekte simptomatike), autori Sood(57) raportoi një prevalencë të SC të diagnostikuar, prej 1:310 fëmijësh nga një kampion prej 4,347 fëmijësh në moshë shkollore, nga Punjabi, Indi. Nga një studim epidemiologjik në Leicestershire(UK), u vu re se SC në subjektet e komunitetit Punjabi dhe Gujarati, me origjinë indiane, kishte një incidencë respektivisht 6,9% dhe 0,9% për 105/vite, me risk relativ më të lartë në komunitetin Punjabi {2,9 në Europeanët dhe 8,1 në Gujaratis} (58). SC në fëmijët Indianë, në mënyrë dominante, lidhet me alelet DQ2, shpesh në lidhje të disekuilibruar me alelet A26-B8-DR3(i quajtur ndryshe haplotipi Indian, një variant i haplotipit Kaukazian A1-B8-DR3-DQ2)(29) Ka një dallim/diferencë zonale në hasjen e SC në Indi, e cila probablisht lidhet me ndryshimet gjenetike të kombinuara me variacionet në ushqimet bazë të dietës (gruri në veri të Indisë dhe orizi në Jug). Së fundmi, ka raporte jo shumë bindëse për SC nga vendet e Lindjes së Largët. Duke patur prevalencë të ulët të gjeneve HLA-DQ2 /DQ8, dhe konsum të pakët ose aspak të glutenit, prevalenca në këto popullata është e reduktuar, ashtu siç pritet.(62)

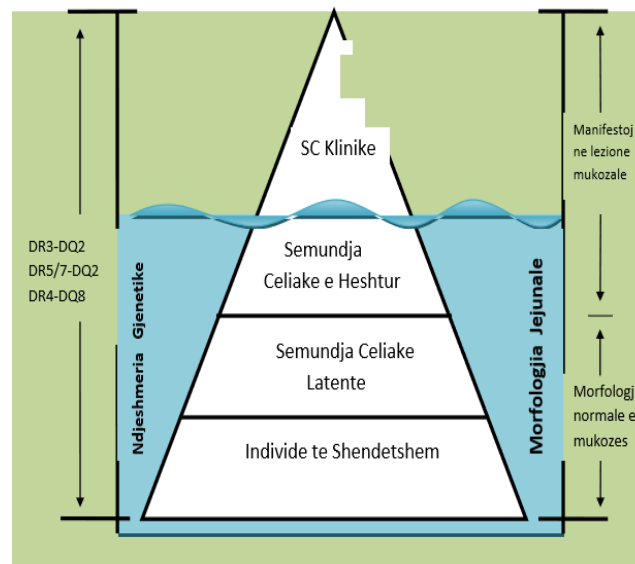
### ✚ Sëmundja Celiake në Vendet në Zhvillim

Barra (prevalenca) që shkaktohet nga Celiakia në vendet në zhvillim është nënvlerësuar në të kaluarën. Kjo situatë varet nga disa arsye, dhe veçanërisht: (a) besimi se SC nuk ekziston në vendet në zhvillim,(b) informacioni i pamjaftueshëm mbi variabilitetin klinik të SC, (c) pamjaftueshmëria e mjeteve diagnostike dhe (d) theksimi i shkaqeve të tjera që shkaktojnë dëmtim të zorrës së hollë, si tuberkulozi intestinal dhe enteropatia ambientale. Gjithshtu, është e mundur që prevalenca e SC është duke u rritur në disa vende në zhvillim për shkak të përhapjes gjithandej të zakoneve dietetike perëndimore, me rritjen e konsumit të drithërave që përmbajnë gluten. Mendohet se modifikimi i menjëhershëm i zakoneve dietetike është një nga shkaqet e prevalencës së lartë të SC në popullatën Saharawi. Historikisht, dieta e Beduinëve bazohej në ushqyerjen e zgjatur me gji, qumështin dhe mishin e devesë, hurmave arabike, sheqerit, sasive të vogla drithërash e bishtajoresh. Prej shekullit të fundit, zakonet dietetike të popullatës Saharaëi ndryshuan në mënyrë drastike, për shkak të kolonizimit europian, dhe produktet e bëra me miell gruri, veçanërisht buka, u bënë ushqimi bazë. Klinikisht, fëmija tipik me SC në vendet në zhvillim ka tablo të ngjashme me malnutricionin kronik proteino–energjitik, i njohur si “kwashiorkor”. Diarrea kronike, distendimi abdominal, vonesa në rritje (gjatësia për moshën më pak se 2SD), anemia, janë gjetje të shpeshta. Vonesa e rëndë në rritje shoqërohet me një risk të lartë mortaliteti, veçanërisht në fëmijët me diarre të zgjatur. Risku i zhvillimit të një diarreje të rëndë dhe vdekja nga dehidrimi, janë më të larta në fëmijët e vegjël, sidomos gjatë verës. Siguria e antittrupave serologjike ndaj SC në vendet në zhvillim ka qenë çeshtje debati. Studime të ndryshme në Amerikën e Jugut, Afrikën e Veriut dhe në Indi, raportuan se si antitrupat anti-EMA dhe anti tTG-IgA janë indikatorë me specificitet të lartë nëSC, edhe në subjekte me shkallë të lartë të diarresë infeksioze dhe/ose parazitare (60)



### ✚ Modeli i Ajsbergut për Sëmundjen Celiake

Epidemiologjia e SC konceptohet sipas modelit të ajsbergut, i futur në 1991 nga Richard Logan(61). Prevalenca e SC mund të konceptohet si masa e përgjithshme e ajsbergut, i cili nuk influencohet vetëm nga frekuenca e gjenotipeve predispozuese në popullatë, por gjithashtu edhe nga modeli i konsumit të grurit. Në shumë vende prevalenca e SC është afërsisht në kufij 0,5-1% e popullatës së përgjithshme. Një porcion i konsiderueshem i këtyre rasteve diagnostikohet siç duhet për shkak të ankesave sygjeruese (psh. diarre kronike, deficit i pashpjeguar i hekurit) ose shkaqe të tjera (psh. histori familjare për SC). Këto raste përbëjnë pjesën e dukshme të ajsbergut celiac në terma sasiorë (kuantitative) të shprehur nga incidenca e sëmundjes. Në vendet në zhvillim, për çdo rast të diagnostikuar me SC, një mesatare prej 5-10 rastesh mbeten të pa diagnostikuar (pjesa nën ujë e ajsbergut), zakonisht për shkak të ankesave atipike, minimale, ose edhe mungesës së tyre. Këto raste të pa diagnostikuara mbeten të patrajtuara dhe si rezultat i ekspozohen riskut për komplikacione afatgjata. Ajo që quhet “vija e ujit” do të thotë raporti midis rasteve të diagnostikuara me të pa diagnostikuar në pjesën më të madhe varet nga tendenca e mjekut për të kërkuar markuesit serologjikë të SC në situata me dyshim klinik të ulët, i.e. të qënurit i informuar për polimorfizmin klinik të SC (62,40).



**Figura 4. Ajsbergu i Sëmundjes Celiake (përshtatur sipas 40.)**

Mbështetja më e mirë për ajsbergun celiac për ratet me SC të pa diagnostikuar duket se është një proces sistemik i gjetjes së rasteve të reja i fokusuar në grupet në risk, një procedurë që minimizon kostot dhe është etikisht e përshtatshme. Të pasurit dije për polimorfizmin klinik të SC, shoqëruar me pragun e ulët për testet serologjike, mund të lërë zbuluar një porcion të madh të ajsbergut celiac të zhytur. Shërbimi parësor është vendi natyror i këtij depistimi selektiv i cili siguron mundësinë më të mirë për të identifikuar fillimisht individët që janë në risk për SC dhe më vonë kanë nevojë të referohen për një diagnozë definitive. (62)

## ✚ Prevalenca e sëmundjes celiake në grupet në risk

- **Grupet me risk të lartë.** Prevalenca e celiakisë, sipas programeve depistuese me antitropa specifike, është rritur ndjeshëm në grupet e mëposhtme krahasuar me popullatën e përgjithshme.

Për shkak të riskut të lartë, sugjerohet depistim rutinë për celiakinë në pacientë pediatrikë me këto karakteristika:

- *Të afërm të shkallës së parë dhe të dytë të pacientëve me celiaki,*
- *Sindroma Down,*
- *Diabeti Melitus Tip 1,*
- *Defiçiti selektiv i Imunoglobulinës A (IgA),*
- *Tiroiditi autoimun,*
- *Sindroma Turner,*
- *Sindroma William,*

Në këto grupe risku për shfaqjen e celiakisë është 3 deri 10 herë më i lartë se në popullatën e përgjithshme (64,65,46,66,69 )

- ***Të afërm të pacientëve me sëmundjen e celiakisë:*** Për të afërmit e shkallës së parëprevalenca është rreth 1:22 (5%), ndërsa për të afërm të shkallës së dytë është 1:39 (3%).(46,70)
- ***Sindroma Down:***Celiakia ndeshet në 5-12 % të individëve me sindromë Down (70 ,71,72,73,74).Prevalenca kumulative është në vlera 1:13(7.6%); përafërsisht pesë herë më e lartë se në popullatën e përgjithshme (70).Mekanzmi në bazë të këtij shoqërimi është ende i paqartë, ndonëse përputhet me tendencën e sëmundjeve të tjera autoimmune që ndeshen në individët me sindromën Down.
- ***Diabeti Melitus Tip 1:***Celiakia shoqërohet ngushtë me diabetin mellitus tip1.(67,75,76,77,78) . Në2.6–7.8%të adultëve me diabet melitus tip 1, gjenden autoantitropa IgA ndaj endomisiumit ose ndaj transglutaminazës indoretTG; në pjesën më të madhe këta pacientëkanë celiaki të provuar me biopsitë zorrës së hollë(70,79,80), dhe shumica e rastevepa shenja klinike të dukshme (70).Nga studime të tjera, në fëmijët me diabet melitus tip 1, celiakia gjendet në 3.5% të rasteve dhe prevalenca ka tendencë të rritet me moshën.Është për tu theksuar se celiakia dhe diabeti meltus tip 1 kanë të njëjtat alele HLA (70) të ndjeshmërise gjenetike.Lidhja shkakësore mes celiakisë dhe diabetit mellitus 1 mbetet akoma për tu vërtetuar.Nga disa studime të pakta në kafshë(82,83)e njerëz(81), mendohet se celiakia stimulon, nxit, proceset autoimmune që çojnë në shfaqjen e diabetit. Prevalenca e sëmundjeve autoimmune, përfshi diabetin mellitus tip 1, mund të jetë e lidhur me kohëzgjatjen e ekspozimitndaj glutenit, duke kaluar vlerën 30 % në pacientët e diagnostikuar pas moshës 20 vjecare.(84)Në studime të tjera raportohet se celiakia nuk e nxit shfaqjen e diabetit; moshë në të cilën shfaqet diabeti dhe graviteti i sëmundjes nuk duket të influencohen nga prania e celiakisë(79); po ashtu antitropat ndaj celiakisë zakonisht shfaqen pas fillimit të diabetit(85).Nga gjithë sa u tha, natyrshëm, del nevoja e studimeve prospektive, për të sqaruar lidhjen mesceliakise, diabetit mellitus tip 1 dhe sëmundjeve të tjera autoimmune.Mbetet ende e paqartë nëse dieta pa gluten përmirëson apo jodiabetin në pacientët diabetikë me celiaki.Ka pak studimë mbi efektet e nje diete strikte pa gluten në diabetiket tip 1 me sëmundje të heshtur të celiakisë. Në rastet më të mira, te pacientët u pa përmirësim i indeksit të masës trupore (BMI) dhe kockave, pa ndryshime në nivelet e folateve, hemoglobinës apo nevojës për insulinë.
- ***Defiçiti selektiv i IgA:***Rreth 8% e pacientëve me defiçit selektiv IgA kanë edhe celiaki(86); anasjelltas, 1.7 deri 3% të pacientëve me celiaki kanë defiçit IgA.(70) Për shkak se shumica

e testeve serologjike për celiaki përdorin antitruapat IgA, pacientët me deficiet IgA të diagnostikuar paraprakisht kërkojnë testime specifike për tu depistuar për celiakinë. Për më tepër, gjatë interpretimit të testeve serologjike depistuese, duhet marrë parasysh gjithmonë mundësiat e hubjes së diagnozës për shkak të deficietit IgA (85).

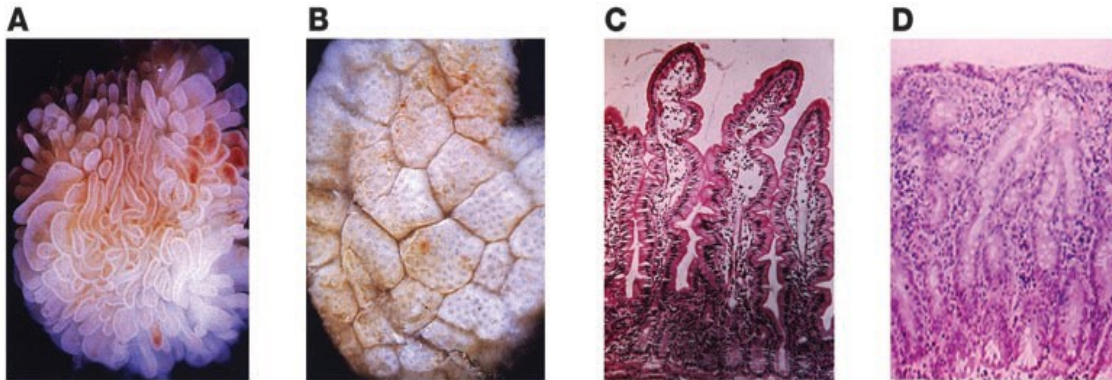
- **Tiroiditi autoimun:** 2 deri 7% e pacientëve me tiroidit autoimun zhvillojnë celiaki (70, 87, 88, 89). Ky asociacion është i dobët në fëmijët dhe duket se forcohet me rritjen e moshës. (1) Nga ana tjetër, 10–20% e pacientëve me celiaki kanë tiroidit autoimun, ecuria klinike e të cilit nuk ndikohet nga dieta pa gluten (90). Pavarësisht kesaj lidhje, prania e antitruapave antitiroidienë në momentin e diagnozës, ka vlerë të vogël prediktive sa i përket shfaqjes së mëtejshme të hipofunksionit tiroid. (91).
- **Lidhje të tjera:** Prevalenca e celiakisë është gjithashtu e rritur në sindromën Turner (64, 68, 92). Sipas një studimi sistematik, prevalenca kumulative e celiakisë në sindromën Turner është rreth 6.3%; është ende e paqartë nëse ka shtim të shprehjes së aleleve HLA në sindromën Turner (70).
- **Pacientët me sindromë Williams,** gjithashtu mund të kenë prevalencë të rritur të celiakisë deri në 9.5%, por të dhënat janë të pakta. (69, 93)
- **‘Çrregullimet autoimune’ dhe ‘Sindroma William-Beuren’, Manifestimet renale’.** Ka një studim në të cilin raportohet se 2% e fëmijëve të konsultuar për shqetësime reumatizmale kanë edhe celiaki (përafërsisht 3 herë më shumë se popullata e përgjithshme).
- **Lidhje më të dobëta të celiakisë me cholangitin biliar primar dhe disa sëmundje të tjera hepatike,** janë gjetur në pacientë adultë

### 1.3 Patogjeneza e Sëmundjes Celiake

Në shqyrtimin e imunopatologjisë së SC, ndihmon mjaft spektri i gjerë i ndryshimeve patologjike që hasen. Në mikroskop, sipërfaqja luminale e mukozës së zorrës së hollë, në një individ normal, ka numër shumë të madh villesh intestinale (Figura 6A) (të kujtojnë qilimat e vjetër me xhufka). Në një pacient me SC formë e rëndë (Figura 6B), në biopsinë intestinale, mukoza luminare manifestohet me humbje të plotë të vilëve, me sheshim të mukozës sipërfaqësore, me kreshtëzime të theksuara dhe hapje të kripteve. Në ngjyrimin e seskioneve të biopsisë me H&E, në një individ normal, mukoza karakterizohet nga vile të gjata, të veshur me një shtresë qelizash epiteli kolumnar (një-shtresor), me bërthama të vendosura afër sipërfaqes bazale; vërehen një sasi e vogël e limfociteve intraepiteliale (LIE) (rreth 1 për 6-10 qeliza epiteliale); në lamina propria gjenden një numër limfocitesh dhe qelizash plazmatike që formojnë të ashtuquajturin “inflamacion” fiziologjik, që është normal në zorrët e holla; si dhe raporti gjatësi e vilit /thellësi e kriptit rreth 4:1 deri 5:1 (Figura 6C).

Në pacient me SC, mukoza ka atrofi të plotë vilare (Figura 6D). Humbja e plotë e vilëve shoqërohet me prezencën e qelizave jonormale epiteliale skuamoze, rritje e numrit të LIE, rritje e theksuar e numrit të limfociteve dhe qelizave plazmatike në lamina propria, dhe hipertrofi shumë e theksuar e kripteve me mitozë të shtuara në to. Në rastet me SC më pak të rënda, ndryshimet patologjike nuk janë kaq të theksuara; karakterizohen nga rritje e numrit të LIE, atrofi vilare dhe hipertrofi kripteve më pak e theksuar/e shtrirë (kjo quhet atrofi vilare subtotale). Përveç ndryshueshmërisë së lexioneve patologjike, edhe manifestimet klinike ndryshojnë shumë. Kështu, vetëm një numër i vogël pacientësh paraqiten me simptomat “klasike” të sëmundjes, rënie e theksuar në peshë, malnutricion dhe steatorre. Shumica e pacientëve me SC manifestojnë kryesisht simptoma/gjetje extraintestinale (psh anemi ferro-deficitare pa shkaqe të shpjegueshme, osteoporozë premature/me fillim të hershëm, irritim, depresion), ose janë relativisht asimptomatikë (psh individët që diagnostikohen vetëm sepse kanë një anëtar të familjes me SC). Celiakia ka shumë nga

karakteristikat e sëmundjeve inflamatore kronike. Në përputhje më këtë, infiltrimi mukozal me numër të konsiderueshëm neurtofilesh, shenjë dalluese e përgjigjes inflamatore akute, nuk gjendet në biopsitë e SC, si në rastet e rënda dhe ato të moderuara e të lehta.



**Figura 5. Biopsi e mukozës së zorrës së hollë.**

(A dhe B) Biopsi e mukozës së zorrës së hollë me mikroskop me prerje të hollë. Biopsia normale (A) tregon vile të shumta në sipërfaqe, ndërsa në individ me SC dhe humbje të plotë të vileve, tregon në vend të vileve hapje/çarje të shumta të sipërfaqes vendosur mbi kriptet si dhe kreshtëzim të sipërfaqes (B). (C) Ngjyrim H&E i një seksioni biopsie nga mukoza intestinale normale. Zmadhimi origjinal, x400. (D) Ngjyrim H&E i një seksioni biopsie nga një individ me SC dhe me atrofi vilare totale. Zmadhimi origjinal, x400. Të gjitha panelet janë printuar nga Gastroenterology (1)

### ✚ Imunopatogjeneza e SC

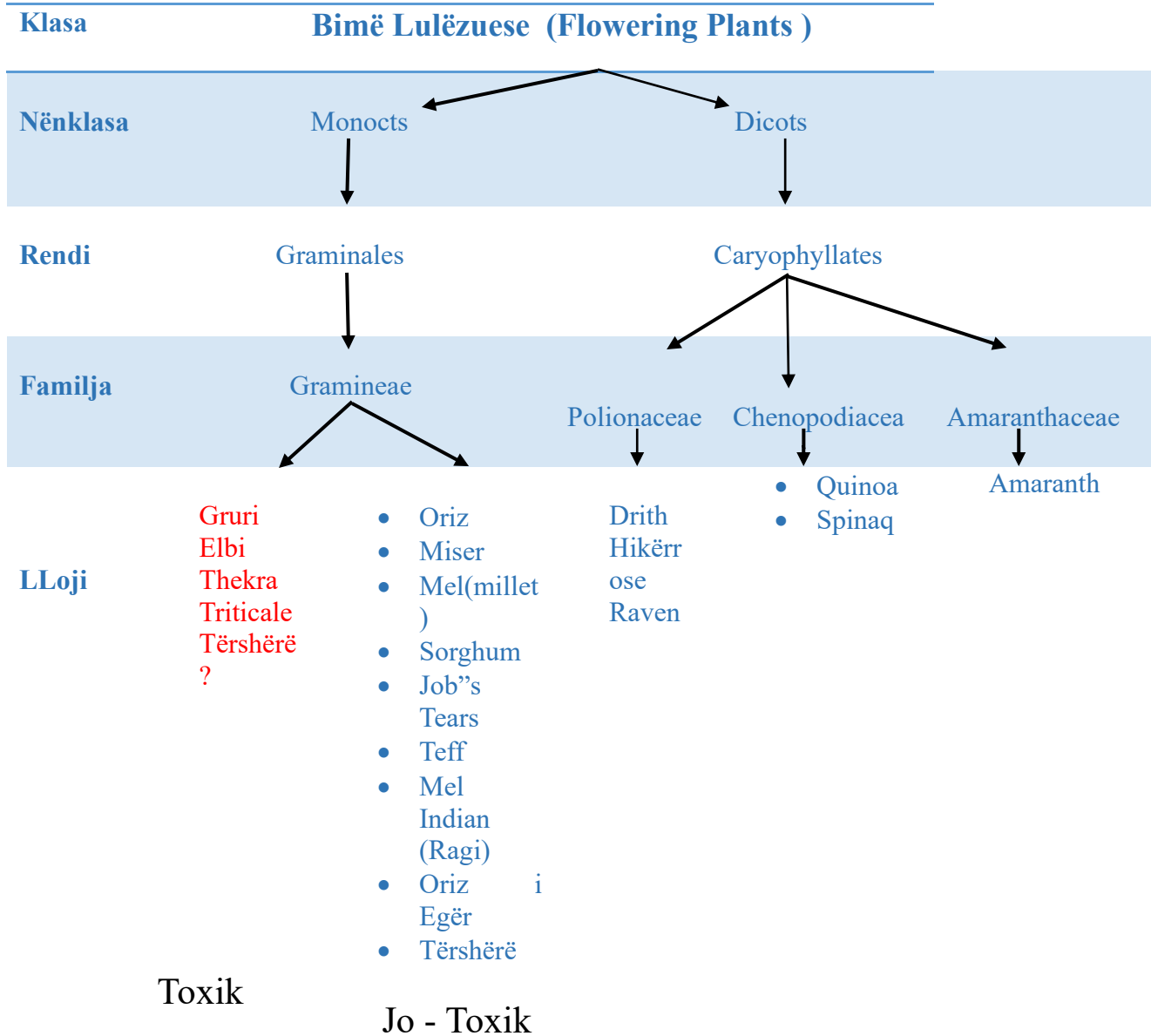
Ndjeshmëria ndaj SC, aktivizimi dhe zgjatja/shtrirja/vazhdimi, përfshijnë një kombinim të faktorëve gjenetikë, ambientalë dhe mekanizmave imunë. Siç diskutohet më poshtë një pjesë e mekanizmave thelbësorë të patogjenzës janë të njohur mirë, ndërsa mekanizma të tjerë të përfshirë po fillojnë të studiohen.

### ✚ Roli i proteinave të dietës në patogjenzën e sëmundjes.

SC aktivizohet nga proteinat e drithërave ushqimore, grurit, elbit, thekrës. Ndonëse proteinat nxitëse/aktivizuese të SC përkufizohen gjerësisht me termin gluten, në fakt gluteni përfaqëson vetëm proteinat aktivizuese që gjenden te gruri. Gluteni ka dy tipa madhor proteinash, gliadinat dhe gluteninat, të dyja përmbajnë peptide aktivizues të sëmundjes (154,156). Proteinat e afërta/të ngjashme, tek elbi dhe thekra, që aktivizojnë sëmundjen janë hordeina dhe sekalina (157,159). Gruri, elbi dhe thekra kanë prejardhje të përbashkët në familjen e barërave (Triticeae). Mendohet se tërshëra rallë e nxit/aktivizon SC (160,162), dhe në përputhje me këtë, avenina (proteina të tërshërës), është me pak e ngjashme me proteinat analoge të grurit, elbit, thekra, e ka përmbajtje më të ulët të prolinave. Proteinat analoge që gjenden tek misri, orizi, melekuqja, meli, tefi, janë akoma më pak të ngjashme dhe nuk nxisin SC (Figura 6) (157,158,163). Gliadinat, gluteninat, sekalinat dhe hordeinat, kanë përmbajtje të lartë proline dhe glutamine. Kjo i bën rezistente ndaj procesit të protolizës/tretja digjестive, nga enzimat gastrike, pankreatike dhe ato të 'brush border', sepse këto enzima kanë deficiet në aktivitetin e prolyl endopeptidazës (164,165).

Mundësia për ti rezistuar proteolizës, çon në grumbullimin në zorrën e hollë të fragmenteve peptide të mëdha (deri në 50 amino-acide gjatësi) me përmbajtje të lartë proline dhe glutamine (165,166).

Sidoqoftë tretja e dobët e këtyre proteinave nuk mjafton, evetme, të shkaktoje SC. Nuk ka diferenca ndërmjet aftësisë tretëse ndërmjet individëve të shëndetshëm dhe atyre me predispozicion për SC. Pamundësia për të tretur këto proteina rëndohet/shtohet akoma më shumë në individët me sëmundje aktive ku manifestohen dëmtime epiteliare në epitelin e zonave të valëzuara kufitare (brush border cell), të shoqëruara me disfunkcion pankreatik. Një fakt interesant: disa baktere dhe kërpudha prodhojnë prolyl-endopeptidaza që treshin peptidet e pasura në proline e gluten; këto pomerren në konsideratë si trajtime të mundshme krahas trajtimit standart me DPG (164,165,167).

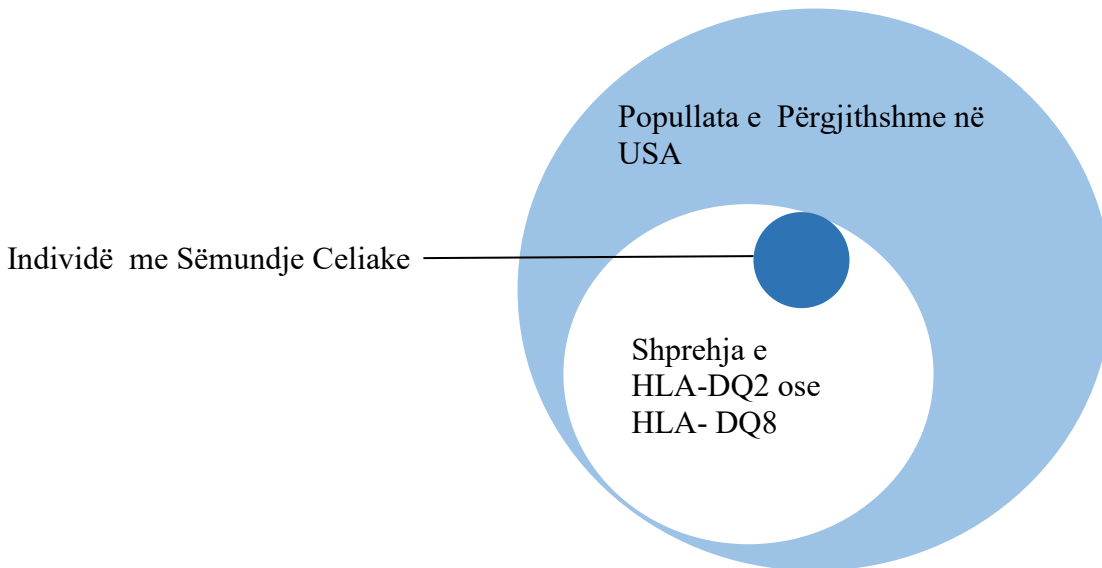


**Figura 6. Renditja taksonomike e disa prej drithërave alimentare (përshtatur sipas Agricultural Research Albany,CA learning objective: To review relationship of harmful grains in Celiac Disease to other...)**

*Gruri, elbi dhe thekra të cilët përmbajnë proteinat aktivizuese të SC respektivishtgluteni, hordeina dhe sekalina, rrjedhin nga fisi Triticeae i familjes së barërave (Gramineae). Tërshëra, që përmban pak proteina aktivizuese të SC, ka lidhje taksonomike më të largët.*

### ✚ Faktorët gjenetikë: Alelet e klasës MHC II HLA-DQ.

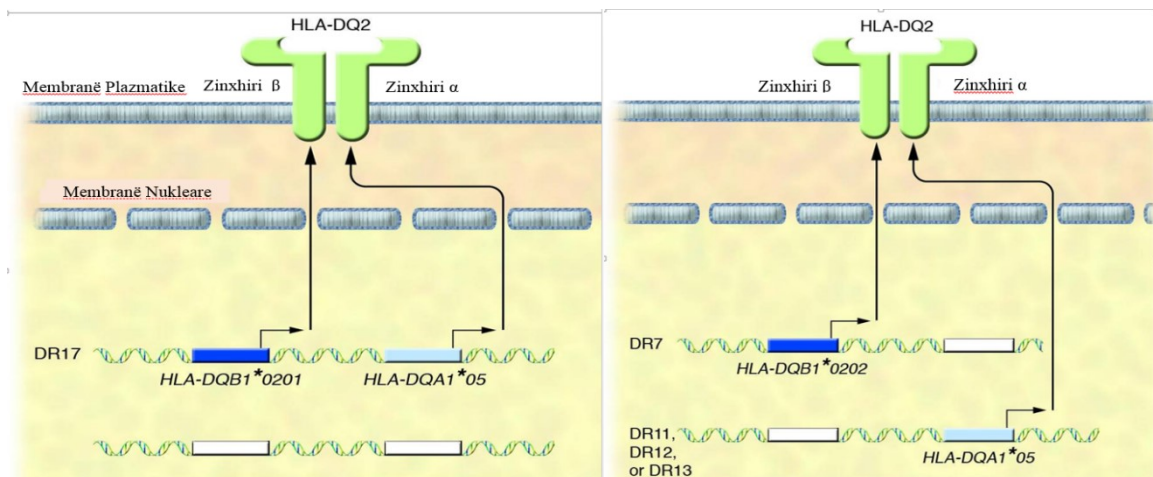
Patogjeneza e SC është thellësisht e lidhur me faktorët gjenetikë të bujtësit. Kjo u provua fillimisht nga observimet klinike të shumë rasteve me SC Brenda familjes, si dhe shkalla e lartë e konkordancës (rreth 70-75%) për SC në binjakët monozigotë (168). Dihet se SC është e lidhur me alelet specifike të MHC klasa II (Kompleksi madhor i kompatibilitetit), që vendosen në lokusin HLA-DQ(169). Prania e aleleve të veçanta HLA-DQ, është e nevojshme, por jo e domosdoshme, për shprehjen fenotipike të SC, praktikisht në të gjithë individët e prekur, pavarësisht vendndodhjes gjeografike (170). Pothuaj të gjithë individët me SC të konfirmuar me biopsi, kanë të shprehur alelet HLA-DQ që kodojnë heterodimere specifike HLA-DQ2 ose HLA-DQ8; alelet që kodojnë këto heterodimere janë relativisht të shpeshtë në popullatën e bardhë. Heterodimerët e HLA-DQ2 që përgjigjen për ndjeshmërinë gjenetike për SC, formohen nga një zinxhir  $\beta$ , i koduar nga aleli *HLA-DQB1\*02*(*HLA-DQB1\*0201* ose *\*0202*) dhe një zinxhir  $\alpha$ , i koduar nga aleli *HLA-DQA1\*05*. Ky heterodimer HLA-DQ2 është i pranishëm në 90-95% të pacientëve me SC; në një numër të vogël pacientësh me SC vetëm një nga këto dy alele DQ2 është i pranishëm (që do të thotë *HLA-DQB1\*0202* ose, rrallë, *HLA-DQA1\*05*)(170). Heterodimeri HLA-DQ8, i gjetur në pjesën e mbetur 5-10% të pacientëve, formohet nga zinxhirët  $\beta$  dhe  $\alpha$ , të koduar respektivisht nga *HLA-DQB1\*0302* dhe *HLA-DQA1\*03* (171,172). Alelet HLA-DQ2 trashëgohen në cis (që do të thotë nga një kromozom prindëror) ose në *trans*, që do të thotë se alelet HLA-DQ që formojnë heterodimerin HLA-DQ2 kodohen nga 1 kromozom prej secilit prind {Figura 9}(173,174).



**Figura 7. Diagrami i Venn-it që paraqet shpërndarjen e aleleve HLA-DQ2 dhe HLA-DQ8 në popullatën e përgjithshme dhe në SC.**

*Heterodimerët MHC të klasës II, HLA-DQ2 dhe HLA-DQ8 kanë shprehje të shpeshtë në popullatën e SHBA. Me pak, ose aspak, përjashtime, pacientët me SC janë bartës të aleleve HLA-DQB1\*02 dhe HLA-DQA1\*05 HLA, që kodojnë heterodimerin HLA-DQ2, ose HLA-DQB1\*0302 dhe HLA-DQA1\*03, që kodojnë heterodimerin HLA-DQ8.*

SC ka prevalencë më të lartë në rastet ku 100% ose përafërsisht 50% e heterodimerëve HLA-DQ janë HLA-DQ2, se sa në rastet ku vetëm 25% e heterodimerëve HLA-DQ janë HLA-DQ2(175,176). Në këtë kuptim, përafërsisht 2% e popullatës që janë homozigotë për HLA-DQ2 përbëjnë 25% të të gjithë pacientëve me SC. Sasia e bollshme e heterodimerëve HLA-DQ2 në APC (antigen presenting cell) ndërlidhet me rritje në magnitudë të përgjigjes qelizore T-specifike ndaj glutenit(176), që nëse e paralelizojmë me përgjigjen in vivo mund kontribuojë në shfaqjen e SC kliniksht të dukshme në individët homozigotë HLA-DQ2. Pas instalimit të SC, ecuria klinike është e njëjtë, qofshin molekulat HLA-DQ 100%, 50% apo 25% të heterodimerit HLA-DQ2; ndonëse mendohet se homozigotët për *HLA-DQB1\*0201*, shoqërohen me sëmundje më të rëndë (177). Alelet HLA-DQ2 të ndjeshmërisë gjenetike për SC janë jashtëzakonisht pak të shprehur në Japoni, dhe në përputhje me numrin shumë të ulët të rasteve (janë raportuar vetëm 2 raste)(178). Duke qenë se alelet HLA-DQ janë përgjegjës vetëm për 40% të ndjeshmërisë gjenetike për SC, studime të zgjeruara janë ndërmarrë për evidentimin e gjeneve tjetër të shoqëruar me SC(179,180). Janë evidentuar disa regjone gjenetike që mund të rrisin ndjeshmërinë për SC; në kromozomet 2,3,4,5,6,(telomerike me lokusin HLA), 9,11,18 dhe 19(179,180). Sidoqoftë risku i supozuar nga këto regjione është më i ulët se sa risku nga mbishprehja e aleleve HLA-DQ2 ose HLA-DQ8.



Alelet HLA - DQ2 të shprehura në *cis*

Alelet HLA - DQ2 të shprehura në *trans*

### Figura 8. Dy mënyrat me të cilat trashëgohet heterodimeri HLA-DQ2 i shoqëruar me SC (përshtatur sipas 169)

Haplotipat DR 17 (të quajtura më parë DR3) bartin në *cis* (dmth në të njëjtin kromozom) alelet *HLA-DQB1\*0201* që kodon një zinxhir  $\beta$ , dhe *HLA-DQA1\*05* që kodon një zinxhir  $\alpha$ . Zinxhirët  $\beta$  dhe  $\alpha$  formojnë një heterodimer HLA-DQ2 i cili shoqërohet me celiakinë. Haplotipat DR7 bartin alelin shumë të afërt *HLA-DQB1\*0202*, në kromozomin 1. Nëse kromozomi tjetër bart një haplotip DR11, DR12, ose DR 13 (i quajtur më parë DR5) që ka alelin *HLA-DQA1\*05*, zinxhirët  $\beta$  dhe  $\alpha$  që kodohen nga këto alele, çiftëzohen/bashkohen në qelizë dhe formojnë heterodimerin HLA-DQ2 të shoqëruar me SC. Nëse një individ është homozigot për DR17, ose heterozigot për DR17/DR7, përkatësisht 100% ose 50% e molekulave të tij HLA-DQ supozohet të kenë heterodimerët HLA-DQ2 të shoqëruar me SC.

Në një studim kohort, në Hollandë,(181) me pacientë me SC, një variant i gjenit që kodon miozinën IXB u propozua si faktor risku i rëndësishëm për sëmundjen; në studime të ngjashme kohort në Britani apo Norvegji/Suedi(182,183) nuk u gjetën mbishprehje të gjenit të mësipërm. Ndonëse, me shume gjasa, ka një numër gjenesh të përfshirë në predispozicionin gjenetik për SC, kontributi i tyre varion nga një individ në tjetrin, duke e vështirësuar identifikimin e tyre.

✚ *Imuniteti i adaptuar: Aktivizimi i limfociteve T mukozale dhe roli i transglutaminazës indore tTG.*

Si kontribuojnë HLA-DQ 2 dhe HLA-DQ8 në imunopatogenezën e SC? Heterodimerët HLA-DQ2 dhe HLA-DQ8, in vitro, lidhen me peptidet me 'gluten' dhe i prezantojnë këto të fundit në popullatën elimfociteve T(CD4+) në lamina propria (172,184,185). Mënyra e lidhjes së dimerëve me peptidet ishte e panjohur deri para pak vitesh. Zona specifike e lidhjes së peptideve në dimerët HLA-DQ, favorizon lidhjen e peptideve me ngarkesë negative në pikat e kapjes/domenet. Aminoacide të tillë, me ngarkesë negative, mungojnë në peptidet glutenike 'natyrale' që gjenden në traktin intestinal human. Enigma u zgjidh kur u zbulua se antigjeni target për autoantitruapat e pranishëm në shumë pacientë me SC, është një trans-glutaminazë indore (tTG), kalcium dependente (186). Transglutaminaza indore çlirohet në mukozën intestinale gjatë dëmtimit indor, luan rol në riparimin e indit dhe është përgjegjëse për formimin e lidhjeve të kryqëzuara mes proteinave, duke formuar lidhje isopeptide mes mbetjeve glutaminë dhe atyre lizinë. TG-aza ka afinitet të shtuar për peptidet 'glutenike' dhe në kushte të caktuara (psh pH i ulët) e në mungesë të mbetjeve të lizinës, deamidon glutaminën (187,188); deamidimi e shndërron glutaminën neutrale në acid glutamik me ngarkesë negative (187,189,190). TG-aza ka specificitet vetëm për disa mbetje të caktuara glutamine në peptide glutenike të pasura në glutaminë e prolinë; kjo varet nga aminoacidet fqinjë me mbetjet glutaminë të targetuara. Disa nga peptidet 'glutenike' të deamiduara, por jo të gjitha, në sajë të faktit që kanë mbetje me ngarkesë negative të acidit glutamik, manifestojnë afinitet të rritur lidhës për molekulat HLA-DQ2 ose HLA-DQ8 (51,52). Pasi lidhet me HLA-DQ2 dhe HLA-DQ8, kompleksi peptid-HLA aktivizon limfocitet T mukozale të cilat i njohin këto komplekse (187-191). Peptide e 'mëdha' me epitope lidhëse multiple për HLA (192,193) aktivizojnë më shumë limfocite T se sa peptidet e vogla me më pak ose një sekuençë lidhëse (lidhen më pak ose vetëm një HLA). (166,194) Në një numër pacientësh me SC pozitivë për HLA-DQ2, nga mukoza intestinale izolohet një peptid imunodominant, i deamiduara, me 33 aminoacide, i  $\alpha$  gliadinës, i cili njihet nga limfocitet T; kjo sugjeron se përgjigja fillestare e limfociteve T, në pacientë adultë me SC positive për HLA-DQ2, drejtohet ndaj një numri shumë të limituar peptidesh të deamiduara glutenike (192,195). Në fëmijë me SC, limfocitet T njohin lloje të ndryshme peptidesh 'glutenike'. Përfshi në disa raste, peptide 'glutenike'; që nuk përmbajnë mbetje të deaminuara glutamine; kjo tregon se deamidimi i glutaminës nuk është kusht absolut për aktivizimin e limfociteve T, në fazat fillestare të sëmundjes në fëmijë (196). Nuk dihet nëse limfocitet T, në adultët me SC, reagojnë ndaj peptideve të ndryshëm/të shumtëtë  $\alpha$ -gliadinave dhe  $\gamma$ -gliadinave. Fakti që limfocitet T reative ndaj glutenit, në pacientë me SC, arrijnë të njohin një spektër të gjerë peptidesh glutenike, dhe se keto peptide ndryshojnë nga pacienti në pacient, e bëjnë qasjen terapeutike mjaft sfiduese. Prodhimi i INF- $\gamma$ , është shënjë e veprimit të limfociteve T të mukozës intestinale në pacientët me SC, dhe mendohet se ka rol kyç në inicimin e kaskadës së dëmtimeve mukozale (197). Neutralizimi i INF- $\gamma$  parandalon dëmtimet mukozale të shkaktuara nga gluteni, të paktën në biopsitë e mukozës më SC në kulturat e organeve (198). Prodhimi i INF- $\gamma$  nga limfocitet T CD4+ "gluten reaktive" nga mukoza intestinale, përputhet me faktin se faktori i transkriptimit T-bet, (i cili drejon angazhimin e linjës qelizore Th1/T Helper 1), rritet në mukozën e pacientëve me SC të patrajtuar dhe rikthehet në nivele normale pas fillimit të dietës. (199) Në ndryshim nga disa sëmundje ku gjenden pararelisht vlera të larta të INF- $\gamma$  dhe IL-12, mukoza e pacientëve me SC karakterizohet nga mungesa e rritjes së IL-12. Mungesa e rritjes së IL-12 përputhet me mungesë të rritjes së STAT4 në mukozën intestinale të pacientëve me SC (199). Citokina të tjera, përveç IL-12, (psh IL-23 dhe IL-27), mund të nxisin shprehjen e T-bet në mukozën intestinale në pacientët me SC (200). Kjo ngre pyetjen mbi rolin e mundshëm të këtyre citokinave në patogenezën e SC. Nuk ka evidenca të qarta nëse antitruapat specifike TG-azë kanë apo jo rol të rëndësishëm në patogenezën e dëmtimit indor.



### ✚ Roli i imunitetit të lindur dhe IELs (intra epitelial lymphocytes) në SC.

Studimet e reja tregojnë se aktivizimi i sistemit imun të lindur ka rëndësi në patogjenezën e SC, në disa komplikacione të sëmundjes, konkretisht në SC refraktare (atrofi vilare e rëndë dhe malabsorbim që ose nuk i përgjigjet fare DPG ose nuk reagon më ndaj DPG), si dhe në zhvillimin e EATL (enteropaty associated T cell lymphoma/limofoma me qeliza T e shoqëruar me enteropati). Rritja e numrit të limfociteve intra epiteliale në mukozën intestinale, është tipar karakteristik i SC, dhe këto qeliza janë të rëndësishme në vazhdimësinë e patogjenezës së sëmundjes (201,203). Popullata e limfociteve intra epiteliale ka rol thelbësor në SC refraktare dhe në zhvillimin e EATL (153,204).

Pasi aktivizohen, LIE në pacientët me SC, transformohen nga qeliza tipike antigjen-specifike në qeliza të ngjashme me NK (natural killer/qeliza vrasëse), të afta të shkaktojnë dëmtim të epitelit nëpërmjet njohjes së molekulave të nxitura/prodhuara/formuara nga stresi në qelizat epiteliale intestinale (205). Vendin kryesor e zë citokina IL-15. Mbishprehja e IL-15 nga qelizat epiteliale dhe dendritike në lamina propria, kontribuon në çrregullimin e aftësive/tipareve/karakteristikave sinjalizuese të popullatës LIE CD8+ (limfocite intra epiteliale CD8+).

IL-15 shkakton rritje të shprehjes ligandëve të sipërfaqes qelizore epiteliale (p.sh., MIC), të cilët janë target për qelizat citotoksike NK-like TCR independente {T cell receptor} (202,205,206).

IL-15 e prodhuar nga qelizat dendritike në mukozën SC është e rëndësishme në përgjigjen e adaptuar të qelizave T ndaj glutenit.

Peptidet gjenden në fundin (ekstremin) aminik të një  $\alpha$ -gliadine (p31-49 dhe p31-43); këto nuk mendohet se lidhen me HLA-DQ2 ose HLA-DQ8, por është gjetur se rrisin prodhimin e IL-15 nga qelizat epiteliale intestinale, shtojnë infiltrimin nga LIE dhe apoptozën qelizore në studimet në kulturat organore (210). Këto gjetje ngrenë pyetje të tjera. Pse gluteni nuk nxit të njëjtën përgjigje dhe dëmtim epitelial në mukozën intestinale në të gjithë individët? Nuk dihet nëse përgjigja e LIE, që aktivizohet nga peptidet 'glutenike', i paraprin aktivizimit in vivo në lamina propria të T CD4+ gluten specifik apo aktivizohen në mënyrë sekondare nga kjo përgjigje.

Në të dy rastet, përgjigjet e LIE dhe T CD4+ varen nga prezantimi me glutenin alimentar; heqja e glutenit nga dieta do të eliminonte të dyja (210).

### ✚ Një model i imunopatogjenezës së SC

Modeli i mëposhtëm për të konceptuar rolin e përgjigjes së adaptuar të qelizave T në SC, e ndan patogjenezën në 3 faza:

- ngjarjet luminale dhe mukozale të hershme,
- aktivizimi i TCD4+ patologjikë,
- ngjarjet që çojnë në dëmtimin e mukozës.

Në fazën e parë, individit merr gluten me ushqimet. "Gluteni" tretet/ndahet në peptide. Për shkak të mungesës së prolyl endopeptidazës (mungon enzima) në lëngjet gastrike, pankreatike dhe brush border, pas tretjes fillestare, mbeten peptide relativisht të 'mëdhaja', të pasura në prolinë e glutaminë. Në 99% të individëve, përfshi edhe ata me alelet e ndjeshmërisë gjenetike që kodojnë HLA-DQ2 dhe HLA-DQ8, kjo nuk përbën problem, në kuptimin e zhvillimit të SC.

Sidoqoftë, në ata individë me HLA-DQ2 ose HLA-DQ8 pozitive me predispozitë gjenetike të lartë, për shkak të faktorëve shtesë gjenetike dhe/ose imunologjikë, dhe/ose ngjarje/evete të pafavorshme ambientale (p.sh., infeksion konkomitant nga një virus enterik), peptidet 'glutenike' vënë në lëvizje një seri ngjarjesh imunologjike të cilat arrijnë kulmin në imunopatogjenezën e SC. Peptidet e tretura pjesërisht, bien në kontakt me qelizat prezantuese të antigjenit (APC) në subepitelin e mukozës intestinale. Rruga(t) që ndiqet mëtej, nuk është ende e përcaktuar mirë, por mendohet se përfshin kalueshmërinë paracelulare nëpër epitelin e dëmtuar, kalueshmërinë

transepiteliale, dhe/ose kapjen e peptideve nga qelizat dendritike {të cilat përshkojnë shtresën epiteliale} (207). Mendohet se 'kapja' e peptideve, në mikroambientin intestinal të përshtatshëm për zhvillimin e SC, lehtësohet nga infeksione kalimtare apo shkaqe të tjera inflamacioni. Infeksionet virale duket se janë shkaktarët kryesorë që krijojnë kushtet për zhvillimin e përgjigjes së limfociteve T ndaj peptideve. Pasi krijohen kushtet për zhvillimin e përgjigjes së qelizave Th1 (T1 helper cells), në fazën e dytë peptidet e lidhura me HLA-DQ2 ose HLA-DQ8 bien në kontakt me limfocitet T gluten-specifike, të cilat më tej angazhohen në prodhimin e citokinave Th1. Aktivizimi i limfociteve TCD4+ specifike (gluten specifike/targetojnë peptidet glutenike), duket më shprehur në individët homozigotë për HLA-DQ2 se sa në individët heterozigotë, sepse kanë sasi të dyfishtë të alelit *HLA-DQB1\*2*. Në fazën e tretë, çlirohen INF- $\gamma$  dhe citokina të tjera, të cilat përshpejtojnë përgjigjen immune dhe çrregullojnë permeabilitetin e mukozës intestinale, duke sjellë aktivizimin dhe çlirimin e enzimave që dëmtojnë mukozën, si psh MMP (metalo proteinaza e matriksit qelizor). Kjo çon në humbjen e strukturës vilare dhe në hipertrofinë e kripteve (208,209).

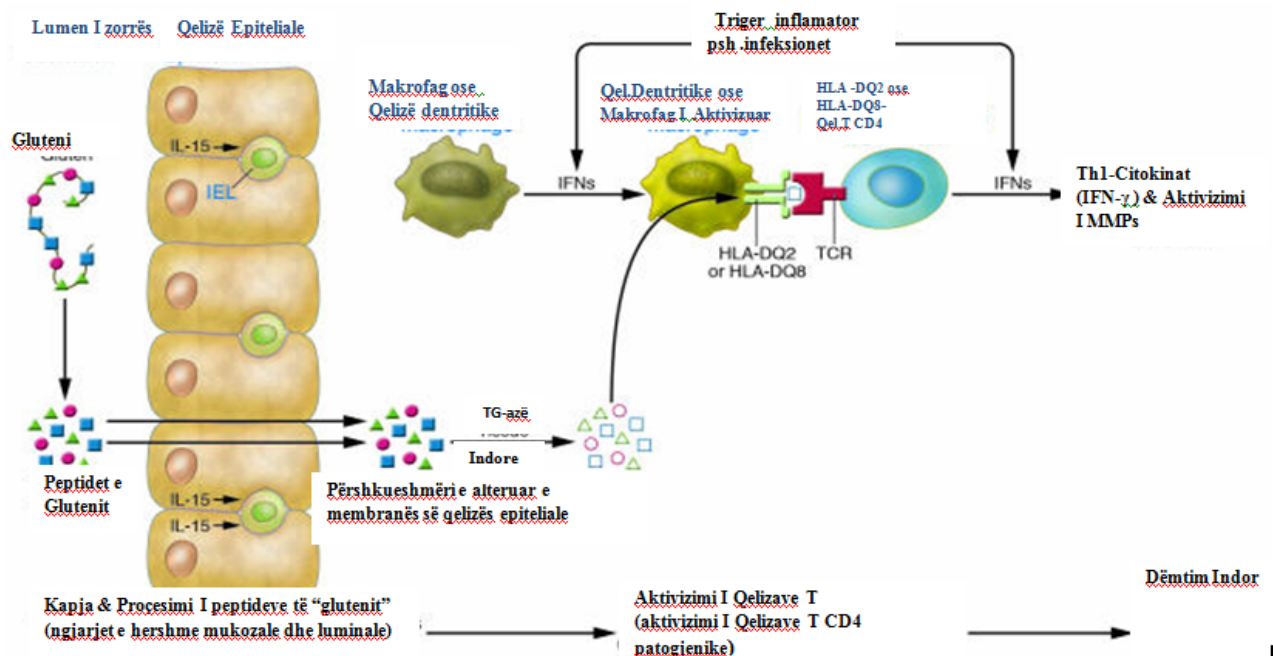


Figura 9. Patogjeneza e Sëmundjes Celiake (169)

Kjo skemë e ndan patogjenezën e SC në tre sekuenca ngjarjesh madhore:

1. ngjarjet luminale dhe ato mukozale të hershme;
2. aktivizimi i TCD4+ patogjene; dhe
3. aktivizimi në vazhdim i ngjarjeve që çojnë në dëmtimin e mukozës.

Në fazën luminale dhe të hershme mukozale tiparet kryesore janë marrja e glutenit alimentar nga individët me predispozit gjenetike. Gluteni nuk tretet plotësisht për shkak të përmbajtjes së lartë në prolinë. Kjo çon në formimin e një numri të madh peptidesh të pa tretura. Peptidet kalojnë barrierrën epiteliale dhe arrijnë në lamina propria ku bien në kontakt me TG-azën indore dhe qelizat prezantuese të antigenit (APC) që kanë të shprehur heterodimeret HLA-DQ2 ose HLA-DQ8, të cilët nga ana e tyre janë të përshatur idealisht për të lidhur peptidet e pasura në prolinë, me përmbajtje mbetjesh me ngarkesë negative të acidit glutamik (si rezultat i deamidimit të glutaminës nga TG-aza indore formohet acidi glutamik me ngarkesë negative). Në vijim, APC ua prezantojnë këto peptide limfociteve TCD4+ të kushtëzuara nga HLA-DQ2 dhe HLA-DQ8; limfocitet T aktivizohen dhe çlirojnë mediatorë të ndryshëm të cilët, në përfundim shkaktajnë dëmtimin indor. Ka ende shumë të panjohura. Mekanizmi me të cilin peptidet glutenike kalojnë barrierrën epiteliale, roli i imunitetit të lindur dhe roli i IEL në fazën e hershme e të vonë të patogjenezës, roli i IL-15

*dhe i Interferoneve i në patogjenezë, shkaku themelor i çlirimit të TG-azës indore që çon në deamidimin e peptideve glutenike, dhe relacioni dhe sequenca mes përgjigjes së popullatës së qelizave TCD4+ dhe qelizave LIE., imunitetit të lindur dhe roli i LIE në fazën e hershme e të vonë të patogjenezës, roli i IL-15 dhe i Interferoneve në patogjenezë, shkaku themelor i çlirimit të TG-azës indore që çon në deamidimin e peptideve glutenike, dhe relacioni dhe sequenca mes përgjigjes së popullatës së qelizave TCD4+ dhe qelizave LIE.*

#### ✚ **Modelet e ushqyerjes së foshnjës:**

Shfaqja e celiakisë në çfarëdo moshe, kërkon domosdoshmërisht ekspozim ndaj glutenit. Hipoteza që koha dhe mënyra e ekspozimit ndaj glutenit ndikon në manifestimet klinike të celiakisë është ngritur në studime vëzhguese, por është ende e pa vërtetuar në studime të randomizuara. Dy studime të randomizuara tregojnë se nuk ka lidhje midis momentit të futjes së glutenit në dietë ose ushqyerjes me gji dhe riskut të celiakisë. Në njërin studim u përfshinë 944 foshnje (infantë) nga 8 vende Europiane, me risk të lartë për celiaki bazuar në profilin gjenetik (HLD-DQ2 ose DQ8 pozitivë dhe të pakën një të afërm të shkallës së parë me celiaki).(148). Në studimin tjetër u përfshinë 832 foshnja në Itali (149) me të njëjtin rrisht të ngjashëm për të zhvilluar SC u randomizuan ndaj futjes së glutenit në moshën 6 muaj kundrejt asaj 12 muaj (149)

Në vitet 1984 deri 1996, në Suedi, ka pasur një epidemi të celiakisë, gjatë të cilës frekuenca e sëmundjes në fëmijët nën dy vjeç u rrit katër herë,(151) dhe mendohet se faktorët e mësipërm kanë pasur ndikim (mosha e ekspozimit ndaj glutenit, sasia, dhe ushqyerja me gji). Fillimi dhe fundi i epidemisë ishin të menjëhershëm dhe përputheshin me ndryshime specifike në mënyrat e ushqyerjes së foshnjave duke ngritur idenë e një lidhje shkakësore.(152)

Meqënëse testet e randomizuara tregojnë se koha e fillimit të glutenit dhe ushqyerja me gji nuk ndikojnë në riskun për celiaki, shkaqet e epidemisë në Suedi mbeten të paqarta. Ndonëse prevalenca e sëmundjes është rikthyer në vlerat pre epidemike, fëmijët suedeze mbeten me risk të lartë krahasuar me fëmijë në shumicën e vendeve të tjera. Kjo mbështetet nga studimi i cituar më sipër, ku fëmijët me të njëjtin gjenotip HLA ishin më të rrezikuar për sëmundjen nëse rriteshin në Suedi krahasuar me fëmijë të rritur në Gjermani, Finlandë apo SHBA(150).

## 1.4 Klasifikimi i Sëmundjes Celiake

Për shumë vite, celiakia përkufizohej si një grup manifestimesh klinike klasike.

Kombinimi i të dhënave serologjike, gjenetike dhe histologjike ka çuar në kuptimin më të mirë të ndryshueshmërisë së lartë të manifestimeve klinike dhe në përshkrimin e kategorive të tjera të sëmundjes së celiakisë. Celiakia mund të klasifikohet:

- ✚ **Celiakia Klasike:** Përshkrimi klasik i celiakisë ose enteropatisë gluten sensitive, përfshin tiparet e mëposhtme
  - Simptoma të malabsorbimit si steatorre, rënie në peshë dhe shenja të tjera të deficitit ushqimor apo vitaminik (95),
  - Prania e ndryshimeve histologjike specifike (përfshi atrofinë vilare) në biopsinë e zorrës
  - Me heqjen nga dieta të glutenit, brenda disa javësh ose muajsh simptomat klinike dhe lezionet mukozale zgjidhen

Shkalla e atrofisë vilare jo domosdoshmërisht korrelohet me gravitetin e simptomave klinike. Mospërmirësimi i gjendjes nën dietën pa gluten, zakonisht shkaktohet nga pajtueshmëri e dobët me dietën ose çrregullime të tjera primare të keqthithjes.

#### ✚ **Celiakia jo-gastrointestinale:**

Në disa pacientë me sëmundje të celiakisë mbizotërojnë manifestimet jo-gastrointestinale (ose

ekstra-intestinale), me prani të pakët ose mungesë të simptomave gastrointestinale. Në të shkuarën kjo është quajtur celiaki “atipike”, sepse mendohej të ishte e rrallë, por me ardhjen e depistimit serologjik u identifikua një pjesë e konsiderueshme e pacientëve me këtë profil simptomatik.

#### ✚ Celiakia e heshtur/subklinike:

Këta pacientë nuk kanë simptoma të dukshme të sëmundjes, por kanë teste serologjike pozitive dhe atrofi vilare të vërtetuar me biopsi. Këto raste, zakonisht zbulohen nëpërmjet testeve serologjike depistuese në grupet me risk të lartë. Termi i “heshtur” mund të jetë edhe i gabuar sepse, pas vendosjes në dietë pa gluten, këta pacientë, në mënyrë retrospektive, referojnë përmirësim për simptoma të cilat më herët nuk i kishin konsideruar abnormale.

#### ✚ Sëmundja potenciale:

Pacientët që kanë rezultate pozitive në testet serologjike, antitropa celiac-specifike (p.sh., antitropa kundër transglutaminazës indore anti tTG), por nuk kanë pasur asnjë biopsi të përputhshme me celiakinë, thuhet se kanë sëmundje “potenciale”.(96)

Të tillë pacientë zakonisht identifikohen gjatë testimeve rutinë në grupet me risk të lartë (p.sh., të afërm të shkallës së parë të të sëmurëve me celiaki). Shumica e fëmijëve asimptomatikë me potencial për zhvillim të celiakisë nuk shfaqin sëmundje gjatë fëmijërisë.

#### ✚ Celiakia latente

Sëmundja latente nënkupton ata pacientë të cilët përmbushin të gjitha kriteret diagnostike për një kohë, por në vazhdimësi rekuperohen dhe kanë mukozë duodenale/jejunale normale në biopsi dhe pak ose aspak simptoma, ndrkohë që vazhdojnë në dietë me gluten.(70,97)

Bëhet fjalë për rastet kur celiakia është diagnostikuar fillimisht në fëmijëri dhe është trajtuar me DPG . Më pas sëmundja ka mbetur inaktive pavarësisht rifillimit të dietës normale.

#### ✚ Ndjeshmëria jo-celiatike ndaj glutenit:

Ka një kategori pacientësh ku vërehen simptoma në përgjigje të glutenit por pa prova serologjike të celiakisë; kjo quhet ndjeshmëri jo-celiatike ndaj glutenit. Ka një asociacion ndërmjet ndjeshmërisë jo-celiatike ndaj glutenit dhe sindromës së zorrës së irrituar(SIZ). Te adultët me SIZ, në 25% të rasteve vërehet përmirësim klinik i simptomavë në përgjigje të eliminimit të glutenit nga dieta(98). Sidoqoftë, në shumicën e rasteve me ndjeshmëri jo-celiatike ndaj glutenit, simptomat nuk përsëriten kur pacientët vendosen në test ushqimor të fshehtë-të dyfishtë(as pacineti as personeli nuk janë të dijeni të përmbajtjes së glutenit në ushqim; sequenca përsëritet edhe me placebo); kjo tregon se efektet fiziologjike nuk janë të lidhura me glutenin.

Për fëmijët me simptoma të lidhura me glutenin, është e rëndësishme që ata të testohen si për celiaki edhe për alergjinë nga gruri(ndërmjetësuar nga IgE), përpara se të eliminohet gluteni nga dieta, sepse testet mund të dalin fals negativ nëse kryhen kur pacinetët janë tashmë nën dietë pa gluten.

## 1.5 Manifestimet Klinike të Sëmundjes Celiake

Në të shkuarën, sëmundja e celiakisë manifestohet zakonisht në foshnjat dhe fëmijët e vegjël me malabsorbim dhe vonesë në rritje. Sot, celiakia ka tendencë të shfaqet pak më vonë, në moshën nga 10–40 vjeç, me manifestime gastrointestinale dhe ekstraintestinale të moderuara (99)

#### ✚ Simptomat gastointestinale “klasike”:

Në mënyrë tipike, celiakia shfaqet midis moshës 6-24 muajsh(1), pas futjes së glutenit në dietë. Fëmijët kanë diarre kronike, anoreksi, distension dhe dhimbje abdominale si dhe vonese në rritje

dhe rënie në peshë; disa mund të kenë edhe të vjella. Nëse diagnoza nuk vihet në kohë, pacientët paraqesin edhe shenja të malnutricionit të rëndë. Rastet më të rënda shfaqin krizë celiake dhe pasojat metabolike dhe hemodinamike të dehidrimit. Në fëmijët më të rritur dhe në adultë, simptomat gastrointestinale janë të ngjashme, por zakonisht më të lehta. Sëmundja mund të shkaktojë, në mënyrë paradoksale, ose konstipacion (8%) ose diarre(64%)(100). Gjatë diarre, feçet janë me sasi të madhe, erë të keqe dhe për shkak të mbetjes së ajrit edhe pluskojnë. Fryrja, gazrat dhe distensioni abdominal (të shkaktuara nga tretja nga bakteriet e kolonit të lëndëve ushqyese të pa përthithura) janë të shpeshta. Këto simptoma shoqërohen nga shenjat e malabsorbimit, si vonesa në rritje, rënia në peshë, anemia e rëndë, çrregullime neurologjike nga mungesa e vitaminave B dhe osteopenia nga deficiëti i vitaminës D dhe kalciumit.

#### ✚ Manifestimet eksta intestinale:

Janë të njohura një numër i madh simptomash ekstra intestinale të celiakisë. Në disa raste, simptomat eksta intestinale janë shfaqja e parë e sëmundjes dhe kërkojnë testime serologjike.

#### ✚ Rritja dhe zhvillimi:

Fëmijët me sëmundje klinike shfaqin vonesë në kurbën lineare të rritjes. Në fakt, 8-10% e fëmijëve me shtatshkurtësi 'idiopatikë' kanë teste serologjike pozitive për celiaki.(64) Vonesa në rritje ndodh edhe kur raporti peshë/gjatësi është relativisht normal e mungojnë simptomat gastrointestinale sinjifikative (101,102). Pra, ngadalësimi i rritjes, probablisht, nuk shkaktohet krejtësisht nga nënushqyerja. Nga një studim del se, nëse nuk trajtohen përpara fillimit të pubertetit, pacientët mund të kenë gjatësi më të vogël në moshë adulte.(103) Nga ana tjetër, fëmijët e vgjël që kanë pozitivitet persistent të antitropave celiac-spezifk por nuk kanë simptoma, kanë rritje normale, çka tregon se pasojat e celiakisë në rritje varen nga graviteti i sëmundjes dhe/ose kohëzgjatja e saj (104). Studimet në Shtetet e Bashkuara, Europë dhe Australi tregojnë se një numër i konsiderueshëm i fëmijëve janë në mbipeshë ose obezë në momentin e diagnostikimit, megjithëse shkalla e obezitetit është pak më e ulët të këta fëmijë krahasuar me popullatën lokale (105). Në djemtë me celiaki të pa trajtuar gjenden nivle të ulëta të dihidrotosteronit serik(64,106) që mund të tregojë rezistencë androgjenike (109). Tek vajzat adoleshente vërehen çrregullime menstruale si menarka e vonë dhe në një moshë më të rritur mund të kenë probleme të infertilitetit apo edhe menopauzë të hershme (106,107).

#### ✚ Simptomat neurologjike dhe çrregullimet në sjellje:

Simptomat neurologjike apo ndryshimet në sjellje mund të jenë të lidhura me celiakinë dhe ndonjëherë janë simptomat primare. Çrregullimet nervore të lehta ose subklinike janë të shpeshta; prekin sistemin nervor qendror dhe periferik. Si shembull po marrim një studim në fëmijë të sapo diagnostikuar, ku pothuaj 20% kishin çrregullime neurologjike të lehta (108). Nga 27 fëmijë, dy kishin polineuropati periferike të vërtetuar me elektromiografi, një kishte latencë të zgjatur në potencialin evokuar somatosensor, dhe dy kishin anomali në RM që konsistonin në demielinizim pontin ose atrofi kortikale. Po ashtu ka të dhëna për hipoperfuzion regjional cerebral në pacientë adultë të patrajtuar (109). Në shumicën e rasteve, por jo në të gjitha, vërehet përmirësim nga dieta pa luten.(110,112) Në kontrast me këto, çrregullimet neurologjike klinikisht të dallueshme janë të rralla, dhe provat për lidhjen e tyre me celiakinë janë të dobëta. Çrregullime që mund të asociohen me celiakinë janë hipotonia, vonesë në zhvillim, çrregullime në të mësuar dhe ADHD(deficiti i përqendrimit dhe hiperkativitet), cefale dhe ataxi cerebelare (111,113). Çrregullimet epileptike janë lehtësisht më të shprehura në fëmijët me celiaki; nuk vërehen ndryshime në frekuencën e tikeve nervore. Në një studim në Itali, u pa se çrregullimet neurologjike ose psikiatrike të diagnostikuara në fëmijë me celiaki kishin frekuencë pak më të lartë se individët e shëndetshëm në grupet e kontrollit(114). Në të njëjtin studim, fëmijët me çrregullime neurologjike të njohura ose

kriptogjenike nuk kishin prevalencë më të lartë të celiakisë krahasuar me popullatën e përgjithshme. Në mënyrë të ngjashme, në Finlandë,(115) nuk u gjet prevalencë e lartë e celiakisë në një popullatë adoleshentësh me çrregullime psikiatrike (grupi i marrë në shqyrtim), por depresioni dhe çrregullimet e sjelljes ishin më të shpeshta në fëmijët me celiaki se në grupet e kontrollit(116). Disa studime në adultë tregojnë lidhje mes celiakisë dhe simptomave neuropsikiatrike si ataksia, neuropatia periferike, depresioni, ankthi ose epilepsia.(110,117,118).Patogjeneza e simptomave neurologjike është e paqartë. Disa nga çrregullimet, si hipotonia infantile dhe vonesa në zhvillim, mund të shkaktohen nga malnutricioni, përfshi këtu deficietet në mikronutrientë të veçantë; këto çrregullime kanë tendencë të korrigojohen nën dietën pa gluten. Sidoqoftë, gjithnjë e më shumë, ka të dhëna se çrregullimet neurologjike shkaktohen nga mekanizmat autoimmune. Si shembull përmendim depozitimin rreth vazave të gjakut në cerebellum të tTG (transglutaminaza indore/ IgA) (119)

Në vecanti, antitruapat antiganglioside,(120) mendohet se marrin pjesë në patogjenezën e simptomave neurologjike, ndonëse studimet janë deri diku me të dhëna kontradiktore.Këto të dhëna sugjerojnë se një proces autoimun mund të shkaktojë ataksinë nga gluteni dhe/ose neuropati periferike.

#### ✚ **Prekja Hepatike:**

Studimet evidenojnë se nivelet e larta të aminotransferazave janë të zakonshme në momentin e diagnostikimit, veçanërisht në pacientët që paraqesin simptomat klasike të sëmundjes, në 30-54% të rasteve.(121,122) Në shumicën e tyre nivelet normalizohen pas fillimit të dietës pa gluten. Në të njëjtën mënyrë, rritje e moderuar e ALT(alanin-amino-transferaza) dhe AST(aspartat-amino-transferaza) vërehen në 42% të adultëve me celiaki(123). Nga ana tjetër celiakia gjendet në 5-10% të adultëve me rritje kronike të niveleve të aminotransferazave (124).

Te pacientët me celiaki vërehet risk më i lartë për një spektër të gjerë të sëmundjeve hepatike, hepatitin akut, kolangitin biliar primar(i njohur më parë si cirroza biliare primare), hepatitin kronik, hepatitin autoimun.Janë raportuar disa raste me cirrozë hepatike të rëndë në fëmijë me celiaki, por në asnjë rast celiakia nuk ishte faktori shkaktar.(125,127,126)

#### ✚ **Defiçiti në hekur:**

Celiakia është një shkaktar i zakonshëm i anemisë ferro-difiçitare në adultë. Anemia është një indikacion për të kërkuar, depistuar celiakinë në adultë (128,129). Ndonëse anemia është e shpeshtë te fëmijët me celiaki, nuk ka të dhëna të mjaftueshme se prevalenca e celiakisë rritet të fëmijët me anemi ferro-defiçitare.(64)

#### ✚ **Dermatiti herpetiform:**

Egzistojnë disa manifestime kutane të sëmundjes së celiakisë. Më i shpeshti është dermatiti herpetiform, me 24% në pacientë adultë me celiaki (79,130). Rreth 85% e pacientëve adultë me dermatit herpetiform, kanë ndryshimet karakteristike celiatike në biopsinë intestinale, ndonëse shumica nuk kanë simptoma gastrointestinale. Dermatiti herpetiform është i rrallë përpara pubertetit, por ka raste të raportuara që në moshën 8 muajshe.(131,132) Shpesh diagnostikohet gabimisht si dermatit atopik, skabie ose dermatozë lineare IgA.

Dermatiti herpetiform karakterizohet nga një erupsion papulo-vezikular, pruritik, me lokalizim zakonisht simetrik në sipërfaqet ekstensore të bërrylave, gjunjëve, të ndenjurrave, sakrumit, fytyrës, tringut dhe ndonjëherë edhe brenda në gojë. Simptomat mbizotëruese janë pruriti dhe djegia që qetësohen menjëherë me rrupturën e blisterave. Lezioni fillestar konsiston në një makul të vogël eritematoze me diametër 2-3mm, që evoluon shumë shpejt në papul. Më pas vezikulat e vogla bashkohen. Pruriti shkakton rrupturën e tyre, tharjen dhe më pas lë një zonë cikatrikale të pigmentuar.Diagnoza vendoset me gjetjen e depozitimeve granulare të IgA në zona të lëkurës të pa

prekur nga blisterat, përgjatë membranës subepidermale. Rezultatet e biopsisë janë të mjaftueshme për vendosjen e diagnozës..Pacientët me dermatit i përgjigjen mirë mjekimit medikamentoz, psh dapson, por zakonisht lezionet kutane nuk regresojnë pa heqjen e glutenit nga dieta.

#### **✚ Dëmtimi i enamelit dentar:**

Dëmtimi i enamelit dentar, në dhëmbët e përhershëm, është më i shpeshtë në adultë e fëmijë me celiaki krahasuar me popullatën e përgjithshme, dhe mund të ndodhë edhe në mungesë të simptomave gastrointestinale (133). Dëmtimet e enamelit karakteristike për celiakinë kanë shpërndarje simetrike konsistojnë në opacitete ngjyrë kafe, humbje e shkëlqimit të enamelit, thellime, brazda horizontale apo gropëza të cekëta. Më shumë preken incizorët. Dëmtimi enamelit në fëmijët me celiaki varion nga 38-96% krahasuar me 0.6-17% në subjektet e kontrollit(134,135).Diagnostikimi i hershëm i celiakisë dhe trajtimi në kohë mund të parandalojë shfaqjen e dëmtimeve të enamelit (136).

#### **✚ Sëmundja metabolike kockore:**

Hollimi kockor (zakonisht osteomalacia) ndodh shpesh në celiaki dhe mund të haset edhe në pacientë pa simptoma gastrointestinale.(102,137) Këta pacientë kanë hiperparatiroidizëm sekondar të shkaktuar, probablisht, nga deficioni i vitaminës D. Te fëmijët, sëmundja metabolike kockore zakonisht zgjidhet me trajtimin me dietën pa gluten.(139,140)

#### **✚ Artriti:**

Rreth 25% e adultëve me celiaki (141) kanë edhe artrit, por prevalenca e artritit në fëmijët me celiaki nuk është plotësisht e përcaktuar. Në vazhdim të kësaj, raportohet se 2-3% e fëmijëve me artrit juvenil idiopatik ose artrit juvenil kronik kanë celiaki.(94,142)

#### **✚ Sëmundja subklinike:**

Zhvillimi dhe përhapja gjerësisht e testeve serologjike depistuese ka treguar se celiakia mund të egzistojë edhe në forma shumë të lehta, dhe shpesh të mbetet e pa diagnostikuar pasi shumica e pacientëve kanë simptoma të lehta e jo specifike si lodhje, anemi ferro-defiçitare ne vlera kufi, vonesëe lehtë në rritje, rritje e pashpjegueshme (nga faktore të tjerë) e transaminazave serike(102,143) ose mund të jenë fare pa simptoma(138). Ndonjëherë, problem i vetëm i fëmijës është shtati i shkurtër. Janë raportuar edhe forma mono simptomatike të celiakisë me konstipacion të rëndë, anemi, hipoplazi dentare enamelare (144), pubertetet i vonë dhe sterilitet te femrat (145). Forma më e zakonitë e anemisë shkaktohet nga mungesa e hekurit; anemia megaloblastike është e rrallë. Ndonjëherë në pacientët e pa trajtuar më të mëdhenj se një vjeç, gjenden nivele të ulëta të hekurit serik, folateve dhe folateve eritrocitare. Gama e simptomave në sëmundjen subklinike ilustruhet nga një studim në fëmijë të cilët u diagnostikuan nëpërmjet një programi depistues rutinë (41).

Shumica e tyre kishin simptoma gastrointestinale minimale. U gjetën një numër simptomash klinike e laboratorike të rëndësishme si anemia ferro-defiçitare, dhimbja abdominal rekurente dhe ndryshimet e humorit. Në një tjetër studim në pacientë më sëmundje subklinike, 31% e tyre ishin të nënushqyer (kundrejt 67% me sëmundje klasike); nënushqyerja përkufizohet si peshë trupore nën90% të peshës ideale.(146) Pas fillimit të dietës pa gluten, të gjithë pacientët referuan objektivisht dhe subjektivisht përmirësim të gjendjes, si dhe të simptomave të cilat nuk i kishin konsideruar më parë si të tilla.Edhe në individët me simptoma minimale, diagnostikimi dhe trajtimi i sëmundjes subklinike, ndihmon në zbulimin dhe trajtimin e defiçiteve nutricionalë të fshehta, dhe redukton rezikun për linjde nënpeshë nga nënat e prekura nga celiakia. Nuk është e qartë nëse këta

pacientë kanë risk më të lartë për sëmundje malinje ose autoimune, dhe nëse risku reduktohet nga trajtimi me dietën pa gluten.

#### ✚ Risku për sëmundje malinje:

Ka të dhëna që sugjerojnë rritje të riskut për disa sëmundje malinje, veçanërisht limfoma jo-Hodgin dhe kanceret gastrointestinale, në adultët me celiaki krahasuar me popullatën e përgjithshme. Ka të paktën një studim që tregon se risku për sëmundje malinje reduktohet nga trajtimi afatgjatë me dietë pa gluten.(147) Ndonëse nuk është ende plotësisht e vërtetuar, është një nga arsyet pse rekomandohet trajtimi për gjithë jetën me dietën pa gluten .

**Tabela 2. Nomenklatura për fenotipat e ndryshëm të celiakisë**

Karakteristikat kryesore	Klasike	Ekstraintestinale*	E heshtur ose subklinike	Potenciale
Simptomat e malabsorbimit (rënie në peshë, steatorre defiçit vitaminik)	+	±	-	-
Simptoma jo g-i (prekje hepatike, lëkura <sup>¶</sup> , artriti, neuro psikiatrike)	±	+	-	-
Teste pozitiv për antitruapat celiac-specific <sup>Δ</sup>	+	+	+	+
Biopsi intestinale tipike (atrofi vilare)	+	+	+	-
Shërim i mukozës dhe regres i simptomave nga dieta pa gluten	+	+	N/A	N/A

\* Në të shkuarën sëmundja jo gastrointestinale quhej “atipike”, sepse mendohet të ishte e rrallë; zhvillimi i testeve depistuese serologjike ka zbuluar një pjesë të konsiderueshme pacientësh me këtë modalitet simptomash.

¶ Në lezionet kutane përmendim dermatitin herpetiform (DH). Shumë, por jo të gjithë, pacientët me DH kanë leziona intestinale si ato të celiakisë, me ose pa simptoma intestinale.

Δ Testet me antitruapa celiac-specific janë transglutaminaza indore tTG, antitruapat antiendomyosal ose gliadin peptidi deaminuar (DGP). Antitruapat antigliadin standarte IgG ose IGA kanë specificitet të ulët dhe janë të pamjaftueshëm për të vënë diagnozën.



## 1.6 Diagnoza e Sëmundjes Celiake

Depistimi për celiakinë rekomandohet për pacientët me simptoma klinike si dhe për fëmijët në grupet me risk të shtuar, pavarësisht pranisë apo jo të simptomave.. Rekomandohet që testimi serologjik për celiakinë t'i nënshtrohen grupet e mëposhtme të fëmijëve, me kusht që të jenë nën dietë me gluten;kjo qasje është në përputhje me rekomandimet e Naspghan /Espghan dhe rekomandimet ndërkombëtare (64,212,213,214).

### ✚ Simptomat klinike karakteristike:

Kështu, rekomandohet depistimi në pacientë me simptomat klinike të mëposhtme, nëse nuk ka ndonjë shkak/arsye tjetër:

- Vonesë në rritje
- Diarre persistente
- Konstipacion kronik
- Dhimbje abdominale e vazhdueshme
- Të vjella
- Hypoplasia dentale e enamelit të dhëmbëve të përherëshëm(shpërndarje simetrike)
- Shtatshkurtësi idiopatike
- Pubertet i vonuar
- Anemi ferro-difiçitare refraktare ndaj trajtimit me suplemente
- Dermatiti herpetiform
- Stomatit aftoz rekurent
- Fraktura nga trauma minimale
- Artrit ose artralgi (edhe nesë ka sëmundje reumatike të pranishme)
- Teste hepatike jo normale
- Lodhje kronike

### ✚ Grupet me risk të lartë:

Rekomandohet depistimi i të gjithë individëve nga grupet me risk të lartë të përmendura më poshtë, pavarësisht simptomave:

- Të afërm të shkallës së parë të pacientëve me sëmundje të celiakisë
- Tiroiditi autoimun
- Diabeti Melitus Tip 1
- Sindroma Down
- Defiçiti selektiv i Imunoglobulinës A (IgA)
- Sindroma Turner
- Sindroma Williams

Depistimi i fëmijëve asimptomatik në grupet me rrezik të lartë, përputhet me rekomandime të ndryshme pediatrike(64,212,214), por ndryshon nga rekomandimet e përdorura në SHBA për adultët, ku rekomanimi është disi i paqartë . Ky ndryshim sa i përket rekomandimeve pasqyron debatin mbi dobinë e depistimit në individët plotësisht asimptomatik të grupeve me risk të lartë, sepse përfitimet e trajtimit të këtyre individëve nuk janë ende të provuara. Pra, debati vazhdon

## ✚ Si kryhen Testimet

Në shumicën e rasteve hapi i parë janë testet serologjike. Rezultatet serologjike dhe dyshimet klinike përcaktojnë kalimin në hapin tjetër, biopsia endoskopike (algoritmi 1). Në pacientët me rezultate pozitive për antitrupe specifike dhe ndryshime histologjike karakteristike në mukozën intestinale, ndërkohë që janë nën dietë me gluten, vendoset diagnoza provizore e celiakisë. Më pas diagnoza konfirmohet me normalizimin e antitropave dhe simptomave (nëse kanë qenë të pranishme), pas fillimit të dietës pa gluten. Testet me antitrupe: Testet serologjike përdoren për depistimin e celiakisë dhe janë me shumë vlerë në hapat e parë të diagnozës.

- **Transglutaminaza indore.**

Për pjesën më të madhe të pacientave testi më me vlerë është antitrupe (antitrupe immunoglobulin A) ndaj transglutaminazës indore (tTG-IgA). Ky test është me sensitivitet dhe specificitet të lartë, si dhe më i kosto efektiv se testet e tjerë me antitrupe, ndonëse në disa popullata të veçanta, me risk të ulët për celiaki, mund të ndeshen rezultate falspozitive ose falsnegative {Tabela 3}(213). Testimi bëhet kur pacienti është në dietë me gluten, të paktën 3 gr gluten në ditë (ekuivalente me 1 fetë bukë në ditë), për të paktën 6 javë; sasia e glutenit dhe kohëzgjatja e dietës me gluten për saktësi diagnostike nuk është e përcaktuar ende mirë. Konversioni serologjik (kthimi në sero negativ) mund të ndodhë disa javë nga fillimi i dietës pa gluten deri në një vit. Saktësia diagnostike e tTG-IgA është përmirësuar nga zëvendësimi i tGT jo humane (të përdorura me herët) me tGT humane. Duke përdorur teknologjinë ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) të gjeneratës së dytë, specificiteti dhe sensitiviteti i antitropave tTG-IgA në celiaki të vërtetuar me biopsi, arrin mbi 96% (64,218,219). Sensitiviteti është pak më i ulët në fëmijët nën 2 vjeç, por përsëri është rreth 90% (220,221). Kitet me përdorim të shpejtë (zakonisht të përdorur në zyrat e mjekëve) kanë sensibilitet dhe specificitet më të ulët, ndaj testimi në laborator rekomandohet qoftë kur testi i shpejtë del pozitiv edhe kur ai del negativ, por ka dyshime klinike për celiaki.(222,223).

- **Testi për antitrupe antiendomisial (EMA)**

Është po aq i saktë sa tTG-IgA, por më i shtrenjtë. Për rrjedhojë, EMA përdoret zakonisht si test i linjës së dytë, për të qartësuar diagnozën në rastet kur rezultatet e tTG-IgA janë të dyshimta si p.sh individë asimptomatikë në grupet me risk të lartë(217,226). EMA është një test me imunofluoreshencë për antitrupe IgA ndaj endomisium-it, një strukturë e indit lidhor të muskulaturës së lëmuar (225).

- **DGP (deamidated gliadin peptide)**

(Peptidi i deamiduar i gliadinës) ka saktësi diagnostike të mirë dhe është i vlefshëm veçanërisht në fëmijët e vegjël; ky është një test për antitrupe antigliadin, i gjeneratës së dytë(226,227). Testet standarte (të gjeneratës së parë) të antitropave IgA ose IgG antigliadin janë më pak të besueshëm dhe nuk rekomandohen.(213,228,229) Testet për antitrupe antiretikulin kanë specificitet të lartë por sensitivitet të ulët dhe tanimë nuk përdoren më (230).

## ✚ Popullatat e veçanta

Ndryshimet në qasjet diagnostike të përmendura më sipër aplikohen për këto grupe të veçanta.

- **Individë asimptomatikë në grupe me rrisht të lartë**

Për fëmijë asimptomatikë por me rrisht të lartë për celiaki (p.sh., ata me sindromën Down ose me të afërm të shkallës së parë me celiaki), përdorim një qasje diagnostike pak më ndryshe (shiko algoritmi 1).

- **Defiçiti selektiv IgA**

Për individët me defiçit selektiv të njohur të IgA, testimi duhet të bëhet me antitupa IgG, tTG-IgG në vend të testimit të zakonshëm me antitupa IgA (213). Duke qenë se tTG-IgG ka specificitet të kufizuar, rekomandohet një testimi i dytë me bazë antitupa IgG si p.sh. DPG(212). Rreth 2% e fëmijëve me celiaki kanë defiçit IgA të fshehtë. Për këtë arsye në fëmijët me rezultate negative të tTG-IgA, por me shenja të forta klinike për celiaki, duhet të matet IgA totale. Për fëmijët e tjerë, matja rutinë e IgA totale, si pjesë e testimit me antitupa të celikisë, nuk është kosto-efektive sepse përfitimet janë të pakta. (121).

- **Fëmijët nën 2 vjeç.**

Në fëmijët nën 2 vjeç, si tTG-IgA edhe EMA janë më pak sensitive për zbulimin e celiakisë krahasuar me fëmijët më të rritur, ndaj rekomandohet testim paralel me më shumë se një antitup celiakspecifik (p.sh. tTG-IgA me antitupa IgG për DPG)(212,213) Të dhënat paraprake tregojnë se DPG është më sensitive se tTG-IgA në këtë grupmoshë(232,233).

- **Pacientët që janë nën dietë pa gluten.**

Për pacientët që janë tashmë nën dietë pa gluten, rekomandohet testimi serologjik me tTG-IgA dhe/ose EMA. Nëse këto janë të larta bëhet biopsia intestinale për të konfirmuar diagnozën. Nëse janë normale, celiakia nuk përjashtohet. Në këtë rast rekomandohet testimi për HLA-DQ2 /DQ8 për të përcaktuar nëse pacienti ka ose jo ndjeshmëri gjenetike për celiakinë.(213,217) *Nëse HLA-DQ2/DQ8 del negative*, celiakia përjashtohet si diagnozë. *Nëse HLA-DQ2 /DQ8 del pozitiv*, duhet filluar një testim me gluten, duke futur sasi të moderuara gruri në dietë. Pacienti testohet për tTG-IgA kur shfaqen simptomat; në rast se mbetet asimptomatik testimi bëhet pas 6 muajsh.(215)

## **Biopsia intestinale**

Individët me tTG-IgA ose EMA pozitive, duhet t'i nënshtrohen biopsisë intestinale, për të vendosur diagnozën e celiakisë (213). Biopsia bëhet kur pacienti është nën dietë me gluten. Merren disa mostra biotike (4 mostra nga pjesa distale e duodenit dhe të paktën një mostër nga bulbi duodenal), sepse lezionet mund kanë shpërndarje të fragmentuar ose mund të jetë, fillimisht, e kufizuar në bulbin duodenal {213,234-238}. Endoskopia dhe biopsia kryhen edhe në pacientë me serologji negative por me dyshime të forta klinike për celiaki (213). Tiparet histologjike të celiakisë përshkruhen duke përdorur klasifikimin Marsh (tabela 4 dhe figura 1); ato variojnë nga ndryshime të moderuara, të karakterizuara vetëm nga shtim i limfociteve intraepiteliale (lezion tip 1 sipas Marsh), deri në mukozë të sheshtë me atrofi të plotë mukozale, humbje të vleve, shtim i apoptozës epiteliale dhe hiperplazi të kripteve (lezion tip 3 sipas Marsh) {Figura 2}(95,240,241). Lezioni tip 4 sipas Marsh ka të njëjtat karakteristika histologjike si lezioni i tipit 3, me ndryshimin që kriplet janë hipoplazike. Vërehet shpesh, me kalimin nga zonat proksimale në ato distale, një gradient në rënie i gravitetit të dëmtimeve, e lidhur me përqëndrimin më të lartë të glutenit në zonat proksimale. Shkalla e atrofisë vilare nuk lidhet domosdoshmërisht me gravitetin e simptomave klinike, dhe mund të ndodhin gabime gjatë marrjes së mostrave për shkak të inhomogjenitetit të inflamacionit

mukozal. Në pacientët me këto rezultate vendoset diagnoza provizore e celiakisë dhe duhet ti nënshtrohen testit të trajtimit me dietën pa gluten.

- **A është e nevojshme biopsia?**

Në rekomandimet europiane të Espghan në pacientë me vlera shumë të larta të testeve serologjike ( $tTG\text{IgA} > 10x$  kufiri i normës) dhe simptoma gastrointestinale tipike për celiakinë, biopsia mund të lihet opsionale (dmth zgjedh e ben ose jo)(212). Nëse zgjidhet ky opsion (mos kryerja e biopsisë), rekomandohet konfirmimi më një testim serologjiktë dytë me antitrupe celiakspecifik (psh EMA) (212,216,239). Po ashtu, rekomandohet tipizimi i HLA, për të forcuar diagnozën (sepse SC përjashtohet në pacientët me HLA DQ2 /DQ8 negative) (212), ndonëse vlera diagnostike e HLA në këtë rast është e ulët. Kjo qasje gjen mbështetje në një seri rastesh ku 98.2% të pacientëve simptomatikë me tTG-IgA shumë të larta dhe EMA pozitive, kishin rezultate bioptike karakteristike të celiakisë(231).

Për rastet kur vlerat e testeve janë në pragun e normës, diagnoza konsiderohet e konfirmuar kur ka pergjigje të qartë ndaj dietës pa gluten me normalizim të titrit tTG.

Në ndryshim nga rekomandimet europiane (212), ato amerikane (64) rekomandojnë dhe mbështesin biopsinë, si pjesë e procesit diagnostik për të gjithë pacientët; edhe për ata me titër shumë të lartë të antitropave. Mendojnë se konfirmimi me histologji është i nevojshëm për vendosjen e saktë, 100% të celiakisë, marrë parasysh vështirësinë e një dietë pa gluten për gjithë jetën, barra e të cilës bie mbi pacientin.

Përveç kësaj, endoskopia lejon të vlerësohen dëmtimet mukozës intestinale nga patologji të tjera veç celiakisë, përfshi ezofagitin eozinofilik, Helikobakter pylori(H.pylori) dhe sëmundjen Crohn të pjesës proksimale të zorrëve të holla (242-244).

Rekomandimet europiane (212) ofrojnë një qasje alternative të diagnoza për pacientë të veçantë, me vlera shumë të larta të testeve aerologjike ( $tTG\text{IgA} > 10$  herë kufiri i sipërm i normës) dhe simptoma gastrointestinale tipike. Sipas rekomandimeve, diagnoza provizore e celiakisë mund të vihet pa biopsi intestinale në disa raste, kur janë të pranishmetë gjitha karakteristikat e mëposhtme:

- A. simptoma tipike të celiakisë**
- B.  $tTG\text{IgA} > 10$  herë se kufiri i sipërm i normës**
- C. EMA pozitive (e matur në mostër tjetër serumi nga  $tTG\text{IgA}$ ) dhe prania e**
- D. HLA DQ2 dhe ose DQ8.**

Në këto raste, diagnoza konfirmohet nëse simptomat përmirësohen me fillimin e dietës dhe testet serologjike konvertohen. Kjo qasje mbetet kontroverse sepse ka variacione dhe nuk ka standartizim për testet serologjike egzistuese në treg.

## 1.7 Menaxhimi i Celiakisë në Moshat Pediatrike

Trajtimi i të sëmurit celiac fillon me këshillimin mbi dietën. Probleme të tjera që duhen marrë parasysh janë plotësimi i nevojave nutricionalë (përfshi këtu parandalimin e osteoporozës), monitorimi i përgjigjes ndaj eliminimit të glutenit dhe vlerësimi i pacientëve refraktarë.

Trajtimi me dietën pa gluten përmirëson simptomat gastrointestinale, një pjesë të simptomave ekstraintestinale të celiakisë, si dhe ul riskun për neoplazi, infertilitet dhe për peshë të ulët në lindje. (Shiko “Epidemiologji, patogjeneza dhe manifestimet klinike të celiakisë në fëmijë”.)

## ✚ Parimet e Dietës pa Gluten

Baza e trajtimit të celiakisë është eliminimi i glutenit nga dieta ushqimore për gjithë jetën. Burimet kryesore të glutenit janë gruri, elbi dhe thekra.

Produktet me përmbajtje të pastër tërshëre duket se tolerohen mirë nga pacientët celiakë,(213) por ka ende debate mbi këtë .

- **Përbërja kimike e drithërave**

Është punuar mjaft për të identifikuar fraksionin toksik në miellin e grurit që lidhet me sëmundjen e celiakisë. Termi *gluten* përdoret për të përshkruar fraksionin proteinik të miellit të grurit të quajtur '*prolamina*' për shkak të përmbajtjes së lartë të aminoacideve prolinë dhe glutmainë. (shiko patogjenezen e Sëmundjes celiake). Rënditja sistematike e drithërave krijon një skemë mbi të cilën parashikojmë toksicitetin e secilës prej tyre në sëmundjen e celiakisë (figura 1).

- **Tërshërat**

Një numër studimesh të randomizuara (245,246) tek adultët tregojnë se përdorimi i tërshërës nuk shkakton ndryshime në gjendjen nutricionalë, matjet laboratorike, ndryshime histologjike pas 1-5 vitesh, dhe një meta analizë e 10 studimeve arriti në përfundimin se nuk ka prova të mjaftueshme për të mbështetur hipotezën që konsumimi i tërshërës shkakton dëmtim të mukozës në pacientët celiak (247).Ka mundësi që toleranca ndaj tërshërës varet nga sasia e konsumuar. Tërshëra përmban një sekuencë homologe, (QQQPF), me pepdite të gliadinës, e cila është aktivizuese e sëmundjes (248,249). Sidoqoftë tërshëra përmban një porcion të vogël të kësaj sekuence homologe, e cila nuk është aq e rëndësishme, sepse aktivizimi i limfociteve T kërkon epitope më të mëdha. Në fakt, në disa studime tregohet se toleranca ndaj tërshërës varet, të paktën pjesërisht, nga sasia totale e konsumuar (279). Konsumi ditor i më pak se 40 deri 60 mg/ditë tolerohet mirë nga pacientë me sëmundje në remision, ndërsa përdorimi i sasive më të mëdha shoqërohet me rekurencë të sëmundjes (279).

Pavarësisht nga këto të dhëna, në aspektin afatgjatë të përdorimit, konsumimi mbetet ende jo i sigurt nga pacientët celiakë; shumica e studimeve janë bërë me pacientë me sëmundje të moderuar, ose në remision

## ✚ Elementët e Nutricionit

Kalimi në një dietë pa gluten kërkon ndryshim madhor të stilit të jetës, sepse gluteni gjendet në një numër të madh të ushqimeve që përdoren në dietën përditshme. Është e rëndësishme t'i sigurohet pacientit informacion i shkruar dhe këshillim mbi dietën. Pacientëve u jepen si rregulla të përgjithshme:

- Të eliminohen ushqimet me përmbajtje gruri, elbi dhe thekre
- Mund të përdoren mielli i sojës dhe tapiokës, orizi, misri, patatet, hikrra
- Leximi i etiketave të produkteve dhe ushqimeve, duke patur kujdes të veçantë nga shtesat ushqimore, si p.sh. stabilizuesit ose emulsifikuesit që kanë përmbajtje gluteni
- Produktet e bulmetit duhet të evitohen që në fillim, sepse shumica e pacientëve me celiaki kanë intolerancë sekondare ndaj laktozës. Pas rekuperimit të mukozës intestinale, shumica e pacientëve e tolerojnë laktozën
- Përdorimi i produkteve më tërshëre duhet të bëhet sipas rekomandimeve(shiko me sipër)

Ushqimet duhet të kenë jo më shumë se 20 ppm gluten që të konsiderohen si produkte pa gluten (64).

- **A është i nevojshëm eliminimi i plotë i glutenit?**

Një pjesë e pacientëve i konsiderojnë simptomat të lehta dhe nuk e justifikojnë zbatimin e një diete rigoroze, bezdisëse. Problemi është edhe më i madh në pacientët asimptomatikë, të cilët janë diagnostikuar nëpërmjet testeve serologjike depistuese

Rekomandohet ndjekja e dietës strikte pa gluten për çdo pacient me sëmundje të konfirmuar, edhe pse sasi të vogla të glutenit nuk japin simptoma. Pragu i gliadinës që shkakton dëmtim të mukozës është midis 10-100 mg.(277)

- **Defiçiti i mikronutrientëve.**

Për secilin pacient duhet të vlerësohet statusi i përgjithshëm nutricional, me qëllim plotësimin dhe korrigjimin e të gjithë defiçiteve kalorike e nutricionalë. Pacientët e diagnostikuar për herë të parë duhet të testohen për anemi nga mungesa e hekurit (gjak komplet, ferritin dhe hekur serik) dhe defiçit të vitaminës D; çdo defiçit duhet të korrigjohet.(213).

- **Parandalimi i dëmtimeve kockore.**

Dëmtimet kockore (kryesisht osteopenia dhe më rrallë osteoporozë) janë të shpeshta në celiaki dhe mund të hasen edhe në pacientë pa simptoma gastrointestinale.(250,251-253) Më së shumti, rrallimi kockor, ndodh për shkak të hiperparatiroidizmit që vjen nga defiçiti i vitaminës D (253).

Fëmijët me celiaki kanë reduktim të masës kockore në momentin e diagnostikimit, njësoj si adultët e diagnostikuar për herë të parë. Tek fëmijët është më e lehtë, (se tek të rriturit), rekuperimi i plotë i masës kockore, i cili ndodh ndodh në 6 deri 12 muaj pas fillimit të dietës. (254-256). Gjatë këshillimit mbi ushqyerjen, pacientët duhet të instruktohen me kujdes për sasinë e duhur të marrjes së kalciumit dhe vitaminës D, në bazë të moshës.. Për parandalimin dhe trajtimin e osteoporozës në pacientët me celiaki ka rekomandime të propozuara nga Shoqata Britanike e Gastroenterologjisë(257).

## **Monitorimi i përgjigjes ndaj trajtimit**

Koha e përgjigjes ndaj trajtimit me dietë pa gluten ndryshon nga një pacient në tjetrin. Në rreth 70% të pacientëve, përmirësimi klinik vërehet brenda dy javësh nga fillimi i trajtimit.(258). Në përgjithësi, simptomat përmirësohen më shpejt se histologjia (sidomos kur biopsitë janë marrë në pjesën proksimale). Arsyeja pse ndodh kjo nuk dihet ende; një shpjegim i mundshëm është se pjesa distale e intestinit pëson më pak dëmtime dhe rekuperohet më shpejt sesa pjesa proksimale, e cila pëson dëmtime më serioze për shkak të ekspozimit më të lartë ndaj glutenit (259).

- **Testet me antitropa.**

Rekomandohet testimi me antitropa celiakspecifik tTG ose EMA gjashtë muaj pas fillimit të dietës. Ka të dhëna që tregojnë se antitropat ndaj gliadinës së deamiduar DPG, janë lehtësisht më të ndjeshëm ndaj ekspozimit me gluten.(260). Ulja e titrit të antitropave, e më tej eliminimi i tyre, është një tregues indirekt i efektit të dietës dhe rekuperimit (261). Rritja e titrit tregon se pacienti në mënyrë të vetëdijshme apo të pavetëdijshme po merr përsëri gluten; në këto raste duhet të rishikohet menjëherë dieta. Nëse pacienti mbetet asimptomatik, matja e titrit bëhet një herë në vit, për të vlerësuar ndjekjen/ zbatimin e dietës. Në pacientët me defiçit selektiv të IgA për monitorimin e dietës përdoren IgG.(64)

- **Biopsia**

Duke qenë se testet serologjike përdoren për të monitoruar rekuperimin dhe përshtatjen me dietën, përsëritja e biopsisë për këtë qëllim është e debatueshme.

Naspghan(64) rekomandon **të mos** përsëritet biopsia në pacientë me diagnozë të qartë, që kanë të gjitha karakteristikat e mëposhtme:

- Simptoma tipike të celiakisë dhe titra të lartë të tTG ose EMA në momentin e paraqitjes
- Biopsia e parë intestinale me ndryshime histologjike karakteristike për celiakinë (atrofi vilare Marsh tip 3)
- Zgjidhje e simptomave dhe rënie graduale e titrit, me normalizim të plotë të tTG, pas fillimit të dietës

Në pacientët ku diagnoza nuk është e sigurt, sepse nuk përmbushen një ose më shumë nga kriteret e mësipërme, rekomandojmë përsëritjen e biopsisë intestinale 9-12 muaj pas fillimit të dietës, për të vlerësuar përmirësimin histologjik. (262,263)

- **Ritestimi me gluten**

Ritestimi me gluten, një qasje tradicionale ndaj diagnozës së celiakisë, nuk është i nevojshëm, përveç rasteve kur diagnoza është e dyshimtë. Në udhëzimet e Espghan (212) ritestimi me gluten nuk është i detyrueshëm, sidomos për pacientët me përmirësim të dukshëm të simptomave, përmirësim histologjik dhe ulje të titrit të antitropave antiendomyosal (të cilët zakonisht normalizohen pas 3-6 muajsh)(159).

Në rastet kur diagnoza mbetet e paqartë dhe zgjidhet kjo metodë (ritestimi me gluten), pacientit i kërkohet të marrë të paktën 10 gr gluten/ditë, (sasi që gjendet përafërsisht në 4 feta bukë normale), për 4-6 javë, dhe më pas kryhet endoskopia me biopsi. Nëse pacientët shfaqin simptoma serioze, biopsia kryhet edhe me shpejt (përpara datës së caktuar 4-6 jave) (213,264)

## Egzaminime të tjera

Përveç ndjekjes së rregullt të serologjive, si u përshkrua më sipër, rekomandohet që gjatë kontrolleve rutinë të monitorohen edhe :

- Monitorimi i rritjes (gjatësia, pesha dhe indeksi i masës trupore)
- Gjaku komplet
- TSH(hormoni stimulues i tiroides)

Egzaminime shtesë përdefiçite nutricionale ose sëmundje autoimune shoqëruese nuk janë të nevojshme në kontroll rutinë, por mund të aplikohen në pacientë të vecantë, bazuar në faktorët individual të riskut, simptomat/shenjat klinike apo të dhënat e egzaminimeve të mëparshme (278).

## Imunizimi

Pacientët me celiaki duhet të ndjekin kalendarin standart të vaksinimit në mënyrë të rregullt, duke pasur parasysh sa më poshtë:

- **Vaksina e Hepatitit B.**

Nëse jepet përpara fillimit të trajtimit me dietën pa gluten, përgjija imune ndaj saj nuk zhvillohet(pacienti nuk i përgjigjet imunizimit). (276).

- **Vaksina e Pneumokokut.**

Celiakia në adultët shoqërohet me hipospleni dhe rrisht të lartë për infeksion invaziv nga pneumokoku (268). Në fëmijët me celiaki, hiposplenizmi ndeshët më rrallë (269) dhe rekuperohet shume mirë nën trajtimin me dietë (270). Nuk është e qartë nëse fëmijët me celiaki kanë rrisht më të lartë për infeksione pneumokoksike krahasuar me fëmijët normalë, sidomos pas trajtimit me dietën pa gluten. Për këto arsye, mënyra më e mirë si duhet të vepohet në këto raste është e paqartë, por më së paku, pacientët duhet të marrin serinë standarte të vaksinave të pneumokokut (268,269,270)

- **Rastet që nuk i përgjigjen trajtimit**

Shumica e pacientëve përgjigjen mirë ndaj trajtimit me dietën pa gluten. Shkaqet më të zakonshme të mospërgjigjes ndaj trajtimit janë zbatimi jo i rregullt i dietës (pajtueshmëri e dobët) dhe marrja e pavetëdijshme e glutenit. Sasi të vogla gluteni mund të gjenden edhe në produkte të etiketuara si pa gluten, ndonëse, kjo sasi e vogël në këto produkte nuk përkthehet domosdoshmërisht në sëmundje refraktare (d.m.th., sasia e vogël e glutenit në produktet më sipër jo patjetër bën që pacienti të jetë refraktar ndaj trajtimit).

- **Pacientë me diagnoza të tjera.**

Në pacientët ku, pavarësisht komplaincës së mirë ndaj dietës, vazhdojnë simptomat klinike, ose ku nuk vërehet rekuperim histologjik, duhet të merren në konsideratë edhe diagnoza të tjera.

- Siç u përmend më sipër, intoleranca, konkomitante apo sekondare, ndaj laktozës është një shkak i mundshëm i diarresës së vazhdueshme dhe fryrjes së barkut, sindromi i zorrës së irrituar që prek një pjesë të madhe të popullatës së përgjithshme dhe ka shenja të ngjashme me malabsorbimin.
- Në një përqindje të vogël pacientësh, ndodh mbipopullimi bakterial i zorrëve të holla, që trajtohet me antibiotikë (271)
- Në pacientë që nuk shfaqin shenja të përmirësimit patologjik, duhet të përjashtohen disa sëmundje që shoqërohen me atrofi vilare (272).
- **Spruja refraktare.**

Spruja refraktare, e njohur ndryshe edhe si 'spruja e paklasifikuar' ndodh në mënyre ekskluzive vetëm në adultë. (273)

- **Dermatitis Herpetiformis**

Përmirësimi i dermatitit pas eliminimit të glutenit është i vonë, 6-12 muaj më pas, krahasuar me përmirësimin e manifestimeve klinike intestinale (275). Përveç eliminimit të glutenit, trajtimi zakonisht konsiston edhe në mjekime shtesë (dapsone). (274)



## Perspektivat e së ardhmes

- **Trajtimet e Reja**

DPG është trajtimi i vetëm për SC, por dieta për gjithë jetën paraqet disa disavantazhe. Sa i përket trajtimeve të tjera, aktualisht ka 4 propozime të cilat mund të eksplorojnë më tej:

1. Degradimi enzimatik i glutenit përpara se të mbërrijë në zorrën e hollë.
2. Bllokimin e lidhjes së peptideve me HLA-DQ2/DQ8
3. Bllokimi i tTG
4. Bllokimi i IL-15

Nga këto opsione, dy të fundit bartin rrezikshmëri. Enzima tTG është e rëndësishme për ruajtjen e integritetit indor në zorrë; IL-15 është e domosdoshme për funksionimin normal të sistemit imun. Dy opsionet e para duken si mundësi më të përshtatshme. Për shkak të sasisë së lartë të prolinës në gluten, ky është rezistent ndaj proteolizës enzimatike. është propozuar një trajtim me suplement oral, më një enzimë prërëse post-prolinë. Edhe bllokimi i HLA-DQ është shumë selektiv; do të bllokonte përgjigjen e limfociteve T-gluten-specifike por do linte të pa prekur përgjigjen imune qelizave T jo dependente nga HLA.

## 2. Qëllimi dhe Objektivat e Studimit

### 2.1 Qëllimi i Studimit

Qëllimi i këtij studimi është paraqitja e tablosë klinike dhe epidemiologjike të sëmundjes celiake tek fëmijët në Shqipëri. Në këtë mënyrë hidhet dritë mbi këtë sëmundje, pak të studiuar në vendin tonë duke i ardhur kështu në ndihmë mjekëve dhe vendim-marrësve lidhur me diagnostikimin e hershëm të saj në funksion të trajtimit sa më optimal të këtyre fëmijëve.

### 2.2 Objektivat Specifike të Studimit

#### Objektivat e studimit paraqiten në vijim:

- Vlerësimi i prevalencës së sëmundjes celiake në format simptomatike gjatë periudhës 2010-2016 ) në pacientët e paraqitur pranë Klinikës së Specialiteteve në QSU “Nënë Tereza” Tiranë
- Vlerësimi i prevalencës së sëmundjes celiake në grupet në rrisht (Diabet Mellitus tip 1 , Tiroidit Hashimoto)
- Përshkrimi i karakteristikave bazë demografike (mosha, gjinia, vendbanimi) dhe të dhënave antropometrike (pesha, gjatësia dhe indeksi i masës trupore – BMI) të fëmijëve me celiaki
- Paraqitja e spektrit klinik të sëmundjes Celiake tek fëmijët në tërësi dhe të klasifikuar sipas grup-moshës
- Vlerësimi dhe krahasimi i parametrave laboratorikë, imunologjikë dhe antropometrikë të fëmijëve me sëmundjen celiake në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas hyrjes në dietë pa gluten
- Përshkrimi i sëmundjeve të tjera shoqëruese midis fëmijëve me celiaki
- Vlerësimi i të dhënave Imunologjike dhe korrelacionet përkatëse midis paraqitjes klinike dhe serologjisë
- Përcaktimi i vlerës kufi më optimale të titrit të antitropave anti tTG-IgA për zbulimin e sëmundjes celiake, duke përcaktuar kombinimin më të mirë të mundshëm të sensitivitetit dhe specifikitetit të këtij testi
- Vlerësimi i të dhënave Morfologjike dhe Korrelacionet përkatëse me : paraqitjen klinike , të dhënat Imunologjike , sëmundjet shoqëruese , të dhënat antropometrike .

### 3. Metodologjia

**Tipi i studimit:** Studimi aktual është një studim rast-seri ose pretest-posttest me një grup, ku rastet ndiqen në kohë. Rastet përfaqësojnë të gjithë fëmijët e diagnostikuar me sëmundjen e celiakisë, ose fëmijë me këtë sëmundje por të diagnostikuar gjetiu, dhe të paraqitur pranë Klinikës së Specialiteteve të QSU “Nënë Tereza” në Tiranë gjatë periudhës 2010-2016 për të marrë trajtimin e nevojshëm.

Fëmijët u vlerësuan në momentin e diagnozës (vlerësimi pre-test) dhe më pas, u ri-vlerësuan 12 muaj pas aplikimit të ndërhyrjes ose trajtimit kryesor (ndërprerja e glutenit), që përfaqëson vlerësimin post-test.

#### 3.1 Popullata në studim

Ky është një studim i realizuar midis fëmijëve dhe adoleshentëve të referuar dhe/ose paraqitur në Klinikën e Specialiteteve pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë, gjatë periudhës Janar 2010 – Dhjetor 2016.

Në studim u përfshinë të gjithë fëmijët që përmbushën kriteret e përfshirjes në studim, pavarësisht vendbanimit të tyre në Shqipëri, Kosovë apo vende të tjera.

Kriteret e përfshirjes në studim janë si vijon:

1. Moshë nga 6 muaj - 18 vjeç;
2. Fëmijë të diagnostikuar me sëmundjen celiake (SC) gjatë kësaj periudhe, mbështetur në kriteret e Espghan:
  - Antitropa specifike pozitive ndaj SC (anti TgA , anti-DPG, anti EMA);
  - Ndryshime histologjike në biopsi të përputhshme me SC;
3. Të gjithë fëmijët që janë shtruar ose referuar në klinikën tonë për probleme Endokrinologjike & natyrë Autoimune, bashkëshoqerimi i të cilave me SC njihet, të tilla si:
  - Diabet mellitus tip 1 (DMT1);
  - Tiroidit (sëmundje autoimune e gjendrës tiroide);
  - Sindromëgjenetike:
    - Sindroma Down
    - Sindroma Williams
    - Sindroma Turner
4. Ndjekja e pacientëve për së paku 1 vit;

Për pacientët e diagnostikuar gjatë 2016 ndjekja është bërë gjatë vitit pasardhës (viti 2017).

Ndërkohë, kriteret përjashtuese janë si vijon:

- Moshë mbi 18 vjeç;
- Fëmijët e diagnostikuar me SC para vitit 2010 dhe pas vitit 2016.

Në total rezultuan 112 fëmijë që plotësonin kriteret e përfshirjes në studim. Prandaj, ky grup përbën popullatën finale të studimit tonë.

### 3.2 Mbledhja e të dhënave

#### *Instrumentet për mbledhjen e të dhënave*

Mbledhja e të dhënave u mundësua gjatë konsultës fillestare të pacientëve me personelin shëndetësor përkatës dhe informacionit të regjistruar në kartelën mjekësore. Përveç të dhënave bazë demografike dhe antropometrike për fëmijët dhe të dhënat lidhur me ankesat kryesore, sëmundjet shoqëruese, historisë familjare për celiaki, etj., u realizuan dhe një sërë ekzaminimesh të ndryshme ku përfshihen ekzaminimet laboratorike, ekzaminimet imunologjike dhe biopsia duodenale.

Bazuar në kartelat mjekësore të hospitalizimit dhe kartelat e ndjekjes ambulatorie, për fëmijët e përfshirë në studim janë mbledhur të dhënat si vijon:

- Datëlindja;
- Data e shtrimit;
- Moshë (e llogaritur duke përdorur datën e shtrimit dhe datëlindjen);
- Gjinia;
- Vendbanimi;
- Kohëzgjatja e ushqyerjes me gji (muaj);
- Koha e futjes së ushqimeve shtese (modeli i ushqyerjes së foshnjës me gji);
- Të dhëna lidhur me anamnezën shëndetësore (prania e sëmundjeve të tjera shoqëruese);

Përveç këtyre, për fëmijët e përfshirë në studim u realizua dhe matja e **parametrave antropometrike**, ku përfshihen pesha dhe gjatësia. Këto të dhëna u përdorën për të llogaritur indeksin e masës trupore (BMI) të secilit fëmijë me të përfshirë në studim. Duke qënë se BMI e fëmijëve llogaritet në mënyrë të ndryshme krahasuar me BMI e të rriturëve, pasi merren në konsideratë diferencat moshore dhe gjinore, sic rekomandon Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH), të dhënat e peshës dhe gjatësisë u konvertuan në Z-score të peshës, Z-score të gjatësisë dhe Z-score të BMI-së me anë të programit statistikore ANTHRO dhe ANTHRO Plus (2007) të OBSH-së, në përputhje me moshën dhe gjininë e fëmijëve. Kjo u realizua në momentin e diagnozës së celiakisë si dhe 12 muaj pas aplikimit të ndërprerjes së glutenit. Z-score marrin parasysh diferencat gjinore dhe moshore të fëmijëve, duke ofruar një vlerësim të drejtë të situatës së fëmijëve.

Për secilin fëmijë me celiaki të përfshirë në studim u realizua vlerësimi i **tablosë klinike** të tij/saj.

✚ Tabloja klinike përfshiu zbulimin, evidentimin dhe përshkrimin e shenjave dhe simptomave tipike dhe jo-tipike, të tilla si:

1. Shenjat dhe simptomat tipike (kryesisht gastrointestinale):
  - Diarre kronike
  - Anoreksi
  - Rënie në peshë
  - Fryrje barku
  - Dhimbje barku

- Të vjella
  - Konstipacion
2. Shenjat dhe simptomat jo-tipike:
- Vonesë në rritje
  - Shtatshkurtësia
  - Anemia ferro-defiçitare
  - Ç'rregullimet e sjelljes dhe neurologjike
  - Prekja hepatike
  - Pubertet i vonuar, etj.
- ✚ Përsa i përket **parametrave laboratorikë**, kurdoherë që ishte e mundur u vlerësuan parametrat:
- Hematologjikë;
  - Biokimikë;
  - Endokrinologjikë;
  - Serologjikë;
  - Histologjikë dhe tipizimi i HLA (kur ishte e mundur, për shkak se ekzaminimi është i shtrenjtë nga ana financiare)
- ✚ Ekzaminimet e kryera përfshinë:
- *Hemogramën*: niveli i hemoglobinës, numri i rruazave të kuqe të gjaktu, volumi korpuskular mesatar (MCV);
  - *Analiza biokimike*: AST, ALT, nivelin e glicemisë, albuminën, proteinën totale, sidereminë, ferritinën;
  - *Analizat serologjike*: Këto janë specifike në bazë të moshës: për fëmijët nën 2 vjeç u realizua ekzaminimi i antitropave anti DPG; për fëmijët mbi 2 vjeç u vlerësua niveli i antitropave anti TGA-IgA, anti TGA-IgG, AGA-IgA, AGA-IgG dhe anti-EMA;
  - *Analizat hormonale (endokrinologjike)*: u analizua niveli i hormonit të gjendrës tiroide TSH, niveli i FT4, anti-TPO, hormoni i rritjes (GH), niveli i IGF1, niveli i hemoglobinës së glukozuar (HbA1C) për pacientët në rrezik;

Edhe këto ekzaminime u realizuan në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

Për antikorpet specifike ndaj sëmundjes së celiakisë (antitropat anti TGA, anti-DPG, anti-EMA) metoda e përdorur është testi “ELISA”, e cila bazohet në matjen kuantitative (sasiore) të autoantitropave të klasës IgA që prodhohen kundër transglutaminazës indore në mostrat e serumit apo të plazmës.

“Alegria test strip” përmban një komplet të plotë reagentësh. Kjo përfshin konjugatin enzimatik, substratin e enzimës, buferin mostër (model) dhe testin specifik kontrollues. Secila strisho/stip ka dy vende të posacme, dy gropa të veshura/mbushura me antigjene të cilat shërbejnë si piku ku ndodh reaksioni: një spot/vend shërben për mostrën e marrë nga pacienti kurse tjetri shërben për testin e kontrollit.

### **Reaksioni ndodh sipas hapave të mëposhtëm:**

Antitropat e pranishëm në mostrat pozitive lidhen me antigenet në spotet e rekasionit që ndodhen në strisho duke formuar kompleksin Ag-At. Pas inkubacionit bëhet procedura e parë e larjes e cila largon molekulat jo specifike dhe ato të palidhura. Më tej ne spotet e rekasionit shtohet konjugata enzimatike (enzima me aftësi lidhëse) e cila lidhet me komplekset Ag-At që janë të fiksuara. Bëhet procedura e dytë e larjes që largon enzimën e pa lidhur me komplekset. Shtohet solucioni me

substratin enzimatik. Kjo rezulton në hidrolizë dhe nëzhvillimin/ shfaqjen graduale të ngjyrimit gjatë inkubacionit. Intensiteti i ngjyrimit me nuancë blu korrelohet me përqëndrimin e kompleksve Ag-At dhe mund të matet me fotometër në 650 nm.

Përveç këtyre ekzaminimeve, u krye dhe **biopsia e mukozës** duodenale të fëmijëve me sëmundjen celiake të përfshirë në studim. Biopsia mundësoi stadifikimin e sëmundjes celiake në stadet: T0, T1, T2 dhe T3 (M0,M1,M2 dhe M3). Është kryer EGDS e traktit të sipërm, me anë të aparatit STORZ.

Kemi arritur të marrim 4 -5 mostra nga bulbi i duodenit dhe porcioni i 2-të dhe i 3-të i tij. Ndryshimet histologjike janë interpretuar nga një specialist i fushës anatomopatolog dhe përfshijnë: praninë ose jo të vileve normale, numrin e limfociteve intra-epiteliale, zgjerimin e kriptit, raportin vile/kript dhe shkallën e atrofisë. Ndryshimet janë klasifikuar sipas Marsh-Oberhuber.

Proçedura për vendosjen e diagnozës së sëmundjes celiake dhe ekzaminimet e kryera në këtë studim janë si vijon:

- Përcaktimi i titrit të antitropave specifike ndaj SC (anti-TgA-IgA) ka qënë edhe ekzaminimi fillestar i zgjedhur, pasi u siguroam që fëmija konsumon sasi të mjaftueshme gluteni me dietë, moshën e pacientit, marrjen ose jo të medikamenteve të tjera (imunosupresore psh.).
- Por duke qënë se jo në të gjitha rastet ka qene e mundur dozimi i niveleve të IgA –totale në serum për të gjithë pacientët, në këtë rast kemi punuar me titrin e IgG (anti TgA-IgG, anti-DPG-IgG), përveç atij IgA.
- Duke qënë se kemi patur edhe fëmijë më të vegjël se 2 vjec, tek të cilët klinikisht dyshimi përSC ka qënë i rëndësishëm, në këto raste është kryer anti-DPG. Po ashtu për pacientë të cilët kishin anti-Tga-IgA në titër negativ por klinikisht dyshimi për SC ka qënë ifortëeshtë kërkuar anti-DPG.
- Në rastet kur anti-TgA IgA ose anti–DPG është pozitive, diagnoza është konfirmuar në shumicën e rasteve me biopsi (edhe pse në disa raste kur plotësohen disa kritere mund të anashkalohet kryerja e biopsisë) ku ndryshimet histologjike kanë qënë specifike për SC, dmth leziona të përputhshme me SC (Marsh 2-3) atëherë është SC e konfirmuar. Por në rastet kur ndryshimet histologjike kanë rezultuar “Normal” ose “Marsh–0”, ose vetëm rritje të Numrit të LIE (>25 limfocite / 100 qeliza epiteliale, Marsh-1) atëherë na është dashur të kryejmë teste të tjera.
- Tek fëmijët me titër të antitropave anti-TgA >10 here mbi NSN (niveli i sipërm i normës), gjasat që të kemi nëbiopsi ndryshime histologjike të atrofisëvilozë (Marsh 3) janë të larta. Në këtë situatë është diskutuar me familjarët mundësia e kryerjes së testeve anti –EMA, (HLA është një testim i shtrenjtë në kushtet e vendit tonë), në mënyrë që diagnoza të bëhet pa kryer biopsinë.
- Në rastet kur titri i antikorpeve ka qënë<3 herë nga NSN, kemi rekomanduar kryerjen e anti-EMA për të shmangur biopsi të panevojshme. Në rast pozitiviteti të EMA, atëherë kemi rekomanduar biopsinë si zgjedhje.

### ✚ Përshkrimi i ndërhyrjes (trajtimit)

Pas vendosjes së diagnozës “sëmundje celiake” nga dieta e fëmijëve u përjashtuan produktet me përmbajtje gruri, elbi, thekre dhe ushqime të tjera që përmbajnë gluten. Pikërisht kjo është “ndërhyrja” ose “trajtimi” i celiakisë në studimin tonë.

Prindërit e fëmijëve, ose edhe fëmijët kur ata janë mjaftueshmërisht të rritur, janë udhëzuar me anë të një broshure informative për pacientë Celiakë, produktet e mundshme që duhet dhe nuk duhet të përdorin, por kjo vetëm pasi është vendosur diagnoza përfundimtare.

Të gjithë pacientët janë futur në dietë pa gluten (DPG) dhe kemi mbledhur të dhënat e tyre afërsisht deri 1 vit pas futjes në këtë lloj diete.

## Përkufizimi i ndryshorëve

### Mosha

Përkufizimi operacional: Mosha e fëmijës në studim, në vite, që nga lindja deri në momentin e studimit, sic raportohet nga vetë subjekti dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar (mosha në vite dhe muaj si psh, 18 vjec, 19.2 vjec, 20 vjec etj). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në variabël kategorik ordinal me tre kategori (0-5 vjec, 6-10 vjec, >10 vjec).

### Gjinia

Përkufizimi operacional: Gjinia e fëmijës, sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Dikotomik (femër vs. mashkull).

### Pesha

Përkufizimi operacional: Pesha në kilogramë e fëmijës të përfshirë në studim, sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

### Gjatësia

Përkufizimi operacional: Gjatësia në centimetra e fëmijës të përfshirë në studim, sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

### Indeksi i masës trupore

Përkufizimi operacional: Indeksi i masës trupore të fëmijës të përfshirë në studim, bazuar në peshën dhe gjatësinë e tij sipas formulës:  $[\text{peshë (kg)}] / [\text{gjatësi (m)}]^2$ .

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

### Z-score i peshës, Z-score i gjatësisë, Z-score i BMI-së

Përkufizimi operacional: Z-score i peshës, Z-score i gjatësisë dhe Z-score i BMI-së të fëmijës të përfshirë në studim, i llogaritur nëpërmjet programit ANTHRO plus të OBSH-së, bazuar në peshën, gjatësinë, moshën dhe gjininë e fëmijëve në studim.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

### Mosha e shpërthimit të celiakisë

Përkufizimi operacional:Mosha e fëmijës në momentin e shpërthimit të sëmundjes celiake, bazuar në shënjat dhe simptomat e sëmundjes, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike e vazhduar (mosha në vite dhe muaj si psh, 18 vjec, 19.2 vjec, 20 vjec etj). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në variabël kategorik ordinal me tre kategori (0-5 vjec, 6-10 vjec, >10 vjec).

### **Diagnoza e shtrimit**

Përkufizimi operacional:Sëmundja apo gjendja e diagnostikuar në momentin që fëmija u shtrua në spital, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Kategorike, nominale (lloji i diagnozës).

### **Ankesat parësore të fëmijëve me celiaki**

Përkufizimi operacional:Ankesat (shenjat dhe/ose simptomat) kryesore për të cilat ankohet fëmija me celiaki i përfshirë në studim, në momentin e shtrimit në spital, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Kategorike, nominale (lloji i shenjave dhe/ose simptomave).

### **Ankesat dytësore të fëmijëve me celiaki**

Përkufizimi operacional:Ankesat (shenjat dhe/ose simptomat) dytësore për të cilat ankohet fëmija me celiaki i përfshirë në studim, përvec ankesës kryesore të tij/saj, në momentin e shtrimit në spital, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Kategorike, nominale (lloji i shenjave dhe/ose simptomave).

### **Ankesat tretësore të fëmijëve me celiaki**

Përkufizimi operacional:Ankesat (shenjat dhe/ose simptomat) dytësore për të cilat ankohet fëmija me celiaki i përfshirë në studim, përvec ankesës kryesore dhe dytësore të tij/saj, në momentin e shtrimit në spital, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Kategorike, nominale (lloji i shenjave dhe/ose simptomave).

### **Kohëzgjatja e ushqyerjes me gji**

Përkufizimi operacional:Periudha e kohës që ka që nëna ka ushqyer me gji fëmijën me celiaki të përfshirë në studim, ashtu sic raportohet nga vetë nëna.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar (kohëzgjatja e ushqyerjes me gji, në ditë).

### **Mosha e fillimit të glutenit**

Përkufizimi operacional:Mosha e fëmijës në momentin që filluan të përdoren shtesat ushqimore që përmbajnë gluten, ashtu sic raportohet nga vetë nëna.

Shkalla e matjes:Numerike, diskrete (mosha e fillimit të glutenit, në muaj, psh. 3 muajsh, 4 muajsh, etj.).

### **Mosha e shpërthimit të diabetit mellitus tip 1**



Përkufizimi operacional:Mosha e fëmijës në momentin e shpërthimit të diabetit mellitus tip 1, bazuar në shënjat dhe simptomat e sëmundjes, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar (mosha në vite dhe muaj si psh, 18 vjec, 19.2 vjec, 20 vjec etj). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në variabël kategorik ordinal me tre kategori (0-5 vjec, 6-10 vjec, >10 vjec).

### **Mosha e shpërthimit të tiroiditit**

Përkufizimi operacional:Mosha e fëmijës në momentin e shpërthimit të tiroiditit, bazuar në shënjat dhe simptomat e sëmundjes, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar (mosha në vite dhe muaj si psh, 18 vjec, 19.2 vjec, 20 vjec etj). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në variabël kategorik ordinal me tre kategori (0-5 vjec, 6-10 vjec, >10 vjec).

### **Prania e sëmundjeve shoqëruese**

Përkufizimi operacional:Prania e sëmundjeve të tjera shoqëruese tek fëmijët e përfshirë në studim, përvec celiakisë, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Kategorike, nominale (lloji i sëmundjes shoqëruese).

### **Historia familjare për celiaki**

Përkufizimi operacional:Prania e sëmundjeve së celiakisë tek të afërmit e fëmijëve të përfshirë në studim, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Dikotomike (jo vs. po).

### **Stadi i celiakisë**

Përkufizimi operacional:Stadi i sëmundjes së celiakisë bazuar në biopsinë e mukozës duodenale, ashtu sic është shënuar në kartelën mjekësore dhe/ose ashtu sic raportohet nga mjeku anatomopatolog që ka kryer ekzaminimin.

Shkalla e matjes:Kategorike, ordinale (T0 – mukozë normale, T1 – mukozë e infiltruar, T2 – mukoze me hipertrofi kriptike, T3a – mukozë me atrofi viloze të lehtë, T3b – mukozë me atrofi viloze të moderuar, T3c – mukozë me atrofi totale ose subtotale të rëndë). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në një tjetër variabël kategorik ordinal me 3 (T0, T1-2 dhe T3) dhe me 2 kategori (T0-T1 vs. T2-T3).

### **Niveli i antitropave TGA-IgG, TGA-IgA, AGA-IgG, AGA-IgA, anti-TPO**

Përkufizimi operacional:Niveli i antitropave TGA-IgG, TGA-IgA, AGA-IgG, AGA-IgA dhe anti-TPO të fëmijëve të përfshirë në studim, bazuar në ekzaminimet laboratorike përkatëse, siç është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar. Për qëllimet tona, titri i antitropave anti TGA-IgA u rikodua në një variabël kategorik ordinal me 3 kategori (0-10 U/ml, 11-99 U/ml dhe  $\geq 100$  U/ml) dhe në një variabël tjetër dikotomik ( $< 100$  U/ml vs.  $\geq 100$  U/ml).

### **Numri i rruazave të kuqe të gjakut**

Përkufizimi operacional:Numri i rruazave të kuqe të gjakut të fëmijës së përfshirë në studim në kohën e matjes, bazuar në ekzaminimin laboratorik përkatës dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar.

#### **Niveli i volumit korpuskular mesatar (MCV)**

Përkufizimi operacional:Niveli i volumit korpuskular mesatar (në $\mu\text{m}^3$ ) të fëmijës së përfshirë në studim në kohën e matjes,bazuar në ekzaminimin laboratorik përkatës dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar.

#### **Niveli i hemoglobinës**

Përkufizimi operacional:Niveli i hemoglobinës (nëg/dl) të fëmijës së përfshirë në studim në kohën e matjes, bazuar në ekzaminimin laboratorik përkatës dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar.

#### **Niveli i sideremisë**

Përkufizimi operacional:Niveli i sideremisë (në $\mu\text{g/dl}$ ) të fëmijës së përfshirë në studim në kohën e matjes, bazuar në ekzaminimin laboratorik përkatës dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar.

#### **Niveli i enzimës hepatike aspartat aminotransferaza (AST)**

Përkufizimi operacional:Niveli i enzimës hepatike aspartat aminotransferaza (AST) [në U/l] të fëmijës së përfshirë në studim në kohën e matjes, bazuar në ekzaminimin laboratorik përkatës dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar.

#### **Niveli i enzimës hepatike alaninë aminotransferaza (ALT)**

Përkufizimi operacional:Niveli i enzimës hepatike alaninë aminotransferaza (ALT) [në U/l] të fëmijës së përfshirë në studim në kohën e matjes, bazuar në ekzaminimin laboratorik përkatës dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar.

#### **Niveli i hemoglobinës së glukozuar (HbA1C)**

Përkufizimi operacional:Niveli i hemoglobinës së glukozuar (HbA1C) [%] të fëmijës së përfshirë në studim në kohën e matjes, bazuar në ekzaminimin laboratorik përkatës dhe sic është shënuar në kartelën mjekësore.

Shkalla e matjes:Numerike, e vazhduar.

### 3.3 Analiza statistikore

Një sërë treguesish, tenkikash dhe testesh statistikore u përdorën për të përshkruar, vlerësuar dhe interpretuar të dhënat e disponueshme në këtë studim si dhe lidhjet (shoqërimet) midis variableve të ndryshme.

Për ndryshorët (variablet) numerike u raportuan madhësitë e prirjes qendrore (mestarja aritmetike, mediana dhe moda) dhe madhësitë e dispersionit (shmangia standarde, vlera minimale, vlera maksimale, spektri interkuartil IQR). Për ndryshorët kategorikë u raportuan numrat absolutë dhe përqindjet respektive.

Për vlerësimin e lidhjeve (shoqërimeve) midis variableve të ndryshme u përdorën teste statistikore në përshtatje me natyrën e variableve që marrin pjesë në një lidhje të caktuar. Në rastin e variableve numerike (të vazhdueshme) ka kuptim të flasim për vlerën mesatare të tyre dhe krahasimin e vlerës mesatare të këtij variabli midis dy grupeve në studim. Për vlerësimin apo krahasimin e vlerave mesatare mes dy ose më shumëgrupeve u përdor testi “t” i Studentit, duke qënë se të dhënat numerike janë shpërndarë në mënyrë normale. Për krahasimin e vlerave mesatare të më shumë se dy grupeve, testi “t” i studentit mundësohet nga procedura one-way ANOVA.

Për krahasimet e vlerave mesatare të parametrave numerike në dy kohë të ndryshme tek të njëjtët fëmijë (pre-test dhe post-test) u përdor testi “t” i studentit nëpërmjet procedurës “testi t i studentit për dy mostra të lidhura”.

Për vlerësimin e shoqërimeve midis variableve kategorike u përdor testi statistikor hi katror. Ky është testi i preferuar për vlerësimin e shoqërimeve midis variableve kategorike. Ky test raporton vlerën e P-së, si dhe shkallët e lirisë.

Për vlerësimin e korrelacioneve midis variableve numerike, u përdor koeficienti i korrelacionit Spearman’s rho. Ky koeficient varion nga 0 (nuk ka lidhje) në 1 (lidhje pozitive, maksimale) ose -1 (lidhje negative, maksimale).

Për vlerësimin e aftësisë të një parametri statistikor të vazhdueshëm për të zbuluar praninë e sëmundjes së celiakisë në faza të avancuara (sensitiviteti) ose mungesën e sëmundjes në këto faza (specificiteti), u aplikua procedura e kurbës ROC (receiver operating characteristic). Kjo kurbë bën të mundur llogaritjen e sensitivitetit dhe specificitetit me të cilat shoqërohet një kufi i caktuar i parametrarit statistikor (në rastin tonë niveli i antitropave anti TGA-IgA) për të parashikuar praninë ose mungesën e sëmundjes së celiakisë në faza të avancuara (T2-T3 në rastin tonë). Kurba ROC mundëson llogaritjen e sensitivitetit dhe specificitetit për çdo vlerë kufi të anti TGA-IgA.

Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e  $P < 0.05$ . Kjo është dhe marrëveshja ndërkombëtare lidhur me vlerën e P-së, e cila nënkupton se një vlerë e P-së prej 5% ose më pak e përjashton në mënyrë të kënaqshme rolin e shansit si shpjegues së lidhjes statistikore të vërejtur.

Krahas tabelave, për paraqitjen grafike të të dhënave u përdorën bar-diagramet pasi natyra e të dhënave tona favorizonte përdorimin e kësaj teknikë (e përshtatshme për vizualizimin e të dhënave kategorike). Gjithashtu, u përdorën dhe grafikët në trajtë torte (pie charts) dhe grafikët në formë vije. Gjithashtu, u përdorën dhe scatter-plot-et për të vizualizuar shpërndarjen e vlerave të parametrave laboratorikë të vazhduar sipas stadeve të sëmundjes së celiakisë. Kurba ROC u përdor

për të vizualizuar aftësinë e nivelit të anti TGA-IgA për të zbuluar praninë dhe mungesën e sëmundjes celiake në faza të avancuara (stadi T2-T3).

E gjithë analiza statistikore e ta dhënave u krye me paketën statistikore SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versioni 20.

## 4 Rezultatet

### 4.1 Të dhëna të përgjithshme për subjektet në studim

Në studim u përfshinë gjithsej 112 fëmijë të diagnostikuar me sëmundjen e celiakisë në Klinikën e Specialiteteve pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë ose të diagnostikuar më parë me këtë sëmundje dhe të paraqitur pranë këtij shërbimi gjatë periudhës 2010-2016.

Mosha e fëmijëve të përfshirë në studim varionte nga 9 muaj (1 foshnje) në 15.6 vjeç (1 fëmijë). Të dhënat lidhur me madhësitë e prirjes qëndrore (vlera mesatare, mediana dhe moda) dhe madhësitë e dispersionit (deviacioni standard, vlera maksimale, vlera minimale dhe spektri interkuartil – IQR) për variablin “mosha” paraqiten në Tabelën 1 në vijim.

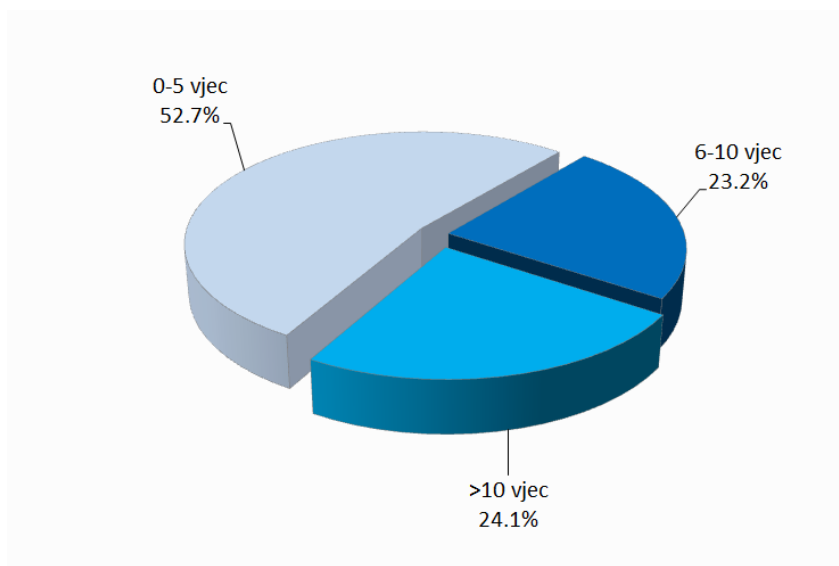
**Tabela 1. Parametrat statistikore lidhur me moshën e fëmijëve në studim**

Variabli	Mosha (vite)
Vlera mesatare	6.68
Mediana	2.0
Moda	5.68
Deviacioni standard	4.25
Vlera minimale	0.25
Vlera maksimale	15.64
Spektri interkuartil (IQR)	7.92

Shpërndarja e fëmijëve të përfshirë në studim sipas grup-moshës paraqitet në Tabelën 2 në vijim.

**Tabela 2. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas grup-moshës**

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Grup-mosha</b>		
0-5 vjeç	59	52.7
6-10 vjeç	26	23.2
>10 vjeç	27	24.1
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100.0</b>

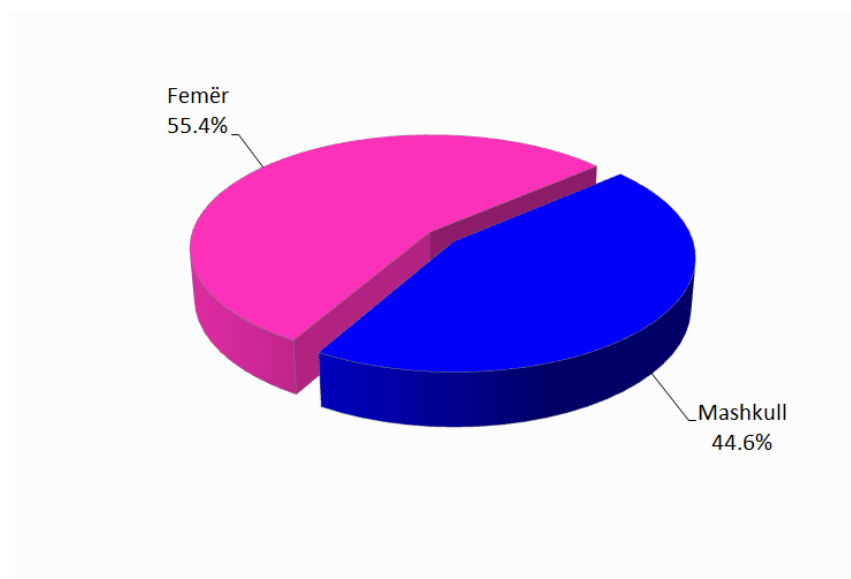


**Grafiku 1. Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas grup-moshës**

Tabela 3 paraqet shpërndarjen e fëmijëve të përfshirë në studim sipas gjinisë. 62 fëmijë ose 55.4% e të gjithë fëmijëve me celiaki ishin femra.

**Tabela 3. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas gjinisë**

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Gjinia e fëmijës</b>		
Femër	62	55.4
Mashkull	50	44.6
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100.0</b>

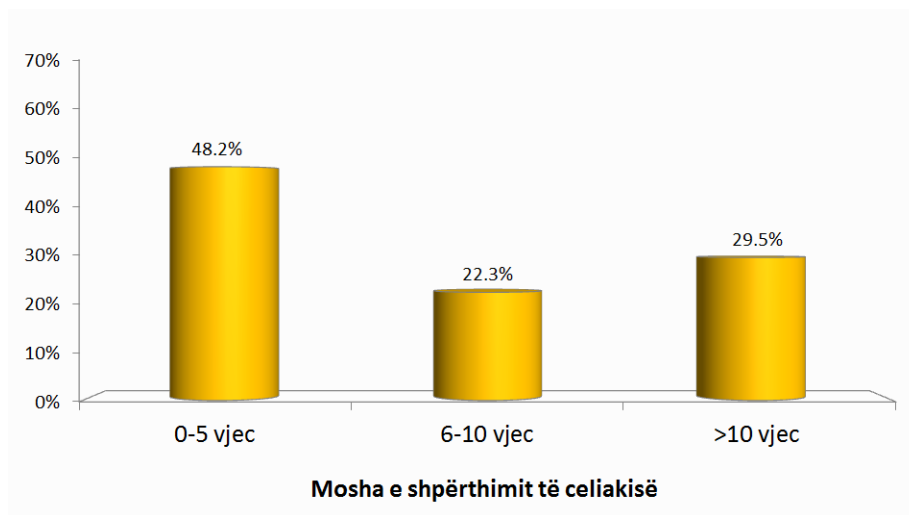


**Grafiku 2. Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas gjinisë**

Mosha mesatare e shpërthimit të celiakisë ishte  $7.16 \text{ vjeç} \pm 4.22 \text{ vite}$ . Bazuar në moshën e shpërthimit të celiakisë, në 48.2% të rasteve sëmundja shpërtheu në moshën 0-5 vjeç, në 22.3% të rasteve në moshën 6-10 vjeç dhe në 29.5% të rasteve celiakia u shfaq në moshën >10 vjeç. Këto të dhëna paraqiten në Tabelën 4 në vijim.

**Tabela 4. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas moshës së shpërthimit të celiakisë**

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Mosha e shpërthimit të celiakisë</b> (vlera mesatare $\pm$ deviacioni standard)	$7.16 \pm 4.22$	
<b>Mosha e shpërthimit të celiakisë</b>		
0-5 vjeç	54	48.2
6-10 vjeç	25	22.3
>10 vjeç	33	29.5



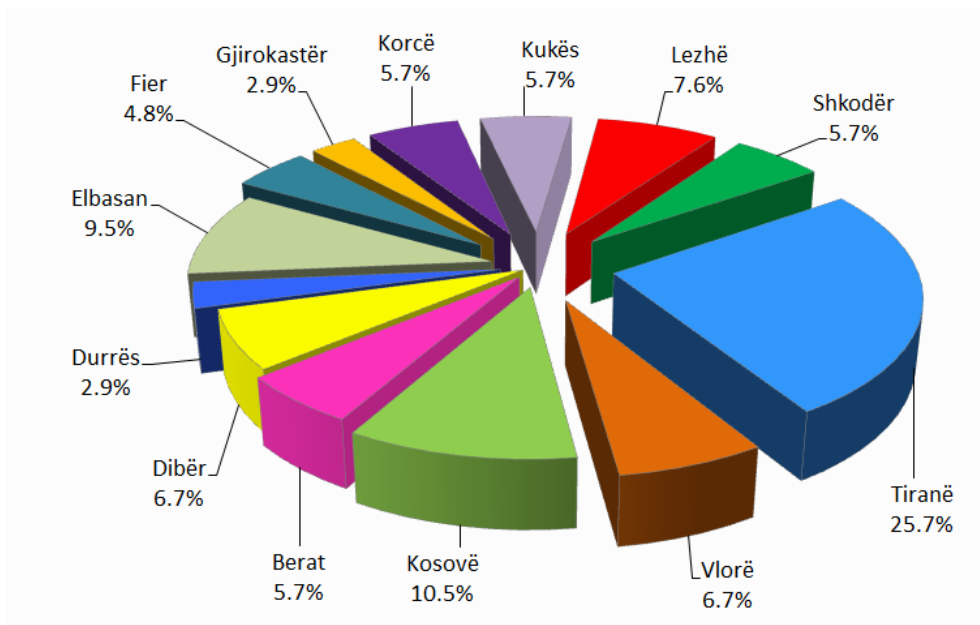
**Grafiku 3. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas moshës së shpërthimit të celiakisë**

Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas vendbanimit në nivel qarku (përfshirë Kosovën) paraqitet në Tabelën 5 në vijim. Rreth një e katërta e fëmijëve me celiaki jetojnë në qarkun e Tiranës (25.7%), gjë që është normale duke patur parasysh që në qarkun e Tiranës jeton rreth një e treta e të gjithë popullsisë së vendit. Në Elbasan jetojnë 9.5% e fëmijëve me celiaki, në Lezhë 7.6% e tyre, në Vlorë dhe Dibër 6.7%, secila. Rreth 10.5% e fëmijëve me celiaki vinin nga Kosova (Tabela 5). Fëmijët me celiaki me vendbanim në Gjirokastrë dhe Durrës zinin vetëm 2.9% (secili) të të gjithë fëmijëve me celiaki të përfshirë në studim.

Tabela 5. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas vendbanimit

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Vendbanimi</b>		
Berat	6	5.7
Dibër	7	6.7
Durrës	3	2.9
Elbasan	10	9.5
Fier	5	4.8
Gjirokastër	3	2.9
Korcë	6	5.7
Kukës	6	5.7
Lezhë	8	7.6
Shkodër	6	5.7
Tiranë	27	25.7
Vlorë	7	6.7
Kosovë	11	10.5
<b>Total</b>	<b>105*</b>	<b>100.0</b>

\* Mungon informacioni për 7 fëmijë



Grafiku 4. Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas vendbanimit

#### 4.2 Të dhëna lidhur me diagnozën e shtrimit dhe ankesat

Fëmijët me celiaki u paraqitën pranë Shërbimit tonë për arsye të ankesave të ndryshme , dhe vetëm më vonë ata u diagnostikuan (edhe) me sëmundjen e celiakisë. Për këtë arsye, diagnoza në momentin e shtrimit është e ndryshme nga diagnoza përfundimtare e tyre (sëmundja e celiakisë) për



arsye se në momentin e shtrimit diagnoza e shtrimit përkon me ankesën kryesore të fëmijëve. Shpërndarja e fëmijëve të përfshirë në studim sipas diagnozës së shtrimit paraqitet në Tabelën 6 në vijim.

**Tabela 6. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas diagnozës së shtrimit**

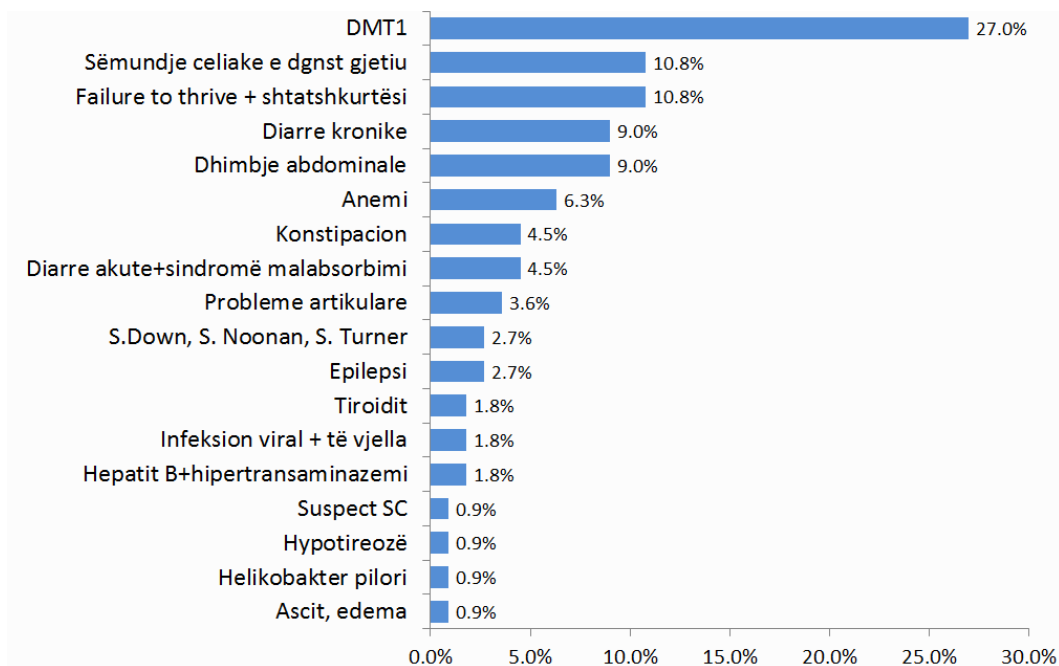
Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Diagnoza e shtrimit</b>		
Anemi	7	6.3
Ascit, edema	1	0.9
Dhimbje abdominale	10	9.0
Diarre akute+sindromë malabsorbimi	5	4.5
Diarre kronike	10	9.0
DMT1	30	27.0
Epilepsi	3	2.7
Failure to thrive + shtatshkurtësi	12	10.8
Hepatit B+hipertransaminazemi	2	1.8
Helikobakter pilori	1	0.9
Hypotireozë	1	0.9
Infeksion viral + të vjella	2	1.8
Konstipacion	5	4.5
Probleme artikulare	4	3.6
S.Down, S. Noonan, S. Turner	3	2.7
Sëmundje celiake e dëgjuesit	12	10.8
Suspect SC	1	0.9
Tiroidit	2	1.8
<b>Total</b>	<b>111*</b>	<b>100.0</b>

\* Mungon informacioni për 1 fëmijë

Vihet re që diagnoza më e shpeshtë ishte “Diabet Mellitus i tipit 1”, e pranishme në 27% të fëmijëve, pasuar nga “sëmundja e celiakisë e diagnostikuar gjetiu” e pranishme në 10.8% të rasteve. Diagnoza e shtrimit “failure to thrive” u has në 10.8% të fëmijëve, kurse diagnoza “dhimbje abdominale” u has në 9% të rasteve. “Anemia” u has si diagnozë shtrimi në 6.3% të fëmijëve, “konstipacioni” në 4.5% të rasteve, “diarreja akute” në 4.5% të rasteve, “problemet artikulare” në 3.6% të rasteve. Diagnozatat e tjera në shtrim ishin shumë më të rralla (Tabela 6). Në mënyrë të tërthortë këta fëmijë paraqesin edhe grupet të cilëve u është ofruar ofruar kryerja e serologjisë.

Ankesat kryesore të fëmijëve me celiaki të përfshirë në studim paraqiten në Tabelën 7 në vijim. Vihet re që vetëm një fëmijë ishte “pa simptoma” ose pa ankesa. Ankesa kryesore më e shpeshtë e fëmijëve me celiaki ishte “rënia në peshë / statura e shkurtër / distrofia” e pranishme në 26.8% të fëmijëve, pasuar nga “diarreja kronike dhe feçe jo normale dhe/ose funksion jo i rregullt i zorrëve”, e pranishme në 13.4% të fëmijëve. “Dhimbja e barkut” ishte e pranishme në 9.8% të fëmijëve me celiaki, “anemia” në 6.3% të tyre, “të vjellat” ishin të pranishme në 5.4% të fëmijëve me celiaki, kurse “distendimi abdominal” ishte i pranishëm në 4.5% të tyre.

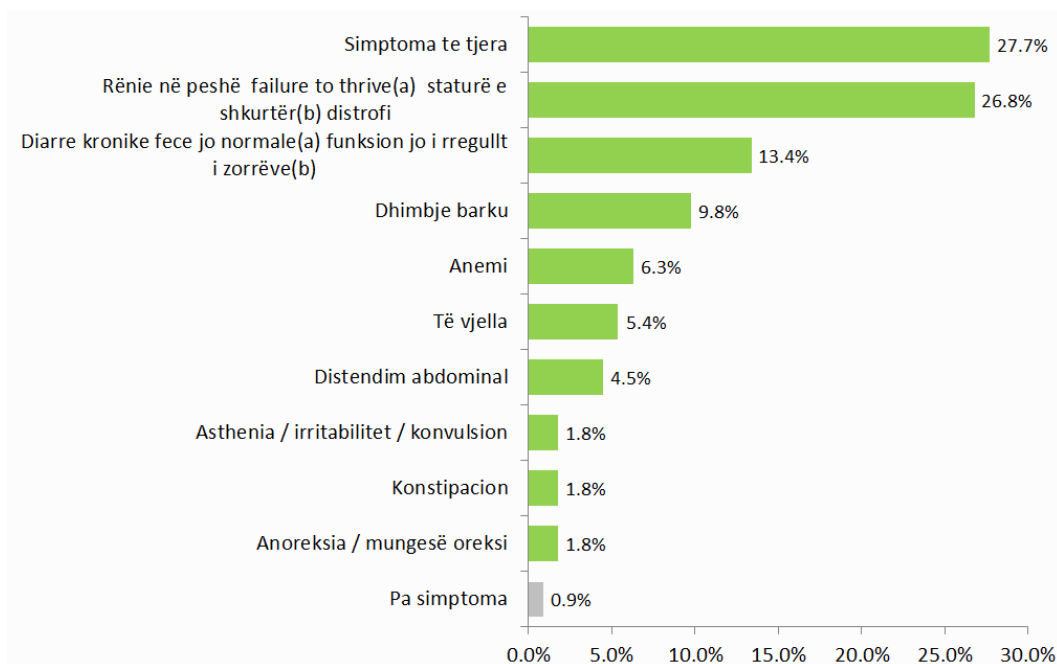
Sidoqoftë, në 27.7% të fëmijëve me celiaki ishin të pranishme një sërë ankesash të tjera më pak të shpeshta (Tabela 7).



Grafiku 5. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas diagnozës së shtrimit

Tabela 7. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas ankesës kryesore të tyre

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Ankesa kryesore</b>		
Diarre kronike/ feçe jo normale(a)	15	13.4
funksion jo i rregullt i zorrëve(b)		
Rënie në peshë / failure to thrive(a)	30	26.8
staturë e shkurtër(b) distrofi		
Anoreksia / mungesë oreksi	2	1.8
Të vjella	6	5.4
Distendim abdominal	5	4.5
Dhimbje barku	11	9.8
Anemi	7	6.3
Konstipacion	2	1.8
Asthenia / irritabilitet / konvulsion	2	1.8
Simptoma te tjera	31	27.7
Pa simptoma	1	0.9
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100.0</b>



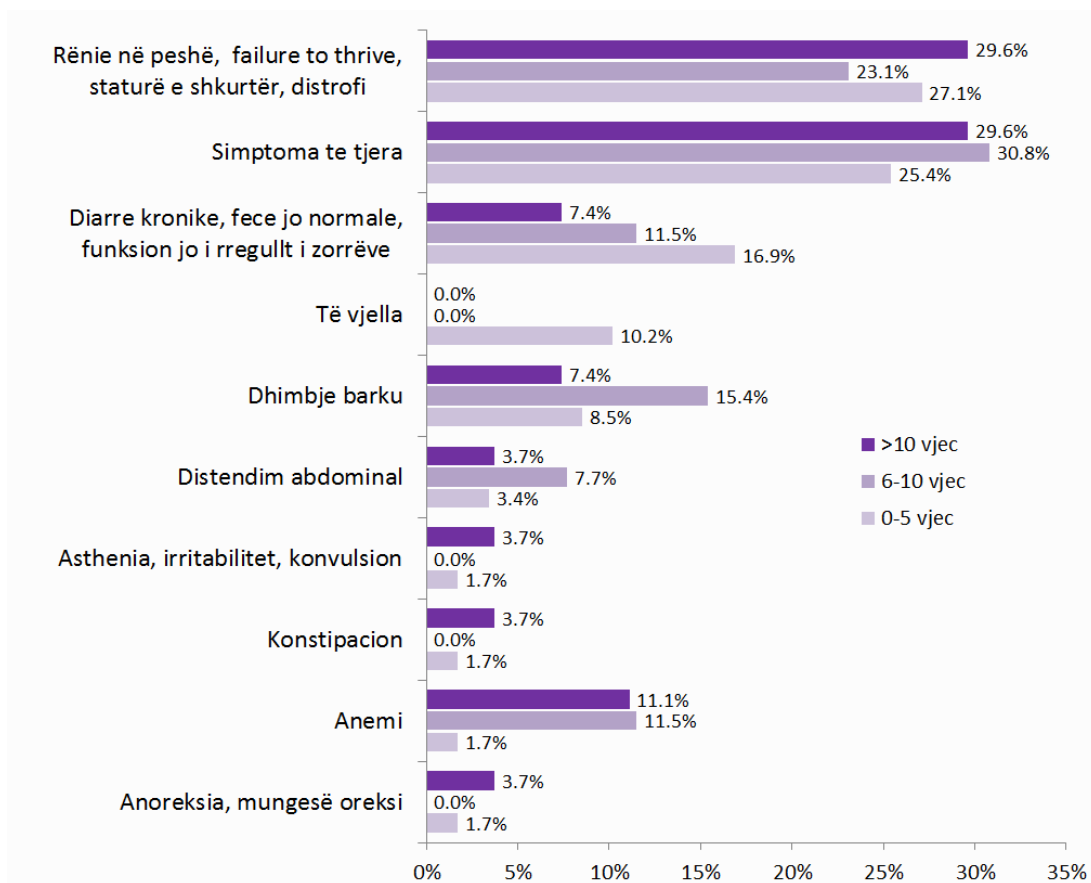
**Grafiku 6. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas ankesës kryesore të tyre**

Në Tabelën 8 paraqitet shpërndarja e ankesave kryesore të fëmijëve me celiaki sipas moshës së tyre. Mund të vihet re që prevalenca e ankesave kryesore nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse sipas grup-moshës së fëmijëve me celiaki. Sidoqoftë, domethënia klinike sugjeron që shenjat dhe simptomat gastro-intestinale dominojnë në grup-moshat më të vogla. Për shembull, diarreja kronike ishte e pranishme në 16.9% të fëmijëve me celiaki të moshës 0-5 vjeç, në 11.5% të atyre 6-10 vjeç dhe 7.4% tek fëmijët e moshës >10 vjeç. Po kështu, të vjellat ishin të pranishme në 10.2% të fëmijëve 0-5 vjeç dhe në asnjë fëmijë më të rritur.

**Tabela 8. Shpërndarja e ankesave kryesore të fëmijëve me celiaki sipas grup-moshës**

Variabli	Grup-mosha			Vlera e P-së
	0-5 vjeç	6-10 vjeç	>10 vjeç	
<b>Ankesa kryesore</b>				0.641*
Diarre kronike, feçe jo normale, funksion jo i rregullt i zorrëve	10 (16.9)	3 (11.5)	2 (7.4)	
Rënie në peshë, failure to thrive, staturë e shkurtër, distrofi	16 (27.1)	6 (23.1)	8 (29.6)	
Anoreksia, mungesë oreksi	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	
Të vjella	6 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Distendim abdominal	2 (3.4)	2 (7.7)	1 (3.7)	
Dhimbje barku	5 (8.5)	4 (15.4)	2 (7.4)	
Anemi	1 (1.7)	3 (11.5)	3 (11.1)	
Konstipacion	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	
Asthenia, irritabilitet, konvulsion	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	
Simptoma te tjera	15 (25.4)	8 (30.8)	8 (29.6)	
Pa simptoma	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	

\* Vlera e P-së sipas testit hi-katror.



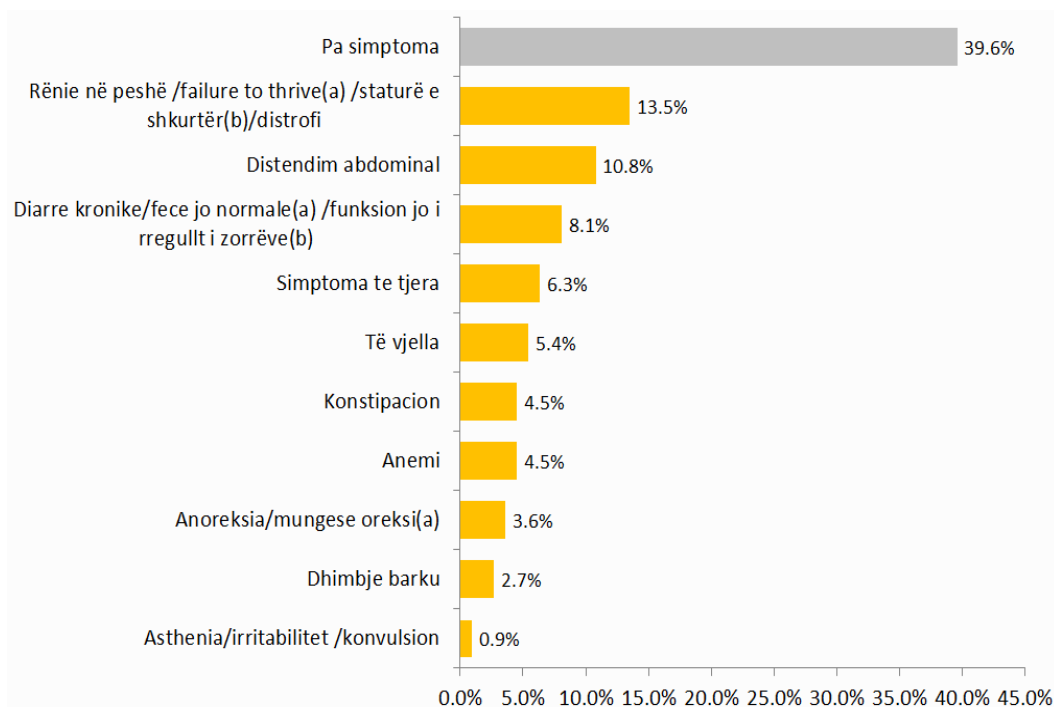
**Grafiku 7. Shpërndarja e ankesave kryesore të fëmijëve me celiaki sipas grup-moshës së tyre**

Lidhur me ankesat dytësore, shpërndarja e tyre paraqitet në Tabelën 9 në vijim. Rreth 40% e fëmijëve me celiaki nuk kishin ankesa dytësore, përveç ankesës kryesore të tyre. Ankesa dytësore më e shpeshtë ishte “rënia në peshë / statura e shkurtër / distrofia” e pranishme në 13.5% të fëmijëve, pasuar nga “distendimi abdominal” në 10.8% të rasteve, dhe “diarreja kronike dhe feçe jo normale dhe/ose funksion jo i rregullt i zorrëve” në 8.1% të rasteve. Shpeshtësia e ankesave të tjera dytësore paraqitet në Tabelën 9.

Tabela 9. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas ankesës dytësore të tyre

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Ankesa dytësore</b>		
Diarre kronike, feçe jo normale, funksion jo i rregullt i zorrëve	9	8.1
Rënie në peshë, failure to thrive, staturë e shkurtër, distrofi	15	13.5
Anoreksia, mungese oreksi	4	3.6
Të vjella	6	5.4
Distendim abdominal	12	10.8
Dhimbje barku	3	2.7
Anemi	5	4.5
Konstipacion	5	4.5
Asthenia, irritabilitet, konvulsion	1	0.9
Simptoma te tjera	7	6.3
Pa simptoma	44	39.6
<b>Total</b>	<b>111*</b>	<b>100.0</b>

\* Mungon informacioni për 1 fëmijë



Grafiku 8. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas ankesës dytësore të tyre

Në Tabelën 10 paraqitet shpërndarja e ankesave dytësore të fëmijëve me celiaki sipas moshës së tyre. Mund të vihet re që prevalenca e ankesave dytësore ka ndryshime statistikisht domethënëse sipas grup-moshës së fëmijëve me celiaki. Për shembull, diarreja kronike ishte e pranishme në 10.3% të fëmijëve me celiaki të moshës 0-5 vjeç, dhe 11.1% tek fëmijët e moshës >10 vjeç. Po kështu, rënia në peshë ishte më prevalente tek fëmijët e moshës 0-5 vjeç dhe ata >10 vjeç. Sidoqoftë, të dhënat mund të jenë keq-orientuese për shkak të numrit të vogël të fëmijëve që paraqesin shenja dhe simptoma të ndryshme.

**Tabela 10. Shpërndarja e ankesave dytësore të fëmijëve me celiaki sipas grup-moshës**

Variabli	Grup-mosha			Vlera e P-së
	0-5 vjeç	6-10 vjeç	>10 vjeç	
<b>Ankesa dytësore</b>				
Diarre kronike, feçe jo normale, funksion jo i rregullt i zorrëve	6 (10.3)	0 (0.0)	3 (11.1)	0.012*
Rënie në peshë, failure to thrive, staturë e shkurtër, distrofi	10 (17.2)	1 (3.8)	4 (14.8)	
Anoreksia, mungesë oreksi	1 (1.7)	1 (3.8)	2 (7.4)	
Të vjella	3 (5.2)	1 (3.8)	2 (7.4)	
Distendim abdominal	8 (13.8)	2 (7.7)	2 (7.4)	
Dhimbje barku	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	
Anemi	1 (1.7)	4 (15.4)	0 (0.0)	
Konstipacion	5 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Asthenia irritabilitet, konvulsion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	
Simptoma të tjera	2 (3.4)	2 (7.7)	3 (11.1)	
Pa simptoma	22 (37.9)	12 (46.2)	10 (37.0)	

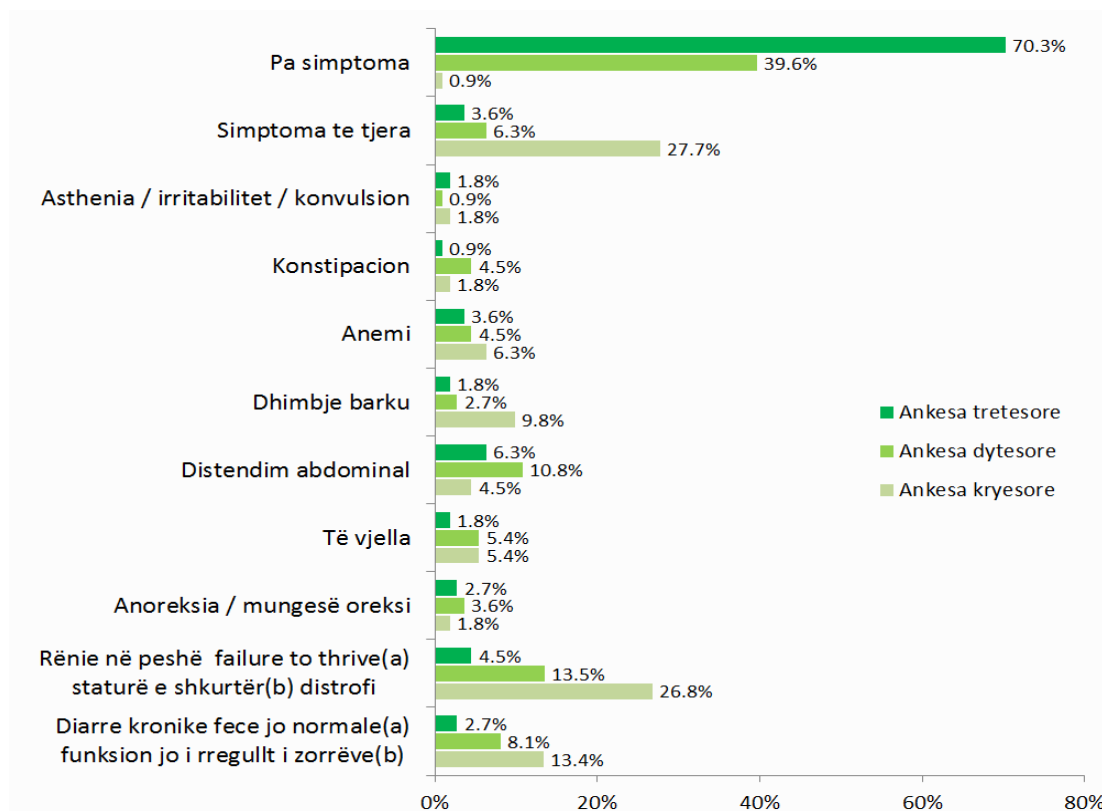
\* Vlera e P-së sipas testit hi-katror.

Lidhur me ankesat tretësore, shpërndarja e tyre paraqitet në Tabelën 11 në vijim. Rreth 70% e fëmijëve me celiaki nuk kishin ankesa dytësore, përveç ankesës kryesore të tyre. Ankesa tretësore më e shpeshtë ishte “distendimi abdominal” i pranishëm në 6.3% të rasteve, “rënia në peshë / statura e shkurtër / distrofia” e pranishme në 4.5% të fëmijëve, pasuar nga “anemia” në 3.6% të rasteve dhe “diarreja kronike dhe feçe jo normale dhe/ose funksion jo i rregullt i zorrëve” në 2.7% të rasteve. Shpeshësia e ankesave të tjera tretësore paraqitet në Tabelën 11.

Tabela 11. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas ankesës tretësore të tyre

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Ankesa tretësore</b>		
Diarre kronike, feçe jo normale, funksion jo i rregullt i zorrëve	3	2.7
Rënie në peshë, “failure to thrive” staturë e shkurtër, distrofi	5	4.5
Anoreksia, mungesë oreksi	3	2.7
Të vjella	2	1.8
Distendim abdominal	7	6.3
Dhimbje barku	2	1.8
Anemi	4	3.6
Konstipacion	1	0.9
Asthenia, irritabilitet, konvulsion	2	1.8
Simptoma te tjera	4	3.6
Pa simptoma	78	70.3
<b>Total</b>	<b>111*</b>	<b>100.0</b>

\* Mungon informacioni për 1 fëmijë



Grafiku 9. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas ankesës parësore, dytësore dhe tretësore të tyre

### 4.3 Të dhëna lidhur me kohëzgjatjen e ushqyerjes me gji dhe moshën e fillimit të glutenit

Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas kohëzgjatjes së ushqyerjes me gji paraqitet në Tabelën 12 në vijim. Për këtë parametër informacioni ishte i disponueshëm vetëm për 59 fëmijë ose 52.6% e subjekteve në studim. Për fëmijët për të cilët informacioni ishte i disponueshëm, kohëzgjatja mesatare e ushqyerjes me gji ishte rreth 357 ditë, me një medianë prej 360 ditësh, dhe modë 720 ditë, duke variuar nga 30 ditë në 72 ditë (Tabela 12).

**Tabela 12. Parametrat statistikore lidhur me kohëzgjatjen e ushqyerjes me gji**

Variabli	Kohëzgjatja e ushqyerjes me gji (ditë)
Vlera mesatare	357.3
Mediana	360.0
Moda	720.0
Deviacioni standard	240.8
Vlera minimale	30
Vlera maksimale	720
Spektri interkuartil (IQR)	360

Tabela 13 paraqet korrelacionin midis moshës së shpërthimit të celiakisë dhe kohëzgjatjes së ushqyerjes me gji. Mund të vihet re që ka një korrelacion pozitiv midis moshës së shpërthimit të celiakisë dhe kohëzgjatjes së ushqyerjes me gji, edhe pse kjo lidhje nuk rezultoi domethënëse nga ana statistikore. Domethënia klinike e këtij korrelacioni sugjeron që me rritjen e kohëzgjatjes së ushqyerjes me gji rritet dhe moshja e shpërthimit të celiakisë, domethënë celiakia shfaqet më vonë. Në këtë kuptim, ushqyerja me gji mund të konsiderohet si një faktor mbrojtës ndaj shpërthimit të celiakisë.

**Tabela 13. Korrelacioni midis moshës së shpërthimit të celiaksë dhe kohëzgjatjes së ushqyerjes me gji**

Variabli	Kohëzgjatja e ushqyerjes me gji (ditë)	Vlera e P-së
Moshja e shpërthimit të celiakisë (ditë)	0.166*	0.210

\* Koefficienti i korrelacionit Spearman's rho.

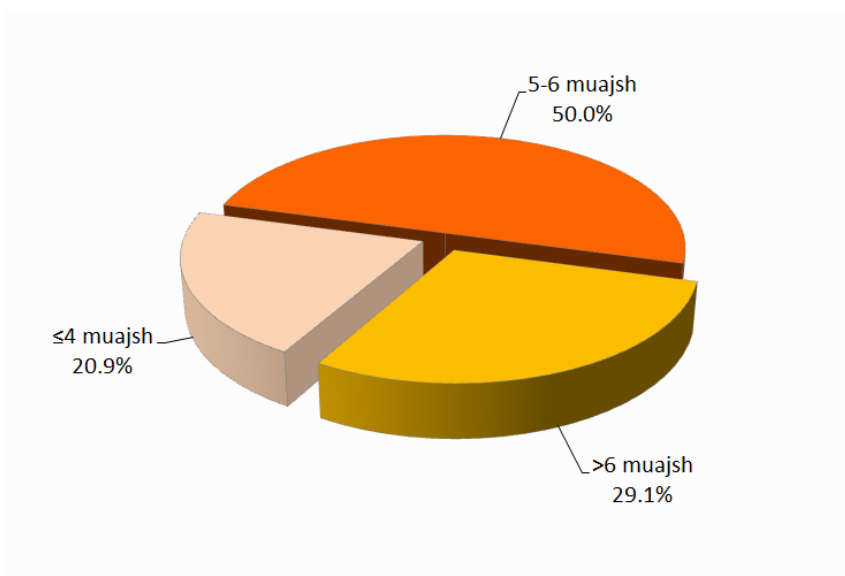


Tabela 14 në vijim paraqet shpërndarjen e fëmijëve për të cilët ka informacion sipas moshës së fillimit të glutenit. Domethënë, nënat u pyetën se në çfarë moshë i'u filluan shtesat ushqimore fëmijës së tyre. Informacioni lidhur me këtë pyetje ishte i disponueshëm për 48 fëmijë. Në një të tretën e fëmijëve për të cilët ka informacion, ushqimet me përmbajtje gluteni filluan në moshën 6 muajshe (sipas rekomandimeve të OBSH), ndërkohë në 18.8% të rasteve këto ushqime filluan në moshën 4 muajshe, në 16.7% të rasteve në moshën 5 muajshe, në 12.5% të rasteve në moshën 7 muajsh, në 10.4% të rasteve në moshën 8 muajsh dhe në 6.3% të rasteve në moshën 9 muajsh. Gluteni në moshën 3 muajsh u fillua në vetëm 1 fëmijë ose 2.1% të fëmijëve me celiaki për të cilët ka informacion (Tabela 14).

**Tabela 14. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas moshës së fillimit të glutenit**

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Mosha e fillimit të glutenit</b>		
≤4 muajsh	10	20.9
5-6 muajsh	24	50.0
>6 muajsh	14	29.1
<b>Total</b>	<b>48*</b>	<b>100.0</b>

\* Mungon informacioni për 64 fëmijë



**Grafiku 10. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas moshës së fillimit të glutenit**

Tabela 15 paraqet korrelacionin midis moshës së shpërthimit të celiakisë dhe moshës së fillimit të glutenit. Mund të vihet re që ka një korrelacion pozitiv midis moshës së shpërthimit të celiakisë dhe moshës së fillimit të glutenit, edhe pse kjo lidhje nuk rezultoi domethënëse nga ana statistikore. Domethënia klinike e këtij korrelacioni sugjeron që me rritjen e moshës së fillimit të glutenit rritet dhe moshja e shpërthimit të celiakisë, domethënë celiakia shfaqet më vonë. Në këtë kuptim, rritja e moshës së fillimit të glutenit mund të konsiderohet si një faktor mbrojtës ndaj shpërthimit të celiakisë.

**Tabela 15. Korrelacioni midis moshës së shpërthimit të celiaksë dhe moshës së fillimit të glutenit**

Variabli	Mosha e fillimit të glutenit (muaj)	Vlera e P-së
Mosha e shpërthimit të celiakisë (muaj)	0.101*	0.496

\* Koeficienti i korrelacionit Spearman's rho.

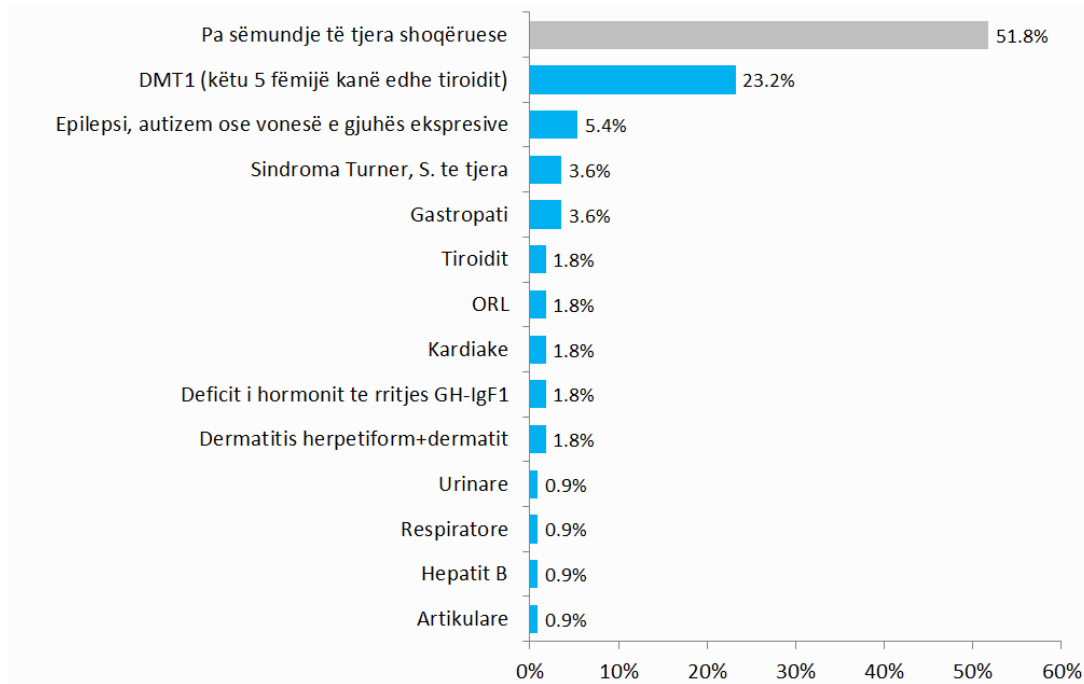
#### 4.4 Të dhëna lidhur me sëmundje të tjera shoqëruese

Rreth tre të katërtat e fëmijëve me celiaki (58 fëmijë ose 51.8%) nuk kishin sëmundje të tjera shoqëruese. Midis të gjithë fëmijëve me sëmundjen e celiakisë, 26 prej tyre (ose 23.2% e të gjithë fëmijëve me celiaki) kishin gjithashtu dhe diabet mellitus të tipit 1 (DMT1) dhe 7 fëmijë (ose 6.3% e të gjithë fëmijëve me celiaki) kishin edhe tiroidit. Ndërkohë, midis fëmijëve me tiroidit, 5 prej tyre kishin njëkohësisht edhe diabet.

Midis 26 fëmijëve të tjerë u vunë re shoqërime të tjera, të cilat paraqiten në Tabelën 16 në vijim. Kështu, autizmi, epilepsia dhe vonesa e gjuhës ekspresive u vu re në 6 fëmijë me celiaki (ose 5.4% të tyre), gastropatia në 4 fëmijë ose 3.6% e tyre, sindroma të ndryshme në 3.6% të fëmijëve, problemet e syve në 1.8%, problemet kardiake në 1.8% të fëmijëve.

**Tabela 16. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas sëmundjeve të tjera shoqëruese**

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Sëmundje të tjera shoqëruese</b>		
Dermatit	2	1.8
Epilepsi, autizem ose vonesë e gjuhës ekspresive	6	5.4
Artikulare	1	0.9
Deficit i hormonit të rritjes GH-IgF1	2	1.8
Gastropati	4	3.6
Hepatit B	1	0.9
Probleme Kardiake	2	1.8
ORL	2	1.8
Respiratore	1	0.9
Sindroma Turner, S. të tjera	4	3.6
Probleme Urinare	1	0.9
DMT1 (këtu 5 fëmijë kanë edhe tiroidit)	26	23.2
Tiroidit	2	1.8
Pa sëmundje të tjera shoqëruese	58	51.8
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100.0</b>

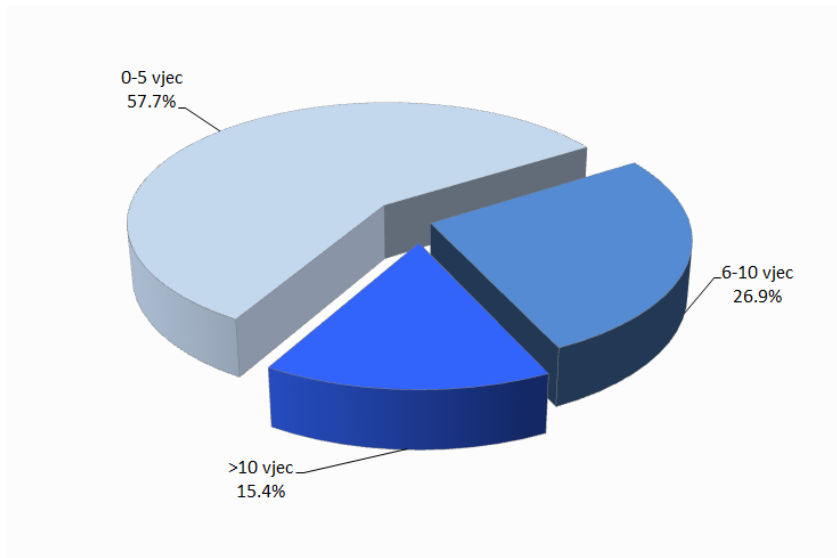


Grafiku 11. Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas sëmundjeve të tjera shoqëruese

#### 4.5 Të dhëna lidhur me moshën e shpërthimit të diabetit dhe tiroiditit

Midis fëmijëve me celiaki dhe DMT1, moshë mesatare e shpërthimit të diabetit ishte  $6.27 \text{ vjeç} \pm 3.76$  vite. Në 57.7% të fëmijëve me celiaki dhe DMT1, diabeti kishte shpërthyer në moshën 0-5 vjeç, në 26.9% në moshën 6-10 vjeç dhe në 15.4% në moshën >10 vjeç (Tabela 17).

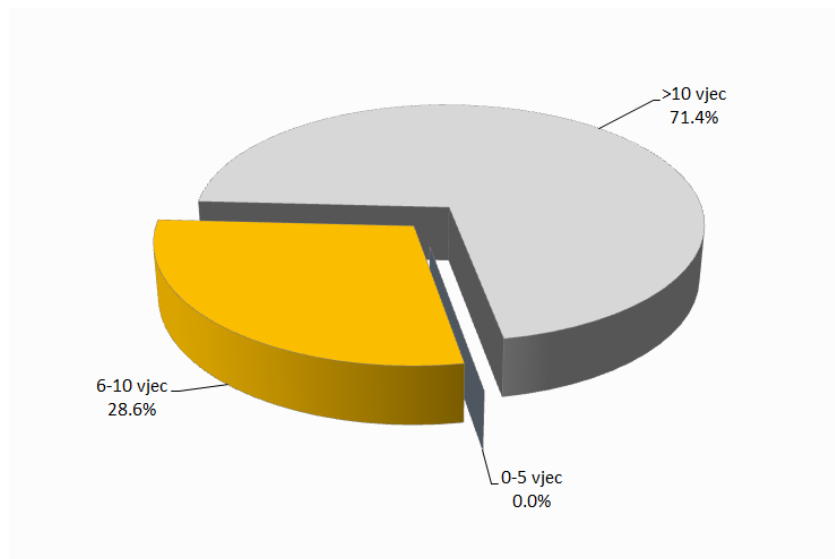
Midis fëmijëve me celiaki dhe tiroidit, moshë mesatare e shpërthimit të tiroiditit ishte  $10.82 \text{ vjeç} \pm 2.54$  vite. Në 28.6% të fëmijëve me celiaki dhe tiroidit, tiroiditi kishte shpërthyer në moshën 6-10 vjeç dhe në 71.4% të rasteve tiroiditi shpërtheu në moshën > 10 vjeç (Tabela 17).



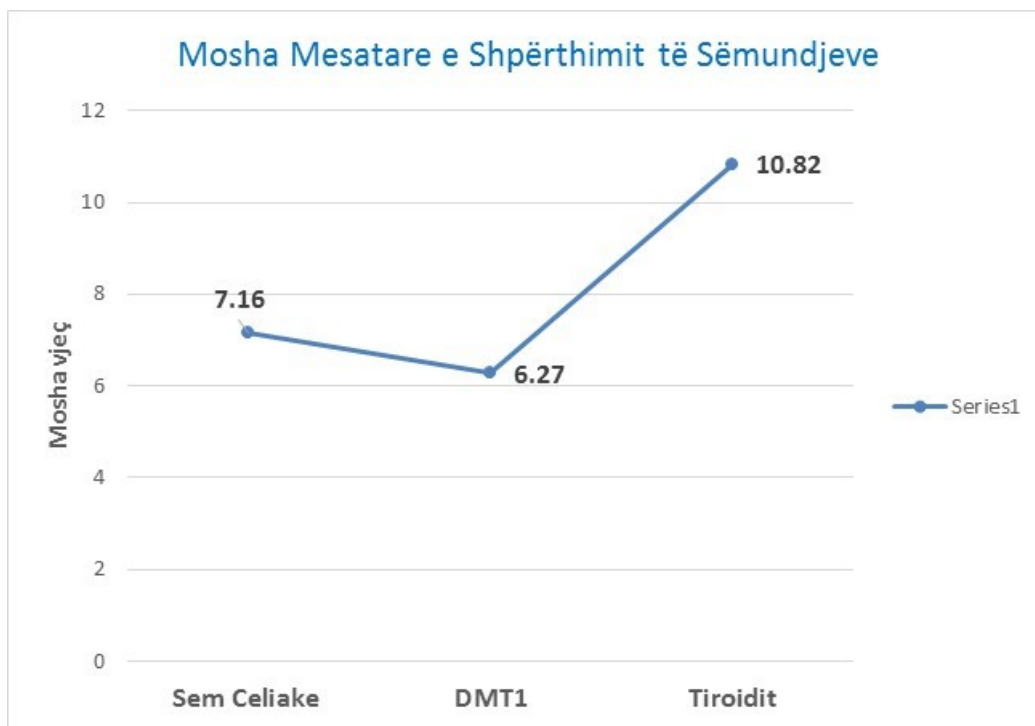
Grafiku 12. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas moshës së shpërthimit të diabetit

Tabela 17. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas moshës së shpërthimit të diabetit dhe tiroiditit

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Mosha e shpërthimit të DMT1</b> (vlera mesatare ± deviacioni standard)	6.27 ± 3.76	
<b>Mosha e shpërthimit të DMT1</b>		
0-5 vjeç	15	57.7
6-10 vjeç	7	26.9
>10 vjeç	4	15.4
<b>Mosha e shpërthimit të tiroiditit</b> (vlera mesatare± deviacioni standard)	10.82 ± 2.54	
<b>Mosha e shpërthimit të tiroiditit</b>		
0-5 vjeç	-	-
6-10 vjeç	2	28.6
>10 vjeç	5	71.4



Grafiku 13. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas moshës së shpërthimit të tiroiditit



**Grafiku.14. Moshë mesatare e shpërthimit të sëmundjeve**

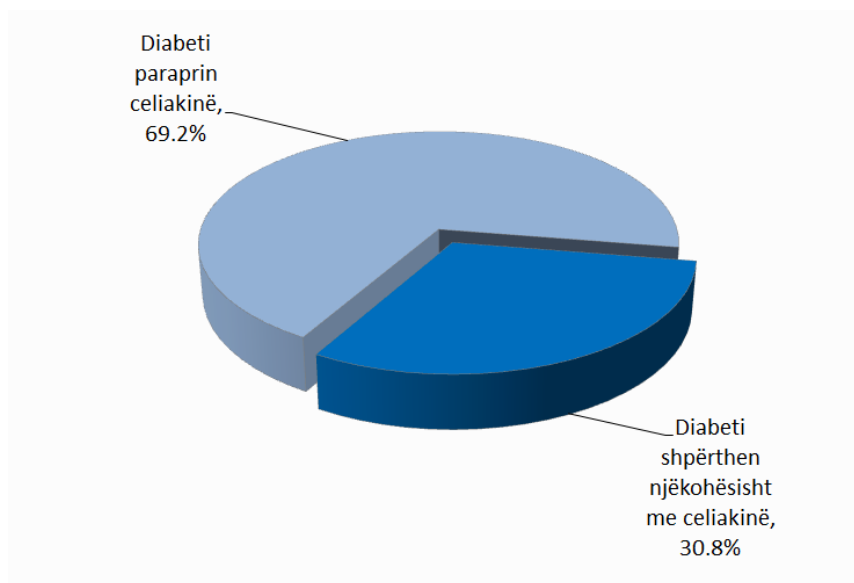
#### 4.6 Të dhëna lidhur me radhën e shfaqjes së diabetit, celiakisë dhe tiroiditit

Midis fëmijëve me celiaki, diabet dhe tiroidit, ne analizuar se cila prej këtyre sëmundjeve autoimune i ka paraprirë njëra-tjetrës. Po risjellim në vëmendje që janë 26 fëmijë me celiaki dhe diabet, ndërkohë që midis 7 fëmijëve me celiaki dhe tiroidit, 5 prej tyre kishin dhe diabet gjithashtu. Në këtë mënyrë, vetëm 2 fëmijë rezultojnë vetëm me celiaki dhe tiroidit (shih Tabelën 17).

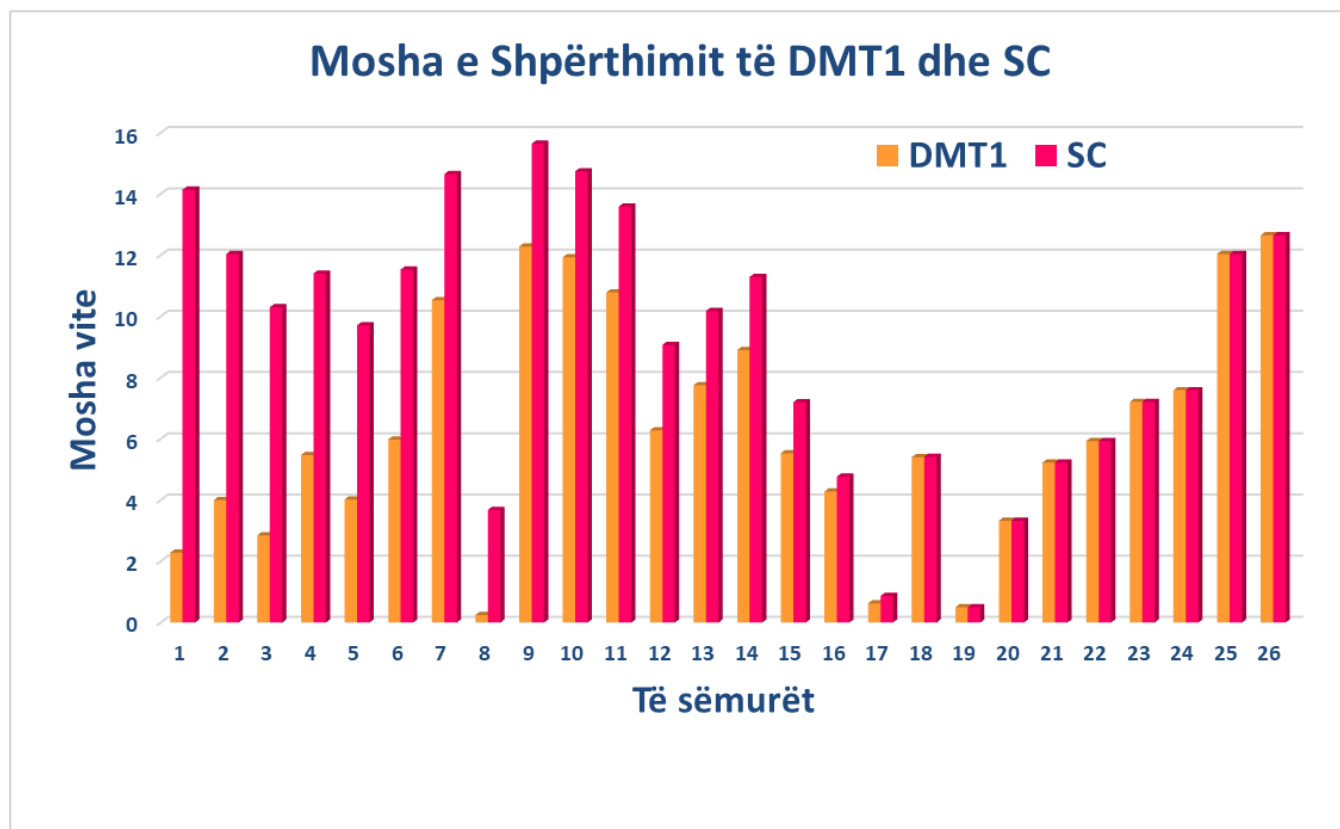
Tabela 18 në vijim paraqet të dhënat, midis fëmijëve me diabet dhe celiaki, për moshën e shpërthimit të diabetit, moshën e shpërthimit të celiakisë dhe diferencën midis këtyre të dyjave në mënyrë që të gjykojmë se cila sëmundje i paraprin njëra-tjetrës. Mund të vihet re që, midis 26 fëmijëve me diabet dhe celiaki, në 18 prej tyre ose 69.2% diabeti i ka paraprirë shfaqjes së celiakisë kurse në 8 raste (ose 30.8%) diabeti dhe celiakia kanë shpërthyer në të njëjtën kohë.

Tabela 18. Moshë e shpërthimit të diabetit dhe moshë e shpërthimit të celiakisë midis fëmijëve me diabet dhe celiaki (n=26)

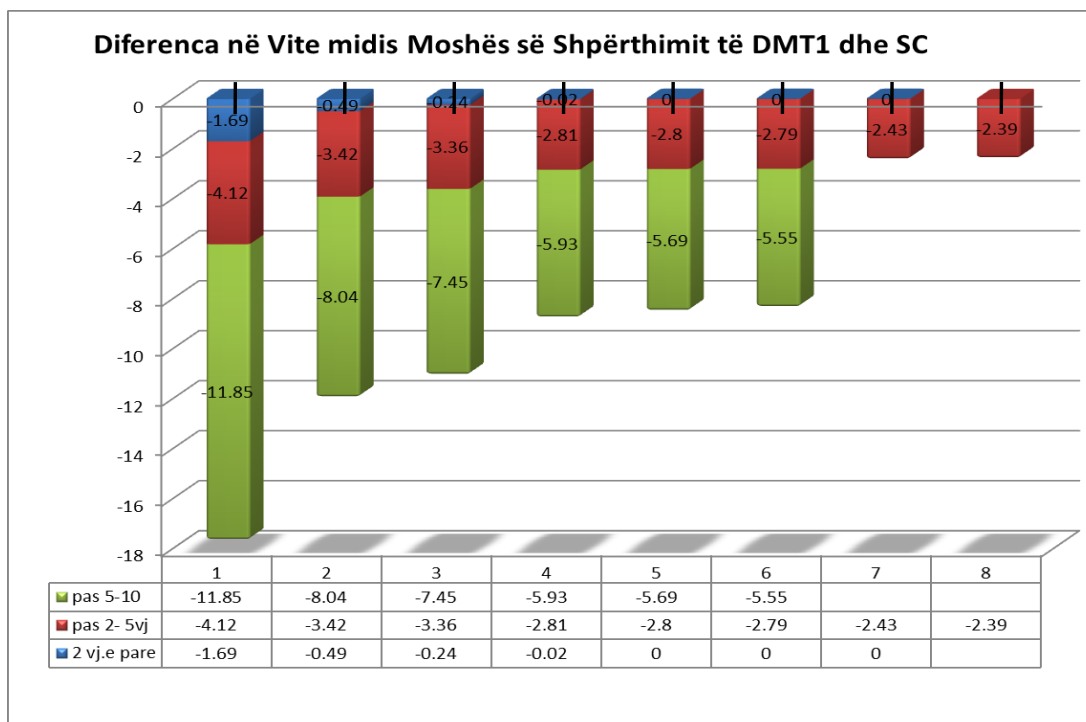
Moshë e shpërthimit të diabetit (në vite)	Moshë e shpërthimit të celiakisë (në vite)	Diferenca në vite (vite)
2.28 vjeç	14.14 vjeç	-11.85 vjet
4.00	12.04	-8.04
2.85	10.30	-7.45
5.47	11.40	-5.93
4.02	9.71	-5.69
5.98	11.53	-5.55
10.53	14.65	-4.12
0.25	3.68	-3.42
12.28	15.64	-3.36
11.93	14.74	-2.81
10.78	13.59	-2.80
6.28	9.07	-2.79
7.75	10.18	-2.43
8.90	11.29	-2.39
5.53	7.20	-1.69
4.28	4.77	-0.49
0.63	0.87	-0.24
5.40	5.41	-0.02
0.50	0.50	0.0
3.33	3.33	0.0
5.23	5.23	0.0
5.93	5.93	0.0
7.21	7.21	0.0
7.59	7.59	0.0
12.04	12.04	0.0
12.65	12.65	0.0



Grafiku 15. Koha e shpërthimit të diabetit dhe celiakisë



Grafiku 16. Moshë e shpërthimit të diabetit dhe moshë e shpërthimit të celiakisë midis fëmijëve me diabet dhe celiaki (n=26)



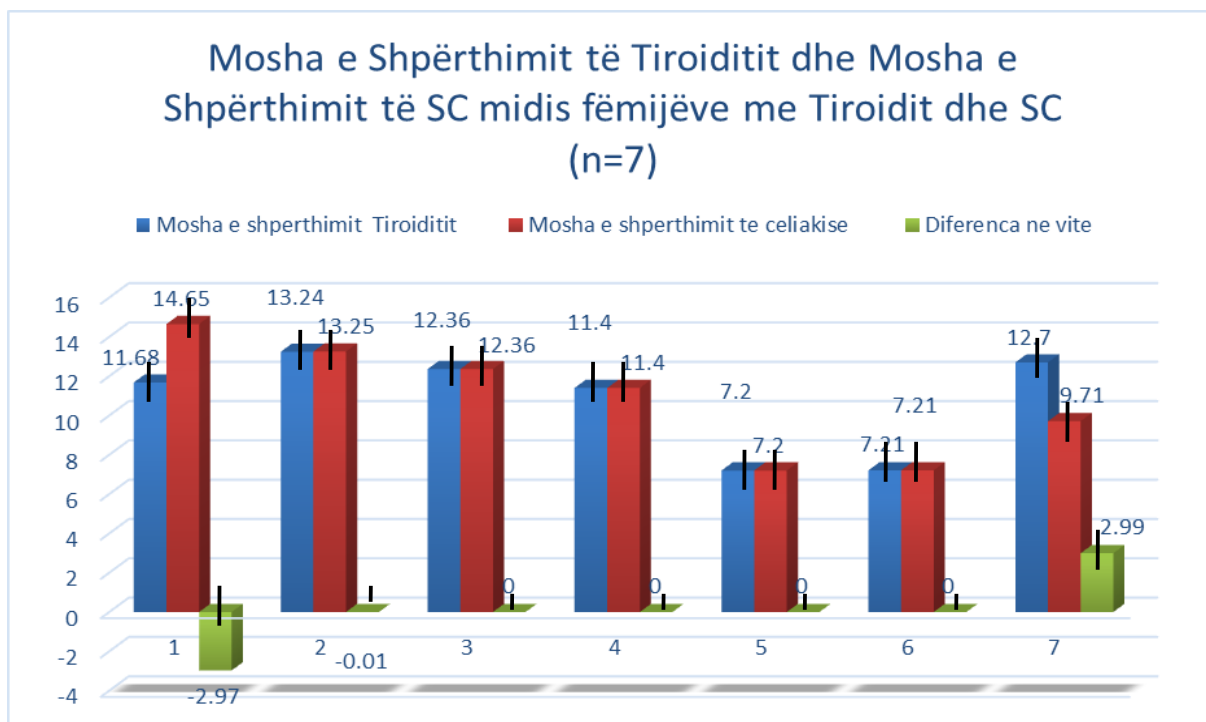
**Grafiku 17. Diferenca në vite midis moshës së shpërthimit të DMT1 dhe SC**

Ndërkohë, Tabela 19 paraqet të dhënat për 7 fëmijët me tirodit dhe celiaki, sipas moshës së shpërthimit të dy sëmundjeve dhe diferencës kohore midis tyre. Vihet re që, midis 7 fëmijëve me tirodit dhe celiaki, në 2 prej tyre ose 28.6% tiroiditi i ka paraprirë shfaqjes së celiakisë, në 4 raste (ose 57.1%) tiroiditi dhe celiakia kanë shpërthyer në të njëjtën kohë dhe në 1 rast (14.2%) është celiakia që i ka paraprirë tiroiditit.

**Tabela 19. Mosha e shpërthimit të tiroiditit dhe mosha e shpërthimit të celiakisë midis fëmijëve me tirodit dhe celiaki (n=7)**

Mosha e shpërthimit të tiroiditit (në vite)	Mosha e shpërthimit të celiakisë (në vite)	Diferenca në vite (vite)
11.68 vjeç	14.65 vjeç	-2.97 vjet
13.24	13.25	-0.01
12.36	12.36	0.0
11.40	11.40	0.0
7.20	7.20	0.0
7.21	7.21	0.0
12.70	9.71	2.99



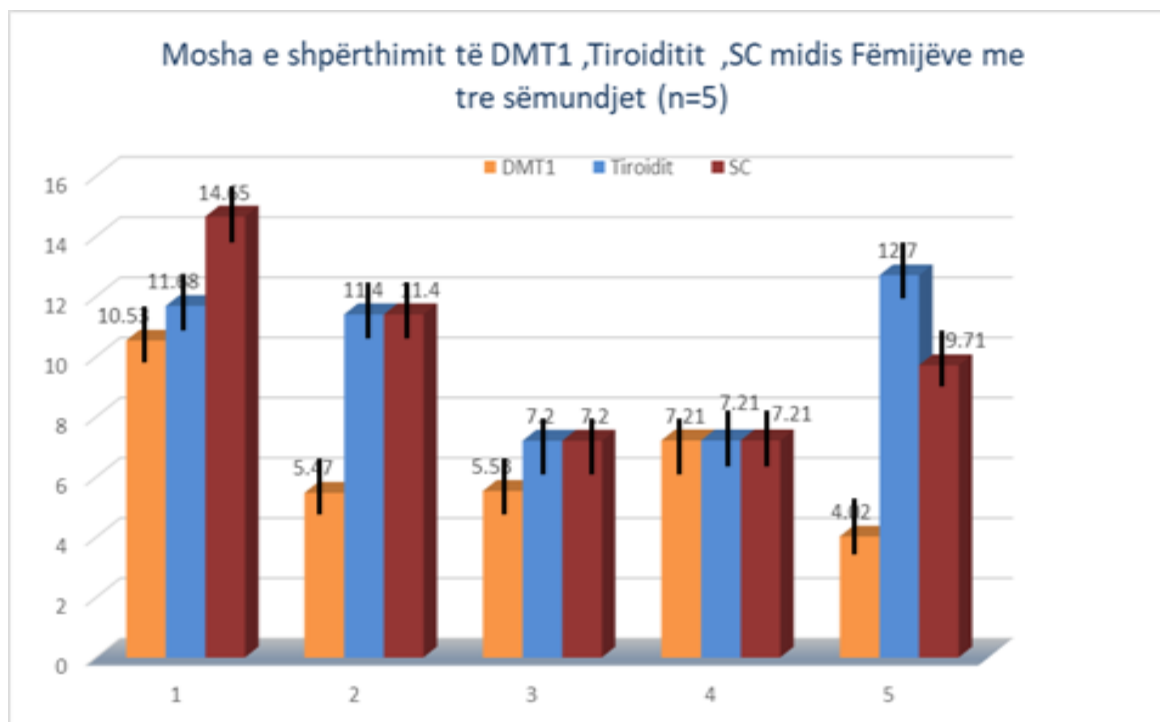


**Grafiku 18. Mosha e Shpërthimit të Tiroidit dhe mosha e shpërthimit të Sc midis fëmijëve me Tiroidit dhe SC (n=7)**

Ndërkohë, Tabela 20 paraqet të dhënat për 5 fëmijët me diabet, tiroidit dhe celiaki, sipas moshës së shpërthimit të të 3 sëmundjeve. Mund të vihet re që, në 4 nga 5 fëmijët, diabeti i ka paraprirë celiakisë dhe tiroiditit, kurse në 1 rast të treja sëmundjet janë shfaqur njëkohësisht.

**Tabela 20. Mosha e shpërthimit të diabetit, tiroidit dhe celiakisë midis fëmijëve me tiroidit dhe celiaki (n=5)**

Mosha e shpërthimit të diabetit (në vite)	Mosha e shpërthimit të tiroidit (në vite)	Mosha e shpërthimit të celiakisë (në vite)
10.53 vjeç	11.68 vjeç	14.65 vjet
5.47	11.40	11.40
5.53	7.20	7.20
7.21	7.21	7.21
4.02	12.70	9.71



**Grafiku 19. Mosha e Shpërthimit të DMT1 ,Tiroiditit , SC , midis fëmijëve me të tre sëmundjet (n=5)**

#### 4.7 Të dhëna gjatë dhe pas vendosjes së diagnozës së sëmundjes celiake

Pas paraqitjes së fëmijëve në spital u kryen një sërë ekzaminimesh.

Këto ekzaminime përfshijnë matjen e peshës dhe gjatësisë, numrin e rruazave të kuqe të gjakut, nivelin e hemoglobinës, volumin korpuskular mesatar (MCV), ferritineminë, proteinën totale, kalciumin, albuminën, transaminazat (AST dhe ALT), Për fëmijët me DMT1 dhe çrregullim të funksionit tiroidien përveç sa më sipër u regjistrua edhe niveli i glicemisë, hemoglobina e glukozuar (HbA1c), FT4, TSH, hormoni i rritjes (IgF1)

Përveç këtyre dhe kur mendimi profesional mjekësor po orientonte drejt diagnozës së celiakisë, u realizua matja e një sërë antitropash që janë karakteristikë për këtë sëmundje. Alterimet e këtyre parametrave në momentin e paraqitjes në spital ishin në favor të diagnozës së “sëmundjes celiake”.

Aty ku ishte e mundur u realizua biopsia e duodenit për të saktësuar diagnozën.

Parametrat e mësipërm u matën në momentin e paraqitjes së fëmijës në spital dhe gjithashtu 1 vit pas ndërprerjes së glutenit (heqja e ushqimeve me përmbajtje gluteni nga dieta). Kjo gjë mundësoi vlerësimin e ecurisë së gjendjes së fëmijëve dhe efektivitetit të ndërprerjes së glutenit.

Pas vendosjes së diagnozës së sëmundjes së celiakisë, tek të gjithë fëmijët filloi aplikimi i dietës pa gluten.

#### 4.8 Të dhëna lidhur me biopsinë duodenale

Tabela 21 në vijim paraqet shpërndarjen e fëmijëve në studim sipas rezultateve të biospisë së duodenit. Biopsia e duodenit u realizua në 53 fëmijë kurse në 59 fëmijët e tjerë nuk ishte e mundur të realizohej.

#### 4.8 Të dhëna lidhur me biopsinë duodenale

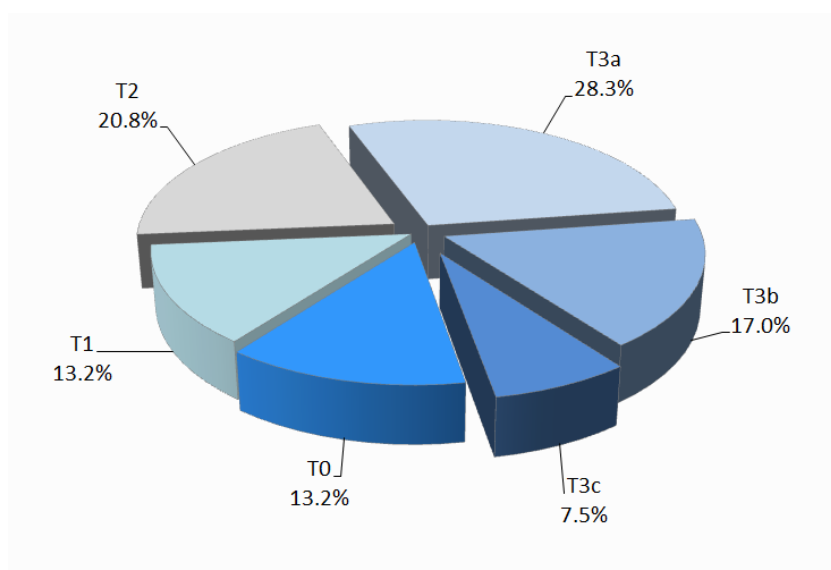
Tabela 21 në vijim paraqet shpërndarjen e fëmijëve në studim sipas rezultateve të biopsisë së duodenit. Biopsia e duodenit u realizua në 53 fëmijë kurse në 59 fëmijët e tjerë nuk ishte e mundur të realizohej.

Nga Tabela 21 vihet re që, midis fëmijëve me celiaki tek të cilët u realizua biopsia e duodenit, 13.2% e tyre rezultuan me mukozë normale, 13.2% të tjerë rezultuan me celiaki në stadin T1 (M1), 20.8% në stadin T2 (M2), 28.3% në stadin T3a (M3a), 17% në stadin T3b (M3b) dhe 7.5% në stadin T3c (M3c)

**Tabela 21. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas rezultatit të biopsisë së duodenit**

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Rezultati i biopsisë së duodenit</b>		
T0 Mukozë normale	7	13.2
T1 E infiltruar	7	13.2
T2 Hipertrofi kriptike	11	20.8
T3a Atrofi viloze e lehtë	15	28.3
T3b Atrofi viloze e moderuar	9	17.0
T3c Atrofi totale ose subtotale e rëndë	4	7.5
<b>Total</b>	<b>53*</b>	<b>100.0</b>

\* Biopsia nuk u krye në 59 fëmijë



**Grafiku 20. Shpërndarja e fëmijëve ku u krye biopsia sipas rezultati të biopsisë**

(T0,T1,T2,T3a,b,c janë ndryshimet histologjike sipas klasifikimit të

Marsh ekuivalente me - M0,M1,M2,M3a,b,c)

Tabela 22 paraqet të dhënat demografike, sëmundjet shoqëruese dhe simptomat e fëmijëve me celiaki sipas stadi të sëmundjes në biopsi. Të gjitha ndryshimet e parametrave të shqyrtuar sipas stadi të biopsisë rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ( $P > 0.05$ ).

Sidoqoftë, domethënia klinike sugjeron që një përqindje më e lartë e fëmijëve me celiaki në stadin M3a-c (T3a-c) kanë histori familjare për celiaki krahasuar me fëmijët me celiaki të stadeve M0-M2(T0-T2). Po kështu, prevalenca e tiroiditit dhe e sindromës Down dhe sindromave të tjera është më e lartë tek fëmijët me celiaki të stadi M3a-c (T3a-c). Po kështu, përqindje më të larta të këtyre fëmijëve kanë rënie në peshë dhe vonesë në zhvillim, diarre kronike dhe të vjella krahasuar me fëmijët me celiaki të cilët rezultojnë në stadin M0-M2 (T0-T2) në biopsi.

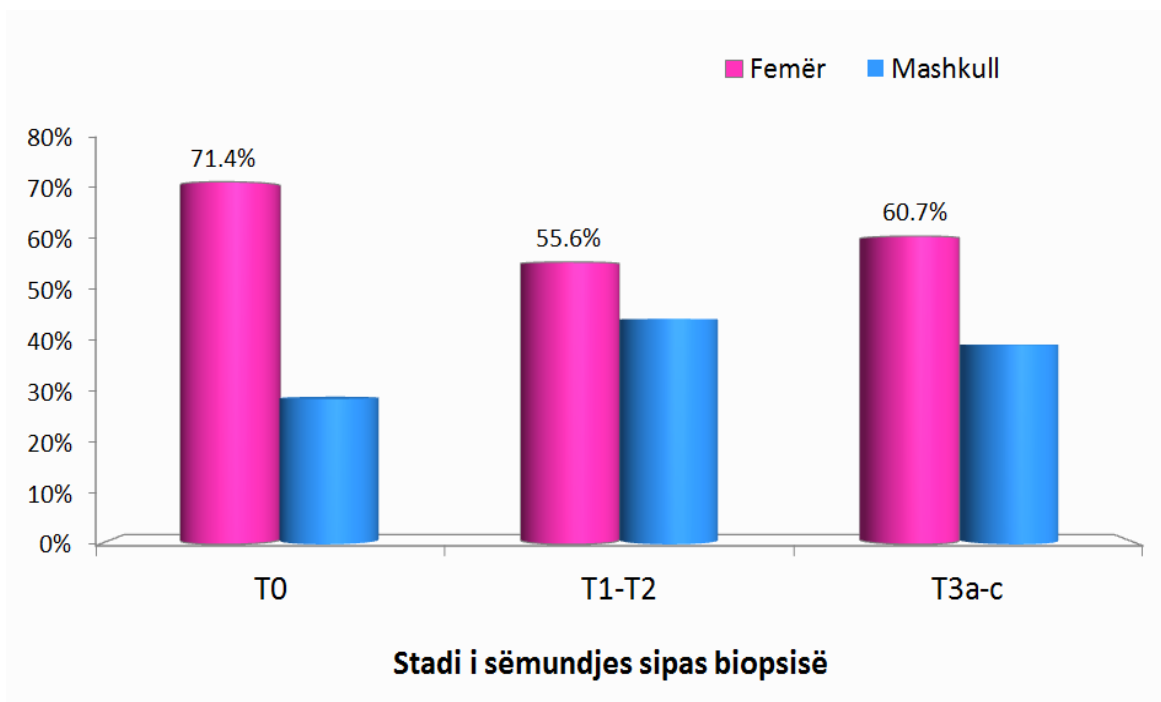
Në mënyrë interesante, fëmijët me stad të avancuar të celiakisë rezultuan me vlerat mesatare të z-score të peshës dhe z-score të BMI-së më pak të alteruara sesa fëmijët me celiaki në stadin M0-M2 në biopsi.

**Tabela 22. Të dhënat demografike, sëmundjet shoqëruese dhe simptomat e fëmijëve me celiaki sipas stadi të sëmundjes në biopsi**

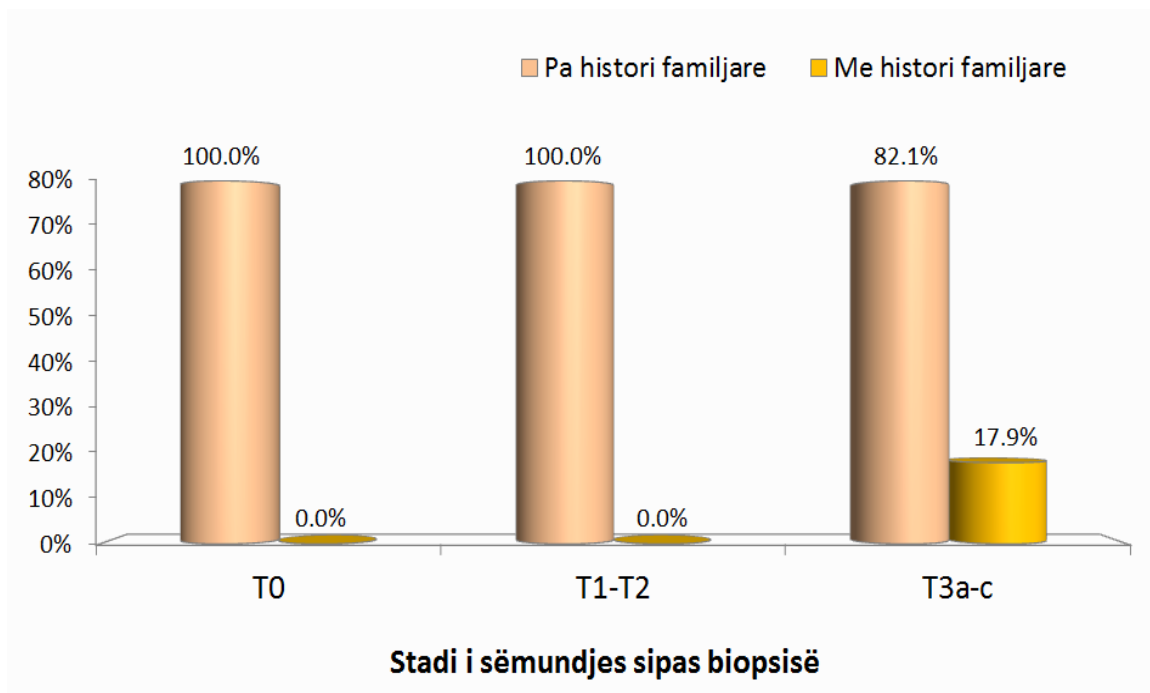
Variabli	Stadi i sëmundjes sipas biopsisë			Vlera e P-së
	T0	T1-T2	T3a-c	
<b>Numri i fëmijëve</b>	7	18	28	
<b>Gjinia</b>				
Femër	5 (71.4)	10 (55.6)	17 (60.7)	0.766*
Mashkull	2 (28.6)	8 (44.4)	11 (39.3)	
<b>Mosha (vite)</b> (vlera mesatare ± SD)	6.73 ± 3.80	7.20 ± 3.78	6.77 ± 4.49	0.937†
<b>Histori familjare për celiaki</b>				
Jo	7 (100.0)	18 (100.0)	23 (82.1)	0.085*
Po	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (17.9)	
<b>Sëmundjet shoqëruese</b>				
DMT1	1 (14.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	0.330*
Tiroidit	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	
Sindromë Down dhe të tjera	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	
Epilepsi, autizëm	1 (14.3)	1 (5.6)	3 (10.7)	
<b>Simptomat</b>				
Anemi	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	0.664*
Dhimbje barku	2 (28.6)	4 (22.2)	1 (3.6)	
Diarre kronike	1 (14.3)	3 (16.7)	6 (21.4)	
Rënie në peshë	1 (14.3)	6 (33.3)	12 (42.9)	
Konstipacion	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	
Të vjella	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (7.1)	
Distendim abdominal	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.6)	
<b>Z-score i peshës</b> (vlera mesatare ± SD)	-1.16 ± 1.34	-0.99 ± 1.13	-0.91 ± 1.40	
<b>Z-score i gjatësisë</b> (vlera mesatare ± SD)	-1.46 ± 1.26	-1.25 ± 0.74	-1.63 ± 1.40	0.606†
<b>Z-score i BMI-së</b> (vlera mesatare ± SD)	-0.74 ± 1.28	-0.38 ± 1.17	-0.07 ± 1.33	0.468†

\* Vlera e P-së sipas testit hi-katror.

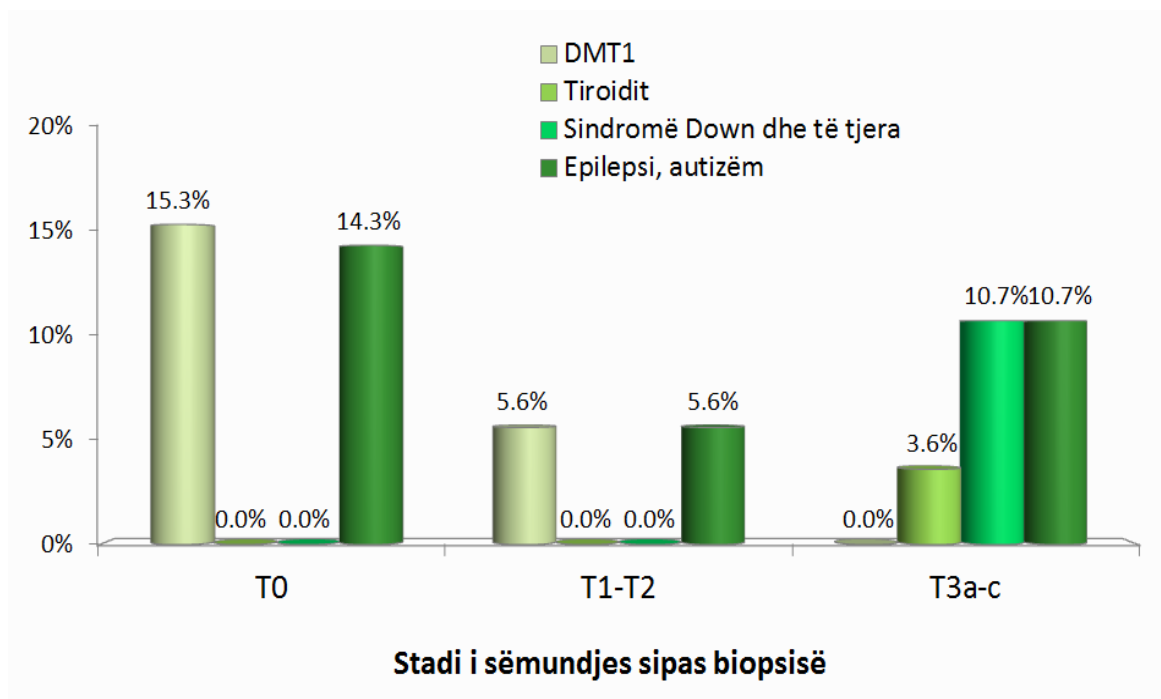
† Vlera e P-së sipas testit t të studentit nëpërmjet procedurës one-way ANOVA.



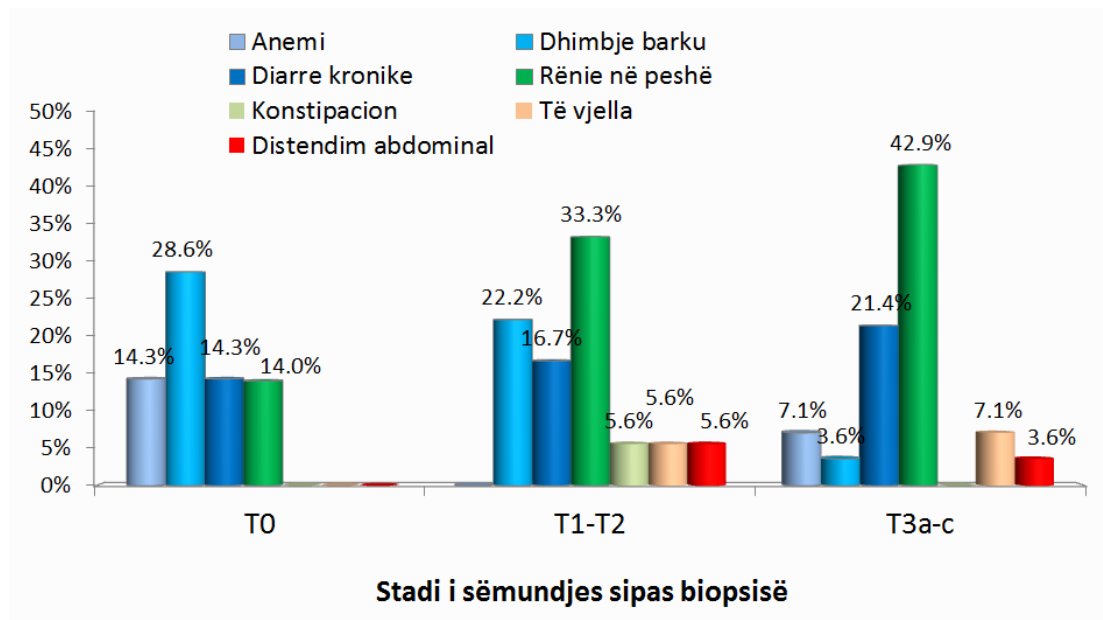
Grafiku 21. Shpërndarja e gjinisë sipas stadi të celiakisë në biopsi



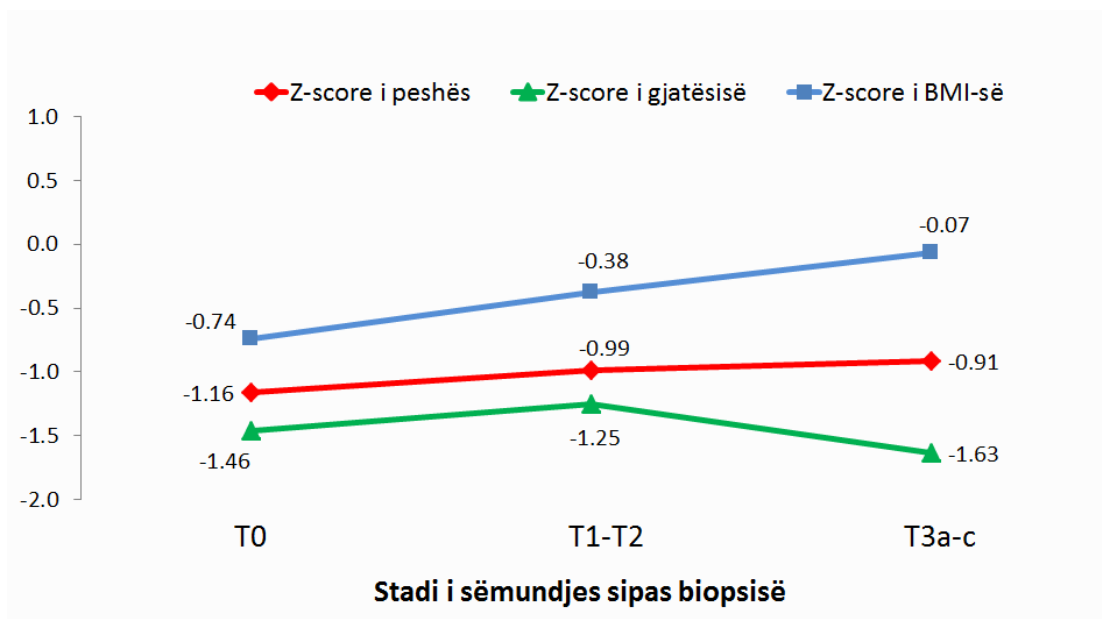
Grafiku 22. Historia familjare për celiaki sipas stadi të celiakisë në biopsi



Grafiku 23. Prevalenca e sëmundjeve shoqëruese të zgjedhura sipas stadi të celiakisë në biopsi



Grafiku 24. Prevalenca e simptomave të zgjedhura sipas stadi të celiakisë në biopsi



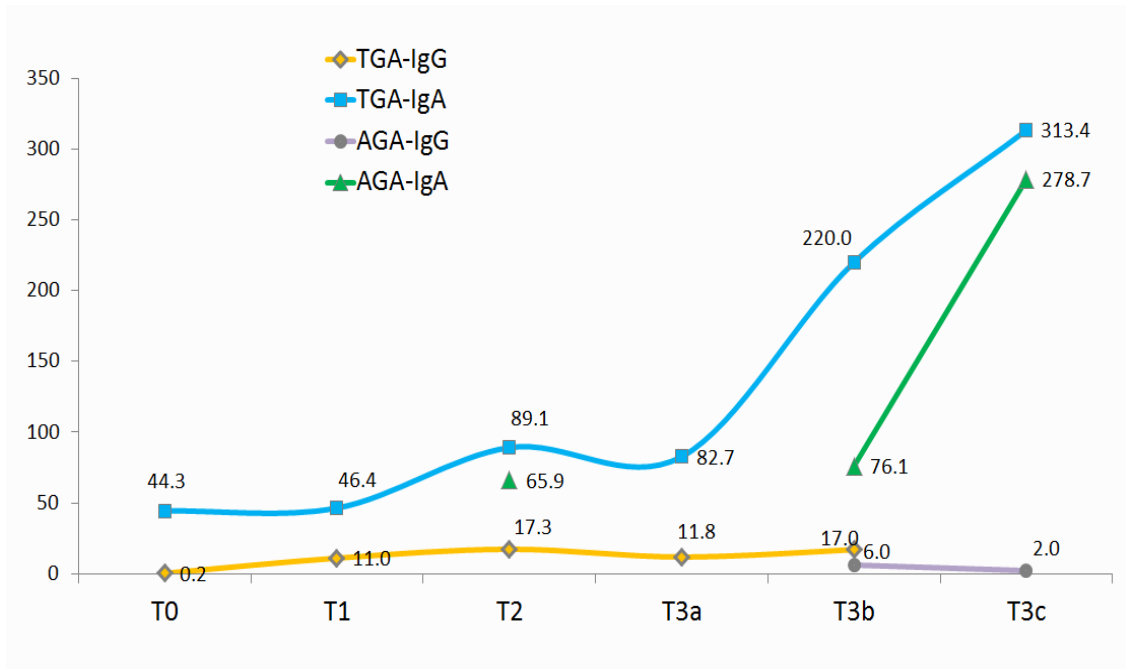
**Grafiku 25.** Vlera mesatare e Z-score të peshës, gjatësisë dhe BMI-së sipas stadi të celiakisë në biopsi

Në Tabelën 23 në vijim paraqiten vlerat mesatare të antitropave tTG-IgG, tTG-IgA, AGA-IgG dhe AGA-IgA, sipas stadi të sëmundjes në biopsi. Vihet re që titri i antitropave anti tTG-IgA rritet në mënyrë domethënëse me rritjen e stadi të biopsisë kurse ndryshimet e parametrave të tjerë sipas stadi të biopsisë nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore (Grafiku 26).

**Tabela 23.** Vlerat mesatare të antitropave specifike për sëmundjen e celiakisë sipas stadi të sëmundjes në biopsi

Variabli	Stadi i sëmundjes sipas biopsisë						Vlera e P-së
	T0	T1	T2	T3a	T3b	T3c	
<b>TGA-IgG</b>	-	11.0	17.3	11.8	17.0	-	0.662 *
<b>TGA-IgA</b>	44.3	46.4	89.1	82.7	220.0	313.4	0.001
<b>AGA-IgG</b>	-	-	-	-	6.0	2.0	-
<b>AGA-IgA</b>	-	-	65.9	-	76.1	278.7	0.230

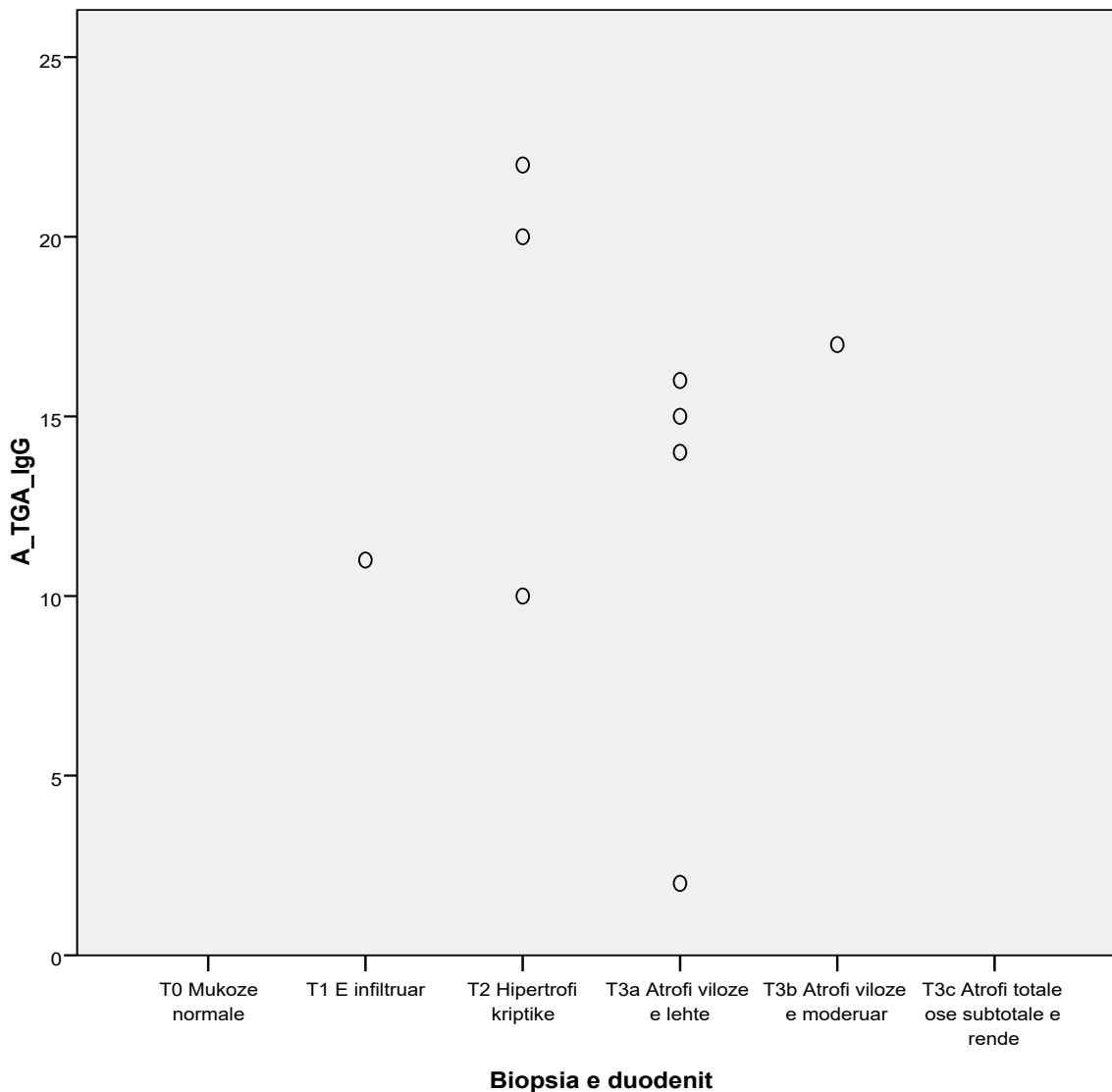
\* Vlera e P-së sipas testit t të studentit nëpërmjet procedurës one-way ANOVA.



**Grafiku 26. Vlerat mesatare të antitropave specifike për sëmundjen e celiakisë sipas stadi të sëmundjes në biopsi**

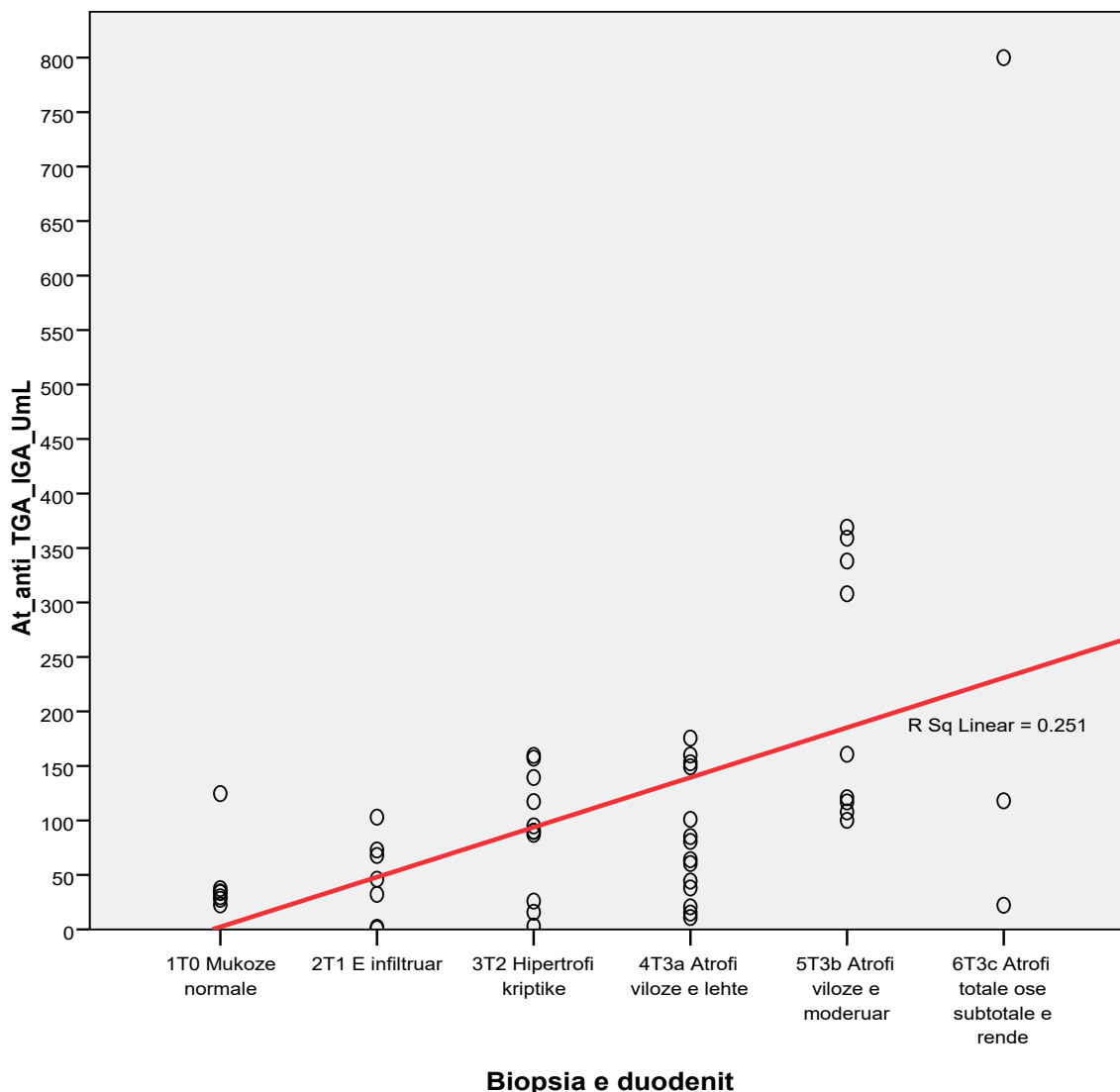
Kurse në Grafikon 27 në vijim paraqitet scatter-plot i vlerave të tTG- IGG sipas stadi të celiakisë në biopsi.





**Grafiku 27. Scatter-plot i TGA-IgG sipas stadi të celiakisë në biopsi**

Grafiku 28 në vijim paraqitet scatter-plot i vlerave të anti TGA IGA sipas stadi të celiakisë në biopsi. Vihet re që me rritjen e stadi të sëmundjes në biopsi ka një rritje të titrit të antitropave anti TGA IGA.



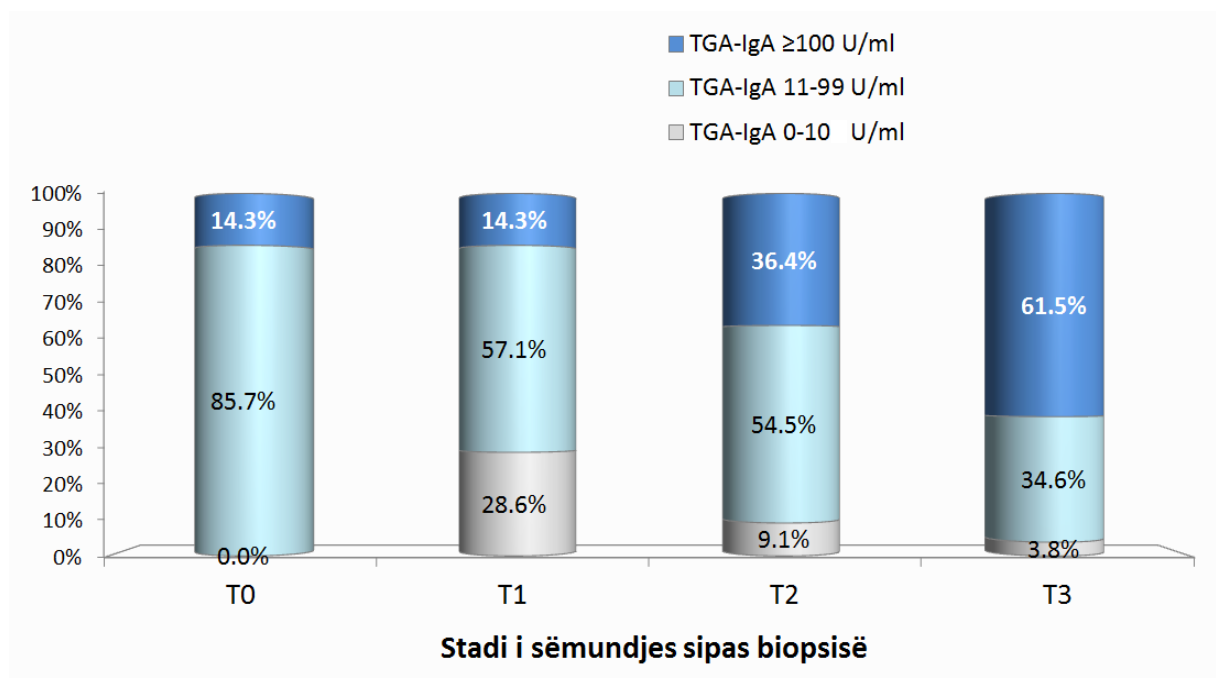
**Grafiku 28. Scatter-plot i antitropave anti TGA IGA sipas stadi të celiakisë në biopsi**

Në Tabelën 24 në vijim paraqitet shpërndarja e kategorive të anti tTGA IGA sipas stadi të sëmundjes në biopsi. Vihet re që proporcioni i fëmijëve me celiaki dhe titër TGA-IgA  $\geq 100$  rritet në mënyrë domethënëse me rritjen e stadi të biopsisë dhe këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore. Për shembull, 14.3% e fëmijëve me celiaki dhe stad T1( M1) të sëmundjes në biopsi kishin titër anti TGA IGA  $\geq 100$  por midis fëmijëve me stad T3(M3) të sëmundjes ky proporcion ishte 61.5% (P=0.043).

Tabela 24. Shpërndarja e antitropave specifike TGA IGA për sëmundjen e celiakisë sipas stadi të sëmundjes në biopsi

Variabli	Stadi i sëmundjes sipas biopsisë				Vlera e P-së
	T0	T1	T2	T3	
<b>TGA-IgA</b>					<b>0.043*</b>
0-10 U/ml	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (9.1)	1 (3.8)	
11-99 U/ml	6 (85.7)	4 (57.1)	6 (54.5)	9 (34.6)	
≥100 U/ml	1 (14.3)	1 (14.3)	4 (36.4)	16 (61.5)	
<b>Total</b>	7 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)	26 (100.0)	

\* Vlera e P-së sipas testit hi katror.



Grafiku 29. Shpërndarja e antitropave anti TGA IGA sipas stadi të celiakisë në biopsi

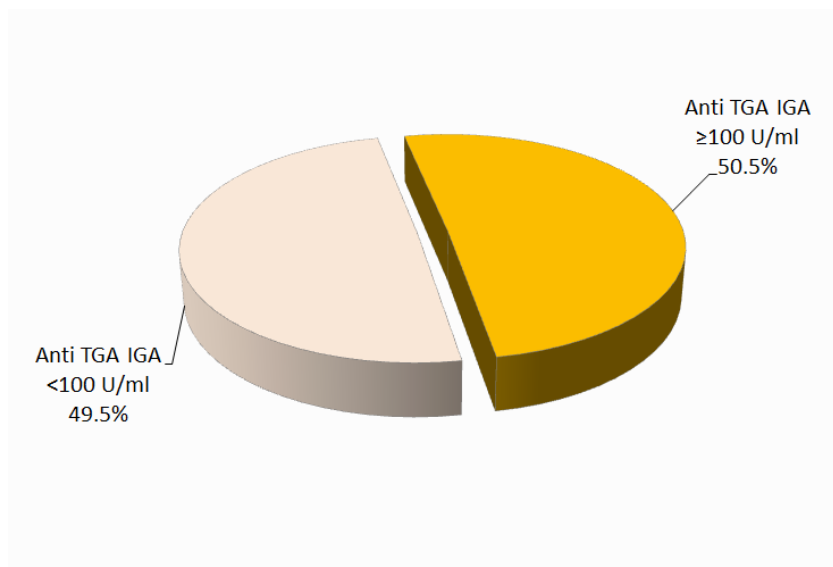
#### 4.9 Krahasimi i klinikës së pacientëve me celiaki sipas nivelit të At anti TGA IGA

Pacientët me celiaki për të cilët kishte informacion lidhur me nivelin e antitropave anti TGA IGA, u klasifikuan në pacientë me nivel anti TGA IGA <100 dhe pacientë me nivel anti TGA IGA ≥100. Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas këtij klasifikimi paraqitet në Tabelën 25 në vijim.

Tabela 25. Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas nivelit të anti TGA IGA

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Niveli i anti TGA-IGA</b>		
<100	54*	49.5
≥100	55	50.5

\* Mungon informacioni për 3 fëmijë.



Grafiku 30. Shpërndarja e fëmijëve me celiaki sipas nivelit të anti TGA IGA

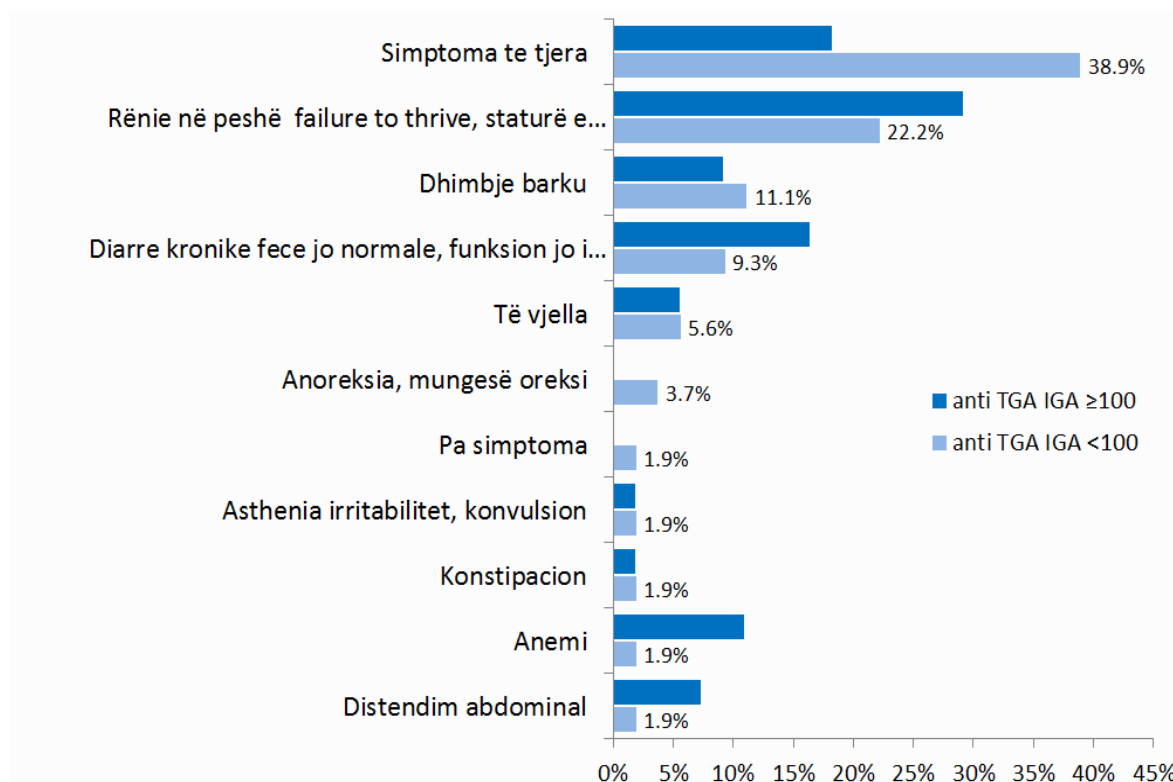
Kurse në Tabelën 26 në vijim paraqitet krahasimi i kuadrit klinik të fëmijëve me celiaki sipas nivelit të antitropave anti TGA IGA.

Pavarësisht se ndryshimet e klinikës midis fëmijëve me celiaki sipas niveli të anti TGA-IgA nuk arritën domethënien statistikore ( $P>0.05$ ), vihet re që përqindje më të larta të fëmijëve me nivel anti TGA-IgA  $\geq 100$  kanë simptoma gastrointestinale, rënie në peshë apo vonesë të zhvillimit, distendim abdominal dhe anemi krahasuar me fëmijët me nivel anti TGA-IgA  $< 100$ , fakte këto që flasin në favor të një klinike më të rëndë tek fëmijët me nivel të lartë të anti TGA-IgA-ve.

**Tabela 26. Të dhënat demografike, sëmundjet shoqëruese dhe simptomat e fëmijëve me celiaki sipas stadi të sëmundjes në biopsi**

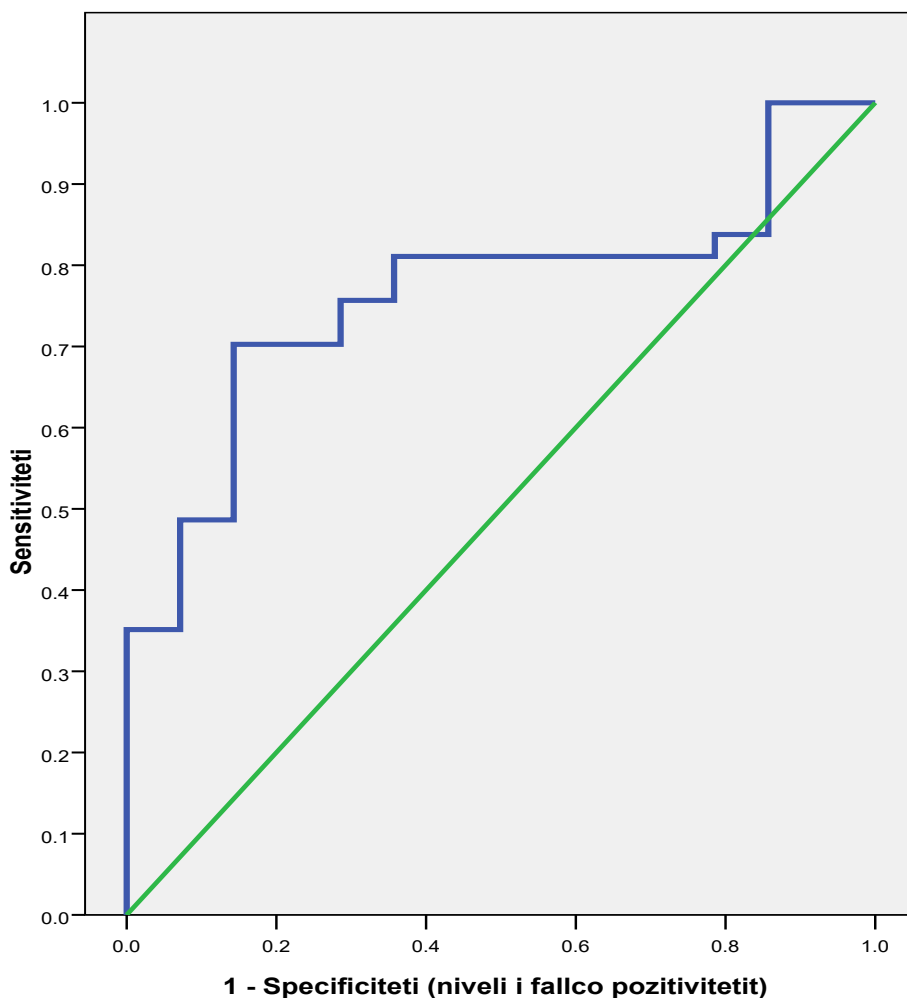
Variabli	Niveli i anti TGA IGA		Vlera e P-së
	<100	≥100	
<b>Simptomat</b>			
Diarre kronike feçe jo normale, funksion jo i rregullt i zorrëve	5 (9.3)	9 (16.4)	0.170*
Rënie në peshë (failure to thrive), staturë e shkurtër, distrofi	12 (22.2)	16 (29.1)	
Anoreksia, mungesë oreksi	2 (3.7)	0 (0.0)	
Të vjella	3 (5.6)	3 (5.5)	
Distendim abdominal	1 (1.9)	4 (7.3)	
Dhimbje barku	6 (11.1)	5 (9.1)	
Anemi	1 (1.9)	6 (10.9)	
Konstipacion	1 (1.9)	1 (1.8)	
Asthenia irritabilitet, konvulsion	1 (1.9)	1 (1.8)	
Simptoma te tjera	21 (38.9)	10 (18.2)	
Pa simptoma	1 (1.9)	0 (0.0)	

\* Vlera e P-së sipas testit hi-katror.



**Grafiku 31. Simptomat shoqëruese të fëmijëve me celiaki sipas nivelit të antitropave anti TGA IGA**

Në kurbën ROC në vijim (Grafiku 32) paraqitet aftësia e nivelit të anti TGA IGA për të identifikuar në mënyrë korrekte fëmijët me celiaki në stadin T2-T3(M2-M3)



**Grafiku 32. Kurba ROC (receiver operating curve) që tregon zonën maksimale nën kurbë për biopsinë stadi T2-T3 the titrin e anti TGA IGA**

Duke shqyrtuar të dhënat për sipërfaqen nën kurbë (AUC) në Tabelën 27 në vijim, vëmë re se ajo është në nivelin 76.4%, dhe vlera e domethënies statistikore është  $P=0.004$ , duke sugjeruar që përdorimi i titrit të anti TGA-IgA për të identifikuar në mënyrë korrekte fëmijët me celiaki të stadi T2-T3 (M2-M3) është me efektiv sesa thjesht hamendësimi.

**Tabela 27. Të dhënat për sipërfaqen nën kurbë**

Sipërfaqja nën kurbë	Gabimi standard	Vlera e P-së	Intervali i besimit 95 për sipërfaqen nën kurbë	
			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
0.764	0.068	0.004	0.630	0.899

Për të përcaktuar kufirin e titrit të anti TGA IGA që ka kombinimin me të mirë midis sensitivitetit për të zbuluar sëmundjen e celiakisë në stadin T2-T3 (M2-M3) dhe specificitetin më të lartë për të përjashtuar në mënyrë korrekte ata që nuk e kanë sëmundjen në këtë stad, shqyrtojmë Tabelën 28 në vijim.

**Tabela 28. Koordinatat e kurbës ROC dhe përcaktimi i vlerës kufi më të favorshme të anti TGA IGA për diagnozën e celiakisë në stadin T2-T3**

<b>Pozitiv (celiaki stadi T2-T3) nëse <math>\geq</math> sesa:</b>	<b>Sensitiviteti</b>	<b>1-Specificitetin</b>
1.4000	1.000	1.000
2.5000	1.000	.929
6.9500	.973	.857
12.9500	.946	.857
15.3500	.919	.857
18.2000	.892	.857
21.4500	.865	.857
22.3500	.838	.857
24.2500	.838	.857
26.8000	.811	.786
28.7500	.811	.786
31.0500	.811	.714
32.9500	.811	.643
34.1000	.811	.571
35.9500	.811	.500
37.7000	.811	.429
41.2000	.784	.357
45.2000	.757	.357
53.2500	.757	.357
62.2500	.730	.286
65.9000	.703	.286
70.3500	.703	.286
76.8500	.703	.214
83.0000	.676	.143
86.2000	.649	.143

88.6000	.622	.143
92.5000	.568	.143
97.5000	.541	.143
100.5000	.514	.143
102.0000	.486	.143
105.4000	.486	.143
112.4000	.459	.071
117.1500	.432	.071
117.6500	.405	.071
119.4500	.378	.071
122.7500	.351	.071
132.0000	.351	.071
144.3500	.324	.000
151.1000	.297	.000
155.0000	.270	.000
158.4000	.243	.000
159.8500	.216	.000
160.3500	.189	.000
168.1500	.162	.000
241.8000	.135	.000
323.0000	.108	.000
348.5000	.081	.000
364.0000	.054	.000
584.5000	.027	.000
801.0000	.000	.000

Vihet re që për një vlerë kufi të anti TGA-IgA  $\geq 76.85$ , testi rezulton të ketë një sensitivitet prej 70.3% për zbulimin e sëmundjes dhe një specificitet prej 85.7% për përjashtimin e saj. Ky është kombinimi më i mirë i parametrevë të testit, dhe prandaj ne sugjerojmë këtë vlerë kufi.

#### 4.10 Të dhëna lidhur me praninë e të afërmeve me sëmundjen e celiakisë

Tabela 29 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e familjarëve të fëmijëve me celiaki të cilët raportuan se ishin edhe vetë të prekur nga kjo sëmundje. Rreth 7.1% e fëmijëve me celiaki kishin një njëri të rrethi familjar të prekur nga kjo sëmundje gjithashtu.



Midis fëmijëve që kishin një familjar të prekur nga celiakia, në 1 rast familjari i prekur ishte babai, në 3 raste rezultoi e prekur nëna, në 2 raste rezultoi i prekur vëllai, në 1 rast ishte i prekur kushëriri i parë i fëmijës dhe në 1 rast tjetër rezultoi i prekur kushëriri i dytë i fëmijës (Tabela 29).

**Tabela 29. Shpërndarja e fëmijëve në studim sipas historisë familjare për celiaki**

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Familjarë të prekur nga celiakia</b>		
Jo	104	92.9
Po	8	7.1
<b>Nëse Po, cilët familjarë? *</b>		
Babai	1	12.5
Nëna	1	12.5
Vëllai	1	12.5
Kushëriri i parë	3	37.5
Kushëriri i dytë	2	25.0

\* Vetëm midis fëmijëve të cilët kishin familjarë të prekur nga celiakia (n=8)

#### 4.11 Statusi i peshës, gjatësisë dhe indeksit të masës trupore të fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës

Tabela 30 në vijim paraqet vlerat mesatare të peshës, gjatësisë dhe indeksit të masës trupore të fëmijëve të diagnostikuar me celiaki, në momentin e diagnozës. Të dhënat paraqiten në formën e rezultateve të standardizuara, ose z-score, të cilat neutralizojnë një sërë diferencash midis fëmijëve, sidomos diferencat moshore, duke paraqitur rezultate të krahasueshme në mënyrë të standardizuar. Rezultatet e standardizuara, ose z-score, përdoren nga OBSH për të krahasuar ritmet e rritjes së fëmijëve sipas grup-moshave të ndryshme.

Nga Tabela 30 vihet re qartë se fëmijët me celiaki janë mbrapa lidhur me indikatorët e rritjes, krahasuar me rekomandimet e OBSH-së. Kështu, fëmijët me celiaki janë -0.8683 deviacione standard nën peshën optimale që duhet të kishin ata për moshën e tyre, -1.3642 deviacione standard nën gjatësinë optimale që duhet të kishin për moshën e tyre dhe BMI e tyre është -0.3475 deviacione standard nën BMI optimale që ata duhet të kishin për moshën e tyre.

**Tabela 30. Vlerat mesatare të z-scores për peshën, gjatësinë dhe BMI në momentin e diagnozës**

Variabli	Vlera mesatare e z-score
<b>Pesha</b>	-0.8683
<b>Gjatësia</b>	-1.3642
<b>Indeksi i masës trupore (BMI)</b>	-0.3475

#### 4.12 Krahasimi i peshës dhe gjatësisë në momentin e diagnozës me peshën dhe gjatësinë 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 31 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të peshës dhe vlerës mesatare të gjatësisë së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

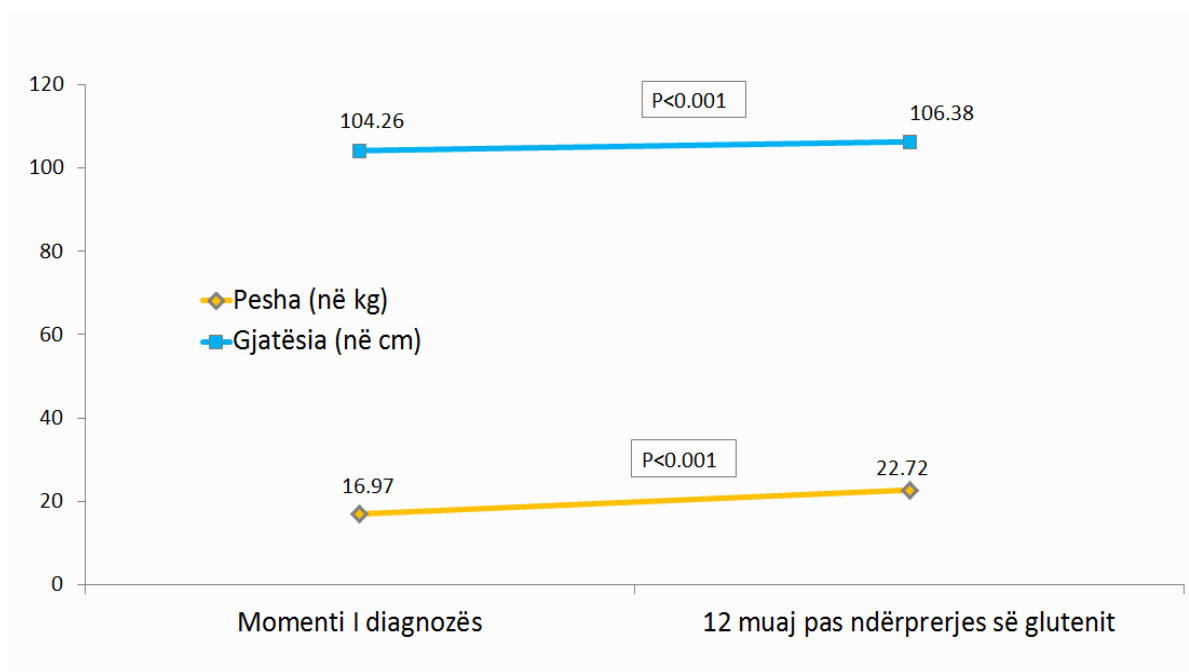
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit peshë mesatare e fëmijëve me celiaki u rrit në mënyrë domethënëse nga 16.97 kg në 22.72 kg ( $P < 0.001$ ) kurse gjatësia mesatare e tyre u rrit gjithashtu në mënyrë domethënëse nga 104.26 cm në 116.38 cm ( $P < 0.001$ ).

**Tabela 31. Vlerat mesatare të peshës dhe gjatësisë në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Pesha (në kg)	16.97 ± 6.79 *	22.72 ± 8.46	<0.001†
Gjatësia (në cm)	104.26 ± 20.90	116.38 ± 20.27	<0.001

\* Vlera mesatare ± deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 33. Ndryshimi i peshës dhe gjatësisë mesatare të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

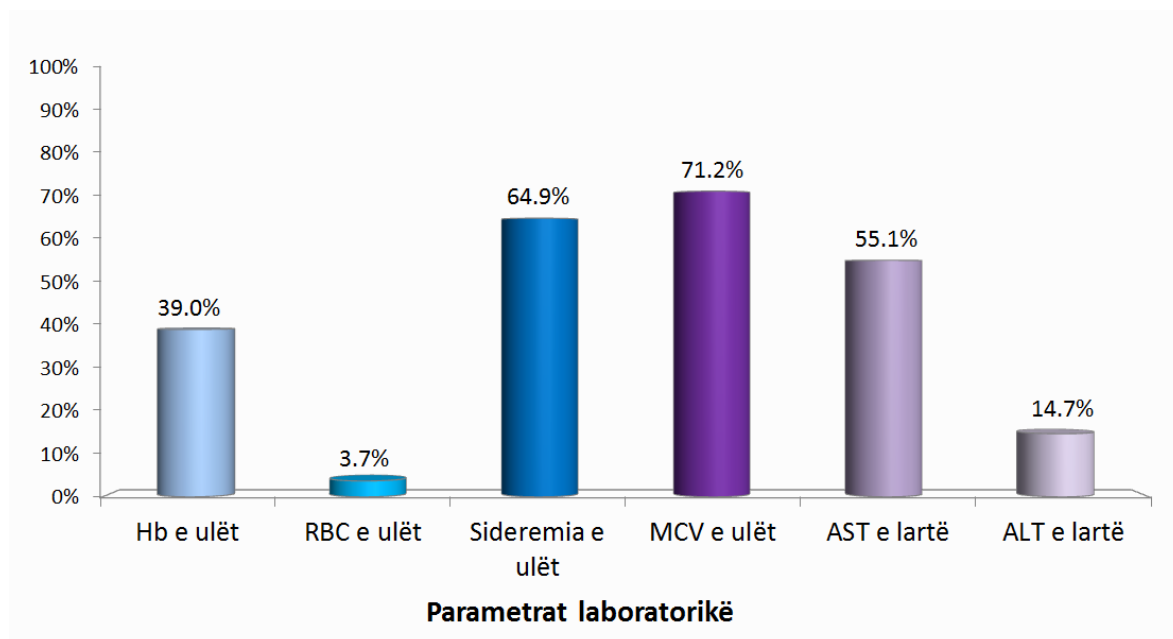
#### 4.13 Prevalenca e nivelit të ulët të hemoglobinës, rruazave të kuqe të gjakut, sideremisë, MCV dhe nivelit të lartë të AST dhe ALT midis fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës

Në momentin e diagnozës fëmijët me celiaki u vlerësuan lidhur me disa parametra laboratorikë, duke përfshirë nivelin e hemoglobinës, rruazat e kuqe të gjakut, nivelin e sideremisë, MCV dhe nivelin e AST dhe ALT. Shpërndarja e fëmijëve sipas këtyre parametrave paraqitet në Tabelën 32 në vijim. Tek fëmijët për të cilët ka informacion, niveli i ulët i hemoglobinës u has në 39% të rasteve, niveli i ulët i RBC në 3.7%, niveli i ulët i sideremisë në 64.9% të rasteve, niveli i ulët i MCV në 71.2%, niveli i lartë i AST dhe ALT u has në 55.1% dhe 14.7% të fëmijë, përkatësisht.

**Tabela 32. Prevalenca e niveleve të ulëta të hemoglobinës, rruazave të kuqe, sideremisë, MCV dhe niveleve të larta të AST dhe ALT tek fëmijët celiakë në momentin e diagnozës**

Parametri laboratorik	Numri absolut	Përqindja
<b>Hemoglobina (g/dl) *</b>		
E ulët	32	39.0
Normal	50	61.0
<b>RBC (10<sup>6</sup>) *</b>		
E ulët (<3.7x10 <sup>6</sup> )	3	3.7
Normal (3.7-5.1x10 <sup>6</sup> )	78	96.3
<b>Sideremia (µg/dl) *</b>		
E ulët (<60 µg/dl)	24	64.9
Normal (60-80 µg/dl)	13	35.1
<b>MCV (µm<sup>3</sup>) *</b>		
E ulët (<80 µm <sup>3</sup> )	42	71.2
Normal (80-100 µm <sup>3</sup> )	17	28.8
<b>AST (U/l) *</b>		
Normal (0-35 U/l)	31	44.9
E lartë (>35 U/l)	38	55.1
<b>ALT (U/l) *</b>		
Normal (0-45 U/l)	58	85.3
E lartë (>45 U/l)	10	14.7

\* Për Hb mungojnë të dhënat për 30 fëmijë; për RBC mungon informacioni për 31 fëmijë; për Sidereminë mungon informacioni për 75 fëmijë; për MCV mungon informacioni për 53 fëmijë; për AST mungon informacioni për 43 fëmijë dhe për ALT mungon informacioni për 44 fëmijë



**Grafiku 34. Prevalenca e parametrave laboratorikë të alteruar midis fëmijëve me celiaki**

#### 4.14 Krahasimi i vlerës mesatare të rruazave të kuqe të gjakut në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 33 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të rruazave të kuqe të gjakut të fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

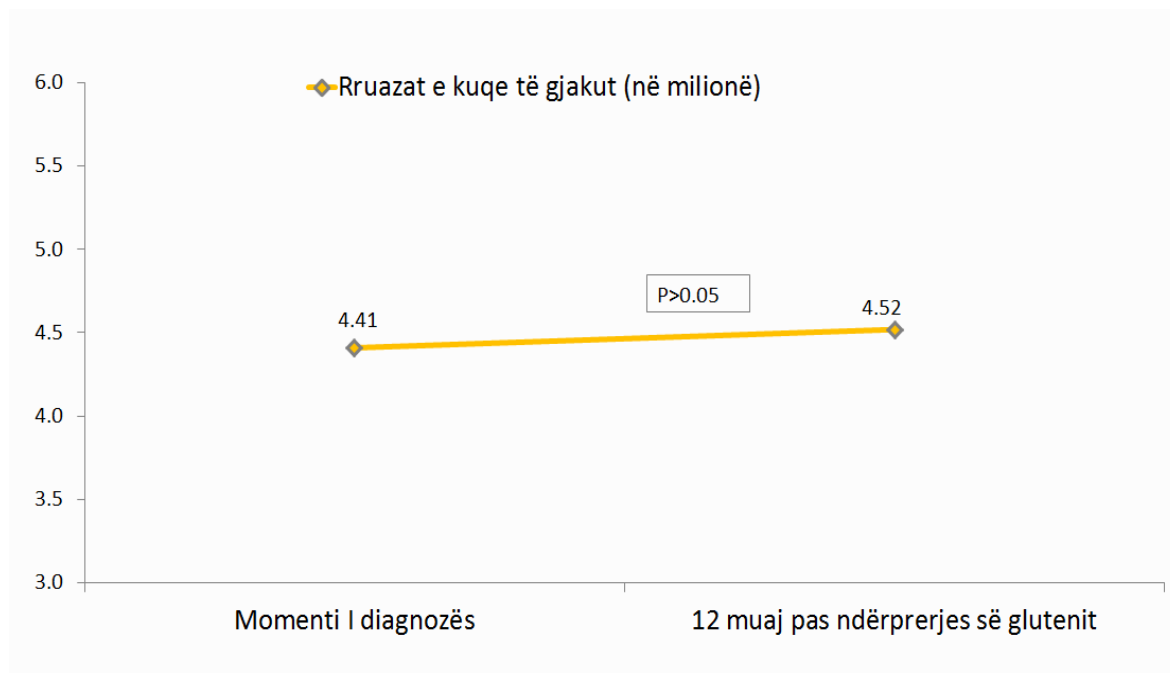
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit rritja e numrit mesatar të rruazave të kuqe të gjakut nuk rezultoi domethënëse nga ana statistikore ( $P=0.461$ ).

**Tabela 33. Vlera mesatare e rruazave të kuqe të gjakut në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Rruazat e kuqe të gjakut ( $10^6$ )	$4.41 \pm 0.60$ *	$4.52 \pm 0.45$	0.461 †

\* Vlera mesatare  $\pm$  deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 35. Ndryshimi i numrit mesatar të rruazave të kuqe ( $10^6$ ) të gjakut të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.15 Krahasimi i vlerës mesatare të MCV në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 34 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të MCV të fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

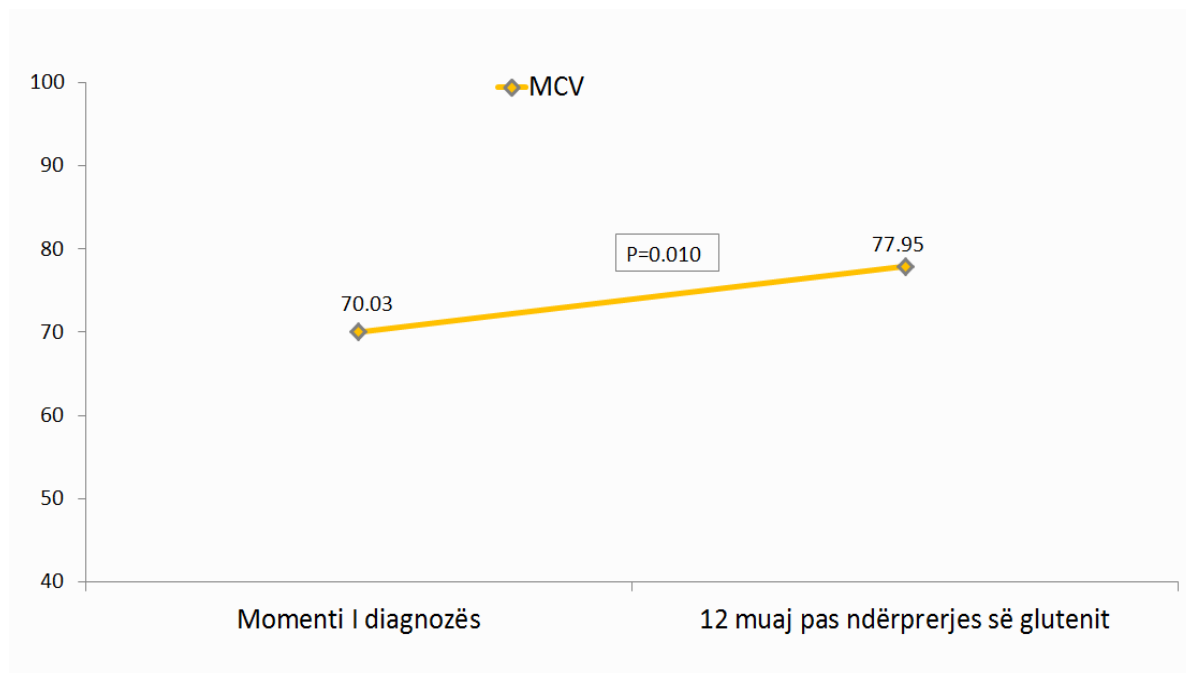
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit një rritje domethënëse e vlerës mesatare të MCV-së nga  $70.03 \mu\text{m}^3$  në  $77.95 \mu\text{m}^3$  ( $P=0.010$ ).

**Tabela 34. Vlera mesatare e MCV-së në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
MCV ( $\mu\text{m}^3$ )	$70.03 \pm 10.54$ *	$77.95 \pm 7.94$	<b>0.010</b> †

\* Vlera mesatare  $\pm$  deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 36. Vlera mesatare e MCV ( $\mu\text{m}^3$ ) të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.16 Krahasimi i vlerës mesatare të nivelit të hemoglobinës në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 35 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të hemoglobinës së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

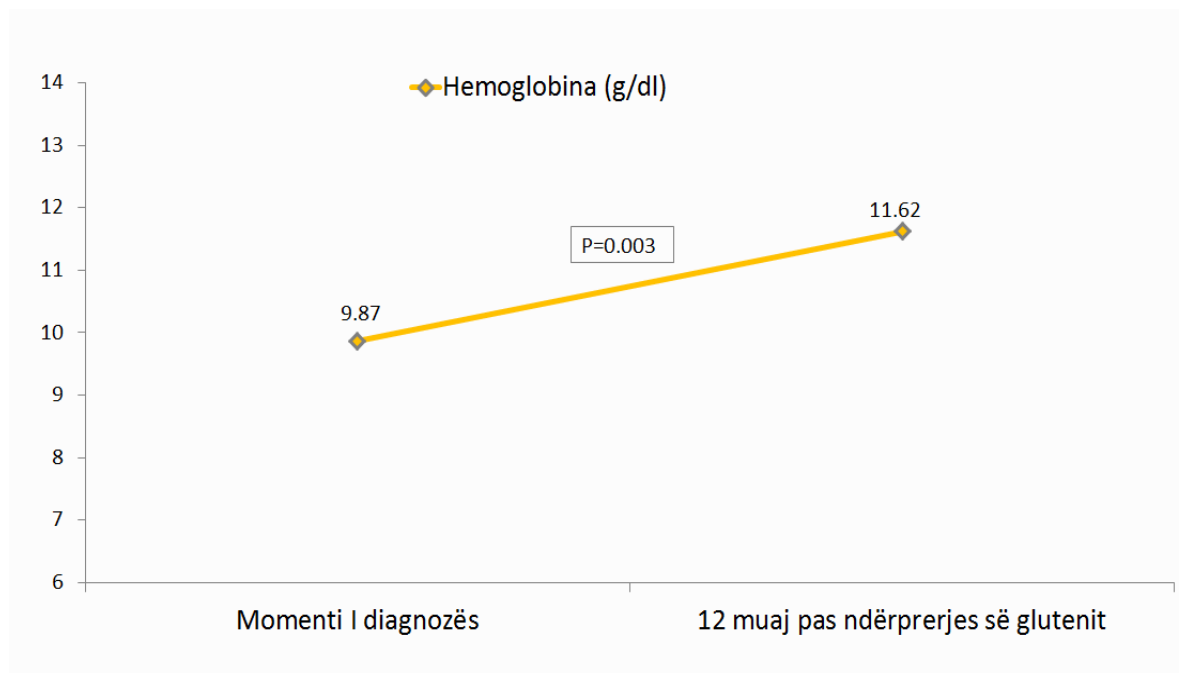
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit një rritje domethënëse e nivelit mesatar të hemoglobinës nga 9.87 g/dl në 11.62 g/dl ( $P=0.003$ ).

**Tabela 35. Vlera mesatare e hemoglobinës në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Hemoglobina (g/dl)	9.87 ± 1.83 *	11.62 ± 1.61	0.003†

\* Vlera mesatare ± deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 37. Niveli mesatar i hemoglobinës (në g/dl) të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.17 Krahasimi i vlerës mesatare të sideremisë në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 36 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të sideremisë së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

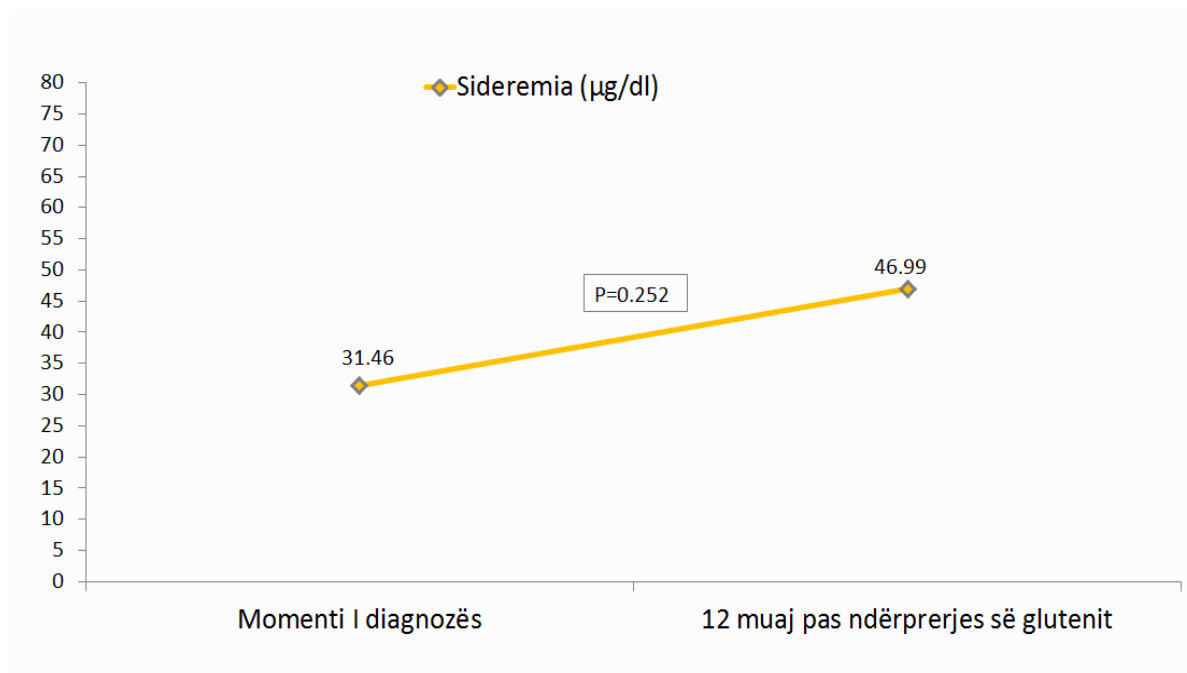
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit rritje e nivelit mesatar të sideremisë, por kjo rritje nuk rezulton domethënëse nga ana statistikore ( $P=0.252$ ). Sidoqoftë, domethënia klinike është e qartë duke sugjeruar përmirësim të këtij parametri pas ndërprerjes së glutenit.

**Tabela 36. Vlera mesatare e sideremisë në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Niveli i sideremisë ( $\mu\text{g/dl}$ )	$31.46 \pm 27.95$ *	$46.99 \pm 23.22$	0.252†

\* Vlera mesatare  $\pm$  deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 38. Niveli mesatar i sideremisë (në µg/dl) të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.18 Krahasimi i vlerës mesatare të transaminazave në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 37 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të AST dhe ALT së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit ulje e nivelit mesatar të AST dhe ALT, dhe këto ulje kanë domethënie statistikore në kufi. Kështu, niveli mesatar i AST u ul nga 43.57 U/l në momentin e diagnozës në 30.50 U/l 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.058$ ), kurse niveli mesatar i ALT u ul nga 34.26 U/l në momentin e diagnozës në 18.16 U/l 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.064$ ). Sidoqoftë, domethënia klinike është e qartë duke sugjeruar përmirësim të nivelit mesatar të këtyre enzimave d.m.th përmirësim të funksionit hepatic pas ndërprerjes së glutenit.

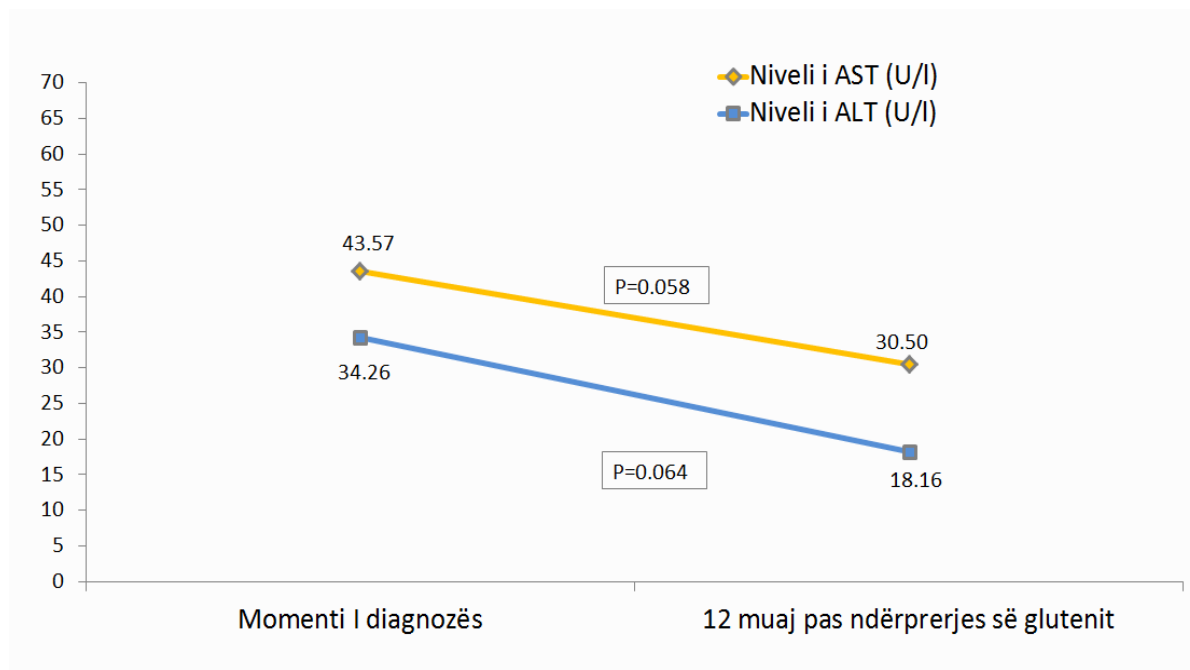
**Tabela 37. Vlera mesatare e AST dhe ALT në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Niveli i AST (U/l)	43.57 ± 22.03 *	30.50 ± 7.22	0.058†
Niveli i ALT (U/l)	34.26 ± 34.51	18.16 ± 7.88	0.064

\* Vlera mesatare ± deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura





**Grafiku 39. Niveli mesatar i AST dhe ALT (në U/L) të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.19 Krahasimi i vlerës mesatare të hemoglobinës së glukozuar në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 38 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të hemoglobinës së glukozuar së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

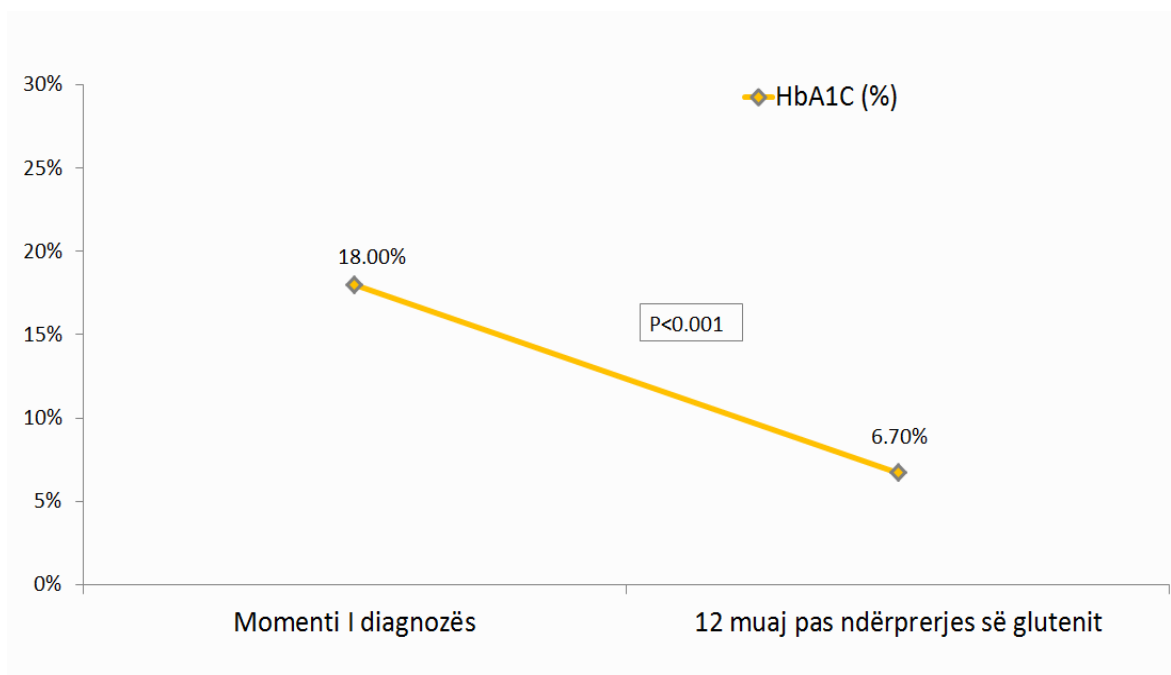
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit ulje domethënëse e nivelit mesatar të HbA1C nga 18% në 6.7% ( $P < 0.001$ ).

**Tabela 38. Vlera mesatare e HbA1C në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
HbA1C (%)	18.00 ± 9.78 *	6.70 ± 4.58	<0.001 †

\* Vlera mesatare ± deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 40. Niveli mesatar i HbA1C (%) të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.20 Krahasimi i vlerës mesatare të antitropave anti TPO në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 39 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të antitropave anti TPO së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

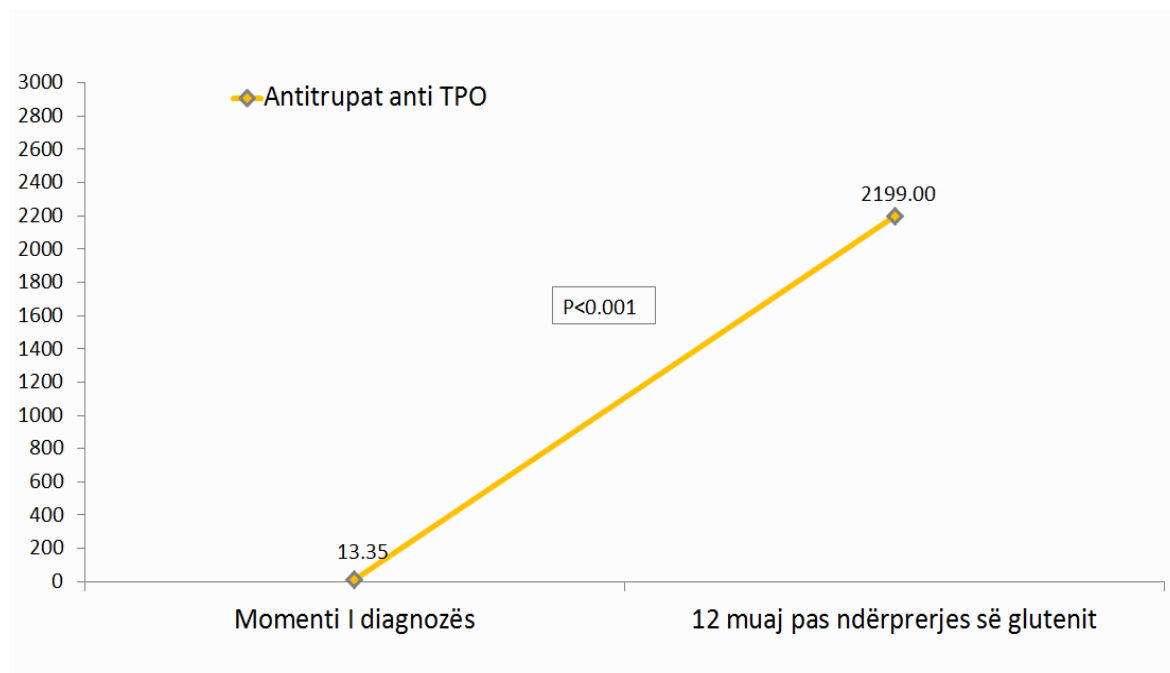
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit rritje domethënëse e nivelit mesatar të antitropave anti TPO nga 13.35 në momentin e diagnozës në 2199 rreth 12 muaj pas trajtimit ( $P < 0.001$ ). Kjo do të thotë që antitropat antitiroidiene nuk ndikohen nga dieta pa gluten.

**Tabela 39. Vlera mesatare e anti TPO në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Antitropat anti TPO	$13.35 \pm 7.13^*$	$2199 \pm 782.34$	$<0.001^\dagger$

\* Vlera mesatare  $\pm$  deviacioni standard

$^\dagger$  Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 41. Niveli mesatar i antitropave anti TPO të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.21 Krahasimi i vlerës mesatare të a TGA-IgG në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 40 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të antitropave anti TGA-IgG së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

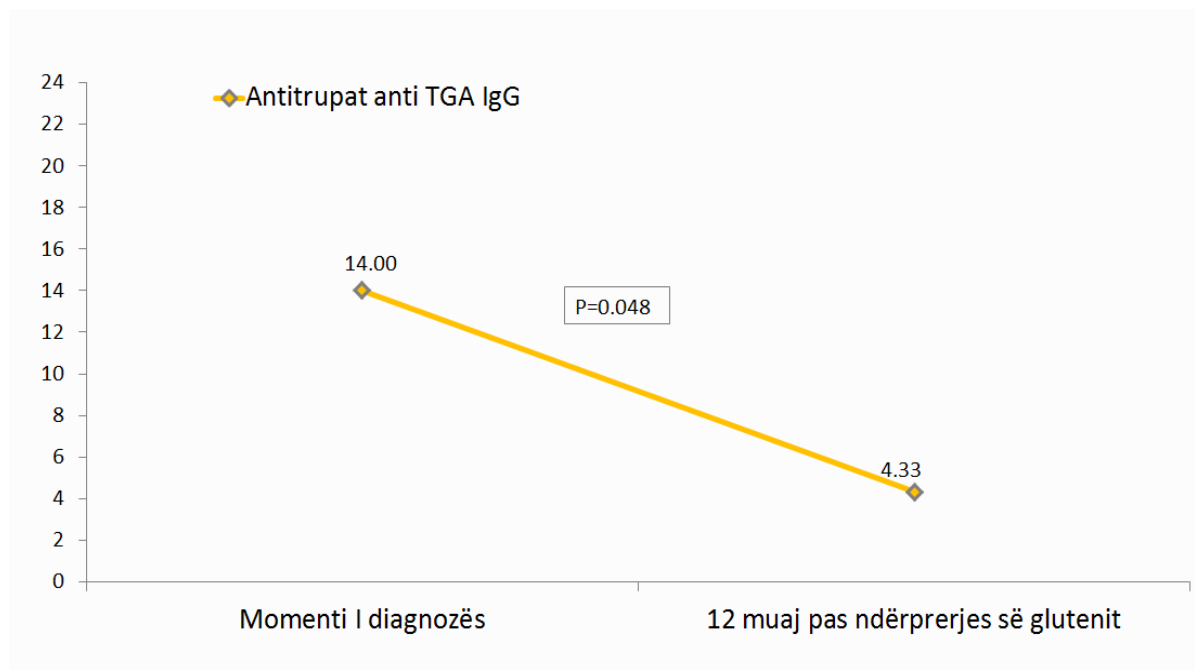
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit një ulje domethënëse e nivelit mesatar të antitropave anti TGA-IgG, nga 14.00 në momentin e diagnozës në 4.33 rreth 12 muaj pas trajtimit (P=0.048).

**Tabela 40. Vlera mesatare e antitropave anti TGA-IgG në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Anti TGA-IgG	14.00 ± 4.00*	4.33 ± 1.53	0.048†

\* Vlera mesatare ± deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 42. Niveli mesatar i antitropave anti TGA-IgG të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

#### 4.22 Krahasimi i vlerës mesatare të antitropave anti TGA-IgA në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 41 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të antitropave anti TGA-IgA së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit.

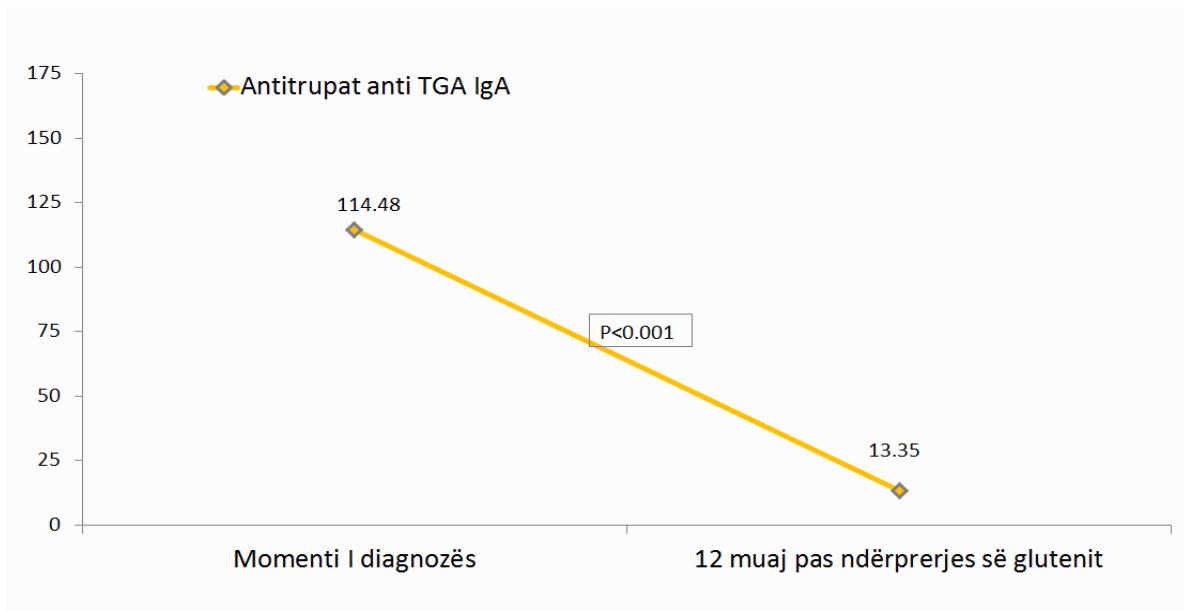
Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit një ulje domethënëse e nivelit mesatar të antitropave anti TGA-IgA, nga 114.48 në momentin e diagnozës në 13.35 rreth 12 muaj pas trajtimit ( $P < 0.001$ ).

**Tabela 41. Vlera mesatare e A TGA-IgA në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

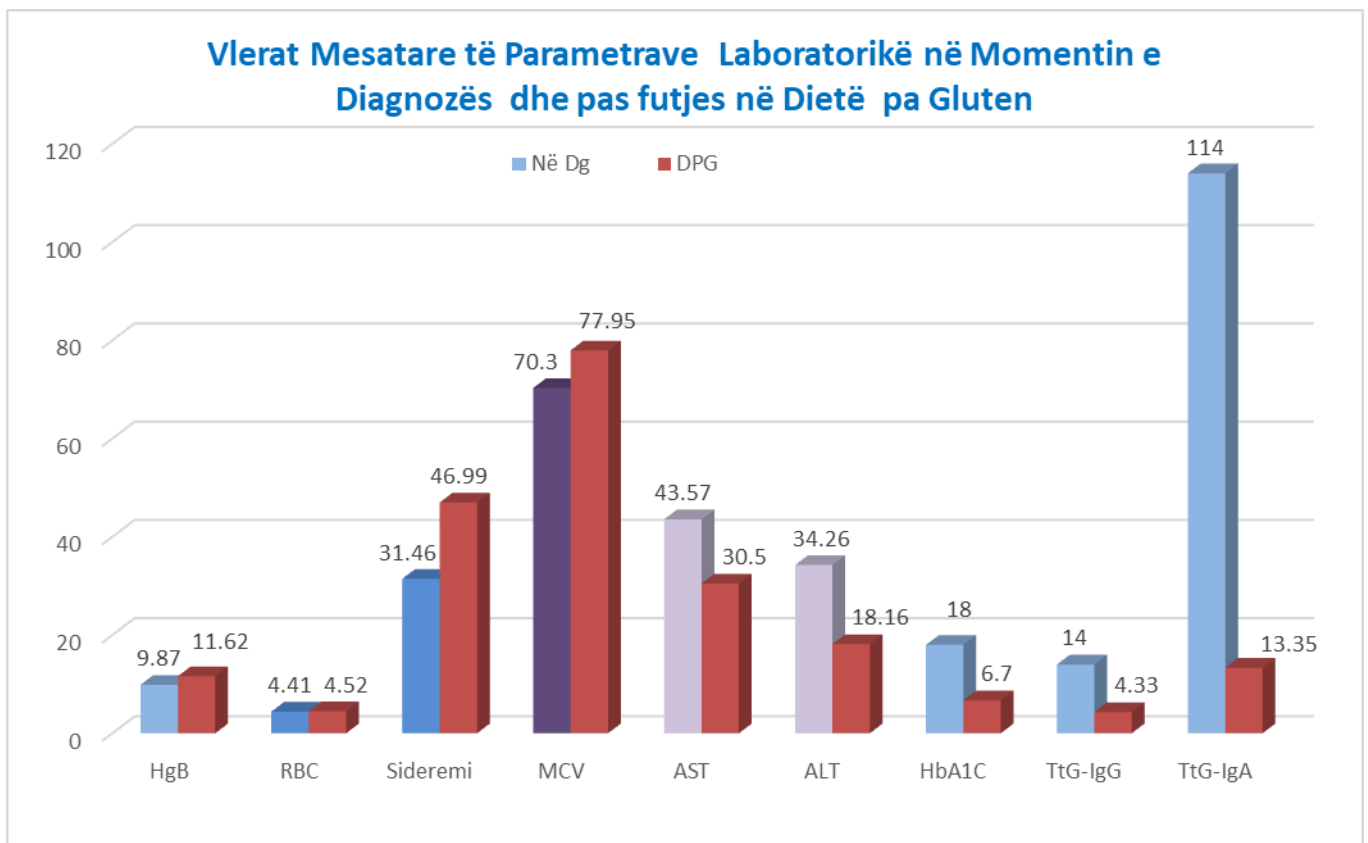
Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Anti TGA-IgA	$114.48 \pm 83.36^*$	$13.35 \pm 26.50$	$<0.001^\dagger$

\* Vlera mesatare  $\pm$  deviacioni standard

$^\dagger$  Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 43. Niveli mesatar i antitropave anti TGA IgA të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**



**Grafiku 44. Vlerat mesatare të parametrave Laboratorikë në momentin e Diagnozës dhe pas futjes në dietë pa Gluten**

#### 4.23 Krahasimi i z-score të peshës, gjatësisë dhe BMI-së në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit

Tabela 42 në vijim paraqet krahasimin e vlerës mesatare të z-score të peshës, gjatësisë dhe BMI-së së fëmijëve me celiaki në momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit. Vihet re që 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit përmirësim i z-scores të të tre parametrave në studim. Kështu, vlera mesatare e z-score të peshës u rrit në mënyrë domethënëse nga -0.96 në momentin e diagnozës në -0.47 një vit pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.002$ ); vlera mesatare e z-score të gjatësisë u ul në mënyrë domethënëse nga -1.29 në momentin e diagnozës në -2.74 një vit pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.018$ ); dhe vlera mesatare e z-score të BMI-së u rrit në mënyrë domethënëse nga -0.44 në momentin e diagnozës në -0.08 një vit pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.011$ ).

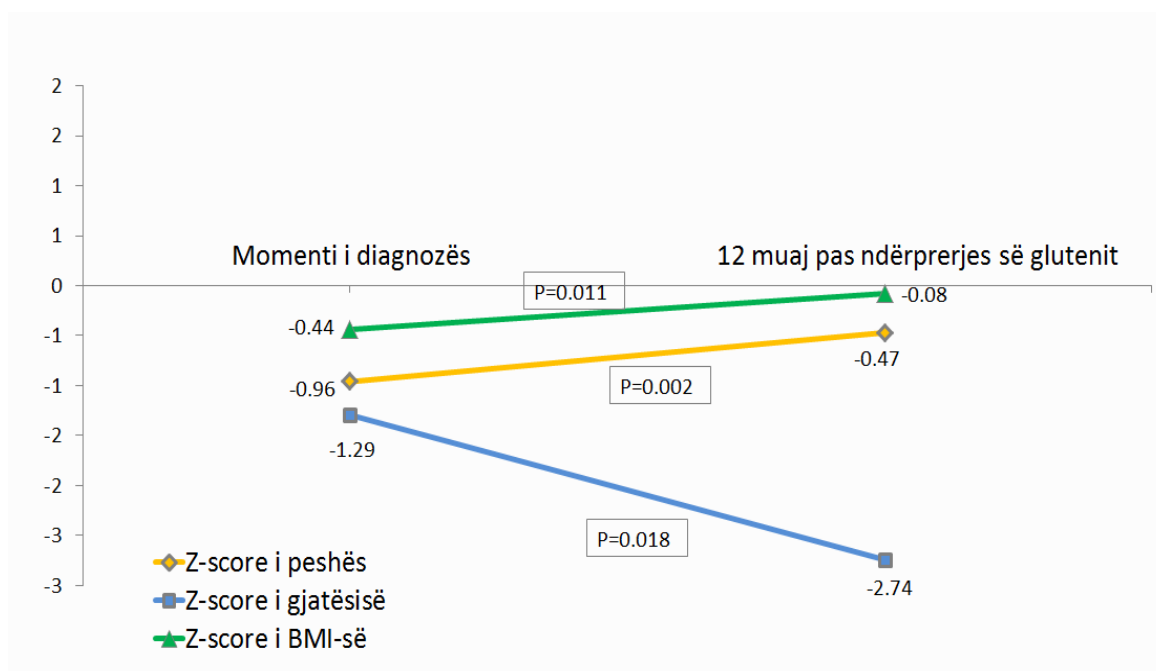
Domethënia klinike e këtyre gjetjeve është e qartë: pas ndërprerjes së glutenit, fëmijët me celiaki i afrohen zhvillimit normal dhe optimal të peshës, gjatësisë dhe BMI-së.

**Tabela 42. Vlera mesatare e z-scores të peshës, gjatësisë dhe BMI-së momentin e diagnozës dhe 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

Variabli	Në momentin e diagnozës	12 muaj pas ndërprerjes së glutenit	Vlera e P-së
Z-score i peshës	-0.96 ± 1.53*	-0.47 ± 1.11	<b>0.002†</b>
Z-score i gjatësisë	-1.29 ± 1.47	-2.74 ± 16.53	<b>0.018</b>
Z-score i BMI-së	-0.44 ± 1.38	-0.08 ± 1.30	<b>0.011</b>

\* Vlera mesatare ± deviacioni standard

† Vlera e P-së sipas testit t të studentit për dy mostra të lidhura



**Grafiku 44. Niveli mesatar i Z-score të peshës, gjatësisë dhe BMI-së të fëmijëve me celiaki 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit**

## 5 .Diskutim

Sëmundja celiake është një sëmundje sistemike autoimune që shkaktohet nga intoleranca permanente ndaj glutenit në individë të predispozuar gjenetiksht dhe që shoqërohet me ndryshime morfologjike të mukozës së zorrës.

Epidemiologjia e saj karakterizohet nga veçoritë specifike të çdo popullate të lidhura me faktorët gjenetikë dhe ata ambjentalë epigjenetike.

Predispozita gjenetike më e rëndësishme për sëmundjen është prania e lokuseve DQ2 dhe DQ8, të cilët janë gjene të klasës II- HLA. HLA DQ2 është pozitive në 90%-95% (294) të pacientëve me SC dhe HLA DQ8 është pozitive në 5%-10% të pacientëve me SC. Kontributi i llojeve të HLA ndaj rrezikut gjenetik për SC është vlerësuar të jetë rreth 30%-50% (380). Kështu, individët me një histori të sëmundjes celiake në familjen e tyre, apo me DMT1 dhe sëmundje autoimune kanë një rrezik më të lartë krahasuar me popullsinë e përgjithshme (46,279). Në studimin tonë rezultoi që 7.1% e fëmijëve me celiaki të kishin një individ të rrethit familjar të prekur nga sëmundja e celiakisë. Ndërkohë përcaktimi i HLA në studimin tonë ka qenë për fat të keq i mangët , për shkak se nuk ofrohet gjithmonë nga laboratorit qëndror, dhe nga ana tjetër kryerja e tij në laboratorët privatë është me një çmim që përballohet me vështirësi nga familjet shqiptare. Nga ana tjetër duke patur parasysh shpërndarjen në tërësi të genit DQ në popullatat e Evropës, mund të themi se popullata shqipëtare ndan të njëjtin “background” gjenetik si vendet fqinje .Në vendet fqinjësi Italia përqindja e DQ2 është në masën 20 %, dhe 5-20% e DQ8 ndërsa në Greqi ka prani në rreth 20 % e DQ2 dhe <5%DQ8(380,381), për rrjedhojë pak a shumë në këto përqindje duhet të jetë dhe në vendin tonë.

Faktorët ambjentalë epigjenetikë, përfaqësohen së pari nga qumshti i gjirit. Tashmë njihet rëndësia që ka ushqyerja me gji tek fëmijët sidomos deri në muajin e 6-shtë të jetës. Studimi ynë po ashtu gjeti një korrelacion pozitiv midis moshës së shpërthimit të celiakisë dhe moshës së fillimit të glutenit. Edhe pse jo domethënëse nga ana statistikore, një trend i tillë mbështet faktin që sa me vonë të futet gluteni në dieten e foshnjës, aq më vonë do të shfaqet SC duke nënvizuar kështu rolin mbrojtës të ushqyerjes me qumesht gjiri.

Në të vërtetë, fakti që foshnjat të cilat ushqeheshin me gji kishin një fillim të mëvonshëm të sëmundjes celiake, është raportuar që në vitet 50 (16,152)

Ivarson (152) në studimin e tij ka dëshmuar se rreziku për sëmundje celiake është më i ulët në foshnjat që ende ushqeheshin me gjë kur i filloheshin shtesat ushqimore, krahasuar me foshnjat që kishin ndërprerë ushqyerjen me gjë në kohën kur u futën në dietë me përmbajtje gluteni. Rreziku ishte edhe më i ulët tek ato foshnja që vazhduan ushqyerjen me gjë edhe pasi u futën ushqimet me gluten.

Sëmundja celiake është një nga patologjitë më të shpeshta, me një prevalencë rreth 1% në popullatën e shëndetshme në Amerikë, në Europë dhe në popullatën australiane (46,294). Në studimin tonë prevalenca e sëmundjes celiake rezultoi të ishte 0,61%, pra afërsisht 1:150 fëmijë. Në fakt, Europa është konsideruar si zona gjeografike me prevalencë më të lartë të SC, pavarësisht që frekuenca sëmundjes ndryshon nga njëri vend tek tjetri (lidhur kjo me modelet e screening-depistimit, madhësinë e kampionit etj.). Ndërkohë po të kemi parasysh se faktorët apo predispozicioni gjenetik, (statusi HLA), apo dhe ata mjedisorë, (konsumimi i glutenit), janë të ngjashëm, është e arsyeshme të mendohet që prevalenca e SC në vendin tonë të jetë e përafërt me atë të vendeve fqinjë, Greqisë apo Italisë. Është interesante të theksojmë se vitet e fundit karakteristikat epidemiologjike të SC kanë pësuar disa ndryshime të rëndësishme.

**Së pari** vihet re se numri i të diagnostikuarve me SC ka ardhur duke u rritur. Kjo dukuri duket të jetë e lidhur me një sërë faktorësh ku në radhë të parë mund të përmendim njohjen më të mirë të aspekteve të ndryshme klinike të sëmundjes, formave të larmishme të paraqitjes, nga mjekët në tërësi dhe specialistët e fushës në vecanti. Një faktor tjetër thelbësor që ka ndikuar në rritjen e prevalencës së sëmundjes në botë është zbulimi dhe përdorimi në praktikë e një sërë testesh me ndjeshmëri dhe specificitet të lartë, dhe me një kosto efikastiet të pranueshëm. Mund të përmendim këtu futjen si test diagnostikues të TGA-IgA, EMA në vend të testeve AGA-IgA dhe IgG (antigliadinë) të cilat kishin një specificitet dhe ndjeshmëri të ulët. Përdorimi i këtij testi ka bërë të mundur identifikimin e pacientëve me simptoma minimale ose edhe pa simptoma, duke sjellë rritje të incidencës vit pas viti. Kështu në klinikën tonë rastet e reja me SC kanë ndjekur një trajektore në rritje nga 5 raste në vitin 2010 në 30 raste në 2014, e kështu me rradhë, ndonëse duke gjykuar mbi prevalencën e SC në vendet europiane mund të themi se numri i fëmijëve të diagnostikuar me SC duhet të ishte më i lartë. Edhe pse duhet të theksojmë se në këtë studim kampioni ynë përbëhet kryesisht nga rastet që paraqiten në klinikë (simptomatikët) dhe ata në grupet e rrishtit.

Një arsye tjetër që mund të shpjegojë rritjen e prevalencës së SC në vitet e fundit, janë edhe studimet e ndryshme në formën e "screening" të popullatave të caktuara apo grupet e rrishtit, si dhe të ashtuquajturat "Case Finding Study", çka nënkupton depistimin e gjithë pacientëve që paraqesin



të paktën një nga shenjat apo simptomat e sëmundjes celiake, si p.sh. diarre kronike, dhimbje barku rekurente, hipertransaminazemi të pashpjegueshme, dermatit herpetiform, etj.

Në drejtim të rritjes së prevalences së sëmundjes përveç sa më sipër, ndikon edhe njohja më e mirë e sëmundjeve që shoqërojnë SC dhe zbatimi i protokolleve të tyre përkatëse. (351,352).

Kështu, të dhënat tona dëshmojnë se frekuenca e fëmijëve që janë të diagnostikuar me celiaki dhe diabet melitus tip 1 rezulton më e lartë se bashkëshoqërimi i SC me sëmundje të tjera. Kështu 26 (23,2%) subjekte të studimit tonë kishin njëkohësisht diabet melitus tip1 dhe celiaki. Të dhënat e studimit tonë japin të dhëna të përafërta lidhur me frekuencën e SC në të sëmurët me DM1, që arrin në 8.41%.

**Se dyti:** Vihet re një rritje e moshës mesatare të diagnostikimit së sëmundjes në moshat fëmimore.(295). Kjo dukuri mund të shpjegohet me përmirësimin e ushqyerjes me gji të fëmijëve, me zgjatjen e periudhës gjatë së cilës fëmija ushqehet me gji, çka me sa duket vonon edhe shfaqjen e shenjave të para të sëmundjes celiake. Në studimin tonë nënave i'u kërkua informacion në lidhje me moshën e fillimit të shtesave ushqimore dhe kohëzgjatjen e ushqyerjes me gji të fëmijëvetë tyre dhe 52.6% e tyre raportuan mbi këtë argument. Kohëzgjatja mesatare e ushqyerjes me gji ishte rreth 357 ditë. U vu re korrelacion pozitiv midis moshës së shpërthimit të celiakisë dhe kohëzgjatjes së ushqyerjes me gji, edhe pse kjo lidhje nuk rezultoi domethënëse nga ana statistikore, çka përputhet edhe me studime të tjera .(152,148,16). Nga ana tjetër një rëndësi të veçantë merr edhe sasia e glutenit që merret në kohën e fillimit të ushqyerjes ; kështu sa më e madhe të jetë sasia e glutenit në dietën ushqimore aq më shumë shtohet rreziku për shfaqjen e celiakisë, pavarësisht nga lloji i ushqimi (152). Moshë e fëmijës në futjen e glutenit mund të jetë e rëndësishme sepse mendohet të ketë një interval të caktuar moshe që siguron një "dritare mundësie" për zhvillimin e tolerancës orale. Nga studimet(16,152) e mësipërme kjo "dritare" është sugjeruar midis moshës 4 dhe 6 muajshë, megjithatë provat në lidhje me moshën më të favorshme për futjen e glutenit janë akoma jo përfundimtare. Koncepti i një dritare të tolerancës ndaj glutenit fitoi popullaritet në 2005, kur studiuesit amerikanë(369,370) raportuan që fëmijët në risk për SC, të ekspozuar ndaj glutenit në moshën 4 deri në 6 muaj, kishin rrezik më të ulët për të shfaqur SC, krahasuar me ata të ekspozuar ndaj glutenit para moshës 4 muaj ose pas moshës 7 muaj (369) Mbështetur në këto të dhëna, në 2008, udhëzimet evropiane (382) rekomanduan futjen gradualisht të sasive të vogla të glutenit, ndërsa fëmija ushqehet me gji dhe shmangien e futjes së hershme (<4 muaj) ose të vonë (> 7 muaj) të glutenit. Por nga udhëzuesi i nxjerrë në 2016 i Espghan dhe në një rishikim të 21 botimeve nga

Szajewska (283) u theksua fakti se rreziku i shpërthimit të SC për shkak të futjes në dietën e foshnjave të ushqimeve me përmbajtje gluteni, vlen ekskluzivisht për personat që kanë të paktën një nga alelet e rrezikut të SC. Meqënëse alelet e rrezikut gjenetik nuk njihen ende në kohën e fillimit të ushqimit të ngurtë, rekomandimet e mëposhtme vlejné për të gjithë foshnjat, edhe pse ato rrjedhin nga studimi i familjeve me të afërm të radhës së parë me SC. Megjithatë ushqyerja me gji duhet të promovohet për përfitimet e njohura shëndetësore, Espghan konkludon se si ushqyerja eksklusive me gji ashtu edhe ushqyerja me gji gjatë prezantimit të glutenit, nuk ka treguar se zvogëlon rrezikun për SC.

Por rritja e numrit të rasteve me SC mund të lidhet edhe me një arsye tjetër. Diagnostikimi i pacientëve me SC, sipas protokolleve të depistimit, për sëmundjet autoimmune shoqëruese, sëmundje këto që në përgjithsi fillojnë pas moshës 2-3 vjecare. Kështu 1 në 4 fëmijë diagnostikohet me depistim target (295) ndërmjet fëmijëve që bëjnë pjesë në grupet në rrisht, të cilët në shumicën e rasteve janë pa shenja klinike. Në studimin tonë shumë nga pacientet i përkasin kësaj kategorie, pra të diagnostikuar pasi u është kryer serologjia për shkak se kanë një sëmundje të njohur si bashkëshoqëruese e SC (Diabet melitus tip1, tiroidit autoimun, etj).

**Se treti:** Dukuria e tretë e ndryshimeve epidemiologjike karakterizohet nga një ndryshim i shfaqjeve klinike të sëmundjes, që shprehet me pakësimin e formave klasike me diarre kronike e sindromë malabsorbimi nga 78% në të kaluarën në rreth 40% në ditët e sotme. Ndërkohë vërehet shtimi i formave jo tipike ekstradigjестive të sëmundjes, oligosimptomatike apo asimptomatike. Veç të tjerash kjo dukuri mund të shpjegohet me njohjen dhe diagnostikimin më të mirë të rasteve atipike.

Sidoqoftë, pavarësisht përmirësimit diagnostik të shoqëruar me rritje të prevalencës siç shpjeguar më lart, SC në shumë raste mbetet e pa diagnostikuar ose diagnostikohet me vonësë, për shkak të variabilitetit në mënyrën e paraqitjes klinike, intensitetit të shfaqjes së shenjave dhe simptomave, apo dhe mungesës së tyre në format asimptomatike. Sipas Espghan (212) është vërejtur se 1:3 deri në 1:7 pacientë adultë me SC janë asimptomatikë.

Me fjalë të tjera, pavarësisht njohjes më të mirë dhe përmirësimit diagnostik “fenomeni i ajsbergut” mbetet ende një dukuri aktuale, shqetësuese që shpreh më së miri raportin e personave të diagnostikuar nga ata të padiagnostikuar. Për më tepër diagnostikimi i SC mund të bëhet edhe më i vështirë për shkak të futjes në dietë pa gluten para përcaktimit të diagnozës së saktë siç kemi edhe raste në praktikën tonë të përditshme. Prandaj është thelbësor përcaktimi i grupeve të cilave duhet t’u ofrohet testim serologjik. Natyrisht që depistimi do të ndihmonte në gjetjen e fëmijëve

asimptomatikë duke bërë të mundur diagnostikimin e hershëm. Ka(295) një vonesë në diagnostikimin e SC me 7-10 vjet që nga momentii shfaqjes së simptomave deri në diagnostikim. Në studimin tonëmomenti diagnostik përkon me kohën e ardhjes në spital,por kjo nuk përjashton faktin që simptomat mund të kenë filluar shumë më përpara.

Ndonëse ështëkonsideruar sëmundje e moshës fëminore celiakia mund të diagnostikohet në cdo moshë. Studimet tregojnë se zakonisht shfaqet gjatë fëmijërisë së hershme midis 6-24 muaj ose gjatë dekadës së tretë ose të katërt të jetës( 279). Nga të dhënat e studimit tonë rezultoi që mosha e fëmijëve pjesëmarrës varionte nga 9 muaj në 15.6 vjec dhe mosha mesatare e fillimit të celiakisë ishte  $7.16 \text{ vjec} \pm 4.22 \text{ vite}$ .

Ndërsa numri më i madh i përkiste fëmijëve të moshës 0-5 vjeç me 48.2% , kundrejt 22.3% të rasteve në moshën 6-10 vjeç dhe në 29.5% të rasteve celiakia u shfaq në moshën >10 vjeç.Studime të kryera në popullatë sugjerojnë se vonesa në vënien e diagnozës së SC-së lidhet me moshën e pacientit, (280,279)pra me fjalë të tjera, do të ketë më shumë vonesënë vënien e diagnozës në fëmijët më të rritur (të cilët mund të jenë subjekt i ndërhyrjes së disa gabimeve sistematike), krahasuar me fëmijët e vegjël. Përsa i përket raportimit të prindërve, mundësitë e kufizuara të komunikimit të foshnjave dhe e fëmijëve më të vegjël kanë kufizuar në mënyrë të pashmangshme shprehjen e simptomat subjektive në këtë grup-moshë. Gjithashtu jemi të vetëdijshëm se mosha kufi për popullatën ‘pediatrike’ dhe ‘adoleshente’mund të ndryshojë midis zonave të ndryshme gjeografike. Në këtë studim u vendos mosha 19 vjeç si një vit kufilidhur me mjedisin social dhe me zhvillimin kulturor (sipas fazës së zhvillimit të Erikson )

### Klinika

Natyrisht që SC tipike e karakterizuar nga forma gastrointestinale lidhet me futjen e glutenit në dietë. Sipas disa studimeve (279,280) pavarësisht variabilitetit ndërmjet vendeve të ndryshme celiakia tipike ende mbizotëron klinikën në moshën pediatrike . Shenjat dhe simptomat klinike gastrointestinale janë më të shprehura në moshat e vogla (< më të vegjel se 3 vjeç ) (280,372,296)

Në studimin tonë tabloja klinike në intervalin moshor 0-5 vjeç që është edhe grupi më i madh i fëmijëve, dominohet nga diarrea kronike dhe feçe jo normale dhe/ose funksion jo i rregullt i zorrëve 16.9%,rënie në peshë 27.1 %,dhimbje barku 8.5%,distendimi abdominal4.5% , të vjellat 10.2% te rasteve.

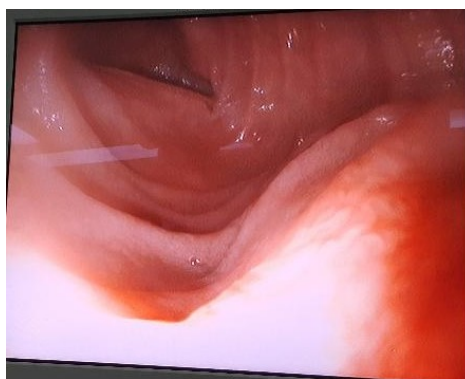
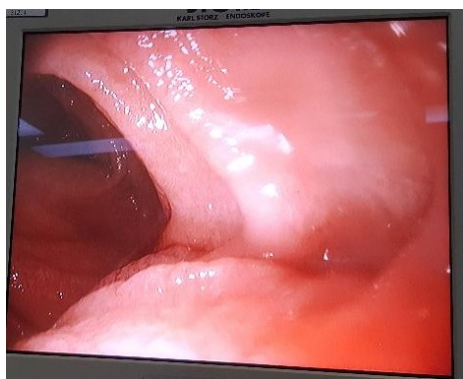
Disa studime të mëparshme(280 ,105,296) japin të dhëna në lidhje me moshën dhe modelet e ndryshme të prezantimit të SC-sëtek fëmijët përkundrejt adultëve. Disa autorë (280,105),ekzaminuan në mënyrë prospektive 66 fëmijë me celiaki me moshë mesatare rreth 3.6 vite , ku dy të tretat e pjesëmarrësve në studim <2 vjeç, dhe në mënyrë të theksuar fëmijët e vegjël paraqiten me simptoma më të theksuara dhe atrofi të ashpër villoze.

Vonesa në rritje, distendimi abdominal, diarreja kronike, të vjellat dhe shqetësimi i përgjithshëm që zhvillohet me përfshirjen e glutenit në dietë janë gjetjet klasike të sëmundjes së celiakisë.(279) Shtatshkurtësia, anemia nga mungesa e hekurit, osteoporozja, puberteti i vonuar, çrregullimet dentare, artriti, dhimbja kronike abdominale dhe problemet neurologjike janë shqetësimet kryesore shëndetësore të raportuara në moshat në zhvillim (279,372,285).



*Fig.10.1 R.D .Fëmijë me SC , ngecje në rritje , distendim abdominal , serologji negative (atTG-IgA ,IgG,a-EMA ),(figura autori)*

*Fig.10.2 R.D .Fëmijë me SC Pamje makroskopike “scalloping”*



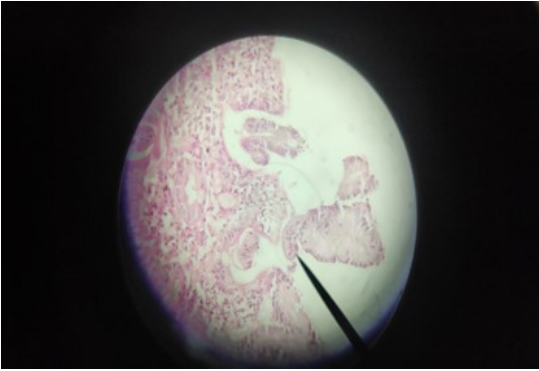


Fig.10.3 R.D .Fëmijë me SC, Biopsia pozitive-Marsh 3 , HLA-DQ2/DQ8 prezent -Kompatibël me SC (figura autori)

Grupi i fëmijëve parashkollorë jo vetëm kishte prezantime klinike më të spikatura, të ngjashme me ato të raportuara nga studimet paraprake (372,285), por gjithashtu kishin më shumë gjasa të diagnostikoheshin me anë të biopsisë përpara referimit në institucionet përkatëse spitalore. Shpjegimet e mundshme për gjetjen e fundit, përfshijnë manifestimet theksuara klinike që çuan në një diagnostikim të hershëm të SC-së dhe tendencën për t'i referuar pacientët me prezantime më të rënda klinike në një qendër të kujdesit terciar. Lidhur me çështjen e tranzitit intestinal, është evidentuar se një përqindje relativisht e lartë (20%) e fëmijëve me celiaki, janë paraqitur me konstipacion, krahasuar me disa studime të mëparshme (280,285).

Ky grup i fëmijëve parashkollorë jo vetëm që kishte më shumë fëmijë me diarre por edhe proporcione më të larta të konstipacionit dhe ndryshimeve të të dyja rasteve kur u krahasuan me fëmijët më të rritur, megjithëse rishikimet e mëparshme të literaturës sugjerojnë se konstipacioni është më i zakonshëm tek fëmijët më të rritur dhe adoleshentët me sëmundje celiake (279). Këto pabarazi mund të jenë për shkak të raportimit dhe/ose referimit të ndryshëm të problemit nga kujdestarët dhe ofruesit e kujdesit shëndetësor, njëmundësi që kërkon studime të mëtejshme për të dhëna më të sakta. Në përgjithësi, fëmijët e vegjël mund të kenë mundësi të kufizuara për të shprehur simptomat subjektive krahasuar me individët më të rritur. Ecuria natyrore, faktorët mjedisorë (p.sh., ushqyerja me gjidhe marrja e glutenit), dhe patogjeneza e sëmundjes mund të jenë të ndryshme tek fëmijët më të vegjël në moshë, krahasuar me fëmijët më të rritur. Në grupin fëmijëve më të vegjël duhen pasur gjithmonë parasysh edhe alergjitë ushqimore të cilat janë mjaft të shpeshta dhe po diagnostikohen gjithnjë e më shumë tek fëmijët (281). Një lloj paraqitje tjetër në këto moshë është edhe prania e dermatitit tek disa pacientë celiakë. Në pacientët tanë celiakë 1.8 % kishin shenja të dermatitit .



Fig.11 A.P Paraqitje në gjendje të rëndë ,diarre ,shenja të malnutricionit të thellë ,edema ,dermatit .Për herë të parë në moshën 2-vjeçare (figura ,autori)

Në moshat më të rritura feminare, SC duket se paraqitet me shenja të tjera gastrointestinale të tipit: dispepsi , konstipacion, dhimbje barku rekurrente.Kështu në studimin tonë rezultoi se dhimbjet e barkut -15.4 % e fëmijëve mosha mbi 5 vjeç (5-10vjeç), kundrejt 7.7 % distendimi abdominal,anemia – 11.5 % ndërsa në moshat mbi 10 vjeç: anemia11.1% dhe mungesë oreksi 3.7 % asteni dhe irritabilitet 3.7 %

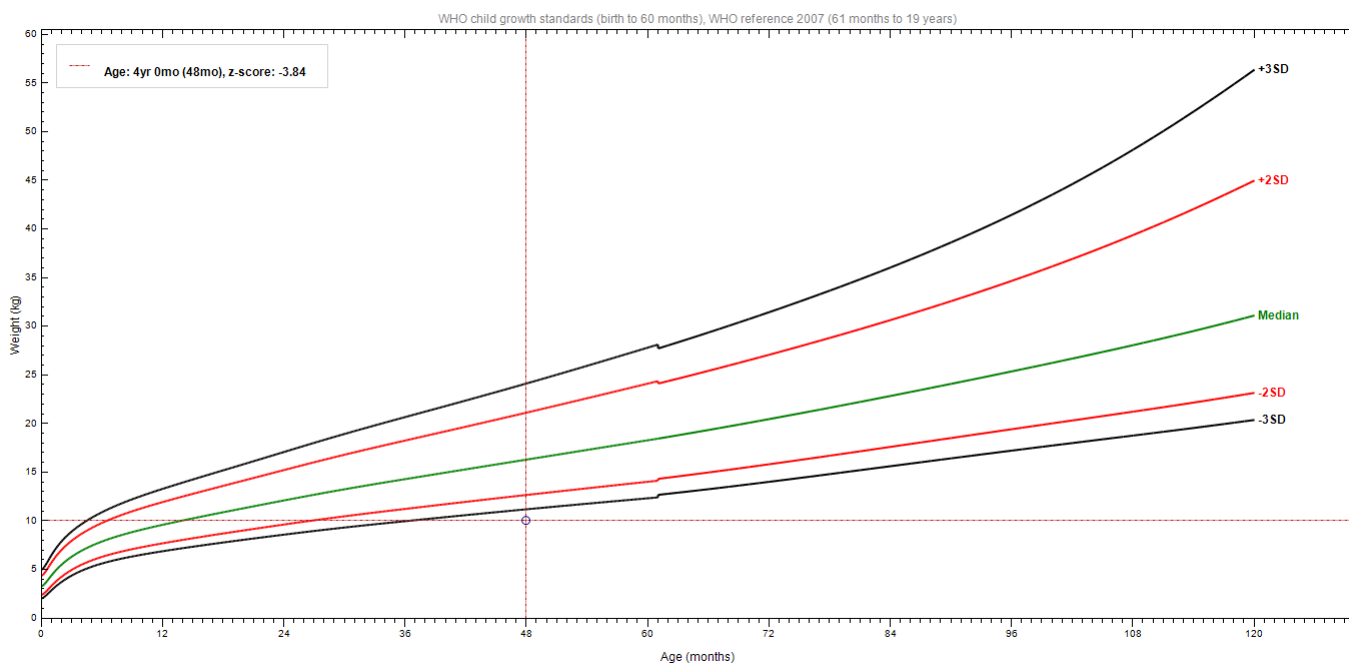
Siç e përmendëm më sipër ekziston një tendencë e përgjithshme e fillimit të vonshëm të simptomatikës së celiakisë që përfshin fëmijët më të rritur. Këta fëmijë kanë tendencë të përjetojnë ankesa më pak të zakonshme ose manifestime ekstra intestinale (p.sh., shtatshkurtësia, deficieti i hekurit, ose anomali në testet funksionale hepatike).Në një studim shtati i shkurtër u vërejt në 81.4% të pacientëve të përfshirë (277); po në këtë studim(277), shtati i shkurtër si një simptomë e vetme primare u vu re vetëm në 24 (17.1%) pacientë. Ky raport është i ngjashëm me atë të raportuar nga studime të tjera.(291,384).Demir etj.(291) evidentoi shtatshkurtësinë si një simptomë primare të vetme në 1.9% të fëmijëve me celiaki. Në studimin tonë 1.8% e fëmijëve celiakë kishin deficiet të hormonit te rritjes IGH-F1.

Fëmijët e moshës shkollore dhe grupet e adoleshentëve më shpesh prezantohen me ankesa abdominale jo specifike, pra sa më të rritur aq më pak ankesa gastro-intestinale. Përqindjet e fëmijëve me deficiet të hekurit (375,373) dhe nivel të lartë të enzimave hepatike ishin të krahasueshme me disa studime të tjera (291,340).

Në përgjithësi, përqindja më e lartë e meshkujve u evidentuan në grupin e moshës feminare-parashkollore. Një shpjegim i thjeshtë për këtë diferencë gjinore është akoma i pakuptueshëm, por mund të lidhet me ndryshime të përgjigjes hormonale dhe imune ndaj dëmtimit dhe inflamacionit nëprani të glutenit gjatë fëmijërisë së hershme. Gjithashtu dallimet e lidhura me gjininë janë

vërejtur në çrregullime të tjera të ndërmjetësuar nga sistemi imunitar. Në studimin tonë 55.4 % e fëmijëve ishin femra.

Është i njohur fakti që Sëmundja Celiake mund të paraqitet me “ngecje” të rritjes (337). Bazuar në këtë argument, fëmijët me celiaki janë -0.8683 deviacione standard nën peshën optimale që duhet të kishin ata për moshën e tyre përkatëse, -1.3642 deviacione standard nën gjatësinë optimale që duhet të kishin për moshën e tyre dhe BMI e tyre është -0.3475 deviacione standard nën BMI optimale që ata duhet të kishin për moshën e tyre përkatëse. Gjithashtu raportohet se 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit pesha mesatare e fëmijëve me celiaki u rrit në mënyrë sinjifikante nga 16.97 kg. në 22.72 kg. ( $P < 0.001$ ) sikurse edhe gjatësia mesatare e tyre u rrit gjithashtu nga 104.26 cm në 116.38 cm ( $P < 0.001$ )



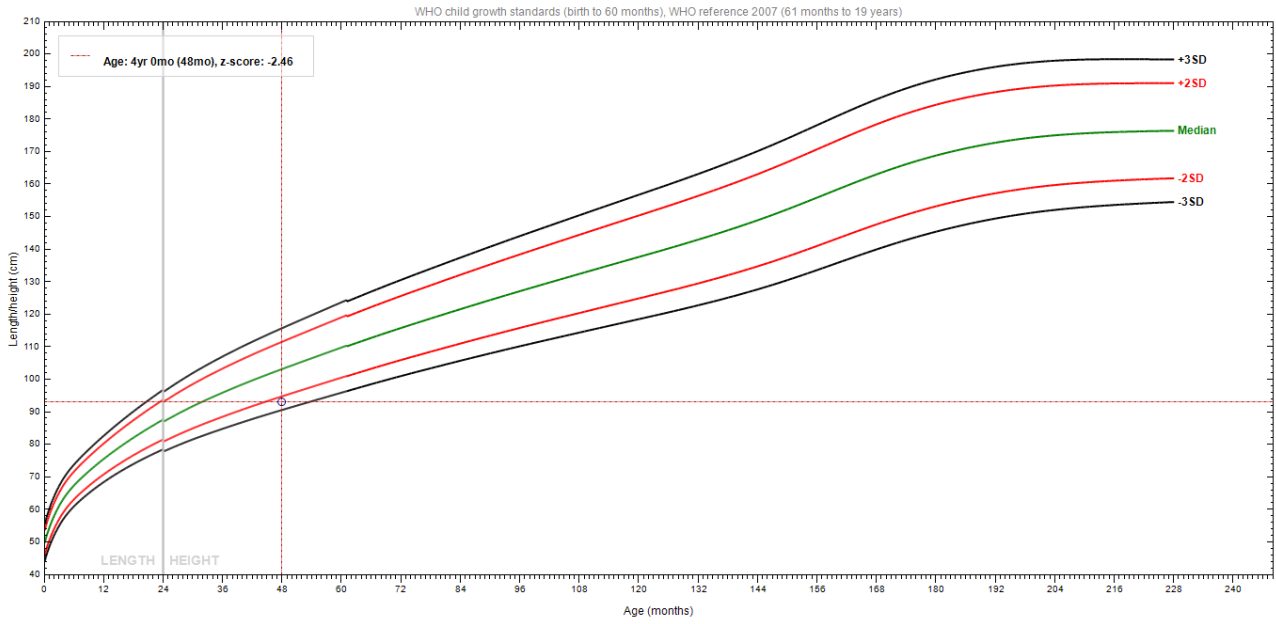
a)

Fig.12.1

Grafikët e rritjes i përkasin fëmijës R.D (më sipër fig.10) në momentin e diagnostikimit ,

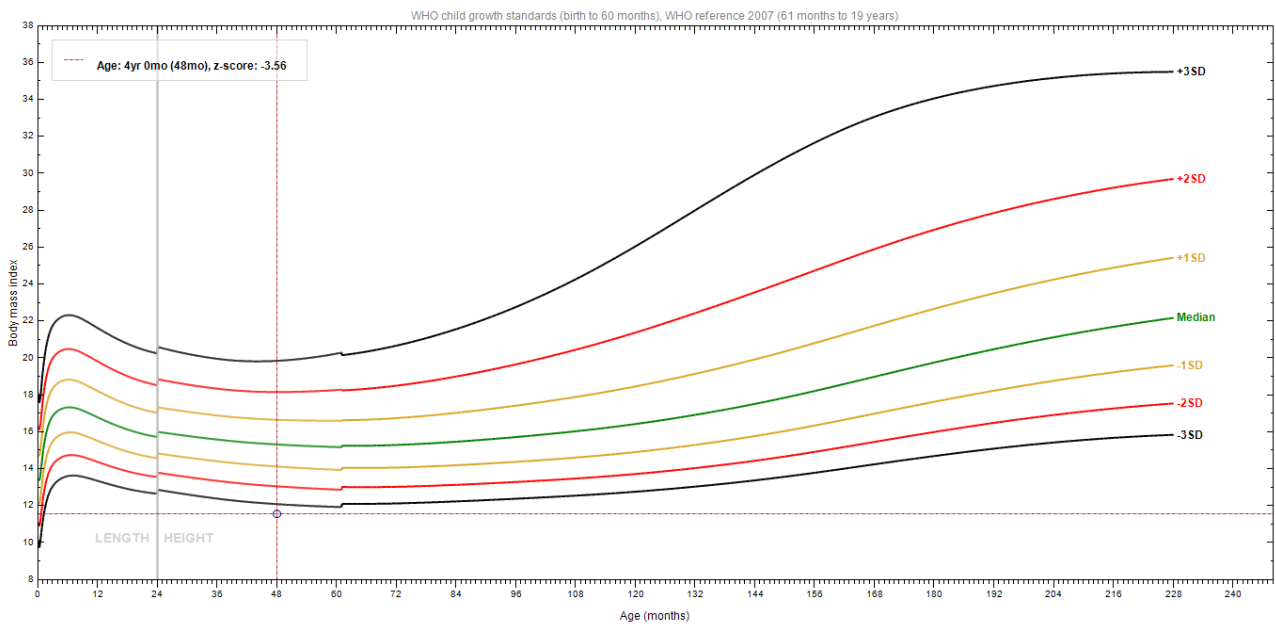
Pesha -10 kg ,Gjatësia -93cm ,BMI-11.6 ,mosha -48 muaj(4 vjeç)

**Grafiku a)** Peshë/Moshë zscore = - 3.84 ,



b)

Fig.12.1 (b) Gjatësi/Moshë zscore = -2.53 ,

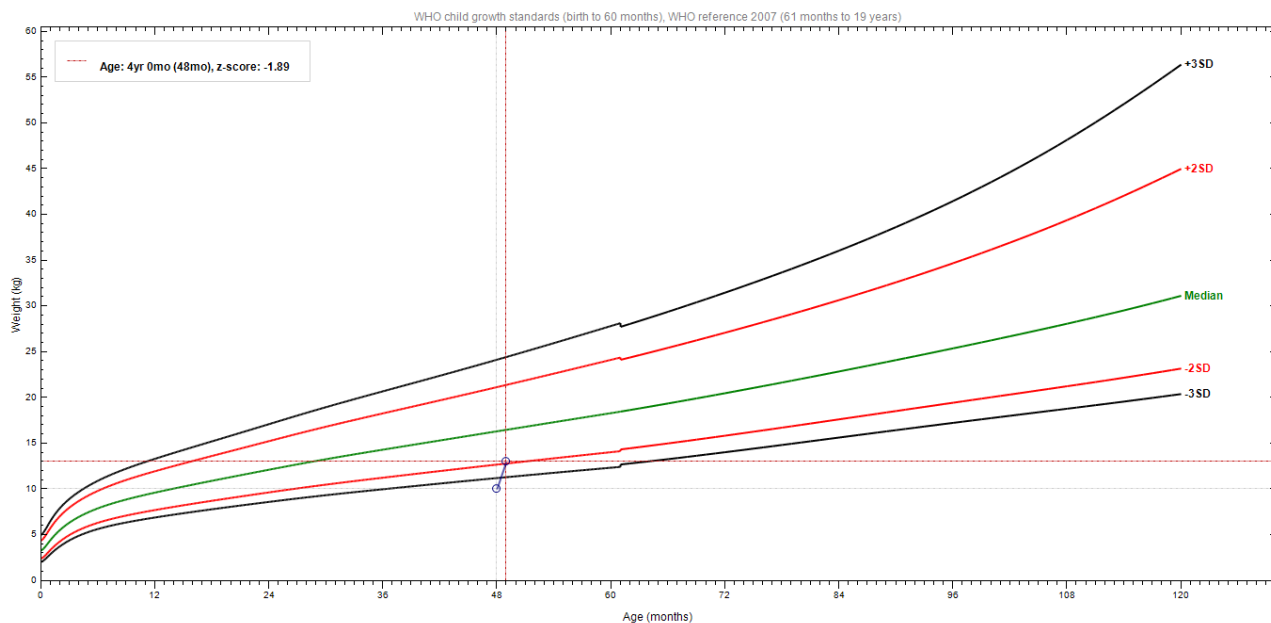


c)

Fig.12.1 ,(c) BMI/Moshë zscore = -3,55



a)



b)

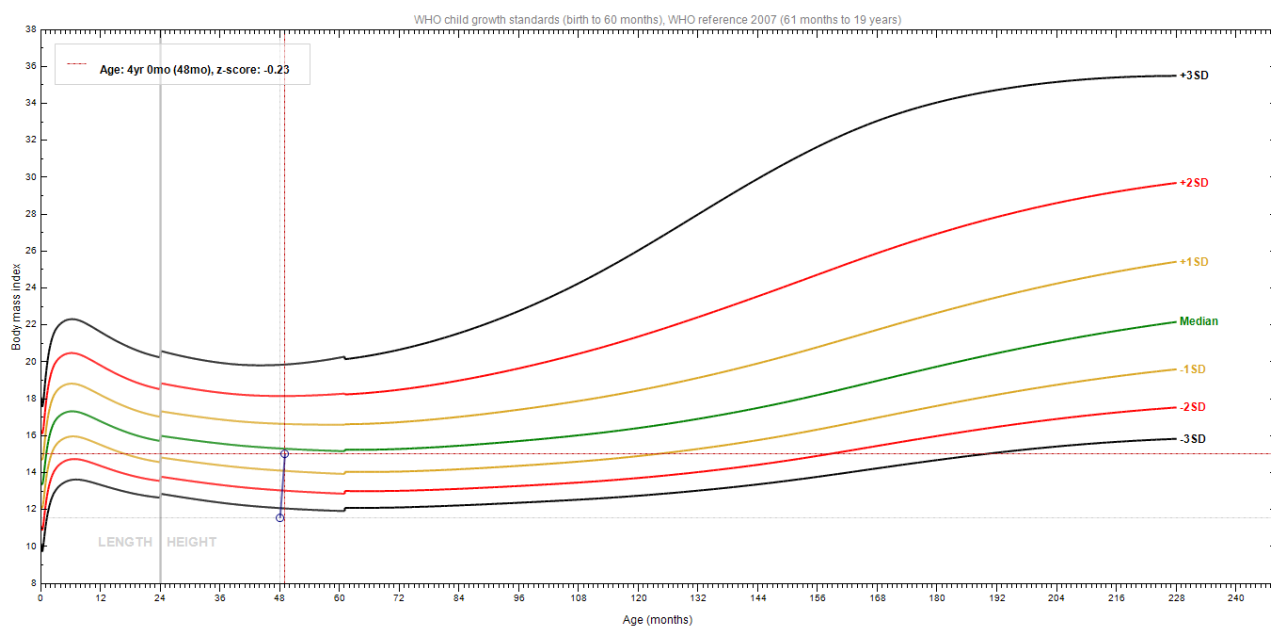


Fig.12.2 Grafikët e rritjes i përkasin fëmijës R.D (më sipër fig.10) pas fillimit të dietës pa gluten

Grafiku a) Peshë/Moshë zscore = - 1.89 b)BMI/Moshë zscore = -0.23

Donaldson (334)sugjeroi se sipas MLR (multinomial logistic regression) gjatësia ose pesha për moshën nuk ishte e dobishme për të parashikuar lezionet Marsh në pacientë. Gjetjet e tij ishin në përputhje me ato të Hoffenberg (338) i cili nuk vuri re ndonjë ndryshim në peshë ose gjatësi për moshën tek fëmijët tTgA-pozitiv. Megjithëse fryrja (meteorizmi) dhe diarreja shoqëroheshin me

gradë të lartë të Marshit, ne përgjithësisht zbuluam se simptomat ose parametrat e rritjes nuk mund të parashikojnë me besueshmëri SC (336, 66) .

## Sëmundjet Shoqëruese

Një grup i rëndësishëm pacientësh janë diagnostikuar me SC për shkak të patologjive të tjera nga të cilat ata vuajnë. Kjo për arsien e njohur se SC është mjaft më e shpeshtë në disa grupe të quajtura me "risk" ku përfshihen një numër sëmundjesh autoimune dhe disa sindroma gjenetike. Një grup të veçantë përbëjnë të afërmit e pacientëve të diagnostikuar me SC. Në studimin tonë grupi i fëmijëve me risk sipas përshkrimit të mësipërm përbënte 27.7 % të numrit të përgjithshëm të pacientëve. Praktikisht kanë qenë të sëmurë me DMT1, tiroidit autoimun, sindromë Down, Turner, apo kanë pasur të afërm të njohur si pacientë celiakë të cilëve i'u është bërë serologjia për sëmundje celiake pavarësisht pranisë apo jo të simptomave që sugjerojnë SC dhe kanë rezultuar pozitiv.

Lidhur me ndërveprimin e SC dhe sëmundje të tjera autoimune si DMT1 dhe Hashimoto, disa autorë(84,303) kanë hedhur hipotezën se në individë gjenetikisht të ndjeshëm njëra sëmundje mund të indukojë tjetrën. Në mënyrë të veçantë është sugjeruar që SC e patrajtuar (forma latente ose silente) mund të shërbejë si “trigger “ imunologjik dhe të indukojë DMT1 dhe /ose çrregullim të funksionit tiroidien për shkak të glutenit si antigjeni kryesor (303,84,304).

Shumë studime treguan se pacientët me diabet mellitus të tipit 1 (DMT1), sëmundje autoimune të tiroides, sindroma e Sjogren, cirroza biliare primare, sëmundja Addison, lupusi sistemik eritematoz dhe alopecia areata gjithashtu mund të shfaqin gjenotipe të ngjashme me sëmundjen celiake (HLA-DQ2 [DQA1 \* 0501 dheDQB1 \* 0201]) duke kontribuar në ndjeshmerinë e individeve ndaj glutenit, dhe në këtë mënyrë në rrezik për të zhvilluar enteropati (350)

Çrregullimet autoimune ndodhin 3 deri në 10 herë më shpesh në ata me sëmundje celiake sesa në popullatën e përgjithëshme dhe ka prova se rreziku i zhvillimit të një çrregullimi autoimun të dytë, rritet me kohëzgjatjen e ekspozimit ndaj glutenit (350, 351, 353).

Midis patologjive shoqëruese të SC, padyshim që DMT1 është më i rëndësishmi (352), edhe pse me një ndryshim të madh midis popullsisë etnike që luhatet nga 0,97–16,4%. (386). Përafërsisht 5% e pacientëve me SC kanë çrregullime të tiroides (tiroiditi Hashimoto ose Sëmundja e Graves) (385)

Sipas Espghan (212) prevalenca e SC në DMT1 është studiuar gjerësisht dhe është rreth 3%-12% nxjerrë kjo nga rishikimi i 21 studimeve me numër të madh pacientësh dhe të bazuara mbi biopsinë. Edhe në studimin tonë rezultoi që përqindja e subjekteve të diagnostikuara me celiaki dhe diabet melitus tip 1 ishte më e lartë se bashkëshoqërimi me sëmundje të tjera. Ky rezultat i Espghan-it është i karahasueshëm me rezultatin tonë siç e kemi thënë më lart, 8.41% e pacientëve me DMT1 kishin edhe SC.

Në studimin tonë rreth tre të katërtat e fëmijëve me celiaki (58 fëmijë ose 51.8%) nuk kishin sëmundje të tjera shoqëruese. Midis të gjithë fëmijëve me sëmundjen e celiakisë, 26 prej tyre (23.2% ) kishin gjithashtu dhe diabet mellitus të tipit 1 (DMT1) dhe 7 fëmijë (6.3%) kishin edhe tiroidit. Ndërkohë, midis fëmijëve me tiroidit, 5 prej tyre kishin njëkohësisht edhe diabet.

Në lidhje me simptomatikën ne gjetëm se në këtë kontigjent të sëmurësh, SC klasike ishte më e zakonshme se forma atipike, ndonëse u raportua një spektër i gjerë paraqitjesh klinike. Megjithatë, duke pasur parasysh informacionin në rritje lidhur me manifestimet ekstra-intestinale të sëmundjes celiake dhe tendencës në rritje për të depistuar sëmundjen në popullatën e shëndetshme është e qartë se duhet të jetë një rritje graduale në përqindjen e celiakisë atipike në krahasim me celiakinë klasike. Një studim të realizuar në Mbretërinë e Bashkuar (216), në një popullatë të përbërë nga fëmijë dhe të rinj, zbuloi se rreziku i SC midis pacientëve me diabet është dukshëm më i madh për ata subjekte të diagnostikuara me diabet në moshat e reja, pavarësisht nga gjinia ose periudha kohore e diagnozës. Përveç kësaj, në këtë studim demonstron një rrezik më i madh i celiakisë tek femrat, por vetëm për ato me diabet të diagnostikuar në moshën e fëmijërisë së vonshme. Incidenca e sëmundjes celiake në grupin e studimit ishte 20 herë më e lartë krahasuar me popullatën e përgjithshme në Mbretërinë e Bashkuar në të njëjtën periudhë kohore, që është evidencë në mbështetje të depistimit për SC në këtë popullsi me rrezik të lartë. Në këtë studim 25% e individëve u diagnostikuan me sëmundjen celiake më shumë se 5 vjet pasi ishte konfirmuar diagnoza e diabetit, duke sugjeruar vlerën e mundshme të depistimit rutinë për individët me rrezik më të lartë (ata individë të diagnostikuar në fëmijërinë e hershme).

Në një rishikim sistematik për SC në pacientë me DMT1 (297) të një kohorte prej 11157 fëmijë dhe adoleshentë me DMT1, nga të cilët 587 kishin SC provuar me biopsi, prevalenca e SC varionte nga 1,6%-9,7 % dhe densiteti i incidencës në 1, 2 dhe 5 vjet nga koha e diagnostikimit me diabet ishte 43.4 ; 32.8, dhe 20.1 për 1000 pacientë /vit respektivisht duke treguar që rrishtja për SC është më e lartë në vitin e parë të diagnostikimit me diabet. Për sa i përket shoqërimit midis SC dhe gjinisë dhe moshës përfundimet janë të ndryshme varësisht nga studimet (298-302).

Disa studime (299-302) raportuan se ka një lidhje edhe pse jo sinjifikative, midis pranisë së SC dhe moshës në subjektet me DM: sa më e re moshja e diagnostikimit të DM aq më e shpeshtë ishte SC (299,300,301). Të dhënat e studimit tonë japin rezultate të përafërta lidhur me frekuencën e SC në të sëmurët me DMT1, që arrin në 8.41%. Dhe është vënë re se në përgjithësi SC diagnostikohet rreth 1 vit më vonë se DMT1.

Mjaft interesant është raportimi në studimin e Cerutti (299), ku u vërejt se moshja e shpërthimit të DMT1 është më e re në pacientë me sëmundje të dyfishtë sesa në ata vetëm me DMT1. Rrisht për SC shoqërohet në mënyrë të pavarur dhe negativisht me moshën kur shfaqet DMT1, me një rrisht më të lartë në fëmijët me moshë më të vogël se 4 vjeç sesa në ata >9 vjeç (299,300).

Në studimin tonë në shumicën e fëmijëve me DMT1 dhe SC, DMT1 ka shpërthyer në moshën 0-5 vjeç në 57,7 % të fëmijëve dhe në 26.9% në moshën 6-10 vjeç. Shfaqja e DMT1 në fëmijët mbi 10 vjeç përbën vetëm 15.4% të pacientëve. SC paraprin DMT1 vetëm në 10-25% të rasteve (248,260) pasi SC tek fëmijët me DMT1 diagnostikohet me anë të “screening” që bëhet në momentin e shfaqjes së diabetit, në 70-80 % të pacientëve me një moshë mesatare > 8 vjeç.

Në studimin tonë midis fëmijëve me celiaki, diabet dhe tiroidit, ne analizuam se cila prej këtyre sëmundjeve autoimune i ka paraprirë tjetrës. Po risjellim në vëmendje që janë 26 fëmijë me celiaki dhe diabet, ndërkohë që midis 7 fëmijëve me celiaki dhe tiroidit, 5 prej tyre kishin dhe diabet gjithashtu. Në këtë mënyrë, vetëm 2 fëmijë rezultojnë vetëm me celiaki dhe tiroidit .

Përsa i përket kohës së shfaqjes njëra apo tjetra patologji mes 26 fëmijëve me diabet dhe celiaki, në 18 prej tyre ose 69.2% diabeti i ka paraprirë shfaqjes së celiakisë kurse në 8 raste ose 30.8% diabeti dhe celiakia kanë shpërthyer në të njëjtën kohë.

Këto të dhëna mbështeten edhe nga studimi i A. Pham-Short (297), ku më në detaje raportohen të dhëna për 546 raste të diagnostikuara me SC pas diabetit.

Ndërsa në studimin tonë brenda vitit të parë të shpërthimit të DMT1, sëmundja celiake numërohet në 11 (42,3%) fëmijë. Pas vitit të parë por brenda pesë viteve nga shfaqja e DMT1, sëmundja celiake shfaqet në 9 (34.6%) fëmijë. Pas vitit të pestë por brenda 10 viteve nga shfaqja e DMT1 sëmundja celiake shfaqet në 5 (19.2%) fëmijë dhe pas vitit të dhjetënga diagnostikimi me DMT1 celiakia u shfaq vetëm në 1 (3.8%) fëmijë.

Sipas këtyre studimeve, depistimi për SC duhet të merret në konsideratë në momentin e diagnostikimit të një fëmije me DMT1 si edhe 2 deri 5 vjet pas diagnostikimit të diabetit. Diagnoza në të njëjtën kohë e të dy sëmundjeve do të thotë me shumë gjasa se SC ka para-ekzistuar, e

pazbuluar më parë, duke reflektuar rrezikun e lartë të sfondit të popullsisë të prekur nga diabeti melitus. (260,149).

Ndikimi i moshës dhe gjinisë në diagnozën e diabetit dhe kohëzgjatja e diabetit deri në zhvillimin e celiakisë është e paqartë. Por në praktikën e përditshme në pacientët me klinikë e simptoma të tilla si ngecja në rritje, humbja e peshës, hipoglicemitë e shpeshta të pashpjegueshme, ose ato me një të afërm të radhës së parë me SC, depistimi për SC duhet të konsiderohet pavarësisht kohëzgjatjes së diabetit.(305,306).

Ekziston një marrëveshje e përgjithshme mbi domosdoshmërinë e kryerjes së kontrollit të pacientëve asimptomatikë me DMT1 por nuk është rënë dakort mbi kohën, frekuencën e metodat e depistimit. P.sh. kur depistimi për SC u krye në momentin e diagnozës dhe pastaj çdo 2 vjet, SC u diagnostikua 5 edhe 10 vjet nga fillimi i DMT1 (300).

Një tjetër tipar që vërehet në fëmijët me DMT1 është mungesa e simptomatologjisë apo shenjave gastrointestinale. Studime të ndryshme (298,299,302,307) kanë raportuar të dhëna lidhur me simptomat klinike të SC te të sëmutët me DMT1 , nga të cilat rezultoi se 60- 85 % e rasteve janë pa simptomatologji në momentin e diagnostikimit me SC ose kanë simptomatologji minimale. Prandaj është sugjeruar që këta pacientë përfaqësojnë një fenotip të veçantë dhe ndoshta më të butë sesa vetëm SC, pasi normat e gjatësisë, peshës dhe anemisë ishin më të ulëta krahasuar me ata pacientë që paraqesin vetëm SC (308). Fëmijët me DMT1 dhe simptoma të SC kanë tendencë të diagnostikohen me SC në një moshë më të re sesa ata pa simptoma (298).

Në studimin tonë shumica e fëmijëve me diabet dhe celiaki nuk kanë paraqitur klinikë, por i janë nënshtruar depistimit rutinë për SC, prandaj edhe 8 prej tyre janë diagnosikuar që në momentin e ardhjes në shërbimin e Pediatriisë së Specialiteteve.

Depistimi rutinë i fëmijëveasimptomatikë mund të jetë veçanërisht i vlefshëm duke pasur parasysh ndikimin negativ të celiakisë së patrajtuar, në dendësinë minerale të kockave dhe periudhën kritike të formimit të kockave gjatë fëmijërisë. Konstatimi i këtij studimi për rritjen e rrezikut të sëmundjes celiaketek fëmijët me diabet është në të njëjtën linjë me studimet e mëparshme të kryera midis fëmijëve me diabet.(2,12,13,15). Mekanizmi themelor i rritjes së rrezikut të sëmundjes celiake me moshën e re në diagnostikimin e diabetit mund të lidhet me hipotezën e përcaktorëve të zakonshëm dhe të përbashkët për të dyja sëmundjet, (13) përfshirë ekspozimet mjedisore, prejardhjen gjenetike (përfshirë variacionet e HLA dhe jo HLA-së), (31,32) dhe mikrobiomën intestinale(33).

Rekomandimet e Espghan (212) sugjerojnë tipizimin e HLA për pacientët asimptomatikë ose shoqërim me SC (përfshirë T1DM). Mungesa e HLA-DQ2 dhe / ose -DQ8 përjashton diagnozën e SC. Por duke qenë se , heterozigositeti i HLA-DQ2 / -DQ8 raportohet në 30% deri 86% të pacientëve me DMT1 (309), do të thotë që rekomandimet e Espghan nuk janë as me kosto efektive dhe as dalluese në “depistimin” e SC, dhe se gjenotipizimi i HLA në të gjithë fëmijët me DMT1 të diagnostikuar rishtas duhet të rishikohet si mjet diagnostikues i linjës së parë.

Historia e ekspozimit të kombinuar dhe predispozita gjenetike mund të ndikojnë në autoimunitetin e individit: për shembull, koha e fillimit të konsumit të drithërave në foshnjat gjenetikisht të ndjeshme për diabet apo sëmundjen celiake, është e lidhur me seropozitivitetin, dhe infeksione të caktuara virale të cilat janë të lidhura me diabetin dhe rrezikun e shfaqjes së SC-së.(33) Nje tjetër tipar I fëmijëve me DMT1 dhe celiaki është karakteri “fluktuant” (me ulje-ngritje) i antittrupave specifike të celiakisë.

Në fëmijët me DMT1, antittrupat pozitivë anti-tTG mund të normalizohen spontanisht, pavarësisht konsumit të vazhdueshëm të glutenit (310,311.). Bazuar në të dhënat e disponueshme, nuk është ende i mundur një rekomandim për një nivel të caktuar të antittrupave anti-tTG-IgA ose kohës së zgjatjes të pozitivitetit të antittrupave që duhet të na nxisë për të kryer biopsinë e zorrëve në pacientët asimptomatikë me DMT1. Normalizimi spontan i serologjisë celiake në DMT1 është parë si një epifenomen i aktivizimit autoimun (312).

Nje vit pas pas futjes në dietë pa gluten (DPG) vërehet një ulje sinjifikante e nivelit mesatar të HbA1C nga 18% në 6.7% (P<0.001).Një situatë krejtjetër paraqitet 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit në rastin e antittrupave anti TPO. Të dhenat tregojnë një rritje sinjifikante të nivelit mesatar të antittrupave anti TPO nga 13.35 në momentin e diagnozës në 2199 rreth 12 muaj pas trajtimit (P<0.001) duke lënë të kuptohet se DPG nuk ka ndikuar në titrin e antittrupave antiTPO .

Të dhënat janë të kufizuara në lidhje me përfitimet e DPG për kontrollin glicemik, shëndetin e kockave ose cilësinë e jetës (QoL) në pacientët me DMT1 dhe SC asimptomatike. Një ndjekje 2-vjeçare e pacientëve me DMT1 dhe tTG + të identifikuar nga depistimi (66% SC e vërtetuar me biopsi ) nuk zbuloi efekte anësore të rëndësishme kur DPG vonohej për 2 vjet (314).Pajtuueshmëria me DPG në ata me SC të vërtetuar me biopsi mund të përmirësojë variablat klinikë si p.sh. pesha dhe ferritina në serum.(318) Janë raportuar përmirësime në cilësinë e jetës dhe depresionit 1 vit pas diagnostikimit me SC(317) Këto përmirësime klinike dhe psikologjike mbështesin “screening”rutinë të sëmundjes celiake në DMT1 dhe nënvizojnë rëndësinë e pranimi të DPG për të parandaluar ndërlikimet e SC të patrajtuar .

Në kontrast, mosrespektimi i DPG në të rinj me SC dhe DMT1 shoqërohet me vlerë të lartë të ekskretimit të albuminave, (319) dendësia minerale e kockes rezulton e ulët, sikurse dhe niveli i vitamina D dhe ferritines.(318). Në një studim të 3031(313) të rriturve në rrezik për SC, 40 nga 148 seropozitivë e konsideruan veten asimptomatikë (313). Simptomat e mundshme të panjohura u vlerësuan nga Shkalla e Vlerësimit të Simptomave Gastrointestinale (GSRS). Në ata që trajtohen me DPG krahasuar me subjektet e patrajtuar, simptomat gastrointestinale të panjohura u përmirësuan ndjeshëm (313,320).

Midis fëmijëve diabetikë asimptomatikë për SC, seropozitiviteti me titër të lartë ndaj antigjeneve celiake u shoqërua me peshë të reduktuar dhe densitet të ulët kockor (316). Për më tepër, në mesin e fëmijëve me DMT1 me një serologji pozitive për celiakinë, frekuenca e simptomave gastrointestinale ishte më e lartë sesa te diabetikët me serologji negative, duke sugjeruar që të parët nuk ishin vërtet asimptomatikë (31). Zbatimi me korrektësi i DPG dëshmoi një efekt pozitiv në statusin ushqyes dhe zgjidhjen e simptomave në afat të shkurtër (31).

Një tjetër sëmundje autoimune që ka një shoqërim të shprehur me SC është tiroiditi autoimun. Në literaturë (88,377,378,342) në pacientët e prekur nga SC është raportuar një prevalencë e rritur 2% - 5% e çrregullimeve të tiroides (87) (Hipertireoza-sëmundja e Graves ose hipotiroidizmi-tiroiditi i Hashimoto), diagnostikuar më tepër para sesa pas diagnozës së enteropatisë. Këto dy patologji ndajnë të njëjtët faktorë rreziku gjenetik. Haplotipet HLA-DQ2 dhe DQ8 shoqërojnë tiroiditin Hashimoto, ndërsa shoqërimi me HLA-DQ2 është më pak i qartë në sëmundjen e Graves. I njëjti autor Ch'ng (88) përveç statusit HLA, vërejti edhe një shoqërim me gjenin që kodonte limfocitet T cytotoxike shoqëruese të antigenit. Ky ndryshim midis "hiper" dhe hipotiroidizmit pasqyrohet gjithashtu nga rreziku më i madh për sëmundje celiake në pacientët me çrregullim të Hashimoto-s sesa pacientët me Graves (342). Një mekanizëm tjetër në lidhje me shoqërimin midis këtyre dy patologjive përfaqësohet nga thithja jonormale me pasojë mungesën e selenit të shkaktuar nga sëmundja celiake. Stazi et al (342) kanë treguar se thithja jonormale e selenit në sëmundjen celiake mund të jetë faktori që çon drejtpërdrejt në dëmtimin e tiroides dhe zorrëve, pasi gjendra tiroide është veçanërisht e ndjeshme ndaj mungesës së selenit. Po ashtu një autor tjetër Barker.J (377) shkruan: "Në pacientët me Sëmundje Celiake "screening" për anomali funksionale të tiroides mund të merret në konsideratë në disa raste".

Të dhënat tona dëshmojnë se në 7 fëmijët me SC mosha mesatare e shpërthimit të tiroiditit ishte 10.82 vjec ± 2.54 vite, me një mbizotërim të grupmoshës mbi 10 vjec me 71.4% të rasteve. Ndërkohë në këta fëmijë, vihet re se në përgjithësi shfaqja e tiroiditit autoimun i ka paraprirë

shfaqjes së SC ose është shfaqur njëkohësisht me të. Po ashtu studimi ynë tregoi se për 5 fëmijët me diabet, tirodit dhe celiaki, sipas moshës së shpërthimit të të 3 sëmundjeve vihet re, se është diabeti melitus ai që i'u paraprin shfaqjes së tirodit autoimun dhe celiakisë (Tab. 20).

Një grup tjetër interesant që shoqërohet me SC janë dhepatologjitë neurologjike. Në një artikull rishikues mbi paraqitjen atipike të SC nga Admou etj.(357) theksohet: “Një spektër i gjerë i sindromave neurologjike mund të jetë paraqitja ekstraintestinale (pra atipike) e ndjeshmërisë ndaj glutenit me ose pa patologji të zorrëve(enteropati). Këto përfshijnë dhimbje koke, ataksi dhe çrregullime psikiatrike (356), migrena, encefalopatia, korea, mosfunksionimi i trungut të trurit, mielopatia, sindroma Guillain-Barredhe neuropatia me antitropa antigangliozid pozitiv” (355). Studime të tjera treguan përhapje të lartë të ndjeshmërisë ndaj glutenit në çrregullimet gjenetike neurodegenerative siç janë ataksia e trashëguar spinocerebellare dhe sëmundje Huntington (355). Kështu në studimin tonë, diagnoza të neurozhvillimit si autizmi, vonesa e gjuhës ekspresive dhe epilepsia u vu re në 6 fëmijë me celiaki (ose 5.4% të tyre).

Përmendëm më sipër, një spektër të gjerë sindromash neurologjike të cilat mund të jenë shfaqje ekstraintestinale të ndjeshmërisë ndaj glutenit me ose pa enteropati. Megjithëse ataksia është një çrregullim neurologjik i hasur në disa pacientë me sëmundje celiake (348), gjendja më e shpeshtë neurologjike në pacientë me sëmundje celiake është epilepsia, duke treguar një prevalencë midis 1.2% dhe 5% (349). Spektri i saj klinik në kushtet e pranise se SC, ndryshon nga fokal në të gjeneralizuar me përgjigje të kënaqshme ndaj heqjes së glutenit.

Në 1985 u përshkrua një sindromë më specifike dhe e rrallë e karakterizuar nga bashkë-prania e sëmundjes celiake, epilepsisë dhe kalçifikimeve oksipitale (CEC). Gobbi(358) sugjeroi që gjenotipi HLA që predisponon për CEC është i njëjtë me atë që predisponon për celiaki. Ekzistenca e një sindromi të karakterizuar nga epilepsia, kalçifikimet oksipitale, dhe SC është pranuar gjerësisht(358). Përfshirja selektive e regjionit oksipital sugjerohet nga studimi i Labate etj, (359) të cilët gjetën një prevalencë të rritur të SC shoqëruese tek fëmijët me epilepsi të pjesshme (pa kalçifikime të trurit) me majë- valë oksipitale por jo centrotemporale.

Po ashtu **autizmi** (279) është një nga shoqërimet më të studiuara ndërmjet SC dhe çrregullimeve të sjelljes në pediatri. Pavone (360) vlerësoi 20 kontrole të shëndetshme dhe 120 pacientë me SC për të identifikuar problemet e sjelljes dhe tiparet autike. Kërkuesit gjithashtu shqyrtuan 11 pacientë me autizëm infantil dhe 11 kontrole të përputhura me moshën dhe seksin. Asnjë rast me celiaki nuk u zbulua në grupin e pacientëve autikë dhe megjithëse 2 prej tyre kishin nivele pak të rritura të Imunoglobulinës AGA (Ig) G dhe AEA, përcaktimet pasuese të antitropave dhe mostrat e biopsisë



jejunale ishin normal(360). Për më tepër, asnjë nga pacientët celiakë nuk kishte rezultuar pozitiv në test sipas Manualit Diagnostikues të Crregullimeve Mendore III-R për autizmin. Këto rezultatesë bashku me një literaturë në rritje, duket se kontestojnë një shoqërim të fortë midis SC dhe autizmit. Nevojiten studime sistematike, të hartuara mirë për të krijuar idenë nëse gluteni në vetvete ka një rol në shkaktimin e sjelljes autistike jashtë kontekstit të SC.

Prekja hepatike në SC zakonisht manifestohet me hepatit, hepatomegali si dhe rritje të enzimave hepatike. Kështu, **hipertransaminazemia** është raportuar në rreth 40% të të rriturve dhe në 54% të fëmijëve me paraqitjen klasike të sëmundjes celiake në kohën e diagnozës (343). Prevalenca e titrit të lartë të transaminazave në një numër të madh të fëmijëve me celiaki është vlerësuar në studime (343,121,291) të ndryshme. Kështu, Demir etj. (291), raportoi se AST dhe ALT me nivel të rritur përqendrimi u gjet respektivisht në 38.3% dhe 19.8% të fëmijëve. Në një studim tjetër (121), transaminaza të larta u raportuan në 32% të pacientëve pediatrikë me celiaki, dhe pesë prej tyre (4.3%) u diagnostikuan me sëmundjen celiake pikërisht për shkak të nivelit të lartë të transaminazave

Në studimin tonë rezultojnë me transaminaza të rritura ALT dhe AST respektivisht 14.7% dhe 55.1% e fëmijëve. Në fakt vetëm në një rast ato qenë në vlera të larta çka bëri adresimin e fëmijës në shërbimin tonë me diagnozën “hepatit akut”. Në të kundërt, sëmundja celiake është e pranishme në rreth 9% të pacientëve me hipertransaminazemi kronike të pashpjegueshme (344,345). Mendohet që mekanizmi që çon në dëmtimin e mëlçisë ka të bëjë me hyrjen e toksinave, molekulave inflamatore dhe antigjeneve në qarkullimin portal(346). Mbështetur në këto fakte rekomandohet kryerja e një kontrolli serologjik për SC në të gjithë pacientët me hipertransaminazemi të vazhdueshme me shkak të panjohur (346,143). Për më tepër, edhe në pacientët që paraqesin sëmundje autoimune të mëlçisë, apo forma të rënda të sëmundjes së mëlçisë të cilat kanë nevojë për transplant hepatic, por që s’kanë një etiologji të qartë. Është parë se një ekspozim i zgjatur ndaj glutenit në një pacient me një sëmundje celiake të neglizhuar, në fakt, mund të shkaktojë hepatit kronik dhe cirozë të mëlçisë (346,347,143).Ndërkohë, niveli i transaminazave serike kthehet në normë gradualisht pas fillimit të dietës pa gluten. (291). Pesë deri në 10% të pacientëve me aminotransferaza të ritura në serum përfundojnë me diagnozën e SC (339).Në disa raste janë raportuar edhe shoqërim i hipertransaminazemisë me hipoproteinemi (127,291) Kjo e fundit mund t'i atribuohet enteropatisë me humbje të proteinave dhe / ose aktivitetit sintetik hepatic të zvogëluar. Biopsia e mëlçisë mund të zbulojë leziona histologjikeqë variojnë nga hepatiti reaktiv te cirroza, të cilat mund të kthehen pjesërisht ose plotësisht me një DPG e shoqëruar edhe me normalizim të parametrave (293).

Në përgjithësi, nivelet e transaminazave normalizohen në të gjithë pacientët, përveç atyre me cirozë, kur të sëmurët zbatojnë rregullisht DPG (293,339,376).

Anemia nga deficiëti i hekurit, që shkaktohet nga thithja jo e pështatshme e tij për shkak të enteropatisë është një tjetër manifestim i SC, e cila sipas Espghan (212) në disa popullata diagnostikohet në 15 % të fëmijëve me SC. Në një studimin të kryer në Turqi (375) anemia nga deficiëti i hekurit ishte paraqitja e vetme e SC në 16 pacientë (14.6%). Sipas studimit të Kalayci etj. (375) prevalenca e SC në fëmijët me anemi nga deficiëti i hekurit ishte 4.4%. Edhe në studimin tonë prania e anemisë nga mungesa e hekurit ishte e pranishme në rreth 39% të rasteve. Sindromat Down dhe Turner gjithashtu paraqesin lidhje të ngushtë me SC e cila shpesh mund të paraqitet edhe në forma asimptomatike çka bëjnë të domosdoshme “screening” të këtyre pacientëve për SC. (68,354).

Në një studim të kryer në Itali (me shumë qendra) në 1202 pacientë me Sindromë Down, u gjetën 55 raste SC, me një prevalencë të këtij shoqërimi sëmundjeje prej 4.6% (361) Studime të tjera Evropiane raportuan një prevalencë të sëmundjes Celiake shoqëruese të S.Down afërsisht 6.6% në Spanjë (n 284), 32.8% në Hollandë (n 137) (363) dhe 3.9% në Suedi (n 76) (364), ndërkohë që edhe prevalenca e këtij shoqërimi luhetet ndërmjet 3.2% dhe 10.3% (365,366) .Në studimin tonë shoqërimi i SC me sindromën Down dhe sindromat e tjera rezultoi 3.6%.Diagnoza e SC në të sëmurët me S.Down është e vështirë për dy arsye: e para sepse shpesh shenjat e sëmundjes (mos shtim në peshë, diarre etj) i atribuohen vetë sindromës dhe nga ana tjetër sikurse përmendëm, sindroma shoqërohet shpesh me forma asimptomatike të SC. Prandaj duhet kujdes i veçantë në vlerësimin e këtyre pacientëve për SC, identifikimi dhe trajtimi i së cilës mund të përmirësojë cilësinë e jetës për këta fëmijë(366). Dermatit herpetiform 1.8 %

### Serologjia

Antitruapat e ndryshëm të pranishëm në SC, jo vetëm që kanë lehtësuar shumë diagnostikimin e pacientëve me SC, por ata kanë dhe një vlerë të madhe në praktikën klinike edhe për monitorimin e sëmundjes. Madje korrelacione të caktuara klinike-serologjike kanë nxjerrë në pah mundësinë që ofron përcaktimi i nivelit të tyre në mos ekspozimin e fëmijëve ndaj procedurave invazive si endoskopia digjестive, siç dëshmon edhe studimi yne.

Në studimin tonë në kurbën ROC (Graf.27) paraqitet aftësia e nivelit të anti tTG për të identifikuar në mënyrë korrekte fëmijët me celiaki në stadin T2-T3(M2-M3). Duke shqyrtuar të dhënat për sipërfaqen nën kurbë (AUC) ne vëmë re se ajo është në nivelin 76.4% dhe vlera e domethënies

statistikore është  $P=0.004$ , duke sugjeruar që përdorimi i titrit të anti tTG për të identifikuar në mënyrë korrekte fëmijët me celiaki në stadin T2-T3(M2-M3) është më efektiv sesa thjesht hamendësim (Tabela 27). Për të përcaktuar kufirin e titrit të anti tTG që ka kombinimin më të mirë midis sensitivitetit për të zbuluar sëmundjen e celiakisë në stadin T2-T3 dhe specificitetin më të lartë për të përjashtuar në mënyrë korrekte ata që nuk e kanë sëmundjen në këtë stad, vihet re që për një vlerë kufi të anti TGA-IgA  $\geq 76.85$ , testi rezulton të ketë një sensitivitet prej 70.3% për zbulimin e sëmundjes dhe një specificitet prej 85.7% për përjashtimin e saj (Tabela 28). Në një studim nga Emami etj.(288) sensitiviteti për diagnozën e sëmundjes celiake me Marsh III (M3) rezultoi që të ishte 80%. Në një studim tjetër (330) u gjet specificitet dhe PPV (vlerë parashikuese pozitive) më e lartë për të parashikuar Marsh III me rritjen e titrit të TGA-IGA dhe në analizën ROC, proporcioni më i lartë i kurbës u arrit saktësisht në nivelin 62.5 U/mL të titrit anti-tTG me një sensitivitet, specificitet, PPV dhe NPV (vlerë parashikuese negative) prej 95.4%, 98%, 93.8%, dhe 91.3%, respektivisht për parashikimin e Marsh  $\geq$  III . Në një studim (289) që është kryer në 159 pacientë me sëmundjen celiake në Iran, vlera 9 herë më e lartë sesa niveli normal i titrit të anti-tTG kishte 97% sensitivitet për Marsh II . Ndërsa në analizën e kurbës ROC të një tjetër studimi (374) për Marsh II dhe Marsh III, proporcioni më i lartë i kurbës u arrit deri në nivelin 76.5 U/mL të titrit anti-tTG me një sensitivitet prej 89%, PPV prej 91%, dhe NPV prej 37%. Pra, niveli i titrit të anti-tTG (IgA)  $\geq 76.5$  IU/mL parashikon nivelin më të lartë të atrofisë vilare (374)

Sipas Espghan 2012 (212) vlera rreth 10 herë më e lartë sesa limiti normal u shoqërua me atrofi viloze të mukozës së traktit gastro-intestinal dhe me prezantime klinike më të rënda me sensitivitet dhe specificitet prej 98% dhe 99%, përkatësisht. Autorë të tjerë (287,334, 335) kanë përdorur të tjera nivele të anti tTG në studimet e tyre për të përcaktuar nivelin e ndjeshmërisë edhe specificitetit për shkallë të caktuar Marsh-i të të dhënave morfologjike.

Të gjithë këta autorë arritën në përfundimin se endoskopia dhe biopsia mund të shmangen në nën grupin e pacientëve me titra të lartë në serum të niveleve anti-tTG. Në të gjitha këto studime studiuesit zbuluan se ngritja më shumë se 10 herë mbi nivelin normal të titrit të anti-tTG tek të rriturit mund të jetë element diagnostikues për atrofinë viloze ashtu siç është në praktikë edhe tek fëmijët.

Vlera parashikuese pozitive e serologjisë bëhet e favorshme dhe e dobishme klinikisht në popullata me një prevalencë të lartë të SC, siç janë pacientët me sindromën Down, DMT1, ose fëmijë me një histori familjare të EGS (enteropati gluten sensitive) për vendosjen e diagnozës së SC.

Diskutimi në lidhje me kuadrin klinik të fëmijëve me celiaki duke iu referuar nivelit të antitropave anti tTGA-IGA në studimin tonë nisët nga rezultatet e paraqitura përmbledhur në Tabelën 26. Pavarësisht se ndryshimet e klinikës midis fëmijëve me celiaki sipas niveli të anti tTG-IgA nuk arritën domethënien statistikore ( $P>0.05$ ), vihet re që përqindje më të larta të fëmijëve me nivel anti TGA-IgA  $\geq 100$  kanë simptoma gastrointestinale, rënie në peshë apo vonesë të zhvillimit, distendim abdominal dhe anemi krahasuar me fëmijët me nivel anti TGA-IgA  $< 100$ , fakte këto që flasin në favor të një klinike më të rëndë (simptomatologji më e shprehur) tek fëmijët me nivel të lartë të anti TGA-IgA-ve. Fabiani etj (332) treguan nivele dukshëm më të ulta të tTG-IgA në pacientët me enteropati të lehtë sesa tek ata me enteropati më të rëndë. Duke patur titër të lartë të tTG-IgA deduktojmë që edhe shkalla e atrofisë mukozale do të jetë e lartë dhe probabilitisht edhe shkalla e enteropatisë më e shprehur duke u prezantuar me klinikë më të qartë.

Po ashtu studimi ynë tregoi se tek fëmijët me celiaki të stadit M3a-c, përqindje më të larta të këtyre fëmijëve kanë rënie në peshë dhe vonesë në zhvillim, diarre kronike dhe të vjella krahasuar me fëmijët me celiaki të cilët rezultojnë në stadin M0-M2 në biopsi (Tab. 22).

Trovato etj. (326) në studimin e tij vlerësoi shmangien e biopsisë sipas Espghan në sëmundjen celiake simptomatike dhe asimptomatike dhe raportoi se nuk kishte asnjë ndryshim histologjikisht midis titrit të lartë në grupin asimptomatik dhe atë me titër të lartë simptomatik pasi Marsh III u demonstrua përkatësisht në 91% dhe 92% të këtyre pacientëve (326). Nga ana tjetër Dinler etj (333) gjeti në mesin e 87 fëmijëve që atrofia totale / subtotal e vilave ishte dukshëm më e lartë në grupin tipik sesa në atë atipike . Nga një studim i Boscovic (284) për të parë klinikën dhe shkallën e dëmtim mukozal në SC u vërejt se vlerësimi histopatologjik i biopsive të zorrëve zbuloi atrofi viloze totale ose subtotal në 44 pacientë (66.6%) në grupin tipik dhe 24 pacientë (64.8%) në grupin atipik. Atrofia viloze e pjesshme u vërejt në 5 pacientë (7.5%) në grupin tipike dhe 1 (2.7%) pacient në grupin atipik. Nuk kishte asnjë korrelacion në mënyrën e paraqitjes (tipike dhe atipike) me shkallën e atrofisë viloze duke treguar që faktorë të tjerë përveç shkallës së atrofisë viloze duhet të “japin llogari” për simptomat tipike në sëmundjen celiake. Pra, shkalla e atrofisë viloze nuk lidhet domosdoshmërisht me gravitetin e simptomave klinike.

Udhëzuesi i Espghan-it (212) deklaroi se tek fëmijët dhe adoleshentët me shenja ose simptoma sugjeruese të SC të cilët kanë titra të lartë anti-tTG në nivele 10 herë më të lartë se kufiri i sipërm i normës (praktikisht  $>100$  UI/L), mundësia që të shoqërohet me atrofi viloze (Marsh III) është e lartë, kështu që biopsia duodenale mund të anashkalohet. Por në këto raste duhet të kofirmohet diagnoza edhe me pozitivitet të EMA-s dhe/ose tipizimin e HLA (Heterodimer DQ2 / DQ8). Pas

udhëzuesit të Espghan 2012, u bënë studime për të vlerësuar vlefshmërinë e udhëzuesit. Gidrewicz (231) tregoi se 98% e pacientëve pediatrikë simptomatikë me titër anti-tTG >10 herë mbi LSN dhe EMA pozitive kishin biopsi në përputhje me sëmundjen celiake (231 ,326).

Studimi ynë në mënyrë të ngjashme tregoi se niveli i anti-tTG-IgA i barabartë me ose më shumë se 10 herë mbi LSN lidhej në mënyrë të konsiderueshme me ndryshimet histopatologjike të SC . Gjithashtu, një korrelacion i rëndësishëm ndodh midis anti-tTG të lartë në titër dhe ndryshimeve më të larta në Marsh (330). Proporcioni i fëmijëve me SC dhe titër  $\geq 100$  U/L rritet në mënyrë domethënëse me rritjen e stadi në biopsi, 14,3 % e fëmijëve në stadin Marsh 0 (T0) në histologji kishin titër tTG-IgA  $\geq 100$  U/mL por midis fëmijëve në stadin M3 (T3) të sëmundjes numri i tyre përfaqësoje rreth 60% të pacientëve.

Shoqërim i rëndësishëm midis anti-tTG-IgA në titër të lartë dhe ndryshimeve histologjike në biopsinë e SC janë raportuar në shumë studime retrospektive mbi SC (323,324). Barker etj.(325) tregoi se 48 nga 49 fëmijë simptomatikë me titër anti-tTG  $\geq 100$  U / L kishin ndryshime në biopsi , enteropati të gradës Marsh II . Donaldson etj. (321) treguan se të gjithë pacientët e tyre pediatrikë me titër anti-tTG  $\geq 100$  U / L kishin ndryshime histologjike të Marsh III të SC .

Në studim tonë rezultoi që 7 prej pacientëve me titër pozitiv dhe pa ndryshime në biopsi plotësuan përkufizimin e formës “potenciale ” të celiakisë.

Sipas Donaldson (334,321) testet pozitive serologjike me ndryshime histologjike të Marsh 0 dhe 1(M1) kanë pak gjasa të tregojnë SC. Pothuaj 10% e pacientëve në studimin e tij ishin në këtë kategori. Katër pacientë asimptomatikë u klasifikuan në mënyrë të arsyeshme si me SC të fshehtë për shkak të historive të forta familjare të EGS (enteropati gluten sensitive). Vetëm një pacient me Marsh 1 me serologji pozitive iu përgjigj bindshëm DPG dhe u konsiderua me SC.

Pavarësisht këtyre, nëse do i referoheshim udhëzuesit të Naspghan (64) rezulton se jo gjithmonë ka një korelacion të tillë të drejtë. Kështu në studimin e Lewis dhe Scott (331), 34.6% e pacientëve që kishin Marsh 3 në histologji niveli i tyre i tTG ishte < 10 herë mbi LN (midis 11-99), ashtu sikundër kishte pacientë 36.4 % me Marsh 2 në biopsi dhe nivel titri  $\geq 100$  U/L. Nga studimi i Donaldson (334) u zbulua se ndryshimet në Marsh 2 në popullatën e tij pediatrike ishin të pazakonta, ndodhën vetëm në 5 nga 117 individë. Vetëm njërit prej tyre iu caktua diagnoza e SC. Gjetjet e tij ishin në përputhje me udhëzimet e Naspghan (64) që tregojnë se ndryshimet në Marsh 2 janë më pak specifike për SC dhe pacientë të tillë kërkojnë serologji pozitive dhe gjykim klinik për të bërë diagnozën (64). Në pacientët me biopsi dhe serologji diskordante diagnoza e SC kërkon gjykim klinik dhe hulumtime më tej. Pavarësisht të dhënave serologjike, histopatologjike dhe

klinike, diagnoza mund të mbetet e paqartë në disa pacientë .Në të njëjtën linjë janë dhe Lewis dhe Scott (331) të cilët raportuan se në 5–16% të biopsive që konfirmuan SC, titri i tTG-IgA ishte negativ .

Këto dukuri mund të jenë thjesht rezultate false pozitive që ndodhin në pacientë me sëmundje të tjera autoimune. Shpjegim tjetër i mundshëm është fakti që ndryshimet histologjike në sëmundjen celiake nuk janë të përhapura në mënyre uniforme në mukozë, dhe si pasojë mostra e marrë e mukozës mund të qëllojë e një ishulli me mukozë të shëndoshë gjë e cila çon në interpretim të gabuar të rezultatit. (234, 327, 328,329).

Këta pacientë janë kandidatë për përsëritjen e endoskopisë duodenale dhe / ose testimin e HLA nëse ka dyshime të forta për sëmundjen celiake. Arsyeja mund të jetë marrja variable e glutenit ose aftësia e ndryshueshme e pacientëve për të montuar përgjigjen e antittrupave.

Ky vëzhgim nxjerr në pah rëndësinë e marrjes së glutenit në momentin e biopsisë dhe nivelit total të IgA kur interpretohet titri i tTG. Faktor tjetër që mund të jetë shkak për këtë mospërputhje mund të jetë mosha e pacientit. Donaldson(334)në studimin e tij vërejtë se serologjitë negative ndodhën në afërsisht 15% të pacientëve me leziona Marsh 3 dhe kryesisht në fëmijë të moshës nën 4 vjec (336,334).

### Mjekimi dhe Monitorimi

Dieta pa gluten është në përgjithësi një dietë e shëndetshme jo vetëm për pacientet me sëmundje celiake. Më shumë se 90% e pacientëve pediatrikë me sëmundje celiake arrijnë rikuperimin e mukozës pas 1 viti në dietë pa gluten .Udhëzimet aktuale (212) rekomandojnë serologjinë përcjellëse si për të vlerësuar respektimin e dietës ashtu edhe për t'a përdorur si shënues të rikuperimit të mukozës.Në studimin tonë iu referuam anti-tTG-IgA si markuesi serogjik i disponueshem nga ana jonë për ndjekjen e fëmijëve në dietë. Ka rëndësi të theksohet gjithashtu se evidentohet një përmirësim i z-score i të tre parametrave në studim, 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit, ku vlera mesatare e z-score të peshës u rrit në mënyrë shumësinjifikante nga -0.96 në momentin e diagnozës në -0.47 një vit pas ndërprerjes së glutenit (P=0.002);



Fig.13 A.P Pas fillimit të dietës pa gluten(autori)

vlera mesatare e z-score të gjatësisë u ul në mënyrë sinjifikante nga -1.29 në momentin e diagnozës në -2.74 një vit pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.018$ ); dhe vlera mesatare e z-score të BMI-së u rrit në mënyrë sinjifikante nga -0.44 në momentin e diagnozës në -0.08 një vit pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.011$ ). Nga ana klinike, rëndësia e këtyre gjetjeve është mjaft e qartë, sepse pas ndërprerjes së glutenit në dietën e tyre, fëmijët me celiaki i afrohen zhvillimit normal dhe optimal të peshës, gjatësisë dhe BMI-së.

Demir etj (291) raportuan përmirësim në shpejtësinë e rritjes dhe arritjen e gjatësisë dhe peshës tek fëmijët me celiaki që i përmbahen një DPG. Për më tepër, aderimi (pajtueshmëria) në një DPG rezultoi në përmirësimin e ndryshimeve histopatologjike hepatike. Përveç një DPG, plotësimi i kalciumit, vitaminës D dhe hekurit mund të përshpejtojë normalizimin e shënjesve serologjike dhe të zvogëlojë shkallën e thyerjeve dhe komplikacioneve që rezultojnë nga anemia.

Rritja e numrit mesatar të ruazave të kuqe të gjakut 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit, tek fëmijët me celiaki nuk shfaqin sinjifikancë statistikore ( $P=0.461$ ), ndërsa vihet re një rritje domethënëse e vlerës mesatare të MCV-së nga  $70.03 \mu\text{m}^3$  në  $77.95 \mu\text{m}^3$  ( $P=0.010$ ) 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit. Gjithashtu evidentohet një rritje domethënëse e nivelit mesatar të hemoglobinës nga  $9.87 \text{ g/dl}$  në  $11.62 \text{ g/dl}$  ( $P=0.003$ ).

Vërehet rritje e nivelit mesatar të sideremisë pavarësisht mungesës së domethënies statistikore ( $P=0.252$ ), por rëndësi klinike është e qartë duke sugjeruar përmirësim të këtij parametri pas ndërprerjes së glutenit.

Gjithashtu vihet re një ulje sinjifikante nga ana statistikore e nivelit mesatar të AST dhe ALT, 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit vihet re. Kështu, niveli mesatar i AST u ul nga  $43.57 \text{ U/l}$  në momentin e diagnozës në  $30.50 \text{ U/l}$  12 muaj pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.058$ ), kurse niveli

mesatar i ALT u ul nga 34.26 U/l në 18.16 U/l 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit ( $P=0.064$ ). Gjithsesi rëndësia klinike është e qartë duke treguar përmirësim të nivelit mesatar të këtyre enzimave hepatike dhe në këtë mënyrë përmirësimin e funksionit hepatic pas ndërprerjes së glutenit.

Në praktikën tonë në ndjekjen e fëmijëve me celiaki dhe nën DPG, për kontrollin e dietës, ecurinë e sëmundjes kemi përdorur anti TG-IgA si antitropin kryesor të disponueshëm. Duhet theksuar se vihet re një ulje domethënëse e nivelit mesatar të atTG- IgG, nga 14.00 në momentin e diagnozës në 4.33 rreth 12 muaj pas trajtimit ( $P=0.048$ ). Po ashtu pas ndërprerjes së glutenit evidentohet një ulje domethënëse e nivelit mesatar të antitropave anti TG-IgA, nga 114.48 në momentin e diagnozës në 13.35 ( $P<0.001$ ). Por në një studim nga Leonard Maureen M.etj (341) për vlerën e tTG-IgA për tëparashikuar shërimin mukozal në fëmijët me sëmundje celiake dhe në dietë pa gluten, zbuloi se 19% e pacientëve pediatrike të trajtuar me një dietë pa gluten kishin enteropati të vazhdueshme. Në kohën e përsëritjes së biopsisë, tTG u rrit në 43% të rasteve me enteropati të vazhdueshme dhe 32% të rasteve në të cilat kishte shërim të mukozës. Në përgjithësi, vlera parashikuese pozitive e antitropave tTG ishte 25% dhe vlera negative parashikuese ishte 83% në pacientët me një dietë pa gluten për një mesatare prej 2.4 vjetësh. Ky studim ishte në linjë me studime të tjera si ai Bannister et al (367), De Chaisemartin L.et al.(368)

Është interesant fakti, se eliminimi i glutenit nga dieta ushqimore më parë sesa të jetë vendosur diagnoza formale e SC-së është e zakonshme tek fëmijët (6%), me përqindjen më të lartë midis fëmijëve të moshës shkollore (deri në 10%) (46). Siç e kemi shpjeguar hollësisht më lart grupi i moshës shkollore zakonisht paraqitet më shumë me ankesat jo-specifike abdominale, kështu kujdestarët ose ofruesit e shërbimit të kujdesit shëndetësor zbatojnë kufizimin dietik të glutenit si një element terapeutik për të lehtësuar këto simptoma.

Nga ana tjetër, adoleshentët kanë më pak gjasa për të kufizuar ose eliminuar glutenin përpara vendosjes sëdiagnozës së SC-së, argument i cili mund të vijë për shkak të karakteristikave psikofizike dhe të zhvillimit trupor gjatë kësaj faze të zhvillimit tek kjo grup-moshë. Argumente të ngjashme mund të shpjegojnë gjithashtu nivelet e larta (27%) të thyerjes së dietës së gluten brenda vitit të parë të diagnozës së SC-së në këtë grup-moshë.

Si përfundim studimi ynë dëshmoi edhe njëherë se Sëmundja Celiake në moshën pediatrike, paraqitet në një larmi formash klinike, njohja e të cilave mbetet e domosdoshme për një diagnostikim sa më të hershëm të saj, çka është thelbësore si për rritjen dhe zhvillimin normal të fëmijëve ashtu edhe parandalimin e ndërlikimeve të sëmundjes.



## 6.Përfundime

Konkluzionet e këtij studimi janë si vijon:

1. Prevalenca e sëmundjes celiake tek simptomatikët : 0.61 %. Moshë mesatare e shpërthimit të SC ishte 6.3 vjeç, ndërkohë moshë më e vogël e shfaqjes ka qenë 9 muaj. SC paraqitet me mbizotërim të gjinisë femërore.
2. Fëmijët e diagnostikuar me celiaki janë ushqyer me gji mesatarisht për një vit dhe ka një lidhje pozitive nga e lehtë në të moderuar midis moshës së shpërthimit të celiakisë dhe kohëzgjatjes së ushqyerje me gji, duke sugjeruar që ushqyerja e zgjatur me gji është një faktor mbrojtës ndaj shpërthimit të celiakisë
3. Ankesat kryesore të fëmijëve me celiaki : vonesa në zhvillim (27%), diarrea kronike (13%), dhimbje barku (10%), anemia (6%), të vjellat (5%) dhe distendimi abdominal (5%). Pothuajse të gjithë fëmijët (99%) kishin të paktën një simptomë. Shenjat dhe simptomat gastro-intestinale të celiakisë dominojnë në grup-moshat më të vogla.
4. Mesatarisht, të gjithë fëmijët me celiaki ishin nën peshën normale (-0.8683), nën gjatësinë normale (-1.3642) për moshën dhe gjininë e tyre (bazuar në Z-scores) dhe vlera mesatare e BMI-së së tyre ishte po kështu nën vlerën normale
5. Rreth 52% e fëmijëve me celiaki nuk kishin sëmundje të tjera shoqëruese. Në pacientët me sëmundje tjetër shoqëruese mbizotëronin ata me diabet, ku prevalenca e SC në ta ishte 8.4%.
6. Bazuar në biopsinë e mukozës intestinale, shumica e të sëmurëve celiakë janë diagnostikuar në stadin M3 me 53%. (28% stadin M3a, 17% stadi M3b dhe rreth 8% stadi M3c).
7. Rezulton një korrelacion i drejtë midis titrit të antitropave anti tTG-IgA, në mënyrë të vecantë ata me titra anti TGA-IgA  $\geq 100$  U/ dhe stadi morfologjik të sëmundjes sipas Marsh, si dhe rëndësisë (gravitetit) së shfaqjes klinike.
8. 12 muaj pas ndërprerjes së glutenit u vu re një përmirësim i dukshëm i parametrave klinikësi :

- ✚ Rritja domethënëse e nivelit mesatar të hemoglobinës ( $P=0.003$ ) dhe vlerës mesatare të MCV-së apo rritja e numrit mesatar të rruazave të kuqe të gjakut dhe nivelit mesatar të sideremisë
  - ✚ Ulje e nivelit mesatar të titrit të AST dhe ALT ,
  - ✚ Ulje e nivelit mesatar të hemoglobinës së glukozuar (HbA1c) ( $P<0.001$ ), duke nënkuptuar përmirësim të kontrollit glicemik tek pacientët diabetikë që kishin edhe SC
  - ✚ Rritje e nivelit mesatar të antitropave anti TPO ( $P<0.001$ ) duke nënkuptuar ndikimin e pakët të DPG në titrin e këtyre antitropave
  - ✚ Ulje e nivelit mesatar të antitropave anti tTG-IgA( $P<0.001$ ) dhe të antitropave anti tTG-IgG
  - ✚ U rrit në mënyrë domethënëse vlera mesatare e Z-score të peshës dhe vlera mesatare e Z-score të BMI-së e shoqëruar nga ulja e vlerës mesatare të Z-score të gjatësisë

Këto rezultate dëshmojnë përmirësimin e gjithë parametrave më sipër me futjen në dietë pa gluten.

## 7.Rekomandime

- ✚ Simptomatologjia e sëmundjes siç edhe u dëshmuua gjerësisht nga ky studim, është jashtëzakonisht e larmishme me forma tipike, digjестive, ekstradigjестive etj., Rritja e ndërgjegjësimit dhe njohja e mirë e paraqitjes klinike të sëmundjes celiake, nga mjekët e familjes dhe të tjerë mbetet parësore
- ✚ Përdorimi i testeve për antikorpet specifike të SC në mënyrë “liberale” nga ana e parësorit do të ndihmonte në këtë proces , pra identifikimin e rasteve jotipike dhe referimin e tyre .
- ✚ “Screening” i gjithë familjarëve që kanë të sëmurë me S.C si dhe atyre me sëmundje apo sindrom që bashkëshoqërojnë SC.
- ✚ Në pacientët me nivel të antitropave anti TGA-IgA  $\geq 76.85$ , mund të merret në konsideratë shmangia e biopsisë pasi me shumë gjasa ndryshimet histologjike në biopsi do jenë kompatibël me Marsh M2-M3 të sëmundjes celiake.
- ✚ Nisur nga evidentimi i lidhjes pozitive midis kohëzgjatjes së ushqyerje me gji dhe moshës së shpërthimit të celiakisë, ne sugjerojmë që të bëhen të gjitha përpjekjet për edukimin e nënave dhe informimin e tyre lidhur me efektet pozitive të ushqyerjes me gji edhe në këtë drejtim.

## 8.Referencat

1. Heun M, et al: Site of einkorn wheat domestication identified by DNA fingerprinting. *Science* 1997;278:1312–1314.
2. Pizzuti D, et al: Lack of intestinal mucosal toxicity of *Triticum monococcum* in celiac disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1305–1311.
3. Smith C: *Crop Production: Evolution, History and Technology*. Hoboken, Wiley & Sons, 1995, pp 60–62.
4. Colledge S, Conolly J, Shennan S: Archaeobotanical evidence for the spread of farming in the eastern Mediterranean. *Curr Anthropol* 2004;45:S35–S59.
5. Diamond J, Bellwood P: Farmers and their languages: the first expansions. *Science* 2003;300:597–603.
6. Pinhasi R, Fort J, Ammerman AJ: Tracing the origin and spread of agriculture in Europe. *PLoS Biol* 2005;3:e410.
7. Fortson B: *Indo-European Language and Culture: An Introduction*. Oxford, Blackwell Synergy, 2004.
8. Ryder LP, Andersen E, Svejgaard A: An HLA map of Europe. *Hum Hered* 1978;28:171–200.
9. Simoons FJ: Celiac disease as a geographic problem; in Kretchmer DN, WaN(ed): *Food, Nutrition and Evolution*. New York, Masson, 1981, pp 179–199.
10. Adams F: *The Extant Works of Aretaeus the Cappadocian*. London, The Sydenham Society, 1856.
11. Baillie M: Observations on a Particular Species of Purging. *Med Trans the R Coll Phys* 1815;5:166–169.
12. Gee SJ: On the celiac affection. *St. Bartholomew's Hosp Rep* 1888;24:17–20.
13. Cheadle WB: A clinical lecture on acholia. *Lancet* 1903;i:1497.
14. Andersen DH, Mike EM: Diet therapy in the celiac syndrome. *J Am Diet Assoc* 1955;31:340–346.
15. Miller R, Perkins H: The non-diarrhoeic type of coeliac disease: a form of chronic fat indigestion in children. *Lancet* 1923;ii:72–76.
16. Akobeng AK, et al: Effect of breastfeeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39–43.
17. Anderson DM: History of celiac disease. *J Am Diet Assoc* 1959;35:1158–1162.
18. Haas S: The value of the banana in the treatment of coeliac disease. *Am J Dis Child* 1924;24:421–437.
19. Dicke WK, Weijers HA, van de Kamer JH: Coeliac disease. 2. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:34–42.
20. van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK: Coeliac disease. 4. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:223–231.
21. Cornell HJ, Townley RR: Investigation of possible intestinal peptidase deficiency in coeliac disease. *Clin Chim Acta* 1973;43:113–125.
22. Townley RR: Celiac disease – an inborn error of metabolism. *Am J Dig Dis* 1973;18:797–800.
23. Weiser MM, Douglas AP: An alternative mechanism for gluten toxicity in coeliac disease. *Lancet* 1976;i:567–569.
24. Ruhlmann J, et al: Studies on the etiology of coeliac disease: no evidence for lectin-like components in wheat gluten. *Biochim Biophys Acta* 1993;1181:249–256.
25. Dieterich W, et al: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:797–801.
26. Dias JA, Walker-Smith J: Down's syndrome and coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:41–43.
27. Green FH, Carty JE: Letter: coeliac disease and autoimmunity. *Lancet* 1976;i:964.
28. Shiner M: Duodenal biopsy. *Lancet* 1956;i:17–19.
29. Haubrich WS: Shiner of the Shiner mucosal biopsy tube. *Gastroenterology* 2004;127:740.
30. Crosby WH, Kugler HW: Intraluminal biopsy of the small intestine. *Am J Dig Dis* 1957;2:236–241.

31. Meeuwisse G: Round table discussion:diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461–463.
32. Berger E, Buergin-Wolff A, Freudenberg E: Diagnostic value of the demonstration of gliadin antibodies in celiac disease. *Klin Wochenschr* 1964;42:788–790.
33. Seah PP, et al: Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 1971;ii:681–682.
34. Chorzelski TP, et al: IgA anti-endomysium antibody: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111:395–402.
35. Guandalini S, et al: Diagnosis of celiac disease: time for a change? *Arch Dis Child* 1989;64:1320–1324, discussion 1324–1325.
36. Walker-Smith J, et al: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease: report of a working group of ESPGAN. *Arch Dis Child* 1990;65:909–911.
37. Fasano A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatr Adolesc Med.* Basel, Karger, 2008, vol 12, pp 1–11, Historical perspective of celiac disease
38. Fanconi G: Zöliakie. *Dtsch Med Wochenschr* 1938;64:1607. 39. Shiner M: Jejunal-biopsy tube. *Lancet* 1956;i:85
40. Fasano A, Catassi C: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636–651.
41. Catassi C, Fabiani E, Rätsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al: The coeliac iceberg in Italy: a multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29–35.
42. Johnston SD, Watson RGP, McMillan SA, Sloan J, Love AHG: Coeliac disease detected by screening is not silent – simply unrecognized. *Q J Med* 1998;91:853–860.
43. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al: Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517–2524.
44. Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Bottazzo GF: Subclinical coeliac disease in school children from northern Sardinia. *Lancet* 1999;353:37.
45. Mustalahti K: Oral presentation. Xth International Meeting on Coeliac Disease, Belfast, April 28–30, 2004
46. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al: Prevalence of celiac disease in at-risk and non at-risk groups: a large, multicentre study. *Arch Intern Med* 2003;163:286–292.
47. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C: Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689–692.
48. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, et al: High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA anti tissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:43–49.
49. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S: Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700–2704.
50. Catassi C, Rätsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al: Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999;354:647–648.
51. Catassi C, Doloretta Macis M, Rätsch IM, De Virgilis S, Cucca F: The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* 2001;58:402–406.

52. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A: Prevalence of celiac disease among schoolage children in Egypt: preliminary results of a pilot study (abstract). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, in press.
53. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al: Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:231–235.
54. Yachha SK: Celiac disease: India on the global map. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1511–1513.
55. Yachha SK, Misra S, Malik A, Nagi B, Mehta S: Spectrum of malabsorption syndrome in North Indian children. *Indian J Gastroenterol* 1993;12:120–125.
56. Ranjan P, Ghoshal UC, Aggarwal R, Pandey R, Misra A, Naik S, et al: Etiological spectrum of sporadic malabsorption syndrome in northern Indian adults at a tertiary hospital. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:94–98.
57. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A: Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1622–1625.
58. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF: High risk of celiac disease in Punjab: epidemiological study in the South Asian and European populations of Leicestershire. *Digestion* 1993;54:178–182.
59. Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rappaport CC, Bhan MK, et al: Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Hum Immunol* 2002;63:677–682.
60. Yachha SK, Aggarwal R, Srinivas S, Srivastava A, Somani SK, Itha S: Antibody testing in Indian children with celiac disease. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:132–135.
61. Logan RFA: Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. *Dyn Nutr Res*. 1992; 2: 14–24
62. Fasano A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease*. *Pediatr Adolesc Med*. Basel, Karger, 2008, vol 12, pp 23–31, The global village of celiac disease
63. Mohindra S, Yachha SK, Srivastava A, Krishnani N, Aggarwal R, Ghoshal UC, et al: Coeliac disease in Indian children: assessment of clinical, nutritional and pathologic characteristics. *J Health Popul Nutr* 2001;19:204–208
64. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1.
65. Størdal K, Bakken IJ, Surén P, Stene LC. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in Norwegian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:467.
66. Hoffenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, et al. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137:356.
67. Crone J, Rami B, Huber WD, et al. Prevalence of celiac disease and followup of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:67.
68. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5495.
69. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001; 38:767.
70. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1981.

71. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, et al. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide casecontrol study. *J Pediatr* 2013; 163:237.
72. Book L, Hart A, Black J, et al. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98:70.
73. Zachor DA, MroczekMusulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:275.
74. Roizen NJ, Magyar CI, Kuschner ES, et al. A community crosssectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *J Pediatr* 2014; 164:871.
75. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1:597.
76. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, et al. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to glutenfree diet. *Diabet Med* 1998; 15:38.
77. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, et al. High prevalence of celiac disease among patients with insulindependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2210.
78. Talal AH, Murray JA, Goeken JA, Sivitz WI. Celiac disease in an adult population with insulindependent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1280.
79. Seissler J, Schott M, Boms S, et al. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in Type I diabetes. *Diabetologia* 1999; 42:1440.
80. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:441.
81. GalliTsinopoulou A, NousiaArvanitakis S, Dracoulacos D, et al. Autoantibodies predicting diabetes mellitus type I in celiac disease. *Horm Res* 1999; 52:119.
82. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, et al. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol* 1999; 276:G951.
83. Funda DP, Kaas A, Bock T, et al. Glutenfree diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15:323.
84. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297.
85. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, et al. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulindependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 1996; 13:464.
86. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, et al. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgAdeficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:333.
87. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using antigliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:303.
88. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5:184.
89. Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2011; 158:272.
90. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr* 2009; 155:51.
91. Cassio A, Ricci G, Baronio F, et al. Longterm clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr* 2010; 156:292.
92. Nadeem M, Roche EF. Coeliac disease in Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2013; 98:649.
93. Santer R, Pankau R, Schaub J, BürginWolff A. WilliamsBeuren syndrome and celiac disease. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23:339.

**94.** Sherman Y, Karanicolas R, DiMarco B, et al. Unrecognized Celiac Disease in Children Presenting for Rheumatology Evaluation. *Pediatrics* 2015; 136:e68.

**95.** RUBIN CE, BRANDBORG LL, PHELPS PC, TAYLOR HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38:28.

**96.** Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, et al. Potential celiac children: 9year followup on a glutencontaining diet. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:913.

**97.** Troncone R, Greco L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10.

**98.** Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a doubleblind randomized placebocontrolled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508.

**99.** Khatib M, Baker RD, Ly EK, et al. Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease. *J Pediatr GastroenterolNutr* 2016; 62:60.

**100.** Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics* 2005; 116:e754.

**101.** Saari A, Harju S, Mäkitie O, et al. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr* 2015; 169:e1525.

**102.** Jansen MA, Kieftede Jong JC, Gaillard R, et al. Growth trajectories and bone mineral density in antitissue transglutaminase antibodypositive children: the Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:913.

**103.** Cacciari E, Corazza GR, Salardi S, et al. What will be the adult height of coeliac patients? *Eur J Pediatr* 1991; 150:407.

**104.** Agardh D, Lee HS, Kurppa K, et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics* 2015; 135:627.

**105.** Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, et al. Celiac disease in normalweight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a glutenfree diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:528.

**106.** Bona G, Marinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2:63.

**107.** Kolho KL, Tiitinen A, Tulppala M, et al. Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:171.

**108.** Cakir D, Tosun A, Polat M, et al. Subclinical neurological abnormalities in children with celiac disease receiving a glutenfree diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:366.

**109.** Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, et al. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med* 2004; 116:312.

**110.** Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Lawden M, et al. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 2001; 56:385.

**111.** Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113:1672.

**112.** Işııkay S, Kocamaz H, Sezer S, et al. The Frequency of Epileptiform Discharges in Celiac Disease. *PediatrNeurol* 2015; 53:78.

**113.** Lionetti E, Francavilla R, Maiuri L, et al. Headache in pediatric patients with celiac disease and its prevalence as a diagnostic clue. *J PediatrGastroenterolNutr* 2009; 49:202.

**114.** Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, et al. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. *J Pediatr* 2008; 152:244.

**115.** Pynnönen P, Isometsä E, Aalberg V, et al. Is coeliac disease prevalent among adolescent psychiatric patients? *Acta Paediatr* 2002; 91:657.

**116.** Pynnönen PA, Isometsä ET, Aronen ET, et al. Mental disorders in adolescents with celiac



disease. *Psychosomatics* 2004; 45:325.

117. Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, et al. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality "trait" or a reactive illness? *Hepatogastroenterology* 1996; 43:1513.
118. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, DaviesJones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:560.
119. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* 2006; 66:373.
120. Volta U, De Giorgio R, Granito A, et al. Antiganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Dig Liver Dis* 2006; 38:183.
121. Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3176.
122. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:663.
123. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of glutenfree diet. *Hepatology* 1995; 22:833.
124. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, et al. Antitissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2472.
125. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general populationbased study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:63.
126. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, et al. Celiac diseaseassociated autoimmune hepatitis in childhood: longterm response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:671.
127. Demir H, Yüce A, Caglar M, et al. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:630.
128. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2099.
129. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43:673.
130. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, et al. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:1129.
131. Lemberg D, Day AS, Bohane T. Coeliac disease presenting as dermatitis herpetiformis in infancy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:294.
132. Powell GR, Bruckner AL, Weston WL. Dermatitis herpetiformis presenting as chronic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2004; 21:564.
133. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990; 19:241.
134. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with celiac disease. *Int J Paediatr Dent* 2007; 17:163.
135. Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L. A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent* 2004; 5:102.
136. Rasmusson CG, Eriksson MA. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *Int J Paediatr Dent* 2001; 11:179.
137. Turner J, Pellerin G, Mager D. Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:589.
138. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94:691.
139. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, et al. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr* 2008; 153:262

140. Mora S, Barera G, Beccio S, et al. Bone density and bone metabolism are normal after longterm glutenfree diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:398.
141. 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.
142. Lepore L, Martellosi S, Pennesi M, et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996; 129:311.
143. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352:26.
144. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr* 1994; 83:1272.
145. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:65.
146. Corazza GR, Di Sario A, Sacco G, et al. Subclinical coeliac disease: an anthropometric assessment. *J Intern Med* 1994; 236:183.
147. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215.
148. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371:1304.
149. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014; 371:1295.
150. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014; 371:42.
151. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89:165.
152. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013; 131:e687.
153. Cellier C., et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000;**356**:203–208.
154. Van de Wal Y., et al. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *Eur. J. Immunol.* 1999;**29**:3133–3139.
155. Molberg O., et al. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;**125**:337–344.
156. Dewar D.H., et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;**18**:483–491.
157. Shewry, P.R., Tatham, A.S., and Kasarda, D.D. 1992. Cereal proteins and coeliac disease. In *Coeliac disease*. M.N. Marsh, editor. Blackwell Scientific Publications. London, United Kingdom. 305–342.
158. Kasarda, D.D. 1997. Gluten and gliadin: precipitating factors in coeliac disease. In *Coeliac disease: proceedings of the 7th International Symposium on Coeliac Disease*. September 5–7, 1996. Tampere, Finland. M. Maki, P. Collin, and J.K. Visakorpi, editors. Coeliac Disease Study Group. Tampere, Finland. 195–212.
159. Vader L.W., et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology*. 2003;**125**:1105–1113.
160. Arentz-Hansen H., et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med*. 2004;**1**:e1.
161. Janatuinen E.K., et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut*. 2002;**50**:332–335.
162. Hogberg L., et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut*. 2004;**53**:649–654.

- 163.** Spaenij-Dekking L., Kooy-Winkelaar Y., Koning F. The Ethiopian cereal tef in celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;**353**:1748–1749.
- 164.** Hausch F., Shan L., Santiago N.A., Gray G.M., Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002;**283**:G996–G1003.
- 165.** Shan L., et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002;**297**:2275–2279.
- 166.** Shan L., et al. Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. *J. Proteome Res.* 2005;**4**:1732–1741.
- 167.** Stepniak D., et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006;**291**:G621–G629
- 168.** Greco L., et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;**50**:624–628.
- 169.** Kagnoff, M.F. 2000. HLA genes in coeliac disease. In *Coeliac disease*. S. Auricchio, L. Greco, L. Maiuri, and R. Troncone, editors. JCG Editions. Naples, Italy. 5–14.
- 170.** Karell K., et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum. Immunol.* 2003;**64**:469–477
- 171.** Louka A.S., Sollid L.M. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens.* 2003;**61**:105–117.
- 172.** Mazzarella G., et al. An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal immune response in in vitro cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients. *Gut.* 2003;**52**:57–62
- 173.** Sollid L.M., et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J. Exp. Med.* 1989;**169**:345–350.
- 174.** Sollid L.M., Thorsby E. The primary association of celiac disease to a given HLA-DQ alpha/beta heterodimer explains the divergent HLA-DR associations observed in various Caucasian populations. *Tissue Antigens.* 1990;**36**:136–137.
- 175.** Ploski R., Ek J., Thorsby E., Sollid L.M. On the HLA-DQ(alpha 1\*0501, beta 1\*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1\*0201. *Tissue Antigens.* 1993;**41**:173–177.
- 176.** Vader W., et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003;**100**:12390–12395.
- 177.** Karinen H., et al. Gene dose effect of the DQB1\*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* . 2006;**41**:191–199
- 178.** Makishima H., et al. Intestinal diffuse large B-cell lymphoma associated with celiac disease: a Japanese case. *Int. J. Hematol.* . 2006;**83**:63–65.
- 179.** Zhong F., et al. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat. Genet.* 1996;**14**:329–333
- 180.** Van Belzen M.J., et al. A genomewide screen in a four-generation Dutch family with celiac disease: evidence for linkage to chromosomes 6 and 9. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;**99**:466–471.
- 181.** Monsuur A.J., et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat. Genet.* 2005;**37**:1341–1344.

- 182.** Amundsen S.S., et al. Association analysis of MYO9B gene polymorphisms with celiac disease in a Swedish/Norwegian cohort. *Hum. Immunol.* 2006;**67**:341–345.]
- 183.** Hunt K.A., et al. Lack of association of MYO9B genetic variants with coeliac disease in a British cohort. *Gut.* 2006;**55**:969–972.
- 184.** Lundin K.E., et al. T lymphocyte recognition of a celiac disease-associated cis- or trans-encoded HLA-DQ alpha/beta-heterodimer. *J. Immunol.* 1990;**145**:136–139.
- 185.** Johansen B.H., et al. Both alpha and beta chain polymorphisms determine the specificity of the disease-associated HLA-DQ2 molecules, with beta chain residues being most influential. *Immunogenetics.* 1996;**45**:142–150.
- 186.** Dieterich W., et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.* 1997;**3**:797–801.
- 187.** Molberg O., et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat. Med.* 1998;**4**:713–717.
- 188.** Van de Wal Y., et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J. Immunol.* 1998;**161**:1585–1588.
- 189.** Fleckenstein B., et al. Gliadin T cell epitope selection by tissue transglutaminase in celiac disease. Role of enzyme specificity and pH influence on the transamidation versus deamidation process. *J. Biol. Chem.* 2002;**277**:34109–34116
- 190.** Fleckenstein B., et al. Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides. *J. Biol. Chem.* 2004;**279**:17607–17616.
- 191.** Molberg O., et al. Gliadin specific, HLA DQ2-restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. *Scand. J. Immunol.* 1997;**46**:103–109.
- 192.** Arentz-Hansen H., et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J. Exp. Med.* 2000;**191**:603–612.
- 193.** Arentz-Hansen H., et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology.* 2002;**123**:803–809.
- 194.** Qiao S.W., et al. Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. *J. Immunol.* 2004;**173**:1757–1762.
- 195.** Anderson R.P., Degano P., Godkin A.J., Jewell D.P., Hill A.V. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat. Med.* 2000;**6**:337–342.
- 196.** Vader W., et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology.* 2002;**122**:1729–1737.
- 197.** Nilsen E.M., et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1998;**115**:551–563.
- 198.** Przemioslo R.T., Lundin K.E., Sollid L.M., Nelufer J., Ciclitira P.J. Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody. *Gut.* 1995;**36**:874–879.

- 199.** Monteleone I., et al. Regulation of the T helper cell type 1 transcription factor T-bet in coeliac disease mucosa. *Gut*. 2004;**53**:1090–1095.
- 200.** Holtmann M.H., Neurath M.F. T helper cell polarisation in coeliac disease: any (T-)bet? *Gut*. 2004;**53**:1065–1067.
- 201.** Jabri B., et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;**118**:867–879.
- 202.** Meresse B., et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity*. 2004;**21**:357–366.
- 203.** Meresse B., et al. Reprogramming of CTLs into natural killer-like cells in celiac disease. *J. Exp. Med.* 2006;**203**:1343–1355.
- 204.** Cellier C., et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998;**114**:471–481.
- 205.** Maiuri L., et al. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;**119**:996–1006.
- 206.** Mention J.J., et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;**125**:730–745.
- 207.** Rescigno M., et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat. Immunol.* 2001;**2**:361–367.
- 208.** Pender S.L., et al. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut. *J. Immunol.* 1997;**158**:1582–1590.
- 209.** Daum S., et al. Increased expression of mRNA for matrix metalloproteinases-1 and -3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in intestinal biopsy specimens from patients with coeliac disease. *Gut*. 1999;**44**:17–25.
- 210.** Kagnoff M.F., Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease *J Clin Invest*. 2007 Jan 2; 117(1): 41–49. Published 2007 Jan 2. doi: 10.1172/JCI30253
- 211.** Kagnoff M.F., Overview and pathogenesis of Celiac disease *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S10-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.008.
- 212.** Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136.
- 213.** Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656.
- 214.** Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:214.
- 215.** Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med* 2011; 154:ITC5.

- 216.**Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98:806.
- 217.**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.
- 218.**Troncone R, Maurano F, Rossi M, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999; 134:166.
- 219.**Basso D, Guariso G, Fasolo M, et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:613.
- 220.**Maglio M, Tosco A, Paparo F, et al. Serum and intestinal celiac disease-associated antibodies in children with celiac disease younger than 2 years of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:43.
- 221.**Panetta F, Torre G, Colistro F, et al. Clinical accuracy of anti-tissue transglutaminase as screening test for celiac disease under 2 years. *Acta Paediatr* 2011; 100:728.
- 222.**Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147:294.
- 223.**Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007; 335:1244.
- 224.**De Leo L, Quaglia S, Zibera F, et al. Serum anti-tissue transglutaminase antibodies detected during febrile illness may not be produced by the intestinal mucosa. *J Pediatr* 2015; 166:761.
- 225.**Pittschieler K, Ladinsler B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:42.
- 226.**Prause C, Ritter M, Probst C, et al. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:52.
- 227.**Lammi A, Arikoski P, Simell S, et al. Antibodies to deamidated gliadin peptide in diagnosis of celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:626.
- 228.**Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128:S25.
- 229.**Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, et al. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:21.
- 230.**Ghedira I, Sghiri R, Ayadi A, et al. [Anti-endomysium, anti-reticulin and anti-gliadin antibodies, value in the diagnosis of celiac disease in the child]. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49:47.

- 231.**Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, et al. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:760.
- 232.**Mubarak A, Gmelig-Meyling FH, Wolters VM, et al. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age. *APMIS* 2011; 119:894.
- 233.**Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2011; 43:465.
- 234.**Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:204.
- 235.**Vogelsang H, Hänel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001; 33:336.
- 236.**Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:618.
- 237.**Levinson-Castiel R, Hartman C, Morgenstern S, et al. The role of duodenal bulb biopsy in the diagnosis of celiac disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:26.
- 238.**Ofei S, Boyle B, Ediger T, Hill I. Adherence to Endoscopy Biopsy Guidelines for Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61:440.
- 239.**Kurppa K, Salminiemi J, Ukkola A, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of celiac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:387.
- 240.**Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102:330.
- 241.**Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:273.
- 242.** Stewart MJ, Shaffer E, Urbanski SJ, et al. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis in children and adults. *BMC Gastroenterol* 2013; 13:96.
- 243.** Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA, et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:1088.
- 244.** Virta LJ, Kolho KL. The risk of contracting pediatric inflammatory bowel disease in children with celiac disease, epilepsy, juvenile arthritis and type 1 diabetes: a nationwide study. *J Crohns Colitis* 2013; 7:53.
- 245.**Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333:1033.

246. Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002; 50:332.
247. Thacker SB. Public health surveillance and the prevention of injuries in sports: what gets measured gets done. *J Athl Train* 2007; 42:171.
248. Sturgess R, Day P, Ellis HJ, et al. Wheat peptide challenge in coeliac disease. *Lancet* 1994; 343:758.
249. Shidrawi RG, Day P, Przemioslo R, et al. In vitro toxicity of gluten peptides in coeliac disease assessed by organ culture. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:758.
- .
250. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1013.
251. Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 1995; 37:220.
252. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, et al. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354:744.
253. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:112.
254. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 14:652.
255. Mora S, Barera G, Beccio S, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001; 139:516.
256. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, et al. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr* 2008; 153:262.
257. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology*. *Gut* 2000; 46 Suppl 1:i1.
258. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967; 1:300.
259. MACDONALD WC, BRANDBORG LL, FLICK AL, et al. STUDIES OF CELIAC SPRUE. IV. THE RESPONSE OF THE WHOLE LENGTH OF THE SMALL BOWEL TO A GLUTEN-FREE DIET. *Gastroenterology* 1964; 47:573.
260. Monzani A, Rapa A, Fonio P, et al. Use of deamidated gliadin peptide antibodies to monitor diet compliance in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:55.



- 261.**Hogen Esch CE, Wolters VM, Gerritsen SA, et al. Specific celiac disease antibodies in children on a gluten-free diet. *Pediatrics* 2011; 128:547.
- 262.**Lee SK, Lo W, Memeo L, et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:187.
- 263.**Selby WS, Painter D, Collins A, et al. Persistent mucosal abnormalities in coeliac disease are not related to the ingestion of trace amounts of gluten. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:909.
- 264.**Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:909.
- 265.KRAINICK HG, DEBATIN F, GAUTIER E, et al. Additional research on the injurious effect of wheat flour in celiac disease.I. Acute gliadin reaction (gliadin shock). *Helv Paediatr Acta* 1958; 13:432.
- 266.**Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:391.
- 267.**Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, et al. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut* 2008; 57:1074.
- 268.**Thomas HJ, Wotton CJ, Yeates D, et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:624.
- 269.**Giebink GS. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001; 345:1177.
- 270.**Pelton SI, Klein JO. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics* 2002; 110:805.
- 271.**Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:839.
- 272.**Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:717.
- 273.**Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, Schreiber DS. Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology* 1978; 75:307.
- 274.**Fry L. Dermatitis herpetiformis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:371.
- 275.**Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, et al. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131:541.
- 276.**Ertekin V, Tosun MS, Selimoglu MA. Is there need for a new hepatitis B vaccine schedule for children with celiac disease? *Hepat Mon* 2011; 11:634.

- 277.**Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
- 278.**Doğan Y, Yıldırım S, Ozercan İB. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *JPGN* 2012; 55: 205-8.
- 279.**Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: S68–S73.
- 280.**Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2360–2365; quiz 2366.
- 281.**Guandalini S, Neeland C. Differentiating food allergies from food intolerances. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 426–434.
- 282.**Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S121–S127.
- 283.**Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:507-13.
- 284.**Alesandra Boskovic, Ivana Kitic, Dragan Prokic, Ivica Stankovic Pediatric Typical Vs. Atypical Celiac Disease: Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase Levels
- 285.** Caio ,celiac disease : a comprehensive current review
- 286.**Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houëen RH. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2012;18:4399-403. doi:10.1016/S0016- 5085(12)61048-8.
- 287.**Fernández-Bañares F, Alsina M, Modolell I, Andújar X, Piqueras M, García-Puig R, et al. Are positive serum- IgA-tissue-transglutaminase antibodies enough to diagnose coeliac disease without a small bowel biopsy? Post-test probability of coeliac disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:861-6. doi:10.1016/J.CROHNS.2012.01.016.
- 288.**Emami MH, Karimi S, Kouhestani S, Hashemi M, Taheri H. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase in patients suspected of having coeliac disease in Iran. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:141-6.
- 289.**Rahmati A, Shakeri R, Sohrabi M, Alipour A, Boghratian A, Setareh M, et al .Correlation of Tissue Transglutaminase Antibody with Duodenal Histologic Marsh Grading Middle East *J Dig Dis* 2014;6:131-6.
- 290.**Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19: 467-78.
- 291.**Demir H, Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000; 42: -7.
- 292.**Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Italian*

Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and 'Club del Tenue' Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998; 42: 362-5.

**293.** Ojetti V, Fini L, Zileri Dal Verme L, Migneco A, Pola P, Gasbarrini A. Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac patient: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1119-21.

**294.** Parzanese Ilaria . Published online 2017 May 15. doi: 10.4291/ëjgp.v8.i2.2715. Celiac disease: From pathophysiology to treatment of celiac disease

**295.** R M Beattie The changing face of coeliac disease . Perspective on the paper by Ravikumara et al

**296.** M. L. Mearin, M. M. Huguet, +2 authors S. Santolaria Clinical Manifestations of Celiac Disease and Diagnostic Criteria: Differences among Children, Adolescents and Adults , *Chemistry Journal of Mass Spectrometry*

**297.** Anna Pham-Short, Kim C. Donaghue, Geoffrey Ambler, Helen Phelan, Stephen Tëigg and Maria E. Craig *Pediatrics* July 2015, 136 (1) e170-e176; Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review

**298.** Poulain C, Johanet C, Delcroix C, LévyMarchal C, Tubiana-Rufi N. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. *Diabetes Metab.* 2007;33(6): 453–458

**299.** Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care.* 2004;27(6): 1294–1298

**300.** Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med.* 2012;29(9):e286–e289

**301.** Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care.* 2005;28(9): 2170–2175

**302.** Crone J, Rami B, Huber ED, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):67–71

**303.** Pocecco M, Ventura A: Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association? *Acta Paediatr* 1995, 84(12):1432-1433, 0803- 5253.

**304.** Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T: Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000, 137(2):263-265, 0022-3476

**305.** American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care.* 2013;36 (suppl 1):S4–S10

**306.** Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 (suppl 20):270–278

- 307.** Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1429–1434.
- 308.** Tsouka A, Mahmud FH, Marcon MA. Celiac disease alone and associated with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61:297–302.
- 309.** Elias J, Hoorëeg-Nijman JJ, Balemans EA. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabet Med* 2015; 32:834–838.
- 310.** Èaisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, et al. Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1314–1320.
- 311.** Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 2015; 38:760–766.
- 312.** Maltoni G, Salardi S, Zucchini S. Comment on Castellaneta et al: High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 2015; 38:760–766.
- 313.** Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014; 147:610.e611–617.e611.
- 314.** Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, et al. Celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes: a 10-year follow-up. *J Pediatr* 2011; 158:276.e271–281.e271.
- 315.** Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, et al. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2001; 108:E89.
- 316.** Artz E, Èarren-Ulanch J, Becker D, et al. Seropositivity to celiac antigens in asymptomatic children with type 1 diabetes mellitus: association with weight, height, and bone mineralization. *Pediatr Diabetes* 2008; 9 (4 pt 1):277–284.
- 317.** Michael Freemark, Lynne L. Levitsky, Screening for Celiac Disease in Children with Type 1 Diabetes, Two views of the controversy *Diabetes Care* 2003 Jun; 26(6): 1932-1939.
- 318.** Dorte Hansen, Bendt Brock-Jacobsen, Elisabeth Lund, Christina Bjørn, Lars P Hansen, Christian Nielsen, Claus Fenger, Søren T Lillevang, Steffen Husb Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2452-6.
- 319.** A Pham-Short, K C Donaghue, G Ambler, A K Chan, S Hing, J Cusumano, M E Craig Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes *Diabet Me* 2014 Feb;31(2):208-12
- 320.** Batia Weiss, Orit Pinhas-Hamiel Celiac Disease and Diabetes: When to Test and Treat *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2017 Feb;64(2):175-179.
- 321.** M. R. Donaldson, L. S. Book, K. M. Leiferman, J. J. Zone, and S. L. Neuhausen, “Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease,” *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 42, no. 3, pp. 256–260, 2008.
- 322.** N. R. Lewis and B. B. Scott, “Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests),” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 24, no. 1, pp. 47–54, 2006.
- 323.** P. G. Hill and G. K. T. Holmes, “Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 27, no. 7, pp. 572–577, 2008.

- 324.** S. Vivas, J. G. Ruiz De Morales, S. Riestra et al., “Duodenal biopsy may be avoided ëhen high transglutaminase antibody titers are present,” *Ëorld Journal of Gastroenterology*, vol. 15, no. 38, pp. 4775–4780, 2009. [
- 325.** C. C. Barker, C. Mitton, G. Jevon, and T. Mock, “Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-boëel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations?” *Pediatrics*, vol. 115, no. 5, pp. 1341–1346, 2005.
- 326.** C. M. Trovato, M. Montuori, C. Anania et al., “Are ESPGHAN ‘biopsy-sparing’ Guidelines for celiac disease also suitable for asymptomatic patients?” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, pp. 1485–1489, 2015.
- 327.** A. Ravelli, S. Bolognini, M. Gambarotti, and V. Villanacci, “Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in 6 Gastroenterology Research and Practice gluten-sensitive enteropathy,” *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 100, no. 1, pp. 177–185, 2005.
- 328.** A. Ravelli, V. Villanacci, C. Monfredini, S. Martinazzi, V. Grassi, and S. Manenti, “Hoë patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children ëith celiac disease,” *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, no. 9, pp. 2103–2110, 2010.
- 329.** D. C. Weir, J. N. Glickman, T. Roiff, C. Valim, and A. M. Leichtner, “Variability of histopathological changes in childhood celiac disease,” *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, no. 1, pp. 207–212, 2010. [
- 330.** M. Bhattacharya, A. Lomash, P. Sakhuja, A. P. Dubey, and S. Kapoor, “Clinical and histopathological correlation of duodenal biopsy ëith IgA anti-tissue transglutaminase titers in children ëith celiac disease,” *Indian Journal of Gastroenterology*, vol. 33, no. 4, pp. 350–354, 2014.
- 331.** N. R. Lewis and B. B. Scott, “Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 31, no. 1, pp. 73–81, 2010.
- 332.** Fabiani E, Catassi C. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and folloë up of coeliac disease. Results of an international multicentre study. International Ëorking Group on Eu-tTG. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2001;13(6):659-665.
- 333.** Dinler G, Atalay E, Kalayci AG. Celiac disease in 87 children ëith typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *Ëorld J Pediatr*. 2009;5(4):282- 286.
- 334.** Donaldson MR, Firth SD, Ëimpee H, et al. Correlation of duodenal histology ëith tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. *ClinGastroenterolHepatol*. 2007;5:567-73.
- 335.** Tortora R, Imperatore N, Capone P, De Palma GD. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease ëithout duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1223-1229.
- 336.** Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, et al. Seronegative celiac disease: increased prevalence ëith lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004;49:546–550.
- 337.** Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of groëth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:445–449.
- 338.** Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ, et al. Clinical features of children ëith screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics* 2004;113:1254–125

- 339.** Novacek G, Miehsler E, Erba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J GastroenterolHepatol* 1999; 11: 283-288
- 340.** Kuloglu Z, Tuna C, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease presentation of 109 children, *Yonsei Med J* Vol.50, Number 5, Oct.2009
- 341.** Leonard, Maureen M.; Eir, Dascha C.; DeGroote, Maya; Mitchell, Paul D.; Singh, Prashant; Silvester, Jocelyn A.; Leichtner, Alan M.; Fasano, Alessio *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: February 2017 - Volume 64 - Issue 2 - p 286-291
- 342.** Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46:389–399.
- 343.** Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology*. 1999;29:654–657.
- 344.** Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46:1650–1658.
- 345.** González-Abraldes J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, Moitinho E, Feu F, Mas A, Escorsell A, Bruguera M. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1095–1097.
- 346.** Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36:62–70.
- 347.** Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon*. 2011;11:333–341.
- 348.** Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Pract Neurol*. 2008;8:77–89.
- 349.** Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev*. 2005;27:189–200.
- 350.** D. A. Nelsen, “Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think,” *American Family Physician*, vol. 66, no. 12, pp. 2259–2266, 2002
- 351.** M. M. Niećinski, “Advances in Celiac disease and gluten-free diet,” *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 108, no. 4, pp. 661–672, 2008
- 352.** N. Chand and A. A. Mihas, “Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment,” *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 40, no. 1, pp. 3–14, 2006.
- 353.** M. Viljamaa, K. Kaukinen, H. Huhtala, S. Kyronpalo, M. Rasmussen, and P. Collin, “Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 40, no. 4, pp. 437–443, 2005.
- 354.** R. M. Nisihara, L. M. S. Kotze, S. R. R. Utiyama, N. P. Oliveira, P. T. Fiedler, and I. T. Messias-Reason, “Celiac disease in children and adolescents with Doen syndrome,” *Jornal de Pediatria*, vol. 81, no. 5, pp. 373–376, 2005
- 355.** K.O. Bushara, “Neurologic presentation of celiac disease,” *Gastroenterology*, vol. 128, no. 4, supplement 1, pp. S92–S97, 2005.
- 356.** M. Spina, G. Incorpora, T. Trigilia, F. Branciforte, G. Franco, and F. Di Gregorio, “Headache as atypical presentation of celiac disease: report of a clinical case,” *Pediatria Medica e Chirurgica*, vol. 23, no. 2, pp. 133–135, 2001

- 357.** B. Admou,<sup>1</sup> 2 L. Essaadouni,<sup>3</sup> K. Krati,<sup>4</sup> K. Zaher,<sup>2</sup> M. Sbihi,<sup>5</sup> L. Chabaa,<sup>6</sup> B. Belaabidia,<sup>7</sup> and A. Alaoui-Yazidi<sup>2</sup> Gastroenterology Research and Practice Volume 2012, Review Article Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing
- 358.** Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;340:439–443.
- 359.** Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Piane E, Pirritano D, et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001;42:1153–1155.
- 360.** Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997;42:72–75.
- 361.** Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Doën syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:139–143.
- 362.** Carnicer J, Farre C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Doën's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:263–267.
- 363.** Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Doën syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756–761.
- 364.** Hansson T, Anneren G, Sjoberg O, Klareskog L, Dannaeus A. Celiac disease in relation to immunologic serum markers, trace elements, and HLA-DR and DQ antigens in Swedish children with Doën syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:286–292.
- 365.** Mackey J, Treem ER, Eorley G, Boney A, Hart P, Kishnani PS. Frequency of celiac disease in individuals with Doën syndrome in the United States. *Clin Pediatr* 2001;40:249–252.
- 366.** Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Doën's syndrome in a U.S. study. *Am J Med Genet* 2001;98:70–74.
- 367.** Elizabeth G. Bannister 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; 109:1478–1483; doi: 10.1038/ajg.2014.200; published online 29 July 2014
- 368.** Luc de Chaisemartin Application of Deamidated Gliadin Antibodies in the Follow-Up of Treated Celiac Disease, DOI:10.1371/journal.pone.0136745 August 31, 2015
- 369.** Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293(19):2343–2351 pmid:15900004
- 370.** Prescott SL, Smith P, Tang M, et al The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(5):375–380 pmid:18266825
- 371.** New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Lionetti E, Catassi C Int Rev Immunol*. 2011 Aug; 30(4):219-31.
- 372.** Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014 Nov 18; 14():194.

- 373.** Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1401–11.
- 374.** Azita Ganji<sup>1</sup>, Abbas Esmaeilzadeh<sup>1\*</sup>, Ali Bahari<sup>1</sup> Correlation Between Cut-off Level of Tissue Transglutaminase Antibody and Marsh Classification 1 Middle East Journal of Digestive Diseases/ Vol.8/ No.4/ October 2016
- 375.** Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr.* 2005 Jun; 94(6):678–81.
- 376.** Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881–8
- 377.** Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr.* 2008;55:349–365.
- 378.** Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:137–40.
- 379.** Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001 Jul; 8(4):678–85.
- 380.** Naiyana Gujral, Hugh J Freeman, and Alan BR Thomson Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment, *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 14; 18(42): 6036–6059. Published online 2012 Nov 14. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
- 381.** Middleton D. In worldwide populations, 2010. Available from: <http://www.allelefreqencies.net>.
- 382.** Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:99–110
- 383.** Santiago Vivas, Luis Vaquero, Laura Rodríguez-Martín, and Alberto Caminero Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015 Nov 6; 6(4): 207–212. Published online 2015 Nov 6. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.207 PMID: 26558154
- 384.** Bonamico M, Scire G, Mariani P, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:12–6.
- 385.** N. McGough and J. H. Cummings, “Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye,” *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 64, no. 4, pp. 434–450, 2005.
- 386.** G. K. T. Holmes, “Screening for coeliac disease in type 1 diabetes,” *Archives of Disease in Childhood*, vol. 87, no. 6, pp. 495–499, 2002.