

# Choroba trzewna u dorosłych – patogeneza, manifestacje kliniczne, współistnienie z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i innymi chorobami o podłożu immunologicznym

Celiac disease in adults – pathogenesis, clinical manifestations, coexistens with inflammatory bowel disease and other diseases with immunological background

Magdalena Kaniewska, Grażyna Rydzewska

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (4): 173–177

**Słowa kluczowe:** celiakia, gluten, biopsja jelita cienkiego, przeciwciała IgA, zapalne choroby jelit.

**Key words:** celiac disease, gluten, jejunal biopsy, IgA antibodies, inflammatory bowel diseases.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 40, e-mail: grazyna.rydzewska@cskmswia.pl

## Streszczenie

Celiakia jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się nieprawidłową strukturą błony śluzowej jelita cienkiego spowodowaną nietolerancją glutenu, ulegającą remisji przy stosowaniu diety bezglutenowej. Coraz częściej stwierdza się ją u osób dorosłych. Może współistnieć z innymi chorobami o podłożu immunologicznym, m.in. z chorobami zapalnymi jelit. W potwierdzeniu choroby trzewnej najważniejszymi badaniami są biopsja jelita cienkiego oraz wykazanie obecności przeciwciał przeciw *endomysium* mięśni gładkich i przeciwciał przeciw transglutaminazie w klasie IgA. Wszystkim pacjentom zaleca się wprowadzenie diety bezglutenowej.

Celiakia (choroba trzewna, enteropatia glutenowa) jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się wrodzoną nietolerancją glutenu, co prowadzi do zmiany struktury jelita cienkiego i objawów zespołu złego wchłaniania. Poprawa kliniczna i morfologiczna następuje po wprowadzeniu diety eliminacyjnej, natomiast ponowne wprowadzenie do diety glutenu powoduje nawrót dolegliwości. Chorobę po raz pierwszy opisał w 1888 r. Samuel Gee w raporcie *On a Coeliac Affection* [1], ale dopiero wyniki badań przeprowadzonych w czasie II wojny światowej przez Dickego w Holandii potwierdziły, że objawy choroby stwierdzano rzadziej w okresie, gdy brakowało mąki. Wyniki tych badań pediatra opublikował w 1953 r. – dały one podstawę do opracowania diety bezglutenowej [2]. Do niedawna uważano, że choroba ta dotyczy wyłącznie dzieci, ale wyniki badań prowadzonych w USA i Europie pod koniec XX w. potwierdziły, że zapa-

## Abstract

Celiac disease is a condition in which there is an abnormal small intestinal mucosa caused by diet with gluten that improves when treated with a gluten-free diet. It is diagnosed more and more often in adults and can coexist with other diseases with immunological background like inflammatory bowel diseases. To confirm the diagnosis of celiac disease the most important is the result of jejunal biopsy and the presence of anti endomysium and anti-tissue transglutaminase IgA antibodies in serum. All of the patients should be treated with gluten-free diet.

dalność na to schorzenie u osób dorosłych zwiększa się i występuje z częstotliwością ok. 1/130–250 osób [3, 4].

Wpływ na rozwój choroby trzewnej mają czynniki genetyczne, immunologiczne oraz środowiskowe, np. rodzaj diety, infekcje. Za predyspozycją genetyczną przemawia to, że większość z osób chorujących na celiakię ma potwierdzoną obecność antygenów HLA-DQ2, a ok. 5% DQ8 [5]. Czynnikiem wyzwalającym chorobę są prolaminy zawarte w pszenicy (gliadyna), życie (sekalina) i jęczmieniu (hordeina). Powodują one tańcuch reakcji aktywujących limfocyty T CD4. Limfocyty Th1 wytwarzają interferon  $\gamma$ , który pobudza makrofagi, limfocyty cytotoksyczne CD8+ i limfocyty T, które produkują cytokiny prozapalne (IL-1, TNF- $\alpha$ , INF- $\beta$ ) – w efekcie reakcji zapalnej dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej jelita [6]. Limfocyty Th2 produkują IL-4, IL-5, IL-10, które pobudzają znajdujące się w ścianie jelita limfocy-

ty B do produkcji autoprzeciwciał i przeciwciał przeciw gliadynie [7]. Podobne reakcje immunologiczne mogą również zachodzić w skórze (opryszczkowe zapalenie skóry) [8], wątrobie (stłuszczenie, pierwotna marskość żółciowa) [9, 10] oraz nerkach (kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia IgA) [11].

Obecnie kryteria diagnostyczne choroby opierają się na ustaleniach Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii Pediatricznej i Żywienia (*European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition – ESPGAN*) z 1990 r., polskich standardach postępowania w celiakii z 2002 r. oraz wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia celiakii *North American Society for Pediatric Gastroenterology* z 2005 r. [12]. U dorosłych rozpoznaje się cztery postacie choroby trzewnej: jawną, „niemą”, utajoną i późno rozpoczynającą się [13].

Klasyfikacja jawną celiakii zawiera trzy kryteria:

- zanik kosmków w jelicie cienkim,
- kliniczne objawy zaburzeń wchłaniania, takie jak biegunka, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia wynikające z niedoborów składników odżywczych i witamin,
- wystąpienie objawów spowodowane wprowadzeniem do diety pokarmów zawierających gluten i ich ustąpienie po usunięciu glutenu z diety.

Może ona przebiegać w sposób typowy i nietypowy. Do typowych objawów celiakii dorosłych należy: przewlekła biegunka (cuchnące, obfite, tłuszczowe stolce), zaburzenia łaknienia, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, bóle brzucha, niewysoki wzrost, zaburzenia zachowania, opóźnienie pokwitania, bóle kostno-stawowe, osłabienie oraz niedokrwistość. Nietypowa postać celiakii przebiega zwykle w sposób monosymptomatyczny – dominuje jeden objaw, tj.: tężyca, wczesna osteoporoza, niedokrwistość, skaza krwotoczna, hiposplenizm, objawy neurologiczne i psychiatryczne, niecharakterystyczne uszkodzenia wątroby, zaburzenia płodności czy hipoplazja szkliwa zębów [14–20]. Można również rozpoznać postać subkliniczną choroby – jest to ważne z uwagi na cztery następujące powikłania: możliwość rozwinięcia się zmian o charakterze nowotworowym w przyszłości, ujawnienie się zaburzeń spowodowanych niedoborami witamin i związków odżywczych, możliwość urodzenia dziecka z małą masą urodzeniową u chorujących matek oraz ujawnienie się współistniejących innych zaburzeń autoimmunologicznych. Ryzyko choroby nowotworowej u pacjentów z postacią subkliniczną choroby trzewnej nie jest do końca znane, ale wydaje się mniejsze niż u osób z pełnymi objawami celiakii. Wyniki badań wykazały, że u osób z tą postacią choroby trzewnej zastosowanie diety bezglutenowej powoduje zmniejszenie ryzyka chorób nowotworowych do poziomu osób niechorujących na celiakię [21].

Postać „niemą” (*silent*) wykrywa się w rodzinach chorych na celiakię. U osób tych nie stwierdza się zazwyczaj objawów ze strony przewodu pokarmowego. Postać utajona (latentna) występuje u osób, u których w przeszłości stwierdzano typowe zmiany morfologiczne (zanik kosmków) i objawy kliniczne, jednak po zastosowaniu diety bezglutenowej uzyskano normalizację objawów klinicznych i zmian morfologicznych. U chorych tych nieznaną przyczyną (operacja, ciąża, stres, infekcja) może doprowadzić do nawrotu dolegliwości. W ten sposób postać latentna przekształca się w postać ujawniającą się późno i może przyjąć przebieg pełnoobjawowy bądź skąpoobjawowy [12].

U pacjentów dorosłych należy zwrócić uwagę na objawy spoza przewodu pokarmowego, które powinny zaniepokoić lekarza, gdyż mogą dotyczyć choroby trzewnej. Na szczególną uwagę zasługują:

- 1) zmiany neuropsychiczne, takie jak: ataksja, depresja, epilepsja [22];
- 2) zapalenia stawów [23];
- 3) niedokrwistość z niedoboru żelaza – współistnienie zapalenia błony śluzowej żołądka bardzo często opóźnia rozpoznanie u tych osób choroby trzewnej, która dotyczy nawet ok. 10–12% z niedokrwistością z niedoboru żelaza [19];
- 4) osteopenia i osteoporoza – dotyczy większości dorosłych, u których wykryto chorobę trzewną; u osób tych mimo zastosowania diety bezglutenowej najczęściej nie udaje się znormalizować uwapnienia kości kończyn w odróżnieniu od dzieci, u których wprowadzenie diety bezglutenowej normalizuje uwapnienie wszystkich kości – u pacjentów tych w okresie dorosłości nie stwierdza się zmian w densytometrii [14];
- 5) hiposplenizm – wg różnych źródeł nawet u ok. 33–75% pacjentów z chorobą trzewną stwierdza się to schorzenie; jego patogenese jest nieznaną, ale wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich zachorowań, takich jak meningokokowe zapalenie opon mózgowych czy zapalenie płuc; z tego też powodu zaleca się stosowanie szczepionek przeciwko pneumokokom [24];
- 6) nefropatia IgA – nawet u co trzeciej osoby z chorobą trzewną można wykazać depozyty IgA w kłębuszkach nerkowych; większość z tych osób nie manifestuje klinicznie objawów uszkodzenia nerek, zmiany stwierdzane są przypadkowo [11];
- 7) ryzyko chorób nowotworowych – w kilku badaniach klinicznych sugerowano zwiększone ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe, głównie przewodu pokarmowego, u pacjentów z chorobą trzewną w porównaniu z osobami ze zdrowej populacji; wydaje się jednak, że ryzyko to dotyczy wyłącznie wybranych typów nowotworów (głównie *non-Hodgkin lymphoma*, niektórych nowotworów przewodu pokarmowe-

**Tabela I.** Klasyfikacja Marsha**Table I.** Marsh's classification

Typ	Rodzaj	Opis
I	naciekowy	zachowana prawidłowa struktura kosmków i wielkość krypt, jedyna nieprawidłowość to naciek śród nabłonkowy złożony z limfocytów (> 40 limfocytów/100 komórek nabłonkowych)
II	hiperplastyczny	do zmian naciekowych dotacza się hipertrofia krypt
III	destrukcyjny	w zależności od stopnia uszkodzenia kosmków wyróżnia się 3 podtypy ze zwiększoną do > 40/100 komórek nabłonkowych liczbą limfocytów śród nabłonkowych: IIIa – łagodne skrócenie kosmków i wydłużenie krypt, IIIb – znaczące skrócenie kosmków i wzrost wysokości krypt, IIIc – płaska błona śluzowa i wzrost wysokości krypt
IV	hipoplastyczno-zanikowy	płaska błona śluzowa z normalną wysokością krypt i prawidłową liczbą limfocytów śród nabłonkowych
0	przednaciekowy	budowa mikroskopowa błony śluzowej prawidłowa, liczba limfocytów śród nabłonkowych mniejsza niż 40/100 komórek nabłonkowych

go) [25]; w kilku pracach udowodniono również, że niektóre typy nowotworów, takie jak rak płuc i raki klatki piersiowej, charakteryzują się mniejszą częstością występowania w populacji chorych na celiakię w porównaniu z populacją ogólną [26].

Należy pamiętać, że jednym z najważniejszych badań pozwalających rozpoznać chorobę trzewną jest gastroscopia z biopsją z części zaopustkowej dwunastnicy. Zaleca się wykonanie co najmniej czterech biopsji z dwunastnicy. Wykorzystuje się zmodyfikowaną klasyfikację Marsha, wg której zmiany obserwowane w enteropatii glutenowej można podzielić na pięć typów (tab. I).

Do rozpoznania choroby trzewnej niezbędne jest również wykonanie badań serologicznych. Do podstawowych markerów serologicznych choroby trzewnej należą: 1) przeciwciała przeciwtretikuliny w klasach IgA i IgG (IgAARA, IgGARA), 2) przeciwciała antygliadynowe w klasach IgA i IgG (IgAAGA, IgGAGA), 3) przeciwciała przeciw *endomysium* mięśni gładkich w klasach IgA i IgG (IgAEmA, IgGEmA), 4) przeciwciała przeciw tkankowej transglutaminazie w klasach IgA i IgG (IgAtTGA, IgGtTGA) [27].

Należy przypomnieć, że wszystkie oznaczenia serologiczne powinno się wykonywać u osób jeszcze spożywających gluten. Dopuszcza się wykonanie tych oznaczeń u pacjentów, którzy dopiero rozpoczęli dietę bezglutenową, ponieważ wysokie miano przeciwciał może utrzymywać się we krwi 1–6 mies. po wprowadzeniu diety. Przeciwciała przeciw *endomysium* mięśni gładkich w klasie IgA i przeciwciała przeciw transglutaminazie mają największe znaczenie kliniczne. W monitorowaniu leczenia choroby trzewnej coraz częściej stosuje się również przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej. Z uwagi na częste fałszywie dodatnie wyniki nie rekomenduje się oznaczenia przeciwciał antygliadynowych w klasie IgA i IgG (tab. II).

**Tabela II.** Czutość i specyficzność przeciwciał**Table II.** Sensitivity and specificity of antibodies

Przeciwciała	Czutość [%]	Specyficzność [%]
IgA endomysialne	85–98	97–100
IgA przeciw transglutaminazie tkankowej	90–98	95–97
IgA antygliadynowe	80–90	85–95
IgG antygliadynowe	75–85	75–90

Choroba trzewna często współistnieje z innymi przewlekłymi chorobami o podłożu immunologicznym. Do najczęściej spotykanych należą:

- 1) opryszczkowe zapalenie skóry – charakteryzuje się występowaniem zmian opryszczkowych na skórze klatki piersiowej i kończynach; w biopsji stwierdza się depozyty IgA; podobnie jak w chorobie trzewnej odnotowuje się tutaj przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej; zmiany o charakterze opryszczkowego zapalenia skóry rozpoznaje się u ok. 24% chorych na celiakię; u pacjentów tych choroba trzewna często przebiega w sposób bezobjawowy, ale same zmiany skórne obligują do wdrożenia diety bezglutenowej [28];
- 2) cukrzyca typu 1 – wg różnych danych 2,6–7,8% dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 ma przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej lub endomysialne; większość z tych chorych ma potwierdzoną chorobę trzewną za pomocą biopsji z jelita cienkiego oraz nie manifestuje klinicznie choroby trzewnej; wprowadzenie u nich diety bezglutenowej nie ma właściwie wpływu na zwiększenie stężenia hemoglobiny czy polepszenie wyników leczenia cukrzycy, stwierdzono jedynie dodatni wpływ na zwiększenie masy ciała; z tego powodu należy kontynuować badania nad współistnieniem tych chorób [29];

**Tabela III.** Przyczyny atrofii kosmków inne niż celiakia

**Table III.** Other causes of atrophy of intestinal villi

przerost bakteryjny błony śluzowej jelita
choroba Leśniowskiego-Crohna
nietolerancja laktozy
eozynofilowe zapalenie błony śluzowej jelita
zakażenie <i>Giardia lamblia</i>
chłoniak
nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy
przebyte zapalenie błony śluzowej jelita
sprue tropikalna
zespół Zollingera-Ellisona
autoimmunologiczna enteropatia
zespół niewydolności immunologicznej
inne stany przebiegające z obniżeniem odporności

3) choroby zapalne jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna; od kilku lat w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o współistnieniu nieswoistych chorób jelit z chorobą trzewną; schorzenia te cechują się wzmożoną predyspozycją do współistnienia innych zaburzeń autoimmunologicznych; na podstawie wielośrodkowych badań z udziałem pacjentów z celiakią stwierdzono, że u tych osób choroby z autoagresją występują znamiennej częściej niż w grupie kontrolnej, ich pojawianie szacuje się bowiem na ok. 14%; częstość chorób autoimmunologicznych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest podobna; w badaniach przeprowadzonych przez Venturę i wsp. [30] sugeruje się, że wcześniejsze wdrożenie diety bezglutenowej u tych chorych może zapobiegać wystąpieniu objawów innych chorób autoimmunologicznych; opisywano także, że u osób z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit występują zwiększone poziomy przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA, natomiast w celiakii stwierdzono występowanie przeciwciał ASCA, dotychczas uważanych za marker choroby Leśniowskiego-Crohna; może to wynikać z uszkodzenia ściany jelita cienkiego w trakcie procesu zapalnego o podłożu autoimmunologicznym [31]; w niektórych badaniach klinicznych dotyczących współistnienia choroby Leśniowskiego-Crohna i celiakii określono częstość ich koïncydencji na 8–9% [32]; ich współistnienie pogarsza rokowanie u pacjenta; na podstawie *Krajowego rejestru choroby Leśniowskiego-Crohna* odnotowano współistnienie celiakii z chorobą Leśniowskiego-Crohna u 24 pacjentów z 2925 zarejestrowanych, co stanowi 0,8% wszystkich zarejestrowanych [33];

4) pierwotna marskość żółciowa wątroby (ok. 11%) [9], zapalenie trzustki, choroby tarczycy (częściej przebiegające z niedoczynnością niż z nadczynnością tarczycy).

Leczenie choroby trzewnej polega na całkowitym wyeliminowaniu z diety produktów z zawartością glutenu. Najczęściej poprawa stanu klinicznego następuje po kilku tygodniach, natomiast normalizacja obrazu histologicznego nawet po kilku miesiącach. Dieta bezglutenowa poprawia jakość życia, zapobiega zaburzeniom metabolicznym, a także może zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów. W przypadku utrzymywania się objawów – mimo przejścia na dietę bezglutenową – rozpoznaje się celiakię nieodpowiadającą na leczenie dietetyczne. W tym przypadku należy zweryfikować diagnozę – powtórzyć badania serologiczne i histologiczne oraz dokonać ponownie różnicowania z innymi chorobami (tab. III). W razie utrzymywania się objawów rozpoznaje się enteropatię oporną na leczenie – dotyczy ona ok. 7–30% pacjentów z chorobą trzewną. U ok. 50% osób z celiakią oporną na leczenie poprawę uzyskuje się, stosując steroidy, niekiedy trzeba zastosować azatioprynę. U chorych, u których terapia nie przyniosła spodziewanego skutku, można zastosować cyklosporynę. W leczeniu choroby trzewnej należy pamiętać o uzupełnianiu niedoborów żelaza, witaminy B, kwasu foliowego, albumin, często konieczne jest uzupełnienie niedoborów gospodarki wapniowej. Rokowanie we wczesniej wykrytej i prawidłowo leczonej chorobie jest dobre. Celiakia nieleczona może doprowadzić do wyniszczenia, kalectwa, a nawet zgonu. Wśród jej powikłań należy wymienić chłoniaki przewodu pokarmowego. Pacjenci powinni być objęci stałą opieką lekarską oraz prawidłowo edukowani przez dietetyków.

#### Piśmiennictwo

- Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298: 527.
- Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Celiac disease II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of celiac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34-42.
- Not T, Horvath K, Hill ID i wsp. Celiac disease risk in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-8.
- Johnson SD, Watson RG, McMillan SA i wsp. Preliminary results from follow-up of a large-scale population survey of antibodies to gliadin, reticulín and endomysium. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 61-4.
- Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42.
- Guandalini S, Gokhale R. Update on immunologic basis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 95-100.
- Adrych K, Marek IE, Kryszewski AJ. Choroba trzewna u dorosłych – wierzchołek góry lodowej. *Wiad Lek* 2006; 59: 5-6.
- Sárdy M, Kárpáti S, Merki B i wsp. Epiderma transglutaminase (TGase3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747-57.

9. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 107-12.
10. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U i wsp. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 63-9.
11. Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P i wsp. IgA anti gliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *Br Med J* 1987; 295: 78-80.
12. Karczewska K. Choroba trzewna. Współczesny obraz kliniczny i diagnostyka. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2006; 8: 220-1.
13. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150-1.
14. Kaukinen K, Halme L, Collin P i wsp. Celiac disease in patient with severe liver disease-gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.
15. Collin P, Mäki M. Associated disorders in celiac disease: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 769-75.
16. Gobbi G, Bouquet F, Greco L i wsp. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. Italian Working Group on Celiac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340: 439-43.
17. Cellier C, Flobert C, Cormier C i wsp. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000; 355: 806.
18. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility et pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 65-8.
19. Bodé S, Gudmand-Høyer E. Symptoms and haematological features in consecutive adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 54-60.
20. Ciacci C, Cirillo M, Auremma G i wsp. Celiac disease et pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 718-22.
21. Collin P, Reunala T, Pukkala E i wsp. Celiac disease – associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215-8.
22. Cronin CC, Jackson LM, Feighery C i wsp. Celiac disease and epilepsy. *QJM* 1998; 91: 303-8.
23. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR i wsp. The arthritis of celiac disease: prevalence et apttern in 20 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1314-8.
24. McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R i wsp. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 113-6.
25. Catassi C, Fabiani E, Corrao G i wsp.; Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1413-9.
26. West J, Logan RF, Smith CJ i wsp. Malignancy et mortality in people with celiac disease; population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716-9.
27. Bardella MT, Trovato C, Cesana BM i wsp. Serological markers of coeliac disease – is it time to change? *Dig Liver Dis* 2001; 33: 426-31.
28. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA i wsp. 25-years experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 541-5.
29. Hummel M, Bonifacio E, Stern M i wsp. Development of celiac disease- associated antibodies in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 1005-11.
30. 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: 297-303.
31. Łudzik M, Bąk-Romaniszyn L, Ryngajło A i wsp. Współwystępowanie choroby Leśniowskiego-Crohna z chorobą trzewną u 8-letniego chłopca. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2007; 14: 191-3.
32. Klincewicz B, Ignyś I, Cichy W. Coexistens of coeliac disease and inflammatory bowel disease in children. *Gastroenterol Pol* 2007; 9: 23-5.
33. Krajowy rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna. Dostępne na: [www.chorobacrohna.pl](http://www.chorobacrohna.pl).