

# Neurološke manifestacije i komplikacije autoimunih bolesti crijeva u djece

---

**Lovrić, Kristina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:288796>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Lovrić**

**NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE I KOMPLIKACIJE AUTOIMUNIH BOLESTI  
CRIJEVA U DJECE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Lovrić**

**NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE I KOMPLIKACIJE AUTOIMUNIH BOLESTI  
CRIJEVA U DJECE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Upalne bolesti crijeva</b> .....	2
1.1.1. Epidemiologija i etiologija.....	3
1.1.2. Klinička slika.....	5
1.1.3. Dijagnostika.....	7
1.1.4. Terapija.....	8
<b>1.2. Celijakija</b> .....	11
1.2.1. Epidemiologija i etiologija.....	11
1.2.2. Klinička slika.....	12
1.2.3. Dijagnostika i terapija.....	14
<b>1.3. Neurološke manifestacije i komplikacije autoimunih bolesti crijeva u djece</b> .....	16
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	18
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	20
3.1. Ispitanici.....	21
3.2. Mjesto studije.....	21
3.3. Metode obrade i prikupljanja podataka.....	21
3.3.1. Primarne mjere ishoda.....	21
3.3.2. Sekundarne mjere ishoda.....	21
3.3.3. Statistička obrada podataka.....	21
3.3.4. Etička načela .....	22
3.4. Organizacija studije.....	22
3.5. Opis istraživanja.....	22
<b>4. REZULTATI</b> .....	23
<b>5. RASPRAVA</b> .....	29
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	35
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	37
<b>8. SAŽETAK</b> .....	44
<b>9. SUMMARY</b> .....	46
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	48

## POPIS KRATICA

UBC- upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

UK- ulcerozni kolitis (engl. *ulcerative colitis*)

CB- Crohnova bolest (engl. *Crohn's disease*)

NK- nedeterminirani kolitis

EIM- ekstraintestinalne manifestacije

pANCA- perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela

ASCA- antitijela na *Saccharomyces cerevisiae*

EEN- isključiva enteralna prehrana (engl. *exclusive enteral nutrition*)

HLA- humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

tTG- tkivna transglutaminaza

Th1, Th2- T pomagački limfociti (engl. *T helper cell*)

IBS- sindrom iritabilnog kolona (engl. *irritable bowel syndrome*)

GFD- bezglutenska prehrana (engl. *gluten-free diet*)

Anti-TG2- antitijelo na tkivnu transglutaminazu

IgG DGP- antitijelo na deaminirani protein glijadina

EMA- endomizijska protutijela

Marsh 1, 2, 3- oznake za stupanj patohistološkog oštećenja sluznice tankog crijeva

ADHD- deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*)

*Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Radenki Kuzmanić Šamiji na posvećenom vremenu, pristupačnosti i stručnom vodstvu kroz proces izrade diplomskog rada.*

*Također hvala osoblju arhive Klinike za dječje bolesti KBC-a Split na srdačnoj pomoći.*

*Veliko hvala mojoj obitelji, roditeljima Branku i Ivi, sestrama Martini i Heleni i bratu Ivanu, na podršci, razumijevanju i ljubavi koju su mi pružili.*

*Hvala svim dragim prijateljima na inspiraciji i podršci tijekom čitavog studija.*

*Hvala maloj Kati koja me posebno razveselila tijekom pisanja diplomskog rada.*

*„Wherever the art of medicine is loved, there is also a love of humanity.“ - Hippocrates*

## **1. UVOD**

## 1.1. UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, unatoč velikom broju jasnih kriterija koji ih odvajaju, svrstavaju se zajednički u idiopatske kronične upalne bolesti koje primarno zahvaćaju crijeva, ali su prije svega sistemne bolesti zbog zahvaćanja drugih organskih sustava, a ne samo gastrointestinalnog. Kod nekih bolesnika se može razviti Crohnova bolest nakon više godina jasnog ulceroznog kolitisa (1). U 10% slučajeva na temelju patohistološke dijagnoze i kliničke slike dijagnoza se ne može odrediti pa govorimo o nedeterminiranom kolitisu (2).

Crohnova bolest je kronična granulomatозна upala koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usta do anusa. Najčešće zahvaća terminalni ileum i dijelove kolona, ponekad samo dijelove tankog crijeva, a u rijetkim slučajevima samo kolon. Važno je obilježje bolesti da se u pojedinim segmentima crijeva (za razliku od ulceroznog kolitisa) izmjenjuju zahvaćeni i potpuno intaktni dijelovi. Tipičan je histološki nalaz submukoznih granuloma. Za razliku od ulceroznog kolitisa upala zahvaća cijelu stijenku crijeva, mezenterij i regionalne limfne čvorove s opsežnim bujanjem granulomatозnog tkiva, međusobnim sljepljivanjem vijuga, fibrozom, strikturama, stenozama crijeva, razvojem fistula (3).

Ulcerozni kolitis obično prvo zahvaća rektum. Bolest može ostati lokalizirana u rektumu (ulcerozni proktitis) ili se širi proksimalno, te ponekad zahvaća cijeli kolon. Rijetko je odjednom zahvaćen veći dio debelog crijeva. Upalni proces kod UK zahvaća sluznicu i podsluznicu uz oštru granicu između zahvaćene i zdrave sluznice. Fistule i apcesi ne nastaju (4).



### 1.1.1.EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Upalne bolesti crijeva su češće u osoba ispod 30 godina, ali se javljaju u svim dobnim skupinama. Vršnu incidenciju je između 14. i 24. godine, a UK je ima i manji porast incidencije u dobi između 50 i 70 godina (4). Dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva (UBC) se postavlja u dječjoj dobi kod svakog četvrtog do petog oboljelog od te bolesti (5). Učestalost u djece starije od 10 godina se povećava (6).

Incidencija bolesti se kreće oko 0,25 do 13,3 na 100 000 stanovnika na godinu. Došlo je do porasta incidencije najviše u industrijski razvijenim zemljama i na području sjeverne hemisfere (5).

Podaci sugeriraju da je prevalencija UBC u svijetu u porastu i u odrasloj populaciji (7) i u dječjoj populaciji (8) i da je njezina distribucija nejednaka među regijama (9). Mnoga su objašnjenja predložena, između ostalog i hipoteza da je izloženost okolišnim i genetskim čimbenicima temeljni doprinos razvoju bolesti. Razlikuje li se etiologija UBC u pedijatrijskoj u odnosu na odraslu dob ostaje nepoznato (10).

Najveće godišnje incidencije su u Sjevernoj Americi (CB 13,9/100000 i UK 10,6/100000) i u Europi (CB 12,3/100000 i UK 15,0/100000). Analiza vremenskog trenda pokazala je i sve veću incidenciju u novoindustrijaliziranim zemljama Bliskog Istoka, Azije i Afrike u kojima je incidencija niža, ali je u porastu (11).

Etiologija UBC nije dovoljno razjašnjena, postoji opći konsenzus da je UBC rezultat kombiniranog djelovanja 4 faktora: genetskih varijacija, utjecaja okoliša, poremećaja urođenih i adaptivnih imunoloških odgovora i promjena crijevne mikrobiote. Kombinacija svih ovih faktora vjerojatno je potrebna da bi došlo do kliničke manifestacije bolesti. No čini se da svaki bolesnik ima različitu kombinaciju faktora koji dovode do bolesti, što objašnjava zašto se svaki bolesnik razvija svoju kliničku sliku i odgovor na terapiju (12).

UBC je imuno posredovana bolest. Posljednjih godina sve su jasnije specifičnosti interakcije adaptivnih i urođenih odgovora na proces bolesti. Identificirano je više od 200 genetskih lokusa povezanih s UBC u studijama vezanim za genom (13).

Ovi geni kodiraju proteine uključene u adaptivni i urođeni imunitet, autofagiju i integritet barijere sluznice. Ti proteini imaju ključnu ulogu u imunološkoj homeostazi. Stoga se smatra da kroničnu upalu pokreće poremećen imunološki odgovor na komenzalnu crijevnu

bakteriju kod osoba koje imaju genetsku predispoziciju (14). Nekoliko gena je do sada povezano s dijagnozom Crohnove bolesti, a dosadašnje spoznaje kao najvažnije izdvajaju gene NOD2, ATG16L1 i IL23R (15).

U etiopatogenezi se sve više naglašava utjecaj epigenetičkih mehanizama i promijenjenog mikrobioma koji dovode do promjene aktivnosti gena i nastanka poremećene imunološke reakcije potaknute sadržajem crijeva. U ranom djetinjstvu su epigenetički procesi najživlji i to je period u kojemu dolazi do oblikovanja individualne crijevne mikroflore (5).

Higijenska hipoteza teoretizira da ljudi odgajani u sanitarnim uvjetima imaju veći rizik od nastanka imunološki posredovanih bolesti, poput UBC (16). Sustavnim pregledom utvrđena je obrnuta povezanost nekoliko čimbenika vezanih za higijenu okoliša i rizik od razvoja UBC, što je u skladu s higijenskom hipotezom (17).

Na razvoj bolesti utjecaj imaju okolišni čimbenici poput sastojaka hrane i mikroorganizama. Dugotrajnije dojenje smanjuje rizik, dok pušenje i česti proljevi u ranom djetinjstvu povećavaju rizik od Crohnove bolesti (3). Za razliku od CB u nastanku UK genetski čimbenici imaju manji utjecaj, iako je incidencija veća uz pozitivnu obiteljsku anamnezu. Povećan je rizik od obolijevanja u djece koja su primala nesteroidne protuupalne lijekove ili su u ranijoj dobi patila od proljeva. Apendektomija izvedena u dječjoj dobi smanjuje rizik, a smanjuje ga i pušenje. Psihički stres može biti okidač za nastanak bolesti (3).

### 1.1.2. KLINIČKA SLIKA

Za UBC karakteristični su relapsi i remitirajući klinički tijek uz kroničnu upalu različitih dijelova GI trakta što izaziva proljev i bolove u trbuhu. Klinička slika CB je složena jer bolest može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, a najčešći prvi simptomi su kronični proljev s bolovima u trbuhu, vrućica i gubitak tjelesne težine (4). Kod djece se bolest češće manifestira zastojem u rastu i razvoju, zakašnjelim pubertetom, febrilitetom i povremenim artralgijskim manifestacijama (2). Otprilike 1/3 bolesnika ima perianalnu bolest (poglavito fisule i fisure). U djece, ekstraintestinalne manifestacije dominiraju u odnosu na GI simptome. Tri glavna oblika bolesti prema Bečkoj klasifikaciji su: primarno penetrirajući, primarno fistulizirajući oblik bolesti ili primarno upalni oblik (koji nakon nekoliko godina prelazi u primarno stenozirajući ili opstruktivni) (4).

U kliničkoj slici UK prevladavaju krvavi proljevi različitog intenziteta i trajanja koji se izmjenjuju sa asimptomatskim intervalima. Najčešće bolest započinje podmuklo. Simptomi mogu biti pojačani nagon na brzu defekaciju, pojava krvi i sluzi u stolici i blagi grčevi u donjem dijelu abdomena. Kod težeg oblika UK češći su simptomi sistemske bolesti koji uključuju opću slabost, anoreksiju, gubitak tjelesne težine, vrućicu i anemiju (4).

Proširenost i težina bolesti razlikuju se ovisno o tome kad je bolest nastala i simptomi su više izraženi kod bolesnika kojima se bolest razvila u mlađoj dobi (5).

Za razliku od odraslih bolesnika, djeca koja boluju od CB imaju znatno prošireniju bolest koja već kod dijagnoze zahvaća debelo crijevo i terminalni ileum u 50-70% bolesnika, a čak 30% ima zahvaćen i gornji probavni sustav. Nasuprot tome, odrasli bolesnici imaju najčešće bolest ograničenu na terminalni ileum, dok je ta lokalizacija prisutna u samo 10-15% pedijatrijskih bolesnika. Što je dijete mlađe, to je upala češće lokalizirana isključivo u debelome crijevu i to s učestalošću od 25-80%, ovisno o djetetovoj dobi u kojoj je postavljena dijagnoza (18, 19). Razlog tome je sazrijevanje Peyerovih ploča koje je nužno za nastanak upale u terminalnom ileumu, a koja nastupa tek u adolescenciji (18).

I fenotipska obilježja ulceroznog kolitisa u djece upućuju na znatno težu bolest, koja je u trenutku postavljanja dijagnoze u gotovo 80% bolesnika ekstenzivna ili je riječ o pankolitisu s tendencijom daljnjeg pogoršavanja (20, 21), na što upućuje i dvostruko viša kumulativna učestalost kolektomije nakon 1, 3 i 5 godina trajanja u usporedbi s odraslim bolesnicima (21, 22).

U usporedbi s odraslima oboljelima od UBC, kod djece je zahvaćena veća površina crijeva tijekom postavljanja dijagnoze. Kod djece su prisutna fenotipska obilježja koja se ne pronalaze kod odraslih bolesnika i bolest u dječjoj dobi ima izraženiju tendenciju daljnjeg pogoršanja (5).

Ekstraintestinalne manifestacije (EIM) bolesti su česte i mogu se pojaviti prije ili nakon dijagnoze UBC. EIM može utjecati na kvalitetu života bolesnika s UBC koji značajno zahtijevaju specifično liječenje ovisno o pogođenim organima (23). Procjenjuje se da EIM utječe na oko 25% do 29% pedijatrijskih bolesnika s UBC (24, 25). Češće se javljaju kod bolesnika s CB u usporedbi s onima s UK (25). Bolesnik može imati nekoliko manifestacija istovremeno, s obzirom da prisutnost jedne EIM povećava vjerojatnost razvoja drugog (24).

Patogeneza je nejasna, ali se smatra se da uključuje genetske i imunološke čimbenike. Pretpostavlja se da imunološki odgovor može biti pokrenut na ekstraintestinalnim mjestima preko oboljele gastrointestinalne sluznice zbog dijeljenih epitopa na različitim mjestima (24). Pretpostavlja se da dolazi do ukriženog preosjetljivog imunološkog odgovora na bakterijske antigene koji prođu kroz crijevni epitel povećane propusnosti te potom dolazi do imunološkog odgovora zbog nemogućnosti diferenciranja bakterijskih epitopa od epitopa vlastitog tijela. Najčešće pogađaju kožu, zglobove ili oči, ali rjeđe mogu zahvaćati i druge organe poput pluća, jetre ili gušterače. Neke EIM, primjerice periferni artritis, oralni aftozni ulkus, episkleritis ili eritem nodosum, često su povezani s aktivnom upalom crijeva i obično dolazi do poboljšanja i smanjenja EIM liječenjem aktivne crijevne upale.

Međutim, neke druge EIM kao što su ankilozirajući spondilitis ili uveitis, obično se javljaju neovisno o crijevnoj upalnoj aktivnosti. Kod nekih EIM, primjerice primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i pioderme gangrenosum, nije jasna povezanost s aktivnošću temeljne crijevne upale. EIM najčešće nastaju kao posljedica same bolesti, zbog malapsorpcije ili kao nuspojava lijekova (23).

### 1.1.3. DIJAGNOSTIKA

Nema patognomoničkog dijagostičkog testa za potvrdu UBC nego se dijagnoza donosi na temelju kombinacije anamneze, kliničke slike i nalaza dijagnostičkih pretraga. Koriste se laboratorijske, endoskopske i radiološke pretrage, te patohistološka analiza bioptičkog ili kirurškog materijala (2).

Osnovni testovi trebaju uključivati kompletnu krvnu sliku, jetrene enzime, albumin, C reaktivni protein (CRP) i / ili brzinu sedimentacije eritrocita (26). U dijagnostici su nužne laboratorijske pretrage za procjenu aktivnosti upale. U aktivnoj bolesti su povišene vrijednosti CRP-a i ubrzana je sedimentacija eritrocita. Od hematoloških nalaza obično je prisutna anemija, trombocitoza i leukocitoza. Biokemijske pretrage koje upućuju na aktivnu fazu bolesti su hipoalbuminemija i povećani jetreni enzimi (2). Od seroloških testova koriste se pANCA koja su pozitivna u 60-70% bolesnika s UK, a samo u 5-20% slučajeva CB. ASCA su relativno specifična za CB, ali ovim testovima u stvarnosti ne možemo razlikovati ove dvije bolesti (4). Fekalni markeri upale poput kalprotektina može pomoći u razlikovanju UBC od sindroma iritabilnog crijeva, ali mogu biti povišeni i u ostalim upalnim stanjima. Kalprotektin značajno korelira s upalom sluznice, a normalizacija ukazuje na zacjeljivanje sluznice. Potrebna je mikrobiološka obrada stolice i isključenje infektivnih uzročnika (26).

Kolonoskopija i višestruke biopsije za histologiju dobivene iz svih segmenata donjeg crijevnog trakta ključna je za razlikovanje Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa i prepoznavanje lokalizacije i opsega bolesti (26). Kolonoskopija je kontraindicirana u akutnoj bolesti, toksičnom megakolonu i kod bolesnika s radiološki dokazanim opsežnim fistulama. U CB lezije su u pravilu diskontinuirane, a mogu varirati od aftoznih promjena do dubokih ulceracija i fisura, a kasnije se mogu naći stenozе i fistule crijeva i pseudopolipi. Kod UK početne promjene su hiperemija, edem i gubitak vaskularnog crteža, a kasnije se javljaju granuliranost i krvarenja na sluznici (2). U slučaju sumnje na CB potrebno je napraviti pretragu gornjeg dijela GI trakta i tankog crijeva. Bolesnicima koji imaju sliku akutnog abdomena treba indicirati RTG snimku abdomena i CT trbuha (4).

#### 1.1.4. TERAPIJA

S obzirom da do sada nije razvijen lijek za UBC, trenutno dostupni tretmani uglavnom imaju za cilj smanjiti simptome i uvesti bolest u remisiju. Potrebno je omogućiti djetetu normalan rast i razvoj, smanjiti moguće nuspojave liječenja i što više poboljšati kvalitetu života. Terapija upalnih bolesti crijeva može biti nutritivna, medikamentna i kirurška.

U liječenje UBC u odraslih i djece postoje neke razlike. Primjerice, upotreba isključive enteralne prehrane koja se koristi u aktivnom stadiju CB, zatim rana i učestala primjena imunomodulatora, ponajviše metotreksata. Osim toga bitni su i specifičnost biološke terapije i uloga elektivnih kirurških zahvata (5).

U terapiji se koriste kortikosteroidi, aminosalicinati, imunomodulatori (metotreksat, azatioprin, ciklosporin, 6-merkaptopurin), antibiotici (metronidazol, ciprofloksacin) te biološka terapija (infliksimab, adalimumab) (2, 27).

U djece i adolescenata koji nisu završili svoj rast, isključiva enteralna prehrana (EEN) je indukcijska terapija prvog izbora zbog svog izvrsnog sigurnosnog profila, poželjna u odnosu na kortikosteroide zato što se bolest uvodi u remisiju jednako uspješno, a nema nuspojava koje se javljaju prilikom uzimanja steroida (28). EEN podrazumijeva da se peroralno ili nazogastričnom sondom unosi samo enteralni pripravak tijekom nekoliko tjedana. U tom periodu bolesnik ne može uzimati druge namirnice i smije piti samo vodu. Ne zna se u potpunosti na koji način EEN djeluje. Mogući mehanizmi uključuju poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika, odmor crijeva (engl. *bowel rest*), imunomodulatorni i protuupalni učinak, a osim toga i utjecaj na crijevnu mikrofloru (5). Sva relevantna pedijatrijska gastroenterološka udruženja preporučuju EEN kao lijek izbora i prvu liniju terapije za uvođenje u remisiju u djece oboljele od CB (29).

Ako se EEN pokaže neučinkovitim ili se ne može primijeniti iz drugih razloga, daju se sistemski kortikosteroidi. Kod djece s blagom i umjereno aktivnom bolešću koja zahvaća ileocekalno područje umjesto prednizona/prednizolona može se dati budesonid, ali iako je riječ o lijeku koji se razgrađuje prilikom prvog prolaska kroz jetru, čime se značajno smanjuje broj nuspojava, njegova učinkovitost u uvođenju bolesti u remisiju značajno je niža od sistemskih kortikosteroida, svega 42-55% (29). Nuspojave u dječjoj dobi su česte, posebice one koje su povezane s rastom i pojavom puberteta. Stoga, steroide treba upotrebljavati u najmanjoj mogućoj mjeri i ne treba ih koristiti prilikom održavanja remisije (5).

Za održanje remisije koriste se isti lijekovi kao u odrasloj dobi: tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin), metotreksat i biološka terapija. Azatioprin je najčešće rabljen lijek za održavanje remisije, a prije početka liječenja treba odrediti genotip TPMT-a (tiopurin metiltransferaze). Specifičnost dječje dobi je rana primjena azatioprina, tj. već kod postavljanja dijagnoze, kako bi podržao remisiju koja se nastoji postići primjenom EEN-a ili steroida. Kao prva linija terapije održavanja remisije ili kao zamjena za azatioprin ako on ne djeluje, preporuča se metotreksat, jedan put na tjedan subkutano ili intramuskularno (29, 30). MTX je učinkovit kod 50% -80% djece koja ne reagiraju ili su netolerantni na tiopurine. Posebno je pogodan za bolesnike koji imaju koegzistirajući upalni artritis (31).

Anti-TNF lijekovi (adalimumab, infliksimab) su indicirani za liječenje umjereno teškog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u djece, koja su rezistentna na standardnu terapiju enteralnom prehranom, kortikosteroidima i imunomodulatornim lijekovima ili je zbog razvoja komplikacija ne podnose. Indicirani su i ako nakon inicijalne primjene uslijedi remisija kako bi se i dalje održalo to stanje (32). Treba naglasiti da imunosupresivno liječenje i liječenje biološkom terapijom može imati brojne nuspojave. To se posebice odnosi na one ozbiljne kao što su oportunističke i teške infekcije te maligne bolesti (33).

Kod visoko rizičnih pedijatrijskih bolesnika (npr. djece s opsežnom distribucijom bolesti, teškom perianalnom bolešću, zastojeom rasta i odgođenim pubertetom ili ako nema reakcije na standardne medicinske mogućnosti) za indukciju duboke remisije može se početi sa strategijom ranog uvođenja imunomodulatora i bioloških terapija („top down“ pristup) (34).

Na temelju tih preporuka konvencionalni „step up“ pristup dječjoj CB, zasnovan na aminosalicilatima, kortikosteroidima i imunomodulatorima, sve više zastarijeva za bolesnike s visokim rizikom komplicirane bolesti (35, 36).

Terapija ulceroznog kolitisa kod odraslih i kod djece je slična. U prvoj liniji liječenja za uvođenje u remisiju i održavanje remisije koristi se peroralno mesalazin za terapiju blagog do umjerenog UK. Istodobnom primjenom mesalazinskih čepića ili klizmi kao lokalne terapije povećava se učinkovitost. U slučajevima kada mesalazin nema učinka, može se primijeniti sulfasalazin kod bolesti koja je blaga ili umjereno aktivna. U bolesnika koji imaju opće simptome i umjereno tešku bolest ili tešku aktivnu bolest mogu se primijeniti kortikosteroidi za postizanje remisije. Za održavanje remisije koriste se imunomodulatori-tiopurini kod bolesnika kojima mesalazin ne pomaže ili ga ne podnose ili imaju teški akutni

oblik UK. Metotreksat se ne preporuča u liječenju UK jer se nije pokazao učinkovitim. Biološka terapija infliksimabom se koristi ako je unatoč imunomodulatornoj terapiji bolest i dalje aktivna (5, 37).

Kirurški zahvat se indicira samo u strogo odabranih bolesnika, iako je u gotovo 70% slučajeva CB naposljetku potreban kirurški zahvat. Kirurško liječenje je indicirano prvenstveno u slučajevima tvrdokornih fistula i apcesa ili rekurentne intestinalne opstrukcije. Resekcijom zahvaćenog dijela crijeva ne može se izliječiti bolest s obzirom da CB često rekurira i nakon obavljanja resekcije, ali mogu se ublažiti simptomi same bolesti. Gotovo trećini bolesnika s proširenim oblikom UK naposljetku je potrebno kirurško liječenje. Totalna proktokolektomija je u ovom slučaju kurativna jer bolest ne recidivira, a poboljšava se i kvaliteta života i smanjuje rizik razvoja karcinoma debelog crijeva (4).



## 1.2. CELIJAKIJA

Celijakija je trajna, nepovratna bolest koja je potaknuta unosom glutena (biljnog skladišnog proteina sadržanog u pšenici, ječmu i raži) kod genetski predisponiranih osoba, a rezultira autoimunom upalom tankog crijeva i sistemskim manifestacijama. Dugo vremena je celijakija definirana gastrointestinalnim manifestacijama zbog upalne enteropatije različitog stupnja težine, ali sada se zna da je također karakterizirana širokim rasponom ekstraintestinalnih simptoma i povišenim titrom protutijela specifičnih za celijakiju (38).

### 1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Celijakija je jedan od najčešćih autoimunih poremećaja, s prijavljenom prevalencijom od 0,5 do 1% opće populacije, izuzevši područja koja pokazuju nisku učestalost predisponirajućih gena i nisku potrošnju glutena (npr. Subsaharska Afrika i Japan) (39). Prevalencija celijakije veća je u srodnika prvog stupnja (10–15%) i u ostalim rizičnim skupinama, posebno u bolesnika s Downovim sindromom, dijabetesom tipa 1 ili IgA deficijencijom (40).

Celijakija je jedinstvena autoimuna bolest po tome što su dobro definirani njegovi ključni genetski elementi-ljudski leukocitni antigen HLA-DQ2 i HLA-DQ8, autoantigen koji je uključen-tkivna transglutaminaza (tTG) i okolišni okidač-gluten (39). Identifikacija biomarkera, npr. antitijela na endomizij (EMA) i na TG2 (anti-TG2) promijenila je epidemiologiju celijakije iz rijetkog u često stanje, no bez obzira na to, većina bolesnika s celijakijom ostaje nedijagnosticirana (41).

Zbog porasta učestalosti bolesti dovodi se u pitanje prethodna paradigma da je gluten jedini ključni element koji diktira početak bolesti kod genetski rizičnih subjekata. Poboljšana higijena i nedostatak izloženosti raznim mikroorganizmima također su povezani sa naglim porastom autoimunih poremećaja u industrijaliziranim zemljama tijekom posljednjih 40 godina (40, 42). Higijenska hipoteza tvrdi da rastuća učestalost mnogih autoimunih bolesti može djelomično biti rezultat načina života i promjena u okolišu koje su umanjile našu izloženost patogenima. Bez obzira na to jesu li autoimune bolesti posljedica prevelike ili premale izloženosti mikroorganizmima, općenito je prihvaćeno da su adaptivni imunitet i neravnoteža između reakcija Th1 i Th2 pomagačkih stanica ključni elementi patogeneze autoimunog procesa. Osim genetske predispozicije i izloženosti glutenu, bitnu ulogu imaju i

gubitak funkcije crijevne barijere, proupalni prirodni imunološki odgovor izazvan glutenom, neprikladni adaptivni imunološki odgovor i neuravnotežen mikrobiom crijeva (39).

### 1.2.2. KLINIČKA SLIKA

Celijakija se može različito prezentirati kod djece i u odraslih. Prema kliničkoj slici možemo je podijeliti u četiri podtipa: tipičan, atipičan, tihi i potencijalan. Tipični oblik se manifestira gastrointestinalnim simptomima poput proljeva i gubitka na težini, dok je atipični oblik karakteriziran ekstraintestinalnim simptomima. U tihi oblik spadaju bolesnici koji su asimptomatski, ali serološki pozitivni i imaju karakterističnu crijevnu upalu na biopsiji, dok u potencijalni oblik spadaju bolesnici koji su serološki pozitivni uz simptome ili bez njih, ali na biopsiji nemaju očite crijevne upale (38).

Umjesto ovakve kategorizacije, koja u potpunosti ne reflektira trenutnu kliničku prezentaciju, praktičnije je koristiti pojam intestinalni/ekstraintestinalni tip celijakije ili njihova kombinacija (39).

Intestinalni oblik celijakije češće se otkriva u pedijatrijskoj populaciji i u djece mlađe od 3 godine, a karakterizira ga proljev, gubitak apetita, distenzija abdomena i nemogućnost napredovanja (43). Kod starije djece i u odraslih prevladavaju proljev, distenzija abdomena, konstipacija, abdominalna bol ili gubitak tjelesne težine (44). Ipak, kod odraslih je sindrom malapsorpcije s kroničnim proljevom, gubitkom težine i značajnom astenijom prilično rijedak. Unatoč svojoj neuobičajenoj detekciji, ovaj fenotip može uzrokovati hospitalizaciju zbog kaheksije, značajne hipoalbuminemije i poremećaja elektrolita. Suprotno tome, češće se javlja klinička slika nalik na sindrom iritabilnog crijeva (IBS) sa konstipacijom ili klinička slika sa simptomima sličnim dispepsiji, poput mučnine i ponekad povraćanja (41).

Ekstraintestinalni simptomi su česti i u djece i kod odraslih (41, 44). Tu spada mikrocitna anemija zbog nedostatka željeza koja se može otkriti u čak 40% slučajeva (uzrok malapsorpcija željeza ili kronična upala) (45), a rjeđe se nalazi makrocitna anemija uslijed nedostatka folne kiseline i / ili vitamina B12 (češća u Europi nego u SAD-u). Promjene mineralne gustoće kostiju, uključujući osteopeniju ili osteoporozu (koje pogađaju oko 70% bolesnika tijekom dijagnoze), povezane su s promijenjenom apsorpcijom kalcija i vitamina D3 (46). U djece, usporavanje rasta i nizak rast mogu povećati sumnju na celijakiju kao osnovni uzrok. Ostali znakovi uključuju oštećenja cakline zuba, aftozni stomatitis (identificiran u oko 20% nedijagnosticiranih bolesnika s celijakijom) (47) i

hipertransaminazemiju (40–50% neliječenih bolesnika), što se može pripisati hrani i translokaciji bakterijskog antigena dosežući jetru zbog povećane propusnosti crijeva (48).

U bolesnika s celijakijom može se otkriti široki spektar neuroloških simptoma, poput glavobolje, parestezija, neuroinflamacije, anksioznosti i depresije. Klinička slika može također uključivati promjene u reproduktivnoj funkciji koju karakteriziraju kasna menarha, amenoreja, ponavljajući pobačaji, prijevremeno rođenje, rana menopauza i promjene u broju i pokretljivosti spermatozoida. Značajno je da se ove manifestacije mogu preokrenuti kada bolesnici započnu strogu dijetu bez glutena (GFD), iako umor i neke neurološke manifestacije mogu dugo trajati u podskupini bolesnika s celijakijom (39, 41).

Celijakija se može povezati s različitim autoimunim i idiopatskim bolestima, uključujući dermatitis herpetiformis (u slučaju takve manifestacije trebalo bi testirati osobu na celijakiju), dijabetes melitus tipa 1, Hashimotov tiroiditis, selektivni nedostatak IgA, alopecija areata, Addisonova bolest, bolesti vezivnog tkiva (uglavnom Sjogrenov sindrom), kromosomske bolesti (Downov, Turnerov i Williamov sindrom), neurološke bolesti (cerebralna ataksija, periferna neuropatija, epilepsija sa i bez okcipitalnih kalcifikacija), jetrene autoimune bolesti (primarni bilijarni kolangitis, autoimuni hepatitis, primarni sklerozirajući kolangitis) i idiopatsku dilatativnu kardiomiopatiju (39,41). Važnost dijagnosticiranja celijakije povezane s tim popratnim bolestima je dvostruka jer je GFD može ukloniti simptome, spriječiti komplikacije i poboljšati neke od bolesti povezanih s celijakijom (41).

Uočena je povezanost celijakije i malignih bolesti od kojih se najčešće povezuje s adenokarcinomom tankog crijeva i non-Hodgkinovim limfomom (49).

### 1.2.3. DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

Zlatni standard za dijagnozu celijakije je kombinacija mukoznih promjena otkrivenih duodenalnom biopsijom i pozitivnošću seroloških testova (39).

Patohistološki nalaz uključuje nedostatak ili skraćenje vilozinih nabora, povećane intraepitelne stanice uz hiperplaziju kripti (4). Takve histološke promjene mogu se uočiti i kod drugih bolesti, ali za celijakiju je tipična normalizacija histološkog nalaza i pad titra endomizijskih protutijela uz prehranu bez glutena (50). Histološke promjene klasificiraju se po Marsh klasifikaciji (51). Blaže promjene na sluznici (Marsh 1) nisu razlog za uvođenje bezglutenske prehrane, ali obvezuju na kontrolu HLA, seroloških pretraga i eventualnu ponovnu biopsiju. Nalaz izraženih promjena na sluznici (Marsh 2 ili 3) dokazuje celijakiju i potrebu za bezglutenskom prehranom (50).

Serološki markeri mogu se koristiti pri probiru populacije koja ima visoku prevalenciju celijakije. Tu spadaju rođaci u prvom koljenu bolesnika s celijakijom ili oboljeli od nekih bolesti koje su često udružene s celijakijom. Biopsija tankog crijeva indicirana je ako su markeri pozitivni, a ako su markeri negativni dijagnoza celijakije je malo vjerojatna. Titar antitijela se smanjuje kod bolesnika koji su bezglutenskoj prehrani, pa se zbog toga mogu koristiti za procjenu bolesnikove suradljivosti.

U laboratorijskim nalazima mogu biti prisutni: anemija (manjak folata u odraslih, a manjak željeza u djece); sniženi serumski albumin, Na, Ca, K; produženo PV te povećana aktivnost alkalne fosfataze (4).

Trenutni standard skrbi zasnovan je na *“four out of five rule”* (52), što ukazuje da su četiri od pet sljedećih kriterija dovoljna za postavljanje dijagnoze celijakije: 1-tipični znakovi i simptomi (proljevi i malapsorpcija); 2-pozitivnost antitijela; 3-pozitivnost HLA-DQ2 i / ili HLA-DQ8; 4-oštećenje crijeva (tj. vilusna atrofija i manje lezije); i 5-klinički odgovor na bezglutensku prehranu. Ovi kriteriji pomažu liječnicima da identificiraju različite podvrste celijakije, tj. seronegativni tip (odsutnost točke 2), potencijalni tip (odsutnost točke 4), atipični tip (odsutnost točke 1) i rezistentni tip (odsutnost točke 5) (39).

Prema zadnjim ESPGHAN smjernicama iz 2020. godine ako se sumnja na celijakiju, mjerenje ukupnog serumskog IgA i IgA antitijela protiv transglutaminaze 2 (TGA-IgA) je superiorno u odnosu na druge kombinacije. Preporučuju se antitijelo na deaminirani protein glijadina (DGP-IgG / IgA) za početno testiranje. Samo ako je ukupni IgA nizak / neodrediv,

naznačuje se test temeljen na IgG. Bolesnike s pozitivnim rezultatima treba uputiti pedijatrijskom specijalistu gastroenterologu. Pristup bez biopsije za dijagnozu celijakije siguran je u djece s visokom koncentracijom protutijela klase IgA u odnosu na vrijednosti transglutaminaze 2 ( $\geq 10$  puta više od gornje granice normale) uz odgovarajuće testove i pozitivna endomizijska antitijela (EMA-IgA) u drugom uzorku krvi. Djeca s pozitivnim protutijelima klase IgA protiv transglutaminaze 2, ali niži titri ( $< 10$  puta gornja granica normale), trebaju se podvrgnuti biopsiji da bi se smanjio rizik od lažne pozitivne dijagnoze. Ispitivanje HLA DQ2 / DQ8 i prisutnost simptoma nisu obavezni kriteriji za dijagnozu zasnovanu na serologiji bez biopsije. Bolesnike bez/s blagim histološkim promjenama (Marsh 0 / 1), ali s potvrđenom autoimunošću (TGA-IgA / EMA-IgA+), potrebno je pažljivo pratiti (53).

Liječenje se provodi bezglutenskom prehranom (isključenjem namirnica koje sadržavaju rižu, ječam i pšenicu). Terapijski odgovor najčešće je brz i simptomi se povlače nakon 1-2 tjedna. Ukoliko dođe do konzumiranja čak i manjih količina glutena može se spriječiti remisija ili inducirati ponovni relaps bolesti. Normalizacija patohistološkog nalaza i suzbijanje simptoma praćeni su padom titra seroloških markera (4). Prognoza celijakije je dobra ako se provodi doživotna bezglutenska prehrana (50).

### 1.3. NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE I KOMPLIKACIJE AUTOIMUNIH BOLESTI CRIJEVA U DJECE

Ekstraintestinalne manifestacije javljaju se kod otprilike jedne trećine oboljelih od upalnih bolesti crijeva i mogu prethoditi nastanku gastrointestinalnih simptoma godinama prije dijagnoze UBC. Neurološki poremećaji povezani s UBC nisu česti, a prijavljeni su kod 3% odraslih bolesnika oboljelih od UBC (54). Iako su rijetko opisani u literaturi, često pridonose morbiditetu i predstavljaju relevantan dijagnostički problem, a rano prepoznavanje i liječenje neuroloških bolesti su ključne u prevenciji težih oštećenja (54, 55).

U odrasloj dobi najčešće opisane neurološke manifestacije su moždani udar, periferna neuropatija, neurovaskularne komplikacije, miopatija, mijelopatija, miastenija gravis, gubitak sluha, multipla skleroza i epilepsija.

Publikacije neuroloških manifestacija u pedijatrijskoj populaciji s upalnom bolesti crijeva su rijetke i sastoje se uglavnom od sporadičnih prikaza slučajeva. Dosad je u literaturi opisana prisutnost epilepsije, cerebrovaskularne bolesti, periferne neuropatije, kronične ili ponavljajuće glavobolje, teškoće u učenju, ADHD (deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj), hipotonija, zakašnjenje u razvoju i tikovi (56).

Učestalost neuroloških manifestacija povezanih s celijakijom procijenjena je na 6-10% (57,58). U odraslih s celijakijom najčešće su opisani periferna neuropatija, ataksija, oslabljena kognitivna funkcija i cerebralni napadaji (49).

Mnogi bolesnici koji se prezentiraju neurološkim manifestacijama nemaju gastrointestinalne simptome. Najznačajnije manifestacije su glutenska ataksija i periferna neuropatija. Cerebelarna ataksija češća je u odraslih. Prosječnom starost prilikom prezentacije je oko 20 godina, a prevladavajuće kliničke manifestacije uključuju poteškoće s kontrolom ruku i nogu, nestabilnost hoda, loša koordinacija, gubitak finih motoričkih sposobnosti poput pisanja, problemi s govorom i problemi s vidom. Periferna neuropatija prezentira se trncima, boli i utrnulosti od oštećenja živaca, inicijalno u rukama i nogama (59, 60). Kod odraslih bolesnika je također opisana i prisutnost psihijatrijskih poremećaja poput depresije, promjena ličnosti i rjeđe psihoze (49).

Nekoliko neuroloških manifestacija značajno je povezano s celijakijom u dječjoj populaciji. Najčešća je glavobolja, koja se prezentira u čak petine slučajeva. Rjeđe manifestacije su ataksija i neuropatija. Također je opisana i epilepsija, a najčešći tip napadaja

je kompleksni parcijalni, praćen toničko-kloničkim napadajem. U vezi s celijakijom posebno se opisuje epilepsija za koju je karakteristična prisutnost okcipitalnih kalcifikacija (59). Također se u djece češće primjećuju hipotonija, zakašnjenje u razvoju i poteškoće u učenju (49).

Uočen je povećan rizik od razvoja psihijatrijskih poremećaja te povezanost sa celijakijom. U djece su opisani ADHD, poremećaji iz spektra autizma, anksioznost, poremećaji raspoloženja, poremećaji prehrane i depresija. Za panični poremećaj, autizam i ADHD malo je izvještaja koji ukazuju na povezanost i potrebna su dodatna ispitivanja (59).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**



Dijagnoza upalnih bolesti crijeva i celijakije u dječjoj populaciji ponekad je izazovna budući da je riječ o sistemnim bolestima koje se ne prezentiraju uvijek nužno samo gastrointestinalnim simptomima. Neki bolesnici imaju i neurološke manifestacije bolesti koje su rijetke i mogu ostati neprepoznate. U novije vrijeme sve se više prepoznaje povezanost neuroloških manifestacija i autoimunih bolesti crijeva. Sve navedeno djeluje kao motiv za nova istraživanja kako bi se osvijestila potreba za ranim prepoznavanjem neuroloških simptoma i time poboljšao pristup u terapiji i ishod.

Cilj je ovog istraživanja odrediti učestalost pojavljivanja neuroloških manifestacija u djece oboljele od upalne bolesti crijeva i celijakije koji su liječeni na Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split te proučiti pojavljuju li se u istraživanoj skupini bolesnika iste neurološke manifestacije koje su opisane u literaturi i dosadašnjim istraživanjima. Podciljevi su: odrediti medijan dobi postavljanja dijagnoze autoimune bolesti crijeva i neurološke manifestacije, odrediti distribuciju neurološke manifestacije ovisno o spolu te istražiti pojavnost neurološke manifestacije u odnosu na vrijeme postavljanja dijagnoze (prije/za vrijeme/nakon) autoimune bolesti crijeva.

### **Hipoteze:**

1. Neurološke manifestacije su povezane s autoimunim bolestima crijeva.
2. Učestalost neuroloških manifestacija je veća kod celijakije nego kod upalnih bolesti crijeva.
3. Najčešća neurološka manifestacija autoimunih bolesti crijeva je glavobolja.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su sva djeca oboljela od autoimunih bolesti crijeva koja su liječena u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019.

*Kriteriji uključenja:*

Bolesnici oba spola, u dobi do 18 godina, liječeni pod dijagnozom Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, nedeterminiranog kolitisa ili celijakije.

*Kriteriji isključenja:*

1. Bolesnici stariji od 18 godina.
2. Bolesnici s nedovoljnim brojem podataka za praćenje.

### **3.2. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

### **3.3. Metode obrade i prikupljanja podataka**

Izvor podataka je bolnička medicinska dokumentacija- pisani protokol hospitalizacija u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split te arhiva povijesti bolesti i otpusnih pisama.

#### **3.3.1. Primarne mjere ishoda**

Primarna mjera ishoda bila je ispitati pojavnost neuroloških manifestacija i komplikacija u pojedinim grupama djece oboljele od CB, UK i celijakije.

#### **3.3.2. Sekundarne mjere ishoda**

Sekundarne mjere ishoda uključivale su vrstu neurološkog poremećaja, usporedbu pojavnosti neuroloških manifestacija u oboljele djece po spolu i vrijeme pojavnosti u odnosu na postavljanje dijagnoze autoimune bolesti.

#### **3.3.3. Statistička obrada podataka**

Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradbu teksta te Microsoft Excel za izradbu tabličnog prikaza. Za statističku analizu korišten je statistički paket za socijalne znanosti (SPSS, verzija 24.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA). Za usporedbu kvantitativnih podataka između dviju skupina korišten je Mann-Whitney test.

Kvantitativni su podaci opisani medijanom i rasponom. Usporedba različitih kategorijskih varijabli provedena je Hi-kvadrat testom. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $p < 0,05$ .

#### **3.3.4. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03- 106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsiške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo, a vodilo se pod brojem klase: 500-03/20-01/83.

#### **3.4. Organizacija studije**

Povijesna presječna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno istraživanje, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tj. opisnog tipa.

#### **3.5. Opis istraživanja**

Izvori podataka su pisani Protokol Klinike za dječje bolesti KBC-a Split i arhiva povijesti bolesti i otpusnih pisama. Bolesnici koji zadovoljavaju kriterije i čiji podaci postoje u pisanom protokolu, ali ne i u arhivi, isključeni su tijekom istraživanja. Svakom bolesniku analizirani su: dijagnoza (CB, UK, NK i celijakija), dob dijagnoze autoimune bolesti crijeva, spol, pojava neuroloških simptoma, dob prilikom pojave neurološke manifestacije, vrsta neurološkog simptoma te pojavnost (prije/za vrijeme/nakon) dijagnoze autoimune bolesti crijeva.

## **4. REZULTATI**

Istraživanje obuhvaća 122 djece liječenih na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019.

U Tablici 1 prikazani su demografski podaci djece liječene u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

**Tablica 1.** Prikaz medijana (Q1-Q2; min-maks) dobi postavljanja dijagnoze u liječene djece ukupno i u odnosu na spol.

	<b>Ukupno (n=122)</b>	<b>Dječaci (n=65)</b>	<b>Djevojčice (n=57)</b>	<b><i>P</i></b>
Dob postavljanja dijagnoze (god.)	12,8 (9,5-15,4; 0,5-18)	13 (10-15,5; 0,83-18)	11,7 (8,4-15,5; 0,5-18)	0,313

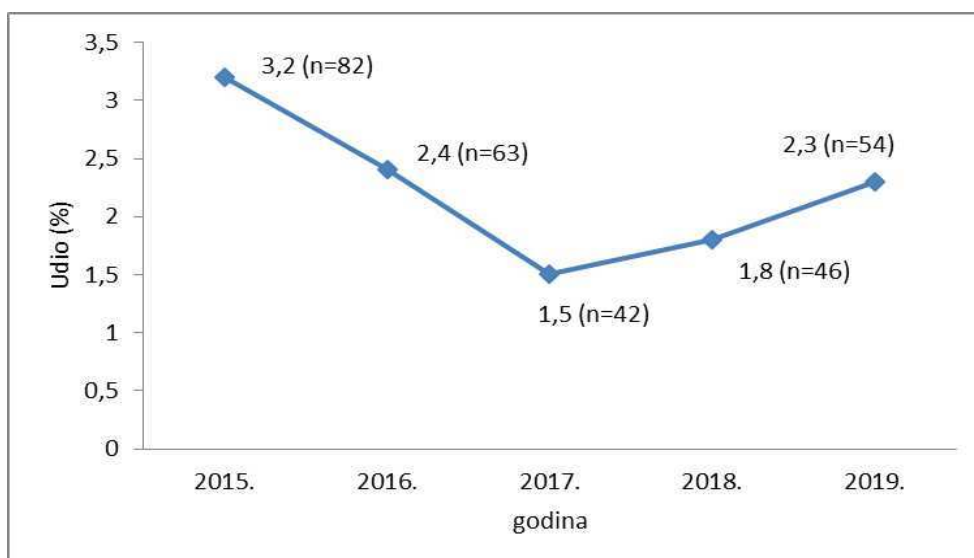
Mann-Whitney U test

Dob postavljanja dijagnoze u našem istraživanju nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na spol ( $P=0,313$ ).

Djeca koju smo uključili u istraživanje bila su više puta hospitalizirana od 2015.-2019. zbog temeljne bolesti i zbog neuroloških problema. U Tablici 2 i na Slici 1 prikazan je ukupni broj hospitalizacija u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split, broj hospitalizacija istraživanog uzorka (n=122) prema godinama istraživanja.

**Tablica 2.** Ukupan broj hospitalizacija, broj hospitalizacija djece oboljele od upalnih crijevnih bolesti (Crohnove bolest, ulceroznog kolitisa) i celijakije, kao i njihov udio (%) u ukupnom broju hospitalizacija od 2015.-2019.

<b>Godina</b>	<b>Ukupan broj hospitalizacija</b>	<b>Broj hospitalizacija djece oboljele od upalnih crijevnih bolesti i celijakije</b>	<b>Udio (%) (95 CI)</b>
2015.	2520	82	3,2 (2,6-4,0)
2016.	2609	63	2,4 (1,8-3,1)
2017.	2854	42	1,5 (0,6-2,0)
2018.	2562	46	1,8 (1,3-2,4)
2019.	2376	54	2,3 (1,7-3,0)
2015.-2019.	12921	287	2,2 (1,97-2,5)

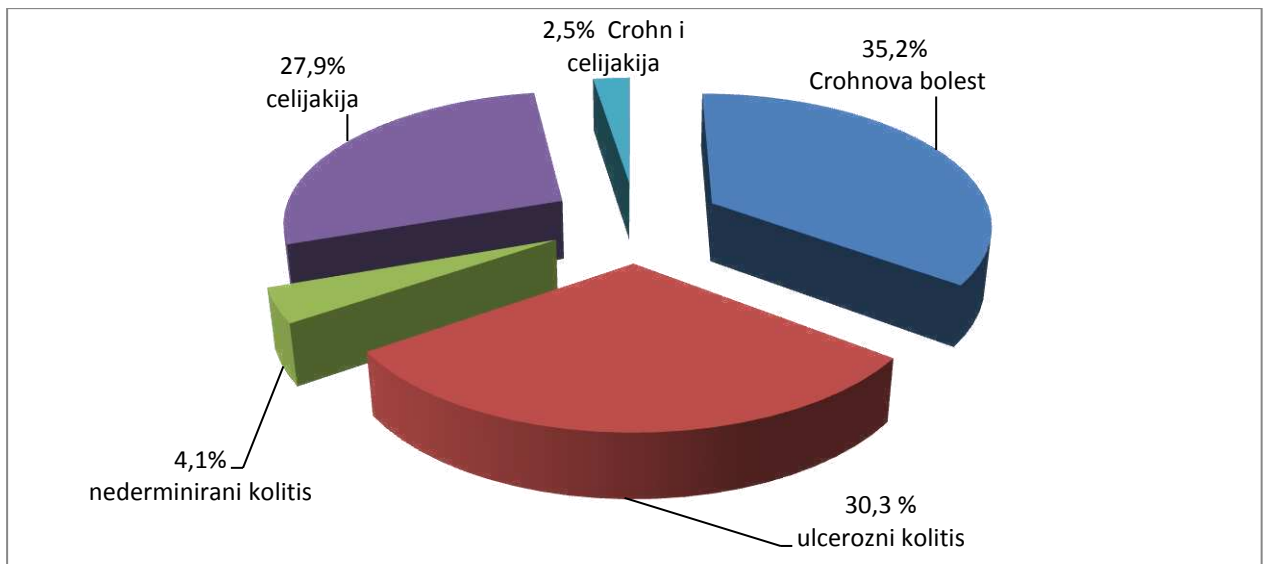


**Slika 1.** Prikaz udjela hospitalizacija djece oboljele od upalnih crijevnih bolesti i celijakije u ukupnom broju hospitalizacija djece u Klinici za dječje bolesti u periodu 2015.-2019.

Od 122 bolesnika, najviše ih je bolovalo od Crohnove bolesti, potom ulceroznog kolitisa te celijakije. Prikaz je u Tablici 3 i na Slici 2.

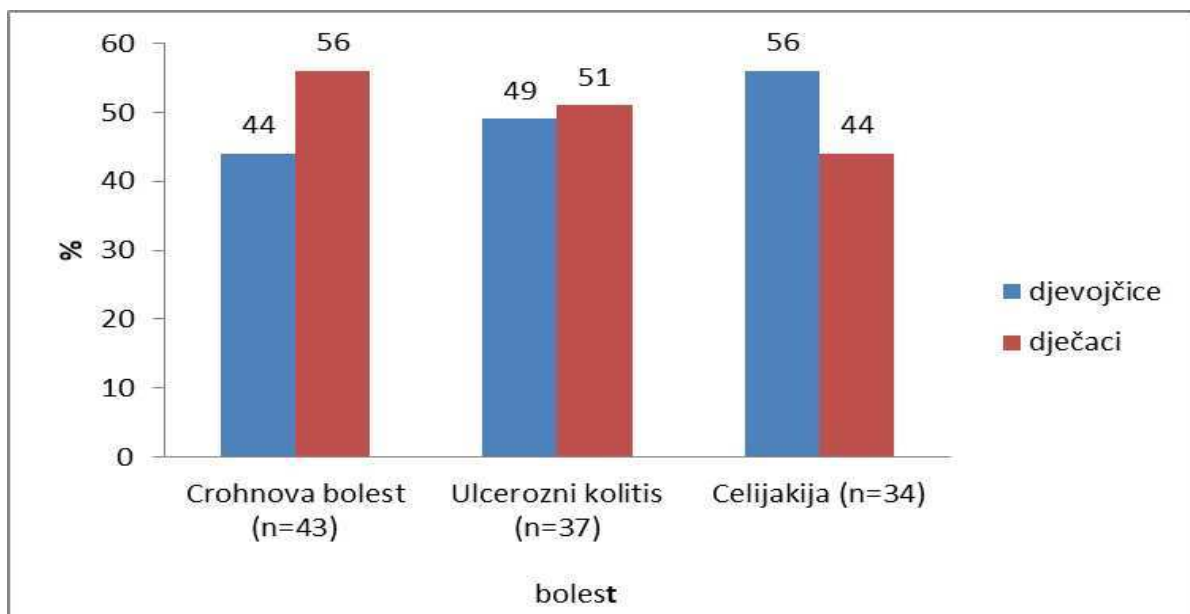
**Tablica 3.** Prikazan je broj (%) oboljelih ukupno i u odnosu na spol.

Bolest	Ukupno	Djevojčice	Dječaci
Crohnova bolest	43 (35,2)	19 (33,3)	24 (36,9)
Ulcerozni kolitis	37 (30,3)	18 (31,6)	19 (29,2)
Nedeterminirani kolitis	5 (4,1)	0	5 (7,7)
Celijakija	34 (27,9)	19 (33,3)	15 (23,1)
Crohn i celijakija	3 (2,5)	1 (1,8)	2 (3,1)
Ukupno	122 (100)	57 (100)	65 (100)



**Slika 2.** Prikaz udjela dijagnoza u istraživanom uzorku.

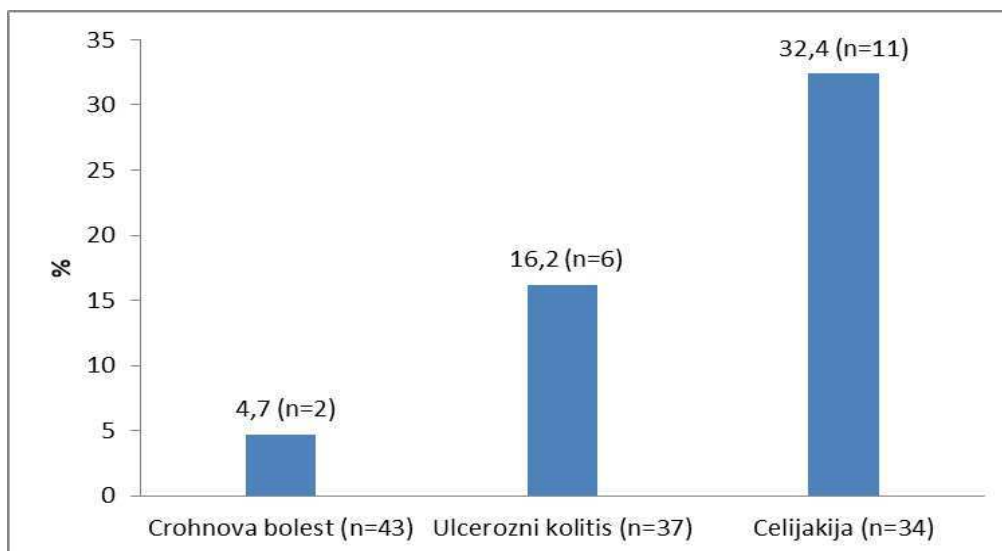
U Slici 3 prikazat ćemo udio Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i celijakije u odnosu na spol. Ove su tri bolesti bile zastupljene u 56 djevojčica i 58 dječaka.



**Slika 3.** Udio (%) dječaka i djevojčica u oboljelih od Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i celijakije.

Razdioba Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i celijakije nije se statistički značajno razlikovala između djevojčica i dječaka ( $P=0,593$ ).





**Slika 4.** Prikaz udjela neuroloških simptoma u oboljelih od celijakije, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.

Postoji statistički značajna povezanost neuroloških simptoma s vrstom bolesti. ( $P=0,005$ ). Udio neuroloških simptoma u celijakiji za 2 puta je veći nego udio neuroloških simptoma u oboljelih od ulceroznog kolitisa i za 6,9 puta je veći nego udio neuroloških simptoma u oboljelih od Crohnove bolesti. Udio neuroloških simptoma za 3,4 puta je veći u oboljelih od ulceroznog kolitisa nego u oboljelih od Crohnove bolesti. Prikaz je na Slici 4.

U 6 djevojčica (10,5%) od ukupno 57 djevojčica pojavili su se neurološki simptomi. U 14 dječaka (21,5%) od ukupno 65 dječaka pojavili su se neurološki simptomi. Nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti neuroloških simptoma u dječaka i djevojčica ( $P=0,63$ )

Medijan dobi pojave neurološkog simptoma u 18 slučajeva iznosio je 12,9 godina (Q1-Q3; 5,6- 15,6; min-maks: 2,5- 17).

Neurološki simptomi u 8 bolesnika su registrirani prije postavljanja dijagnoze, u 3 bolesnika tijekom postavljanja dijagnoze i u 9 bolesnika nakon postavljene dijagnoze autoimune bolesti.

Najčešći neurološki simptom u istraživanoj skupini je glavobolja koja se pojavila kod 5,7% bolesnika iz istraživanog uzorka. Ostale pronađene neurološke manifestacije su: epilepsija, epileptični napadaj, usporen psihomotorni razvoj, pervazivni razvojni poremećaj, tremor, cerebrovaskularna bolest, vertigo i tikovi (Tablica 4).

**Tablica 4.** Prikaz neuroloških manifestacija u istraživanoj skupini, broj bolesnika koji su razvili neurološke simptome i njihov udio (%) u ukupnom broju ispitanika.

Neurološka manifestacija	Broj bolesnika	Udio (%)
Glavobolja	7	5,7
Epilepsija	3	2,5
Epileptični napadaj	3	2,5
Usporen psihomotorni razvoj	4	3,2
Pervazivni razvojni poremećaj	3	2,5
Tremor	2	1,6
Cerebrovaskularna bolest	1	0,8
Tikovi	1	0,8
Vertigo	1	0,8

## **5. RASPRAVA**

Upalna bolest crijeva i celijakija su autoimune bolesti kojima su crijeva zajednički specifični ciljni organ, ali obje bolesti se smatraju sistemskim bolestima koje se mogu manifestirati i ekstraintestinalnim simptomima. Ponekad zbog raznolikosti kliničke slike može doći do težeg prepoznavanja bolesnika, a kod obje bolesti mogu se pojaviti i neurološki simptomi čija pojavnost nije dovoljno istražena.

Utvrđen je točan broj djece oboljele od upalnih crijevnih bolesti i celijakije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 5 godina (2015.-2019.). Pronađeno je ukupno 122 novooboljele djece. Udio hospitalizacija djece oboljele od upalnih crijevnih bolesti i celijakije u ukupnom udjelu hospitalizacija na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split navedenom periodu je između 1,5% i 3,2% ovisno o godini hospitalizacije. Medijan dobi postavljanja dijagnoze autoimune bolesti je 12,8 godina. Od 122 hospitalizirana bolesnika, najviše ih je bolovalo od Crohnove bolesti (35,2%), potom ulceroznog kolitisa (30,3%) pa celijakije (27,9%). Tri bolesnika su imala istovremeno i Crohnovu bolest i celijakiju, a kod pet bolesnika je utvrđena dijagnoza nedeterminiranog kolitisa.

Prema istraživanju Pascuala i suradnika, prevalencija celijakije je veća u odnosu na prevalenciju upalnih bolesti crijeva. Za celijakiju vrijednosti u Europi i SAD-u kreću se oko 1 na 100 pojedinaca, dok je za Crohnovu bolest ta vrijednost u rasponu od 26 do 199 na 100000 pojedinaca, a kod ulceroznog kolitisa je u rasponu od 37 do 246 na 100000 pojedinaca. U literaturi su opisani slučajevi u kojima isti bolesnik boluje i od celijakije i od upalne bolesti crijeva, ali se ne zna kolika je učestalost takvih slučajeva (61). U jednoj sudiji iz Danske na uzorku od 47325 bolesnika oboljelih od UBC pronađena je statistički značajna povezanost s celijakijom. Kao moguća podloga nastanku se navodi preklapanje putova signalizacije te aktivacija stanica (62). Neki autori smatraju da je prevalencija celijakije slična kod opće populacije u usporedbi s populacijom oboljelih od UBC pa da je prema tome koincidencija obe bolesti samo slučajnost. Tome ide u prilog i to što se bolesnicima koji boluju od UK i CB ne radi rutinski probir na celijakiju jer se ne smatraju rizičnima (61).

U našem istraživanju u dječaci su češće bolovali od Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, a djevojčice od celijakije, ali razdioba u ovom uzorku nije statistički značajna. Međutim, rezultat da je celijakija češća u djevojčica se podudara sa zaključkom meta-analize autora Singa i suradnika o globalnoj prevalenciji celijakije gdje se navodi da je dokazana celijakija 1,5 puta češća kod žena u usporedbi s muškarcima. Također se navodi i da je češća kod djece u usporedbi s odraslima (63).

U našem istraživanju neurološki simptomi su se pojavili kod ukupno 18 bolesnika, a medijan dobi pojave iznosio je 12,9 godina. Dječaci su češće imale neurološke manifestacije nego djevojčice, ali nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti ovisno o spolu. Kod najvećeg broja bolesnika neurološke manifestacije su se pojavile nakon dijagnoze autoimune bolesti, ali u ovom istraživanju uzorak nije dovoljno velik da bi se taj podatak pokazao statistički značajnim.

Međutim, ovo istraživanje je pokazalo statistički značajnu povezanost neuroloških simptoma s vrstom bolesti. ( $P=0,005$ ). Neurološki simptomi se češće pojavljuju kod celijakije u usporedbi s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, a češće u ulceroznom kolitisu u odnosu na Crohnovu bolest.

Studija Ben-Ora i suradnika pokazala je značajnu povezanost neuroloških simptoma s upalnim bolestima crijeva kod djece, a osim toga zaključeno je da oboljeli od ulceroznog kolitisa imaju sličan ili čak i veći rizik razvoja neuroloških komplikacija u odnosu na oboljele od Crohnove bolesti iako Crohnova bolest ima više sistemnog zahvaćanja u usporedbi s ulceroznim kolitisom (56). Kao mogući uzroci nastanka neuroloških simptoma u ovim bolestima navodi se autoimuni proces temeljen na molekularnoj mimikriji i križnoj reaktivnosti, malapsorpcija koja vodi do deficita folne kiseline, vitamina B1, B6, B12, elemenata u tragovima te indirektni i direktni utjecaj upalnog procesa. Također, nastanku mogu pridonijeti okolišni čimbenici, nasljedni faktori oboljelog, štetni učinci terapije i komplikacije imunosupresije te emocionalni stres (56). Kod upalne bolesti crijeva i celijakije imunološka uključenost i vaskulitis mogu pridonijeti nastanku glavobolje, ali jatrogena glavobolja uzokovana mesalazinom (5-ASA) se pojavljuje samo u slučajevima upalne bolesti crijeva (56). I kod celijakije točan uzrok neuroloških manifestacija nije posve jasan, ali se povezuje s imunološkim, upalnim i prehranbenim učincima bolesti (64).

U grupi djece iz našeg istraživanja udio neuroloških simptoma u oboljelih od celijakije je 32,4% , ulceroznog kolitisa 16,2% i Crohnove bolesti 4,7%. Ovakvi rezultati se podudaraju s podatkom iz literature gdje se navodi da učestalost neuroloških simptoma nije posve jasna, ali prevalencija u odraslih varira između 0,2% i 35.7% (56). U istraživanju Diaconua i suradnika 33,3% od ukupno 48 bolesnika je imalo neurološke simptome kao manifestaciju celijakije što je slično našim rezultatima (65). Studija kojoj su autori Işıkay i Kocamaz pokazala je drugačiji rezultat. Od ukupno 297 bolesnika oboljelih od celijakije njih 13.5% je imalo neurološke simptome (64).

U navedenim istraživanjima, kao i u našem, najčešća neurološka manifestacija bila je glavobolja (64,65). Ona se u našoj istraživanoj skupini pojavila kod 5,7% bolesnika.

U sustavnom pregledu koji obuhvaća 40 članaka objavljenih između 1987. i 2017. godine o povezanosti glavobolje i celijakije prosječna prevalencija glavobolje u dječjoj populaciji bila je 18,3% (95% CI 10,4—30,2%). Najčešće su glavobolje bile su migrene, a do 75% bolesnika je imalo poboljšanje i povlačenje simptoma nakon što je uvedena bezglutenska prehrana (66). Lionetti i suradnici navode pojavu glavobolje kod 25% bolesnika prije dijagnoze celijakije u njihovoj studiji (67).

Nekoliko studija pokazalo je značajnu povezanost migrene s celijakijom i upalnom bolesti crijeva. Mogući uzrok nastanka su povećana propusnost crijeva i upala. Mozak i GI trakt povezani su neuralnim, neuroendokrinim, imunološkim putevima i humoralnim putevima. Komunikacija između središnjeg i enteričkog živčanog sustava se odvija dvosmjerno. Otkriće crijevne mikrobiote i njena uloga u osovini crijevo-mozak povezuje se s funkcijama mozga i neurološkim bolestima poput migrene i autizma (68,69).

Mikrobiota ima utjecaj na osovinu crijevo-mozak koji djeluje putem dva mehanizma: indirektna veza preko neurotransmitera dobivenih iz crijeva (primjerice serotonin), upalnih medijatora i hormona te izravna veza preko vagusnog živca. Utjecaj neurotransmitera na imunološku modulaciju povezuje se s prisutnošću serotoninских receptora na imunološkim stanicama uključujući monocite, makrofage, dendritičke stanice i limfocite, a takva povezanost mogla bi osvijetliti utjecaj serotonina na upalno stanje crijeva i ulogu koju ima u povećanju osjetljivosti na GI bolesti (poput ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti i celijakije). CNS može modulirati crijevnu mikrobiotu preko simpatikusa i parasimpatikusa i neuroendokrinih peptida. Psihološki čimbenici i stres mogu potaknuti otpuštanje CRH iz hipotalamusa koji će imati utjecaj na lučenje kortizola iz nadbubrežne žlijezde, a to dovodi do promjena u propusnosti crijeva (70).

U celijakiji i UBC dolazi do povećane propusnosti crijeva i proupalnog imunološkog odgovora. U serumu bolesnika tijekom napadaja migrene pronađene su povećane razine proupalnih citokina TNF alfa i IL-1  $\beta$ , a ti citokini mogu djelovati na nociceptore trigeminalnog živca i na taj način uzrokovati migrenu. Kod povećane propusnosti crijeva snažan okidač proupalnog imunološkog odgovora je istjecanje lipopolisaharida (LPS) iz crijevnog lumena u cirkulaciju, a ovisno o genetskoj osjetljivosti može doći do proupalnog

odgovora na različitim dijelovima tijela, kao što je to na nociceptorima trigeminalnog živca u slučaju migrene (68).

U literaturi je zabilježena pojava celijakije kod djece koja boluju od autizma, ali nije dokazana povezanost te dvije bolesti (71). Postoje istraživanja o učinku bezglutenske prehrane s kontradiktornim rezultatima jer je u nekim studijama zabilježeno pobošanje dok u drugima nije. Trenutno nema dovoljno dokaza koji podupiru uvođenje bezglutenske prehrane kao terapije u autizmu (72).

Zabilježena je prisutnost epilepsije i kod upalnih bolesti crijeva i kod celijakije (73). Kao mogući uzroci nastanka epilepsije kod UBC navode se tromboembolija i deficijencija vitamina B12 i tiamina (74).

Uloga upale u razvoju epilepsije nije razjašnjena i predmet je novijih istraživanja (73). Također, u nastanku epilepsije ulogu može imati poremećen sastav mikrobiote kod kroničnih upalnih crijevnih bolesti. Dokaz tome je prikaz slučaja 22-godišnje djevojke koja je bolovala od Crohove bolesti i epilepsije, a nakon transplantacije fekalne crijevne mikrobiote zdravog donora došlo je do potpunog povlačenja simptoma obje bolesti. Bolesnici je bila dijagnosticirana epilepsija u 6-oj godini života, a Crohnova bolest u 17-oj godini. Nakon uspješne terapije bolesnica je praćena i nije imala napadaje usprkos prestanku korištenja antiepileptične terapije natrijevim valproatom. To je prvi zabilježen slučaj u kojoj je korištena transplantacija fekalne mikrobiote u terapiji epilepsije i ova studija otvara nove vidike u mogućnostima terapije, no svakako su potrebna daljnja istraživanja (75).

Kod bolesnika s celijakijom zabilježena učestalost epilepsije je između 1-5% što se slaže s našim rezultatima (64). Kod povezanosti epilepsije i celijakije smatra se bitnu ulogu ima deficijencija vitamina. Nastanak epilepsije povezuje se sa deficijencijom folata i piridoksina i sa glutenskom neurotoksičnošću (64). Iako se točan uzrok ne zna, smatra se da ulogu može imati i autoimunosna reakcija kao posljedica križne reakcije između antigliadinskih protutijela sa sinapsinom, proteinom živčanog sustava (76).

U literaturi je često opisana povezanost celijakije i epilepsije s okcipitalnim kalcifikacijama i cerebelarnom degeneracijom (73). Prema istraživanju Juliana i sur. bezglutenska prehrana je učinkovita u kontroli epilepsije u 53% slučajeva oboljelih od celijakije. Tom terapijom dolazi do smanjenja učestalosti napadaja, a to onda omogućuje snižavanje doze antiepileptičkih lijekova, a kod nekih bolesnika dolazi do potpunog

poboljšanja i prestanka korištenja lijekova. Neki bolesnici koji imaju celijakiju mogu imati neurološke manifestacije bolesti bez gastrointestinalnih simptoma. Zbog toga se bolesnicima koji imaju epilepsiju nepoznatog uzorka, posebice oni koji u okcipitalnom režnju imaju napadaje koji su rezistenti na antiepileptičku terapiju, može napraviti serološki probir na celijakiju i potencijalnom primjenom bezglutenske prehrane poboljšati tijek bolesti (77).

U našem istraživanju zabilježen je jedan slučaj cerebrovaskularne bolesti kod bolesnika oboljelog od ulceroznog kolitisa. Ulcerozni kolitis dijagnosticiran je u dobi od 13,58 godina, a u dobi od 15,5 godina u relapsu bolesti je došlo i do neurološke komplikacije koja se klinički manifestirala kao intenzivna glavobolja, a nakon učinjene dijagnostičke obrade utvrđena je tromboza venskih sinusa.

Cerebralna tromboza venskih sinusa je rijetka komplikacija ulceroznog kolitisa, ali je opisana u literaturi. Uglavnom je riječ o prikazima slučajeva (78, 79, 80). Prikaz slučaja dječaka kod kojeg se 3 godine od dijagnoze ulceroznog kolitisa razvila neurološka komplikacija u dobi od 15 godina sličan je podacima iz našeg istraživanja. Bolesnik se klinički prezentirao akutnom glavoboljom i boli u vratu, a dijagnostičkom obradom utvrđena je tromboza sagitalnog, lijevog sigmoidnog i transverzalnog sinusa kao i u slučaju našeg bolesnika (80).

Upalna bolest crijeva je faktor rizika za razvoj venske tromboze zato što upala pogoduje stvaranju hiperkoagulabilnosti. Povećavaju se razine prokoagulantnih faktora (faktori V, VIII, IX i fibrinogen), a snižavaju se razine antikoagulantnih faktora (protein C i S, antitrombin III), dolazi do aktivacije trombocita i smanjenja fibrinolize (79).

U slučajevima poput navedenog, iznimno je važno na vrijeme posumnjati na neurološku manifestaciju kao komplikaciju osnovne bolesti posebice kod mladih bolesnika kod kojih kardiovaskularni rizici nisu učestali kao kod odraslih bolesnika. Pravovremenim prepoznavanjem i promptnom reakcijom liječnika u terapijskom pristupu mogu se spriječiti neurološka oštećenja i potencijalno fatalni ishod.

Glavni nedostatak ove studije je retrospektivno prikupljanje podataka iz protokola, povijesti bolesti i otpusnih pisama iz arhive, čime isti mogu biti manjkavi. Relativno mali broj bolesnika uključenih u studiju može biti jedan od ograničavajućih čimbenika, tako da je za potvrdu dobivenih rezultata potrebno provesti studiju na većem uzorku bolesnika.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Udio hospitalizacija djece oboljele od upalnih crijevnih bolesti i celijakije u ukupnom udjelu hospitalizacija na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u period od 1. siječnja 2015.- 31. prosinca 2019. je između 1,5% i 3,2% ovisno o godini hospitalizacije.

2. Od 122 bolesnika, najviše ih je bolovalo od Crohnove bolesti (35,2%), potom ulceroznog kolitisa (30,3%) pa celijakije (27,9%). Tri bolesnika su imala istovremeno i Crohnovu bolest i celijakiju, a kod pet bolesnika je utvrđena dijagnoza nedeterminiranog kolitisa. Medijan dobi postavljanja dijagnoze autoimune bolesti je 12,8 godina. Razdioba Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i celijakije nije se statistički značajno razlikovala između djevojčica i dječaka.

3. U grupi djece iz KBC-a Split koja boluju od autoimunih bolesti crijeva udio djece s neurološkim simptomima kod celijakije je 32,4% , ulceroznog kolitisa 16,2% i Crohnove bolesti 4,7%. Neurološki simptomi su se pojavili kod ukupno 18 bolesnika, a medijan dobi pojave iznosio je 12,9 godina. Dječaci su češće imali neurološke simptome uz autoimunu bolest crijeva nego djevojčice, ali nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti neuroloških simptoma u dječaka i djevojčica.

4. Postoji statistički značajna povezanost neuroloških simptoma s vrstom bolesti. Udio neuroloških simptoma u celijakiji za 2 puta je veći nego udio neuroloških simptoma u oboljelih od ulceroznog kolitisa i za 6,9 puta je veći nego udio neuroloških simptoma u oboljelih od Crohnove bolesti. Udio neuroloških simptoma za 3,4 puta je veći u oboljelih od ulceroznog kolitisa nego u oboljelih od Crohnove bolesti. Ovi rezultati potvrđuju povezanost neuroloških simptoma s autoimunim bolestima crijeva i slažu se s rezultatima drugih istraživanja.

5. Neurološki simptomi u 8 bolesnika su registrirani prije postavljanja dijagnoze, u 3 bolesnika tijekom postavljanja dijagnoze i u 9 bolesnika nakon postavljanja dijagnoze autoimune bolesti. Najčešći neurološki simptom u istraživanoj skupini je glavobolja kod 7 bolesnika (5,7%). Pronađene su i ostale neurološke manifestacije koje su opisane u literaturi: epilepsija, cerebrovaskularna bolest, pervazivni razvojni poremećaj, zastoje u psihomotornom razvoju i tikovi.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

## POPIS CITIRANE LITERATURE:

1. Dujšin M. Bolesti probavnih organa. U: Mardešić D urednik. Pedijatrija. Osmo izdanje. Zagreb: Naklada Školska knjiga; 2016. str. 844-5.
2. Vucelić B, Čuković-Čavka S, urednici. Upalne bolesti crijeva. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 794-804.
3. Dujšin M. Bolesti probavnih organa. U: Mardešić D urednik. Pedijatrija. Osmo izdanje. Zagreb: Naklada Školska knjiga; 2016. str. 845-7.
4. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, Berkwitz M. The Merck manual of diagnosis and therapy. 18th edition. Whitehouse station, NJ; 2006. str.144-55
5. Kolaček S, Hojsakl I. Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) u djece – novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju. Paediatr Croat. 2017;61:10-25.
6. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. J Clin Gastroenterol. 2012;46:581–9.
7. Henderson P, Rogers P, Gillett P, Wilson D. The epidemiology and natural history of paediatric inflammatory bowel disease in a UK region: a prospective 14-year study. Arch Dis Child. 2012;97:A53.2–54.
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI i sur. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2018;390:2769–78.
9. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:423–39.
10. Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2014;20:9458–67.
11. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2018;24:2741–63.
12. Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. J Dig Dis. 2010;11:266–76.
13. Liu J, Sommeren S, Huang H, Siew C, Alberts R, Takahashi A. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. Nat Genet 2015;47:979-86.
14. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. Semin Immunopathol. 2015;357:47-55.

15. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17:5246–59.
16. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;357:1259-60.
17. Cholapranee A, Ananthkrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;357:2191-9.
18. Bie C, Paerregaard A, Kolacek S, Ruummele F, Koletzko S, Fell J i sur. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn’s disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:378-85.
19. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos P, Biroulet L, Rousseau C. The natural history of Crohn disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:125-34.
20. Levine A, Bie C, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy S i sur. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:370-7.
21. Fumery M, Duricova D, Rousseau C, Annese V, Biroulet L, Lakatos P. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:346-55.
22. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease-causes and consequences. *J Intern Med.* 2016;279:241-58.
23. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos P, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1982–92.
24. Raymond S, Gee M, Anupindi S, Shailam R, Kaplan J, Nimkin K. CT and MRI of rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:e1–e9.
26. IBD working group of the European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;357:1-7.
27. Triantafillidis J, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:185-210.
28. Zachos M, Tondeur M, Griffiths A. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD000542.
29. Ruummele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher J i sur. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1179-207.

30. Hojsak I, Mišak Z, Jadrešin O, Pavić A, Kolaček S. Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1208-13.
31. Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: current and new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5469–85.
32. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica*. 2013;67:89-92.
33. Kolho KL, Ainamo A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1337-45.
34. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK i sur. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2016;101:475–80.
35. Grossi V , Hyams JS. The safety of treatment options for pediatric Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1383–90.
36. Nuti F, Civitelli F, Bloise S, Oliva S, Aloï M, Latorre G i sur. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- $\alpha$  therapy in a paediatric Crohn's disease cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10:5–12.
37. Turner D, Levine A, Escher J, Griffiths A, Russell R, Dignass A i sur. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:340-61.
38. Guandalini S. The approach to celiac disease in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2017;4:124–7.
39. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler D, Catassi, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17:142.
40. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419–26.
41. 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;14:194.
42. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160:1-9.
43. Vivas S, Morales J, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J i sur. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2360–5.
44. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice A, Kazlow P i sur. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:528–31.

45. Baydoun A, Maakaron J, Halawi H, Rahal J, Taher A. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1401–11.
46. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA. Jr Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and nutrition examination survey. *Osteoporos Int.* 2017;28:781–90.
47. Krzywicka B, Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Celiac disease and its impact on the oral health status – review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23:675–81.
48. Volta U, Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet.* 1998;352:26–9.
49. Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol.* 2015;148:1175–86.
50. Dujšin M. Bolesti probavnih organa. U: Mardešić D urednik. *Pedijatrija.* Osmo izdanje. Zagreb: Naklada Školska knjiga; 2016. str. 841-3.
51. Ensari A, Marsh M. Diagnosing celiac disease: A critical overview. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30:389-97.
52. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123:691–3.
53. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin M, Ribes-Koninckx C i sur. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:141-56.
54. Casella G, Tontini G, Bassotti G, Pastorelli L, Villanacci V, Spina L i sur. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:8764–82.
55. Benavente L, Morís G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *Eur J Neurol.* 2011;18:138-43.
56. Ben-Or O, Zelnik N, Shaoul R, Pacht A, Lerner A. The neurologic profile of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Child Neurol.* 2015;30:551-7.
57. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol.* 2012;11:59–64.
58. Pengiran T, Wills A, Holmes G. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2002;78:393–8.
59. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal manifestations of coeliac disease in children: clinical features and mechanisms. *Front Pediatr.* 2019;7:56.

60. Mearns E, Taylor A, Craig K, Puglielli S, Cichewicz A, Leffler D i sur. Neurological manifestations of neuropathy and ataxia in celiac disease: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11:380.
61. Pascual V, Dieli-Crimi R, López-Palacios N, Bodas A, Medrano L, Núñez C. Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps and differences. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4846–56.
62. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen L. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol* 2017;23:6137-46.
63. Singh P, Arora A, Strand T, Leffler D, Catassi C, Green P i sur. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:823-36.
64. Işikay S, Kocamaz H. The neurological face of celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2015;52:167-70.
65. Diaconu G, Burlea M, Grigore I, Anton DT, Trandafir LM. Celiac disease with neurologic manifestations in children. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013;117:88-94.
66. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache associated with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10:1445.
67. Noghani M, Rezaeizadeh H, Fazljoo S, Keshavarz M. Gastrointestinal headache; a narrative review. *Emerg (Tehran)*. 2016;4:171–83.
68. Hemert S, Breedveld A, Rovers J, Vermeiden J, Witteman B, Smits M i sur. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol*. 2014;5:241.
69. Carabotti M, Scirocco A, Maselli M, Severia C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28: 203–9.
70. Arzani M, Jahromi S, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A i sur. Gut-brain axis and migraine headache. *J Headache Pain*. 2020;21:15.
71. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre E. Psychiatric comorbidity in children and adults with gluten-related disorders. *Nutrients*. 2018;10:875.
72. Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther*. 2013;35:578-83.
73. Rana A, Musto A. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018;15:144.
74. Casella G, Tontini GE, Bassotti G, Pastorelli L, Villanacci V, Spina L i sur. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8764-82.



75. He Z, Cui B, Zhang T, Li P, Long CY, Ji GZ i sur. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3565-8.
76. Alaedini A, Okamoto H, Briani C, Wollenberg K, Shill HA, Bushara KO i sur. Immune cross-reactivity in celiac disease: anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol.* 2007;178:6590-5.
77. Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. *J Neurol.* 2019;266:1557–65.
78. Masot R, Pérez P, Nieto J, León M, Martínez A, Alonso J i sur. Central venous sinus thrombosis in a boy with acute severe ulcerative colitis. *Front Pediatr.* 2019;7:19.
79. Liu Y, Ren D, Zhou Q, Gao L. Cerebral sinovenous thrombosis in a child with ulcerative colitis. *Medic Balt.* 2020;99:e18649.
80. Shahid R. Case series of two patients presenting with cerebral venous sinus thrombosis in association with ulcerative colitis. *JSMC Clin Case Rep.* 2019;4:4.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Istražiti povezanost neuroloških poremećaja sa celijakijom i upalnom bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i nedeterminirani kolitis) u dječjoj i adolescentnoj dobi. Proučiti pojavljuju li se u istraživanoj skupini bolesnika iste neurološke manifestacije koje su opisane u literaturi i dosadašnjim istraživanjima.

**Materijali i metode:** Istraživanje je provedeno retrospektivno prikupljanjem podataka iz dostupne bolničke dokumentacije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. U istraživanje su uključena 122 bolesnika s dijagnozom upalne bolesti crijeva ili celijakije. Ispitanicima su analizirani podaci: spol bolesnika i dob prilikom dijagnoze autoimune bolesti crijeva, prisutnost i tip neuroloških simptoma te dob u kojoj je došlo do manifestacije. Obrada podataka napravljena je u statističkom paketu SPSS 20. Korišteni su Mann Whitney U test i Hi-kvadrat test. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $P < 0,05$ .

**Rezultati:** Najviše bolesnika je bolovalo od Crohnove bolesti (35,2%), potom ulceroznog kolitisa (30,3%) pa celijakije (27,9%). Udio djece s neurološkim simptomima u skupini oboljelih od celijakije je 32,4% , ulceroznog kolitisa 16,2% i Crohnove bolesti 4,7%. Postoji statistički značajna povezanost neuroloških simptoma s vrstom bolesti ( $P=0,005$ ). Udio neuroloških simptoma u celijakiji za 2 puta je veći nego udio neuroloških simptoma u oboljelih od ulceroznog kolitisa i za 6,9 puta je veći nego udio neuroloških simptoma u oboljelih od Crohnove bolesti. Udio neuroloških simptoma za 3,4 puta je veći u oboljelih od ulceroznog kolitisa nego u oboljelih od Crohnove bolesti. Najčešći neurološki simptom u istraživanoj skupini je glavobolja, a ostale neurološke manifestacije su: epilepsija, cerebrovaskularna bolest, pervazivni razvojni poremećaj, zastoj u psihomotornom razvoju i tikovi.

**Zaključak:** Pronađene neurološke manifestacije opisane su u literaturi, a ovo istraživanje potvrdilo je povezanost neuroloških simptoma s autoimunim bolestima crijeva i slaže se s rezultatima drugih istraživanja. Upalne bolesti crijeva i celijakija su kronične bolesti kojima je potrebno dugoročno praćenje liječnika gastroenterologa, ali iako neurološke manifestacije nisu učestale, određen dio bolesnika ih ima ili će ih razviti stoga je važno pravovremeno prepoznavanje, a može biti potrebno i dugoročno praćenje kod neurologa i u odrasloj dobi.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Neurological manifestations and complications of autoimmune gastrointestinal diseases in children

**Objectives:** To investigate the association of neurological disorders with celiac disease and inflammatory bowel disease (Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis) in children and adolescents. To investigate whether there are neurological manifestations in the research group of patients that have been described in the literature and previous research.

**Material and methods:** The research was done retrospectively by collecting data from the available hospital documentation in the Clinic for children's diseases in University Hospital of Split in the period from 1. January 2015. to 31. December 2019. The study included 122 patients diagnosed with inflammatory bowel disease or celiac disease. The data we analysed in the research: the sex of the patient and the age at the time of the diagnosis of autoimmune bowel disease, the presence and the type of neurological symptoms and the age at which the manifestation occurred. Data processing was done in the statistical package SPSS 20. Mann Whitney U test and Chi-Square test were used. The results were interpreted at a significance level of  $P < 0.05$ .

**Results:** The most patients suffered from Crohn's disease (35.2%), followed by ulcerative colitis (30.3%) and celiac disease (27.9%). The proportion of children with neurological symptoms in the group of patients with celiac disease was 32.4%, ulcerative colitis 16.2% and Crohn's disease 4.7%. There is a statistically significant association of neurological symptoms with the type of disease ( $P = 0.005$ ). The share of neurological symptoms in celiac disease is 2 times higher than the share of neurological symptoms in patients with ulcerative colitis and 6.9 times higher than the share of neurological symptoms in patients with Crohn's disease. The proportion of neurological symptoms is 3.4 times higher in patients with ulcerative colitis than in patients with Crohn's disease. The most common neurological symptom in the study group is headache, and other neurological manifestations are: epilepsy, cerebrovascular disease, pervasive developmental disorder, psychomotor developmental delay and tics.

**Conclusion:** These neurological manifestations have been described in the literature and this study confirmed the association of neurological symptoms with autoimmune bowel diseases. Inflammatory bowel diseases and celiac disease are chronic diseases that require long-term follow-up by a gastroenterologist, but although neurological manifestations are uncommon, some patients develop them, so timely recognition is important, and long-term follow-up by neurologists may be necessary in adulthood.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **KRISTINA LOVRIĆ**

### **Datum i mjesto rođenja:**

- 20. travnja 1995. godine u Splitu

### **Državljanstvo:**

- hrvatsko

### **Adresa stanovanja:**

- Emanuela Vidovića 14, 21210 Solin

### **E-mail adresa:**

- kristina.lovric5686@gmail.com

### **Obrazovanje:**

- 2002.-2010. Osnovna škola don Lovre Katića u Solinu
- 2010.-2014. II. jezična gimnazija Split
- 2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

### **Strani jezici:**

- engleski jezik-aktivno
- njemački jezik-pasivno