



HISTOPATOLOŠKE PROMJENE SLUZNICE  
ŽELUCA U CELIJAKIJI

*HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF GASTRIC MUCOSA  
IN CELIAC DISEASE*

Vladimir Otašević<sup>1</sup>, Ivan Jovanović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinički centar Srbije, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** vladimirota@hotmail.com

Abstract

**Introduction:** Celiac disease (CD) is a chronic autoimmune disease caused by ingestion of gluten in genetically susceptible individuals. Lymphocytic gastritis (LG) can be found in CD patients, with possible lower incidence of chronic *Helicobacter pylori* (Hp) positive gastritis.

**Aim:** The aim was to assess the frequency and type of histopathological changes of gastric mucosa in patients with proven CD.

**Material and methods:** This study included patients who underwent esophagogastro-duodenoscopy (EGDS) and histopathological examination. Patients were distributed into two groups: patients with and without histopathological alterations indicative of CD.

**Results:** The study included 351 patients. CD was detected in 145 (41.3%) patients, while the control group consisted of 206 (58.7%) patients without CD confirmation.

The most common symptom in CD patients was diarrhea, while patients in the control group most often complained of dyspepsia, fatigue and bloating ( $p = 0.001$ ).

Chronic superficial gastritis was the most common gastritis in both groups of patients (76% and 63.6%;  $p > 0.05$ ). Gastritis associated with Hp infection was present in 29.3% of CD patients, which is significantly less than in people without CD where 62% of gastritis is associated with Hp infection ( $p < 0.001$ ). In this study we haven't discovered other forms of gastritis.

Patients with CD had significantly lower incidence of Hp infection compared to the control group (15.7% vs. 37.9%;  $p < 0.001$ ).

Marsh IIIa degree was significantly more prevalent in Hp- patients compared to Hp+ patients (39.8% vs. 9.1%;  $p=0.005$ ). Marsh IIIc was more prevalent in Hp+ patients (63.6% vs. 35%;  $p = 0.011$ ). The presence of Hp infection affects the degree of damage to duodenal mucosa ( $p = 0.011$ ).

**Conclusion:** The prevalence of Hp infection was significantly lower in CD patients. The higher degree of damage to duodenal mucosa in Hp+ CD patients may contribute to the possible synergistic effect of infection and autoimmunity in CD.

**Keywords:**

Coeliac disease,  
*Helicobacter pylori*,  
gastritis,  
Marsh classification



## Sažetak

**Uvod:** Celijakija je hronično autoimunska oboljenja uzrokovano unošenjem glutena kod genetski predisponiranih osoba. U želucu, kod pacijenata sa celijakijom, može se udruženo naći limfocitni gastritis (LG) uz moguću manju učestalost hroničnog *Helicobacter pylori* (Hp) pozitivnog gastritisa.

**Cilj:** Cilj rada je bio da se ispita učestalost i tip histopatoloških promjena sluznice želuca u bolesnika sa dokazanom celijakijom.

**Materijal i metode:** U istraživanje su uključeni pacijenti kojima je urađena ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) i histopatološki utvrđena ili isključena celijakija.

Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: bolesnici sa prisutnim histopatološkim promjenama koje su ukazivale na celijakiju i bolesnici kod kojih nije utvrđeno postojanje celijakije.

**Rezultati:** Istraživanjem je obuhvaćen 351 pacijent. Celijakija je dokazana u 145 (41,3%) pacijenata, dok je kontrolnu grupu činilo 206 (58,7%) pacijenata kod kojih bolest nije potvrđena.

Najčešći simptom u grupi bolesnika sa celijakijom bila je dijareja, dok su se bolesnici u kontrolnoj grupi najčešće žalili na dispeptične tegobe, osjećaj malaksalosti i nadimanje ( $p = 0,001$ ).

Objekti posmatrane grupe bolesnika najčešće su imali hronični superficijalni gastritis (76% i 63,6%;  $p > 0,05$ ). U bolesnika sa celijakijom gastritis je udružen sa Hp infekcijom u 29,3% što je značajno manje u odnosu na osobe bez celijakije kod kojih je 62% gastritisa udruženo sa Hp infekcijom ( $p < 0,001$ ). Nisu otkrivene druge forme gastritisa.

Osobe oboljele od celijakije imale su manju učestalost Hp infekcije u odnosu na kontrolnu grupu (15,7% prema 37,9%;  $p < 0,001$ ).

Marsh IIIa stepen histoloških promjena sluznice duodenuma je više bio zastupljen kod Hp- pacijenata (39,8% prema 9,1%;  $p = 0,005$ ). Marsh IIIc je češće bio zastupljen kod Hp+ pacijenata (63,6% prema 35%;  $p = 0,011$ ). Prisustvo Hp infekcije utiče na stepen oštećenja sluznice duodenuma ( $p = 0,011$ ).

**Zaključak:** Prevalenca Hp infekcije značajno je manja u oboljelih od celijakije. Teži stepen oštećenja sluznice duodenuma oboljelih od celijakije čiji je želudac kolonizovan sa Hp govori u prilog mogućeg sinergičkog djelovanja infekcije i autoimunskog procesa u celijakiji.

### Ključne reči:

celijakija,  
*Helicobacter pylori*,  
gastritis,  
Marsh klasifikacija

## Uvod

Celijakija ili gluten-senzitivna enteropatija (GSE) je hronično autoimunska oboljenja uzrokovano unošenjem glutena kod genetski predisponiranih osoba. Gluten se nalazi u pšenici, raži i ječmu (1). Gluten je smjesa oko 100 različitih ali srodnih proteina (2). Glavni sastojci glutena su dvije proteinske frakcije: glijadini i glutinini (2, 3). Učestalost celijakije u opštoj populaciji varira i kreće se između 0,5-1% (4-8). Patogeneza ove bolesti je zasnovana na složenim međusobnim odnosima genetskih i imunoloških faktora (5). Utvrđena je visoka učestalost oboljevanja kod osoba nosilaca HLA-DQ2 haplotipa (90-95%), i nešto niža kod nosilaca HLA-DQ8 (5-10%) (1-3, 5, 8-10). Važno je naglasiti da se celijakija javlja i kod 5-10% osoba koje nemaju DQ2 i DQ8 (1). Glavni imunološki događaj u celijakiji je nekontrolisan T-ćelijski posredovan imunski odgovor na gluten (5). Klinička slika se odlikuje širokim spektrom intestinalnih i ekstraintestinalnih manifestacija sindroma malapsorpcije (6-8, 10). Celijakija se nekada može javiti udruženo sa drugim oboljenjima kao što su: *dermatitis herpetiformis* – *Duhring*, insulin zavisni dijabetes melitus (IDDM), hipotireoidizmom, Daunov i Tarnеров sindrom ili mikroskopski kolitis (6, 8, 10). U želucu, kod pacijenata sa celijakijom, može se udruženo naći

limfocitni gastritis (LG) dok rezultati istraživanja sugerisu manju učestalost hroničnog *Helicobacter pylori* (Hp) pozitivnog gastritisa (11, 12).

Cilj rada je bio da se ispita učestalost i tip histopatoloških promjena sluznice želuca u bolesnika sa dokazanom celijakijom.

## Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno retrospektivno na prospektivno sakupljenom materijalu Ambulantno polikliničke službe Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničkog Centra Srbije. Istraživanjem je obuhvaćen period od maja 2009. do septembra 2015. U istraživanje su uključeni svi pacijenti kod kojih je zbog dispeptičnih tegoba i/ili kliničke sumnje na sindrom malapsorpcije urađena gornja endoskopija (ezofagogastroduodenoskopija - EGDS), a patolog je histopatološkom analizom utvrdio ili isključio celijakiju (**Tabela 1**).

Pregledi su rađeni standardnim *white light* endovideo gastroskopima (*Olympus EXERA II serije*). Preglede je radilo 16 iskusnih endoskopista. Kod osoba uključenih u istraživanje, pored dokazane celijakije, histopatološki su analizirani biopsijski uzorci sluznica želuca i određivano prisustvo Hp infekcije. Histopatološka analiza promjena u

sluznici duodenuma i stepen atrofije određivan je na osnovu *Marsh-Oberhuber* klasifikacije (13, 14), a promjene u želucu klasifikovane su na osnovu Hjustonske dopune Sidnejske klasifikacije gastritisa (15).

Analizirani su sledeći demografski i klinički podaci: pol, starosna dob, indikacije za EGDS, endoskopski i histopatološki nalaz duodenuma i želuca i prisustvo Hp infekcije.

Bolesnici su na osnovu histopatološke analize biopsijskih uzoraka sluznice dvanaestopalačnog crijeva podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu činili su bolesnici sa prisutnim histopatološkim promjenama koje su ukazivale na celijakiju: vilusna atrofija, kriptalna hiperplazija, poremećen vilo/kriptalni odnos i postojanje intraepitelne limfocitose (*Marsh-Oberhuber kriterijumi*) (13, 14). Kontrolnu grupu činili su bolesnici kod kojih nije utvrđeno postojanje celijakije.

Statistička analiza podataka urađena je uz pomoć SPSS verzije 22.0. Kategoričke varijable su opisane kao procenti, dok su numeričke varijable izražene kao srednje vrijednosti i standardna devijacija. Za poređenje

kategoričkih varijabli korišćen je *chi-square test*, a za poređenje numeričkih varijabli korišten je *Studentov t-test*. Statistički značajni rezultati prikazani su u intervalu povjerenja 95%.

## Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćen 351 pacijent. Celijakija je dokazana u 145 (41,3%) pacijenata, dok je kontrolnu grupu činilo 206 (58,7%) pacijenata kod kojih bolest nije potvrđena.

Prosječna starosna dob oboljelih od celijakije iznosila je  $44,7 \pm 15,9$ , dok je u kontrolnoj grupi bila  $40,5 \pm 14,5$  ( $p > 0,05$ ). U posmatranoj grupi, ženske osobe su tri puta češće oboljevale od celijakije (77,2%) ( $p > 0,05$ ).

Klinički simptomi i njihova učestalost kod osoba sa dokazanom celijakijom i u kontrolnoj grupi prikazani su u **Tabeli 1**. Najčešći simptom u grupi bolesnika sa celijakijom bila je dijareja, dok su se bolesnici u kontrolnoj grupi najčešće žalili na dispeptične tegobe, osjećaj malaksalosti i nadimanje ( $p = 0,001$ ).

**Tabela 1.** Indikacije za endoskopski pregled gornjih djelova digestivnog sistema

Indikacija	Oboljeli od GSE (n=145)	Osobe bez GSE (n=206)	$\chi^2$	P
Anemija	56 (43,7%)	72 (56,3%)	0,495	0,482
Dijareja	27 (47,4%)	30 (52,6%)	1,030	0,310
Dispepsija, malaksalost, nadutost	20 (25,6%)	58 (74,4%)	10,156	0,001
Kontrola na dijeti bez glutena	19 (59,4%)	13 (40,6%)	4,739	0,029
Gubitak u tjelesnoj težini	10 (38,5%)	16 (61,5%)	0,094	0,759
Poremećaj u hepatogramu, produženo PT, povišen AST i/ili ALT	0 (0%)	5 (100%)	3,570	0,059
Kožne promjene	0 (0%)	2 (100%)	1,416	0,234
Bolovi u trbuhu	2 (15,4%)	11 (84,6%)	3,743	0,053

\* Pojedini pacijenti imaju više od jednog simptoma

Legenda: GSE - gluten senzitivna enteropatija - celijakija

Histopatološka analiza biopsijskih uzoraka sluznice želuca je pokazala prosječno prisustvo gastritisa kod 55,8% ispitanika uključenih u studiju (196/351), pri čemu je u grupi bolesnika sa celijakijom učestalost gastritisa bila

38,3%, a u kontrolnoj grupi 61,7% (**Tabela 2**). Prosječan broj uzoraka sluznice duodenuma kod svakog pacijenta bio je 5 dok je prosječan broj uzoraka sluznice želuca bio je 4.

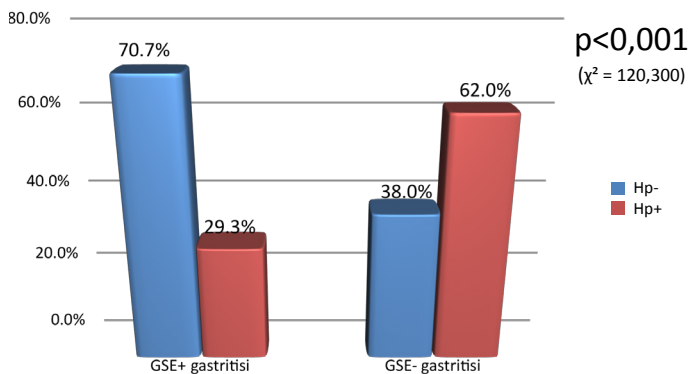
**Tabela 2.** Zastupljenost gastritisa u ispitivanoj populaciji

Tip gastritisa	GSE+ Gastritis+ n=75 (38,3%)	GSE- Gastritis+ n=121 (61,7%)	$\chi^2$	p
Hronični superficijalni	57 (76%)	77 (63,6%)	3,273	0,070
Hronični atrofični	18 (24%)	44 (36,4%)		
Limfocitni	0	0		
Specijalne forme	0	0		
p		0,193 ( $\chi^2 = 1,698$ )		

Legenda: GSE - gluten senzitivna enteropatija - celijakija, Hp - *Helicobacter pylori*

Bolesnici u obje posmatrane grupe najčešće su imali hronični superficijalni gastritis (76% i 63,6%;  $p > 0,05$ ). Međutim, u bolesnika sa celijakijom gastritis je statistički značajno rjeđe bio udružen sa Hp infekcijom u 29,3% što

je statistički značajno manje u odnosu na osobe bez celijakije kod kojih je Hp infekcija prisutna kod 62% gastritisa ( $p < 0,001$ ) (**Grafikon 1**).



Legenda: GSE - gluten senzitivna enteropatija - celijakija, Hp - *Helicobacter pylori*

**Grafikon 1.** Udruženost gastritisa i Hp infekcije kod osoba sa celijakijom i osoba bez celijakije

**Tabela 3.** Učestalost histopatoloških promjena želuca kod inficiranih Hp u osoba sa celijakijom i osoba bez celijakije

Tip gastritisa	GSE+ n=22	GSE- n=78	$\chi^2$	p
Hronični superficijalni	20 (90,9%)	59 (75,6%)	16,362	< 0,001
Hronični atrofični	2 (9,1%)	16 (20,5%)		
Limfocitni	0	0		
Specijalne forme*	0	0		

\*Granulomatozni, eozinofilni, hemijski, radijacioni, infektivni

Legenda: GSE - gluten senzitivna enteropatija - celijakija, Hp - *Helicobacter pylori*

U našem istraživanju nisu otkrivene druge forme gastritisa (limfocitni, granulomatozni, eozinofilni, hemijski, radijacioni, infektivni) niti u jednoj od posmatranih grupa bolesnika.

Osobe oboljele od celijakije imale su statistički značajno manju učestalost Hp infekcije u odnosu na kontrolnu grupu (15,7% prema 37,9%;  $p < 0,001$ ). Najveća učestalost Hp infekcije primjećena je u uzrasnom dobu između 20 i 39 godina. Sa statistički značajnom učestalošću od 72,4% žene čine dominantnu populaciju oboljelih od celijakije sa Hp infekcijom ( $p < 0,001$ ).

Marsh IIIa stepen histoloških promjena sluznice duodenuma statistički je značajno više bio zastupljen kod Hp negativnih pacijenata, sa učestalošću od 39,8%, prema 9,1% u Hp pozitivnih pacijenata ( $p = 0,005$ ) (Tabela 4). Marsh IIIc je statistički značajno češće bio zastupljen kod Hp pozitivnih pacijenata u odnosu na Hp negativne

Kod bolesnika sa celijakijom i prisutnom Hp infekcijom značajno češće je prisutan hronični superficijalni gastritis (90,9%) u poređenju sa Hp pozitivnom kontrolnom grupom (75,6%;  $p < 0,001$ ) dok je hronični atrofični gastritis zastupljen u u svega 9,1% u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika (20,5%;  $p < 0,001$ ) (Tabela 3).

pacijente (63,6% prema 35%;  $p = 0,011$ ) (Tabela 4). Takođe, statistički je pokazano da je prisustvo odnosno odsustvo Hp infekcije povezano sa stepenom oštećenja sluznice duodenuma ( $p = 0,011$ ).

**Tabela 4.** Zastupljenost stepena histopatoloških promjena duodenuma prema Marsh-Oberhuber klasifikaciji kod bolesnika sa celijakijom sa i bez Hp infekcije

Marsh	Hp+ n=22	Hp- n=123	$\chi^2$	p
IIIa	2 (9,1%)	49 (39,8%)	7,737	0,005
IIIb	6 (27,3%)	31 (25,2%)	0,42	0,838
IIIc	14 (63,6%)	43 (35,0%)	6,433	0,011
<b>p</b>		0,011		

Legenda: Hp - *Helicobacter pylori*

## Diskusija

Celijakija je izazvana CD4<sup>+</sup> Th-1 ćelijskim odgovorom u mukozi tankog crijeva na prisustvo glutena kod genetski predisponiranih osoba (16). Dijagnoza celijakije se zasniva na određivanju antitijela visoke specifičnosti i senzitivnosti koju pokazuju IgA tTG (anti-transglutaminazna) antitijela i IgA EMA (anti-endomizijalna) antitijela, ali "znatni standard" predstavlja biopsija tankog crijeva sa patohistološkim nalazom vilusne atrofije, kriptalne hiperplazije i intraepitelne limfocitoze (Marsh IIIa/b/c) (1, 2, 5,

7-9, 17). Doživotna bezglutenska dijeta (GFD – *gluten free diet*) je terapijski metod izbora (1, 5, 6).

U literaturi se često navodi prisustvo LG udruženog sa celijakijom (11, 12, 18, 19). Prema Hjustonskoj dopuni Sidnejske klasifikacije, gastritis se klasifikuje na akutni (hemoragični, erozivni, difuzni), hronični i na specijalne forme gastritisa (reaktivni, radijacioni, limfocitni, granulomatozni, eozinofilni i drugi infektivni gastritisi). Hronični se može naći kao hronični neatrofični gastritis koji je uglavnom izazvan infekcijom Hp, i atrofični gastritis koji se sastoji od autoimunskog i multifokalnog atrofič-



nog gastritisa izazvanog najčešće Hp infekcijom (15, 20).

U ovom radu analizirali smo histopatološke promjene u sluznici želuca i prevalencu Hp infekcije kod oboljelih od celijakije u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika bez celijakije. Takođe, analizirali smo moguću korelaciju između težine histopatoloških promjena u duodenumu kod oboljelih od celijakije (*Marsh-Oberhuber* klasifikacija) i prisutne Hp infekcije.

U populaciji koju smo ispitivali, učestalost gastritisa je bila manja u grupi oboljelih od celijakije u odnosu na kontrolnu grupu (38,3% prema 61,7%;  $p > 0,05$ ), što je djelimično u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja. Naime, u dosadašnjim istraživanjima, nalazi se slična (17) ili manja učestalost (16%) histopatoloških promena sluznice želuca (19), dok se u istraživanju Jevon i sar. (21), iako na malom ispitivanom uzorku, nalazi relativno visoka prevalenca patoloških promjena u želucu kod oboljelih od celijakije. Dalje, nije zanemarljiv stepen i odnos hroničnih promjena koje se nalaze u ove dvije posmatrane grupe. U grupi oboljelih od celijakije 76% gastritisa čini hronični superficijalni dok je hronični atrofični gastritis je zastupljen u svega 24% bolesnika. U kontrolnoj grupi bolesnika bez celijakije ovaj odnos iznosi 63,6% prema 36,4% ( $p > 0,05$ ). Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za ovakvu različitost u zastupljenosti tipova gastritisa u dosadašnjim istraživanjima. Jedan od razloga je sigurno neprincipijelno pridržavanje Sidnejske klasifikacije (15) u histopatološkoj analizi biopsijskih uzoraka sluznice želuca (11, 21-23) ili, na primjer, nedovoljan broj uzoraka sluznice želuca potrebnih za adekvatnu klasifikaciju gastritisa. Naime, najmanji broj uzoraka koji je potreban da bi se prisustvo gastritisa adekvatno klasifikovalo je 5; dva iz antruma, dva iz korpusa, sa prednjeg i zadnjeg zida i najmanje jedan uzorak sa angularne incizure. Podudarne rezultate sa našom studijom, po pitanju učestalosti hroničnog superficijalnog gastritisa, su publikovali Nenna i sar. (18). U suprotnosti sa našim rezultatom je studija (17) koja nalazi da je prevalenca hroničnog superficijalnog gastritisa skoro identična u grupi oboljelih i grupi kontrola.

U našem istraživanju, gastritis je značajno manje bio udružen sa Hp infekcijom kod oboljelih od celijakije (29,3%) u odnosu na kontrolnu grupu (62%) ( $p < 0,001$ ). Ovi rezultati su u skladu sa ranije publikovanim rezultatima Diamanti i sar. (17).

Zanimljiv, i što je još važnije, statistički značajan je češći nalaz hroničnog superficijalnog gastritisa u grupi oboljelih od celijakije koji su inficirani Hp (90,9%) u odnosu na kontrolnu grupu inficiranu Hp (75,6%). U grupi oboljelih od celijakije je manje (9,1%), a u kontrolnoj grupi je više (20,5%) zastupljen hronični atrofični gastritis ( $p < 0,001$ ). Ovaj rezultat je u skladu sa ranijim zapažanjima *Santarelli*-ja i saradnika (24), koji su takođe ustanovili manju učestalost hroničnog atrofičnog gastritisa (6%) u odnosu na kontrolnu grupu (22,5%;  $p = 0,002$ ). Na osnovu istraživanja sprovedenih na zamorčicima (25, 26), *Santarelli* i sar. smatraju da su Th-2 tip odgovora i transformišući faktor rasta beta (TGF- $\beta$ ) u gastričnoj mukozi možda odgovorni za inhibitorni efekat Hp infekcije za

razvoj autoimunski posredovanog atrofičnog gastritisa u čijem nastanku Th-1 odgovor igra važnu ulogu. Nadalje, smatra se da je za ovakav rezultat odgovorna kompleksna interakcija između celijakije i Hp infekcije po pitanju balansa Th-1/Th-2 odgovora u gastričnoj mukozi (24), međutim povezanost između Hp infekcije i celijakije je vjerovatno daleko kompleksnija i zahtijeva dalja istraživanja u ovom pravcu.

Povezanost između Hp infekcije i celijakije nije uspostavljena u potpunosti. Značajna konfuzija i kontradiktornost je vezana za ovu pretpostavku jer postoje publikacije čiji zaključci govore u prilog ove hipoteze (12, 27, 28), ali i protiv nje (17, 22, 29, 30).

U našem istraživanju, osobe oboljele od celijakije imale su značajno manju učestalost Hp infekcije u odnosu na kontrolnu grupu (15,7% prema 37,9%;  $p < 0,001$ ), što je u skladu sa rezultatima *Lasa* i sar. (12,5%, prema 30,0% u kontrolnoj grupi) (12), *Ciaci* i sar. (20,7% prema 55,3% u kontrolnoj grupi) (27) i *Lebwohl* i sar. (4,4% prema 8,8%) (28). Međutim, postoje i drugačiji rezultati, koji govore u prilog visokoj prevalenci Hp infekcije u oboljelih od celijakije (17, 29, 31). Tri relativno novije studije, usmjerene na analizu prevalencije Hp infekcije u pedijatrijskoj populaciji utvrdile su manju učestalost Hp infekcije u oboljelih od celijakije ali ova razlika nije bila statistički značajna (22, 30, 32).

Navedene varijacije u rezultatima vjerovatno su posljedica velikih varijacija u prevalenci Hp infekcije u različitim geografskim populacijama, malog uzroka, nedostataka histopatološke potvrde pomenute infekcije i sl. (28).

Međutim, i ako se učini korekcija za varijable koje nije moguće kontrolisati (godine, pol i socioekonomski status), kako je to urađeno u studiji *Lebwohl* i saradnika, ustanovljava se definitivan inverzan odnos između Hp infekcije i celijakije (28). Iz razloga što nije moguće utvrditi vrijeme infekcije ovom bakterijom, i zbog rastuće prevalencije celijakije u opštoj populaciji i koincidentalno smanjenje prevalencije Hp infekcije u istoj, autori smatraju da Hp predstavlja protektivni faktor za na razvitak celijakije kao bolesti (12, 28). Mehanizam kojim Hp infekcija djeluje protektivno je nepoznat (28). Međutim, Hp je povezana sa smanjenim rizikom od alergijskih i atopijskih bolesti i drugih inflamatornih stanja (28, 33, 34), a to se može odraziti na dodatno regrutovanje regulatornih T limfocita u gastričnoj mukozi pacijenata inficiranih Hp infekcijom (35). *Hmida* i sar. (36) su došli do zaključka da efektni T limfociti u aktivnoj celijakiji postaju rezistentni na supresivno dejstvo regulatornih T limfocita. Ovo vodi zaključku da je kod osoba bez Hp infekcije veća vjerovatnoća razvika celijakije (28).

Najlakši stepen oštećenja sluznice, IIIa po *Marsh-Oberhuber* klasifikaciji, statistički je značajno češće uočen kod oboljelih od celijakije bez Hp infekcije prema istim sa Hp infekcijom (39,8% prema 9,1%,  $p = 0,005$ ). U prilog ovome ide i statistički značajna veća zastupljenost *Marsh* IIIc stepena oštećenja duodenalne sluznice kod Hp pozitivnih pacijenata (63,6% prema 35%;  $p = 0,011$ ). Sa druge strane, prisustvo Hp infekcije kod oboljelih od celijakije

utiče na stepen oštećenja sluznice duodenuma ( $p = 0,011$ ), rezultat koji je sličan zaključcima drugih istraživanja (12, 28). Sa druge strane, rezultati studije *Aydogdu* i sar. (22) i *Villanacci* i sar. (37) ukazuju i na moguće drugačije tumačenje međusobnog odnosa Hp infekcije i celijakije. Prvo moguće objašnjenje bi bilo da je uticaj između celijakije i Hp infekcije zapravo bidirekcion. Dakle, osim gore pomenutog jakog inverznog odnosa između Hp infekcije i celijakije, moguće je da celijakija stimulacijom Th-1 odgovora djeluje protektivno na kolonizaciju Hp u želucu. "Temporalna teorija", alternativno može dati objašnjenje međusobnog odnosa Hp infekcije i celijakije. Naime, ukoliko je celijakija kod pacijenta hronološki "starija" od Hp infekcije, tada izostaje gore pomenuto protektivno dejstvo Hp infekcije na razvitak celijakije, ali dolazi do predominacije Th-1 odgovora koji posljedično dovodi do težeg stepena oštećenja sluznice duodenuma.

Iznenadujuće, u našem istraživanju nismo otkrili niti jedan slučaj LG kako u populaciji oboljelih od celijakije tako i u kontrolnoj grupi. Dijagnoza LG se postavlja patohistološki, nalazom najmanje 25 limfocita na 100 epitelnih ćelija zajedno sa hroničnom inflamacijom u lamini proprijii. Povezanost celijakije sa LG (11, 23, 38) i drugim entitetima poput folikularnog gastritisa (39), već dugo su predmet istraživanja.

Rezultati *Diamanti* i sar. (17) se u značajnoj meri podudaraju sa rezultatima našeg istraživanja, iako, za razliku od nas, LG nije u potpunosti odsutan u tom istraživanju (3/114). Sa druge strane, većina radova koja se bavila ovom temom je ustanovila visoku prevalencu LG u

oboljelih od celijakije (11, 19, 23, 40-42). *Vogelsangu* i sar. (40), su našli učestalost LG od čak 84% u oboljelih od celijakije, mada se ista može dovesti u pitanje zbog niske granične vrijednost za dijagnozu LG (8 limfocita na 100 epitelnih ćelija). Ovaj kriterijum se smatra neprikladnim jer dovodi do konfuzije dijagnoza LG i drugih formi hroničnog gastritisa (17). Novije istraživanje *Lebwohl* i sar. koje je obuhvatilo čak 292 336 pacijenata, pokazala je da LG ima 7,3% oboljelih od celijakije, dok je kod osoba kojima celijakija nije ustanovljena isti dijagnostikovani u 0,1% slučajeva (19). Takođe, ista studija govori o gradijentu prevalencije LG prema stepenu vilusne atrofije, smatrajući da LG reflektuje imunski odgovor domaćina na gluten (19). Odsustvo LG u našoj populaciji sasvim sigurno zahtijeva dalje ispitivanje međusobnog odnosa i patofizioloških mehanizama nastanka celijakije, Hp infekcije i izučavanje mogućih drugih uzroka LG.

## Zaključak

Kao zaključak ovog istraživanja ističemo da je prevalenca Hp infekcije značajno manja u oboljelih od celijakije, a da se hronični superficijalni gastritis pokazao učestalijim u grupi pacijenata oboljelih od celijakije i inficiranih Hp. Lakši stepen oštećenja sluznice duodenuma nađen kod oboljelih od GSE bez kolonizacije Hp i teži stepen oštećenja iste nadjen kod oboljelih od GSE sa kolonizacijom Hp, govori u prilog mogućeg sinergičkog djelovanja na oštećenje sluznice duodenuma u slučaju prisustva Hp infekcije i autoimunskog procesa u celijakiji.

## References

- Rodrigo L. Celiac Disease. Beijing 100023, China: World Journal of Gastroenterology, The WJG Press; 2006. p. 6585-659.
- Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):373-87.
- Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S10-8.
- Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
- Armstrong MJ, Hegade VS, Robins G. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):104-12.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):116-22.
- Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S19-24.
- Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue.
- Mulder CJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):313-21.
- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S74-8.
- De Giacomo C, Gianatti A, Negrini R, Perotti P, Bawa P, Maggiore G, et al. Lymphocytic gastritis: a positive relationship with celiac disease. *J Pediatr.* 1994;124(1):57-62.
- Lasa J, Zubiaurre I, Dima G, Peralta D, Soifer L. HELICOBACTER PYLORI PREVALENCE IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE: results from a cross-sectional study. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(2):139-42.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992;102(1):330-54.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-94.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-81.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003;362(9381):383-91.
- Diamanti A, Maino C, Niveloni S, Pedreira S, Vazquez H, Smecuol E, et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1313-9.
- Nenna R, Magliocca FM, Tiberti C, Mastrogiorgio G, Petrarca L, Mennini M, et al. Endoscopic and histological gastric lesions in children with celiac disease: mucosal involvement is not only confined to the duodenum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):728-32.

19. Lebowitz B, Green PH, Genta RM. The coeliac stomach: gastritis in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):180-7.
20. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005;36(3):228-33.
21. Jevon GP, Dimmick JE, Dohil R, Hassall EG. Spectrum of gastritis in celiac disease in childhood. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2(3):221-6.
22. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA, Tumgor G, Baran M, Arikani C, et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(9):1088-93.
23. Feeley KM, Heneghan MA, Stevens FM, McCarthy CF. Lymphocytic gastritis and coeliac disease: evidence of a positive association. *J Clin Pathol.* 1998;51(3):207-10.
24. Santarelli L, Gabrielli M, Santoliquido A, Cuoco L, Cazzato A, Candelli M, et al. Interaction between Helicobacter pylori infection and untreated coeliac disease on gastric histological pattern. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(5):532-5.
25. Okazaki K, Ohana M, Oshima C, Uchida K, Nishi T, Iwano M, et al. Interaction of Helicobacter pylori-induced follicular gastritis and autoimmune gastritis in BALB/c mice with post-thymectomy autoimmune gastritis. *J Gastroenterol.* 2003;38(12):1131-7.
26. Ohana M, Okazaki K, Oshima C, Kawasaki K, Fukui T, Tamaki H, et al. Inhibitory effects of Helicobacter pylori infection on murine autoimmune gastritis. *Gut.* 2003;52(8):1102-10.
27. Ciacci C, Squillante A, Rendina D, Limauro S, Bencivenga C, Labanca F, et al. Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1283-7.
28. Lebowitz B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with Helicobacter pylori colonization. *Am J Epidemiol.* 2013;178(12):1721-30.
29. Simondi D, Ribaldone DG, Bonagura GA, Foi S, Sapone N, Garavagno M, et al. Helicobacter pylori in celiac disease and in duodenal intraepithelial lymphocytosis: Active protagonist or innocent bystander? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015.
30. Jozefczuk J, Bancierz B, Walkowiak M, Glapa A, Nowak J, Piescikowska J, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in pediatric celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):2031-5.
31. Crabtree JE, O'Mahony S, Wyatt JI, Heatley RV, Vestey JP, Howdle PD, et al. Helicobacter pylori serology in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol.* 1992;45(7):597-600.
32. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R, Molaei M, Bassotti G, Zojaji H, et al. Celiac disease and Hp infection association in Iran. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(12):850-4.
33. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest.* 2011;121(8):3088-93.
34. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):821-7.
35. Robinson K, Kenefick R, Pidgeon EL, Shakib S, Patel S, Polson RJ, et al. Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut.* 2008;57(10):1375-85.
36. Hmida NB, Ben Ahmed M, Moussa A, Rejeb MB, Said Y, Kourda N, et al. Impaired control of effector T cells by regulatory T cells: a clue to loss of oral tolerance and autoimmunity in celiac disease? *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):604-11.
37. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Lanzini A, Lanzarotto F, Genta RM. Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1880-5.
38. Wolber R, Owen D, DelBuono L, Appelman H, Freeman H. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or sprue-like intestinal disease. *Gastroenterology.* 1990;98(2):310-5.
39. Cammarota G, Fedeli G, Tursi A, Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease and follicular gastritis. *Lancet.* 1996;347(8996):268.
40. Vogelsang H, Oberhuber G, Wyatt J. Lymphocytic gastritis and gastric permeability in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1996;111(1):73-7.
41. Brown IS, Smith J, Rosty C. Gastrointestinal pathology in celiac disease: a case series of 150 consecutive newly diagnosed patients. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(1):42-9.
42. Bhatti TR, Jatla M, Verma R, Bierly P, Russo PA, Ruchelli ED. Lymphocytic gastritis in pediatric celiac disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2011;14(4):280-3.