

## Tsöliaakia – kliiniline kameeleon

Krista Ress<sup>1</sup>, Oivi Uibo<sup>2,3</sup> – <sup>1</sup>TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi immunoloogia õppetool, <sup>2</sup>TÜ lastekliinik, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik

tsöliaakia, tekkemehhanismid, esinemissagedus, kliiniline väljendus, diagnoosimine

Tsöliaakia on mitmeteguriline pärilik krooniline haigus, mille korral nisu-, rukki-, odra- ja võimalik, et ka kaeravalkude poolt vallandatavad ning tsöliaakia autoantigeeni – koe transglutaminaasi – vastu tekkivad autoimmuunreaktsioonid põhjustavad peensoole limaskestast kahjustuse. Seda autoimmuunset haigust esineb kuni 2%-l rahvastikust. Haigusele iseloomulikuks histoloogiliseks leiuks on peensoole limaskestast hattude atroofia ja krüptide hüperplaasia, millest tulenevalt on tsöliaakia klassikaliseks sümptomiks malabsorptsioonisündroom. Ligikaudu pooltel haigetest esineb aga varjatud haigusvorm atüüpiliste sümptomitega, mistõttu palju patsiente võib jääda õigeaegse diagnoosita. Ravimata juhtudel on suur risk tüsistuste, sh osteoporoosi ja rauavaegusaneemia, kuid ka maliigsuse tekkeks. Õigeaegse diagnoosimise ja range eluaegse gluteenivaba dieediga saavutatakse sümptomite ja peensoole limaskestast kahjustuste taandumine ning on võimalik ära hoida komplikatsioonide kujunemine.

### Tsöliaakia kui üks sagedamini esinevaid kroonilisi haigusi nii lastel kui ka täiskasvanutel nii Euroopas, Ameerika Ühendriikides kui ka mujal

Kuigi tsöliaakiat kui igas vanuses esinevat haigust kirjeldas esimest korda Samuel Gee juba 1888. aastal, peeti seda kuni 1990. aastateni siiski kogu maailmas harva esinevaks haiguseks. Tsöliaakiat osati otsida ja avastatigi oluliselt kõhnutud, kroonilise kõhulahtisusega – seega tüüpilise malabsorptsioonisündroomiga lastel ning täiskasvanutel (diagnoositud haigusjuhtudel põhinev esinemissagedus 0,05–0,27%; (1)).

Seoses viimase aastakümne teadusuuringute ja järjest põhjalikemate teadmistega haiguse olemusest ning erinevatest väljendusvormidest on arusaam tsöliaakiast kardinaalselt muutunud: tsöliaakiat peetakse tänapäeval üle kogu maailma igas vanuses inimestel esinevaks ja mitmeid elundisüsteeme haaravaks sagedaseks haiguseks. Mitmel pool maailmas korraldatud rahvastiku-uuringud viitavad tsöliaakia suurenenud sagedusele: haigust on diagnoositud kuni 1,5%-l rahvastikust (1). Just äsja ilmunud Tikkakoski ja kaasautorite teadustöö tulemuste põhjal on tsöliaakia esinemissagedus Soomes aga koguniski 2%, kusjuures uuritud 1900-st 18–64aastasest täiskasvanust oli tsöliaakia enne

se teadusuuringut diagnoositud 1%-l. Selle teadustöö tulemus – 1 tsöliaakiajuht 53 uuritava kohta, seega tsöliaakia esinemissagedus 2%-l rahvastikust – on senini maailmas teadaolevalt kõige suurem (2) (vt tabel 1).

1990. aastate alguseks oli selge, et tsöliaakia on sage haigus Euroopas elavatel inimestel. Ameerika Ühendriikides diagnoositi aga veel 20. sajandi lõpuski tsöliaakiat vägagi harva. A. Fasano teadusrühma korraldatud rahvastiku-uuringul 2003. aastal ilmes aga, et ka USA-s on tsöliaakia tegelikult sage haigus esinemissagedusega 1 juht 133 isiku kohta (3).

Kõrvuti tsöliaakia suurenenud esinemissagedusega on muutunud ka tsöliaakiahaigete vanuseline struktuur. Tsöliaakiat ei peeta tänapäeval enam varem tuntud lastehaiguseks, sest ligi 60% uutest diagnoositud haigetest on täiskasvanud ning neist omakorda viiendik isegi üle 60aastased (1). Samas on leitud, et enamik tsöliaakiajuhtudest jäävad õigel ajal või üldsegi diagnoosimata peamiselt atüüpiliste sümptomite esinemise või ka arstide vähese teadlikkuse tõttu. Näiteks leidis Catassi kaastöötajatega Itaalias 17 000 koolilapse uurinud, et iga juba varem diagnoositud tsöliaakiajuhu kohta jäi avastamata seitse, sageli just atüüpilist haigusjuhtu (4). Inglismaal on diagnoositud ja diagnoosimata tsöliaakiajuhtude arvatav suhe Heeli

**Tabel 1. Tsöliaakia esinemine rahvastikus**

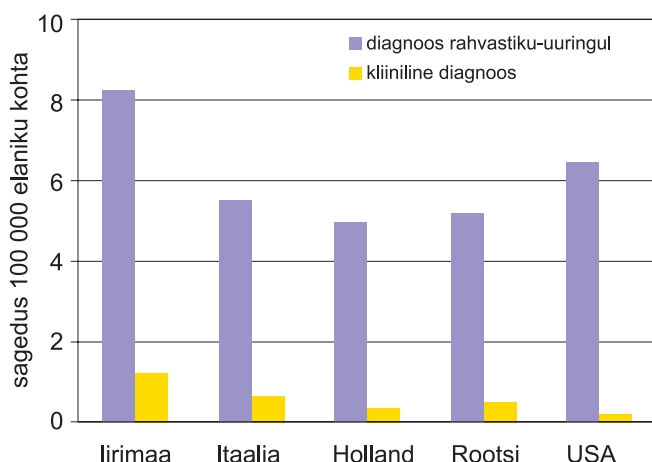
Riik (autor, aasta)	Uuritute arv	Uuritute vanus (aastates)	Tsöliaakia esinemissagedus (%)
Eesti (Uibo jt, 1993)	1 461	15–95	0
Eesti (Metsküla jt, 1998)	478	9 ja 12	0
Eesti (Ress jt, 2006)	1 161	9, 12 ja 15	0,34
Saksamaa (Möller jt, 1998)	3 004	5–12	0,16
Taani (Weile jt, 2001)	1 573	18–65	0,25
Itaalia (Catassi jt, 1996)	17 201	6–15	0,47
Rootsi (Ivarsson jt, 1999)	1 894	25–74	0,48
Itaalia (Volta jt, 2001)	3 483	12–65	0,49
Holland (Csizmadia jt, 1999)	6 127	2–4	0,5
Argentiina (Gomez jt, 2001)	2 000	16–79	0,6
Šveits (Rutz jt, 2002)	1 450	12–18	0,7
Soome (Kolho jt, 1998)	1 070	täiskasvanud	0,75
USA (Fasano jt, 2003)	4 126	2–71	0,75
Iirimaa (Johnston jt, 1997)	1 823	25–64	0,8
Itaalia (Tommasini jt, 2004)	3 188	6–12	0,94
Soome (Mäki jt, 2003)	3 654	7–16	1,0
Itaalia (Villari jt, 1998)	1 103	10–15	1,11
USA (Hill jt, 2000)	1 200	6 kuud–20 a	1,75
Soome (Tikkakoski, 2006)	1 900	18–64	2

ja Westi andmetel 1 : 8 (1). Joonisel 1 esitatud andmete järgi on teaduslikel rahvastiku-uuringutel avastatud uute tsöliaakiajuhtude ning diagnoositud tsöliaakiajuhtude arvu erinevus vägagi ilmne.

### Tsöliaakia esinemine Eestis

Retrospektiivse analüüsi tulemusel selgus, et aastatel 1976–1989 oli tsöliaakiat diagnoositud Eesti lastel vägagi harva – kokku vaid 13 isikul 14 aasta jooksul (0,04 uut juhtu 1000 elusalt sündinu kohta). Järgneva 4 aasta (1990–1994)

jooksul Oivi Uibo ja kaasautorite poolt korraldatud tsöliaakia otsingule suunatud teadusuuringu käigus diagnoositi tsöliaakiat Eestis küll eelnevast ligi 10 korda sagedamini (0,37 uut juhtu 1000 elusalt sündinu kohta), kuid võrreldes tsöliaakia esinemissagedusega muudes maades jäi erinevus ikkagi ligi kümnekordseks (5). Ka 1990. aastal Karksi-Nuias korraldatud 1461 elaniku (vanus 15–95 a) uuringul ega 1998. aastal 478 koolilapse (vanus 9, 12 ja 15 a) uuringul ühtegi tsöliaakiahaiget ei avastatud (6, 7).



**Joonis 1. Tsöliaakia esinemissagedus. Sinised tulbad näitavad tsöliaakia tege-  
likku esinemissagedust (tsöliaakiahaiged on avastatud rahvastiku-uuringutel)  
ning kollased tulbad näitavad kliiniliselt diagnoositud tsöliaakiajuhtude arvu.**

Tsöliaakia tegelik esinemine Eestis on aga siiski oluliselt suurem: seda kinnitavad hiljuti ajakirjas „*Digestive and Liver Diseases*” publitseeritud meie teadustöö tulemused (8). Määrasime IgA-tüüpi koe transglutaminaasi ehk II tüüpi transglutaminaasi anti kehad 1160 koolilapse (vanus 9 ja 15 a) vereseerumist ning avastasime 5-l neist positiivse testitulemuse. Neist 4 nõustus tsöliaakia edasise uuringuga – peensoole biopsia tegemisega – ning kõigil neil oli peensoole limaskesta atroofia ning krüptide hüperplaasia. Seega kinnitati 4 uuritava 1160-st tsöliaakia diagnoos (esinemissagedus vähemalt 1 juht 290 isiku kohta). Tähelepanu väärib tõsiasi, et ühelgi uuritul ei olnud varem tsöliaakia kahtlust, kuigi 4 uuest tsöliaakiahaigest 3-l olid tsöliaakiale viitavad nähud: kaks last olid kõhnunud ning ühel esines ligi 2 aastat kestnud ebaselge põhjusega rauavaegusaneemia ning retsidiveeruvad kõhuvalud. Seega on meil alust väita, et tsöliaakiat esineb Eestis sagedamini kui senini on diagnoositud (8).

### **Geneetiline eelsoodumus**

Tsöliaakia tekkes on väga olulisel kohal geneetiline eelsoodumus. Haigus esineb sagedamini euroopiidse päritoluga inimestel, lapseeas tüdrukutel poistega võrdselt, täiskasvanutel naistel aga umbes 2 korda sagedamini kui meestel. Erinevate uuringute alusel esineb tsöliaakiat ühemunakaksikutest mõlemal kaksikul ligi 80%-l juhtudest ning tsöliaakiahaigete esimese astme sugulastest 10–20%-l. Ligikaudu 95%-l haigetest on leitud HLA-DQ2 (DQA1\*0501 ja DQB1\*0201 alleelid), ülejäänutel on HLA-DQ8 haplotüüp (DQA1\*0301 ja DQB1\*0302 alleelid). Arvestades, et HLA-DQ2 haplotüüp esineb kuni 40%-l rahvastikust, on tsöliaakia tekkega tõenäoliselt seotud veel mitmed muud geenid (1, 9).

### **Tsöliaakiat vallandavad teraviljad**

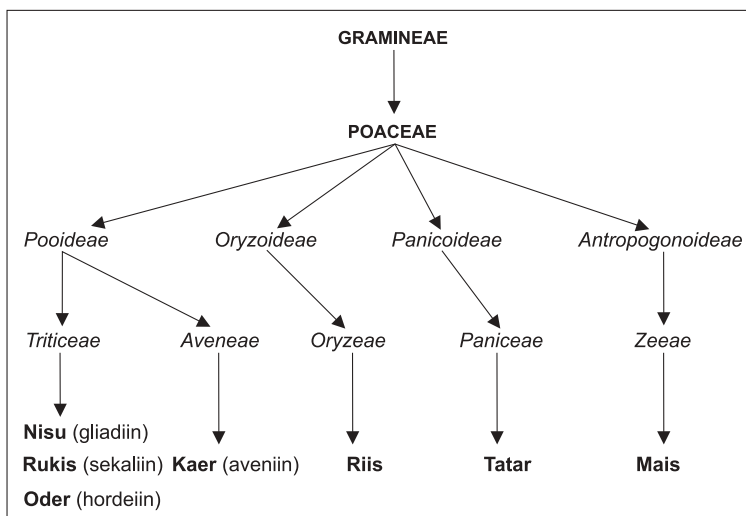
Päriliku eelsoodumusega isikutel vallandavad tsöliaakiat teraviljavalgud ehk prolamiinid: nisuvalgu gluteeni laguprodukt gliadiin, rukkivalg sekaliin ja odravalk hordeiin. Prolamiinide uurimisel on selgunud, et nendes valkudes esinevad

sarnased korduvad järjestused, millest kahjulikku toimet avaldavad peamiselt proliini ja glutamiini sisaldavad antigeensed osad. On kindlaks tehtud ka nisuvalgu A-gliadiini peptiidi osa p31–43 (aminohappeline järjestus LGQQQPFPQQPY), millega reageerivad T-lümfotsüüdid peensoole epiteelis, käivitades järgneva protsessi kuni peensoole limaskestast kahjustuse kujunemiseni. Iseloomustatud on ka teist tsöliaakia tekkes osalevat nisuvalgu peptiidi p57–73 (1, 10).

Rohkelt prolamiine sisaldav nisu (gliadiini sisaldus 70 mg/g), kuid ka rukis (sekaliini sisaldus 6 mg/g) ja oder (hordeiooni sisaldus 1 mg/g) põlvnevad *Triticeae* hõimkonnast ning on omavahel lähedalt seotud. Seevastu kaer, sisaldades oluliselt vähem tsöliaakiat vallandavaid valke (aveniini sisaldus 0,5 mg/g), pärineb teisest hõimkonnast (*Aveneae*). Kaeravalgu aveniini suhtes puudub siiani ühtne seisukoht: osa maailma uurijatest peab ka kaeravalku kindlaks tsöliaakia vallandajaks, osa aga mitte. Teadusuuringud ajavahemikust 1950–1995 kinnitavad kaeravalgu aveniini võimet kahjustada tsöliaakiahaigete peensoole limaskestast. Alates 1995. aastast on nii lastel kui ka täiskasvanutel tehtud mitmeid uuringuid, mille tulemusena on järeldatud, et kaer võib olla tsöliaakiahaigetele ohutu teravili. Teada on aga, et kaera töötlemise käigus on oht nisu, rukki ja odraga – seega tsöliaakiat kindlalt vallandavate teraviljadega kontamineerumisele ning seetõttu soovitatakse siiski uut, just tsöliaakia diagnoosi saanud haigetel vältida lisaks nisule, rukkile ning odrale ka kaeratooteid (11).

Et aga kaera söönud tsöliaakiahaigeid on jälgitud siiani kuni 5 aastat, mitte aastakümneid, on käesoleva artikli autorite arvamus käsitleda kaera praegu veel siiski kui võimalikku tsöliaakiat põhjustavat teravilja. Lähiajal võib siiski oodata kogu maailmas korraldatud paljude teadustööde tulemuste analüüsi põhjal tehtavat üldtunnustatud soovitus, kas kaer on nii äsja diagnoositud kui ka juba pikka aega gluteenivaba dieeti järginud tsöliaakiahaigetele siiski süüa lubatud teravili.

Tsöliaakiat mittevallandavad teraviljad nagu riis, tatar, hirss ja mais põlvnevad aga nisust, rukkist,



**Joonis 2. Teraviljade põlvnemine. Tsöliaakiat vallandavad nisu, rukis ja oder põlvnevad *Triticeae* hõimkonnast ning *Aveneae* hõimkonda kuuluv kaer pärineb nendega samast alamperekonnast (*Pooideae*). Tsöliaakiat mittevallandavad riis, tatar ning mais kuuluvad aga teistesse alamperekondadesse.**

odrast ning kaerast erinevatest alamperekondadest ega sisalda peensoole limaskestast kahjustada või vaid valke (vt jn 2).

### Tsöliaakia vallandumises osalevad muud tegurid

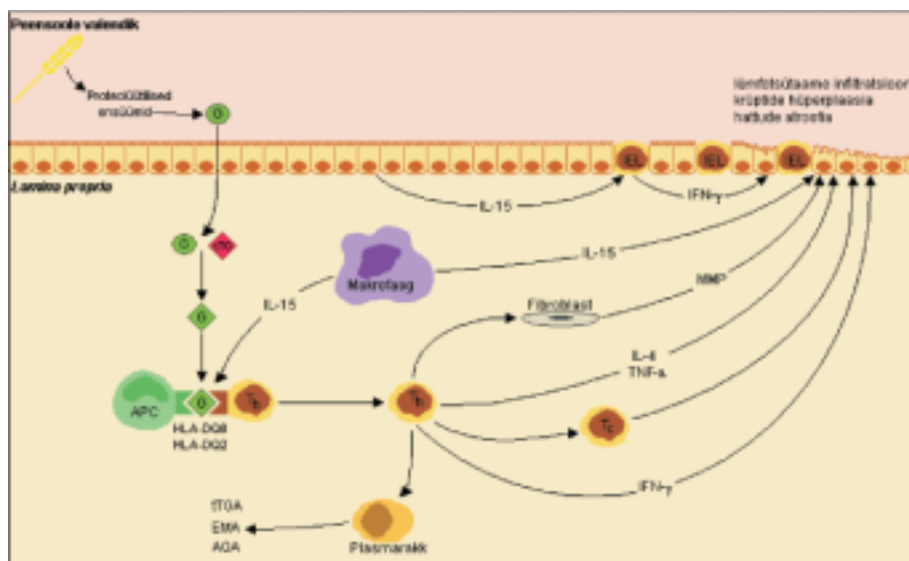
Lisaks teraviljavalkudele võivad ka muud välistegurid süvendada tsöliaakia vallandumist, võimendades eelkõige immuunreaktsioone gluteeni suhtes. On leitud, et haiguse avaldumist võivad mõjutada lühike rinnapiimaga toitumise aeg, tsöliaakiat vallandavate teraviljatoitude (eelkõige just suures koguses gliadiini sisaldava manna- ja neljaviljapudru) söömise alustamine enne neljandat elukuud ning just siis, kui imik ei saa enam rinnapiima. Ka viirusinfektsioonidel, mis stimuleerivad interferoonide sekretsiooni, võib olla oma osa tsöliaakia vallandumises (1, 9, 10). Põhjus, miks ühel tsöliaakiahaigel ilmnevad vaevused imikueas, näiteks mõned kuud pärast neljaviljapudru söömise alustamist, ja miks teisel tsöliaakiahaigel ilmnevad vaevused alles täiskasvanueas, on siiani ebaselge (1).

### Tekkemehhanism

On tõestatud, et tsöliaakia patogeneesis on oma roll nii loomulikult kui ka omandatud immuunvastusel

(vt jn 3). Peensoole valendikus lagundatakse teraviljavalgud proteolüütiliste ensüümide toimel väiksemateks fragmentideks ning moodustub stabiilne 33meerne rohkelt proliini ja glutamiini sisaldav peptiid. Patofüsioloogiliste protsesside kaskaad saab tõenäoliselt alguse peensoole limaskestast barjäärifunktsiooni häirumisest (tingituna permeaabluse suurenemisest). Sellele järgneb toksiliste peptiidide liikumine *lamina propria*'sse, kus ensüüm koe transglutaminaas deamideerib glutamiinijärgid glutamaadiks ning eksponeerib need seejärel antigeeni esitlevate rakkude (APC, *antigen presenting cells*) pinnal olevatele HLA-DQ2 ja/või HLA-DQ8 molekulidele. Modifitseeritud peptiidide ja HLA molekulide vaheline interaktsioon aktiveerib T-helper (Th) lümfotsüüte, mille tulemusena vabanevad mitmed tsütokiinid nagu  $\gamma$ -interferoon (IFN- $\gamma$ ), interleukiinid 4 ja 10 (IL-4, IL-10), tuumorinekroosifaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemine vallandab ka autoreaktiivsete B-rakkude kloonide suurenemise ja plasmarakkude tekke. Plasmarakud produtseerivad gliadiini (AGA, *anti-gliadin antibodies*), endomüüsiumi (EMA, *endomysium antibodies*) ja koe transglutaminaasi (tTGA, *tissue*



Joonis 3. Tsöliaakia tekkemehhanism.

● – 33-meerne peptiid, ◆ – modifitseeritud peptiid, ◆ – koetransglutaminaas, APC – antigeeni esitlev rakk,  $T_H$  – T-helper lümfotsüüt,  $T_T$  – T-tsütotoksiline lümfotsüüt, IL-4 – interleukiin 4, IL-15 – interleukiin 15, IFN- $\gamma$  –  $\gamma$ -interferoon, TNF- $\alpha$  – tuumori-nekroosifaktor  $\alpha$ , MMP – maatriksmetalloproteinaasid, IEL – intraepiteliaalne lümfotsüüt, tTGA – koetransglutaminaasi antikehad, EMA – endomüüsiumi antikehad, AGA – gliadiini antikehad.

*transglutaminase antibodies*) IgA-, IgG- või IgM-tüüpi antikehasid. Samas aktiveeruvad fibroblastid ning produtseerivad metalloproteinaase, mis viib enterotsüütide kahjustuseni. Th-rakkude aktivatsiooni järgneb ka T-tsütotoksiliste ( $T_C$ ) lümfotsüütide aktivatsioon ning uute tsütokiinide vabanemine. Siit saab alguse lümfotsüütide migratsioon peensoole epiteeli, aktiveeritud lümfotsüütide, makrofaagide ja plasmarakkude infiltratsioon *lamina propria*’sse ning komplemendi kuhjumine subepiteliaalsesse kihti. *Lamina propria* makrofaagid toodavad interleukiin-15 (IL-15), soodustades sellega ühelt poolt antigeenide esitlemist APC-le ja samas põhjustades enterotsüütide kahjustust. Enterotsüütide poolt produtseeritav IL-15 aitab omakorda kaasa peensoole limaskestas intraepiteliaalsete lümfotsüütide (IEL, *intraepithelial lymphocytes*) kuhjumisele, süvendades nende tsütotoksilist toimet ning IFN- $\gamma$  produktsiooni. Seega võib proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemine viia peensoole krüptide suurenenud proliferatsioonini (tingitud peamiselt limaskestas põletikust), enterotsüütide

kahjustuseni ja lõpuks peensoole limaskestas arhitektuuri kahjustuseni, seega peensoole limaskestas atroofia kujunemiseni. Põletiku tagajärjel tekkinud kahjustus kutsus aga esile intratsellulaarse koe transglutaminaasi vabanemise, suurendades glutamiini jääkide deamideerimist ning seeläbi ka T-lümfotsüütide reaktiivsust (1, 9, 10, 12).

### Tsöliaakia on multisüsteemne haigus

Tsöliaakiahaigetel esinevad vaevused ja sümptomid on sageli enne haiguse diagnoosimist kestnud pikka aega – kirjanduse andmetel keskmiselt 10 aastat. Kuna ligikaudu pooltel tsöliaakiahaigetel esinevad tsöliaakia atüüpilised sümptomid ning varjatud haigusvorm, võivad nad sattuda väga erinevate erialade arstide vastuvõttele, sageli aga just dermatoloogi, hematoloogi, ortopeedi, reumatoloogi, günekoloogi, endokrinoloogi, hambaarsti, neuroloogi või ka psühhiaatri konsultatsioonile. Kirjanduse andmetel on juba diagnoositud ja senini diagnoosimata, kuid teadusuuringutel avastatud tsöliaakiajuhtude suhe 1 : 5–1 : 13 (1, 9, 10).

## Erinevad avaldumisvormid

Tsöliaakia erinevaid vorme klassifitseeritakse vaevuste, peensoole limaskesta kahjustuse ning seroloogiliste uuringutulemuste alusel (1, 9, 10, 13):

**1. Sümptomaatiline** ehk nn klassikaline tsöliaakia diagnoositakse peamiselt imikutel ja väikelastel, kuid siiski üksikutel juhtudel ka täiskasvanutel. Peamiseks väljenduseks on malabsorptsioonisündroom, s.t krooniline või perioodiline kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhnumine ning kaasvalt jõuetus, isutus, rauavaegusaneemia või ka rahhiit. Patsientide veres esinevad tsöliaakiale iseloomulikud antikehad ning peensoole limaskesta histoloogilisel uuringul esinevad tsöliaakiale tüüpilised muutused. Tsöliaakia tüüpilist vormi ei ole keeruline õigeaegselt diagnoosida tingimisel, et arstil see haigus meeles on.

**2. Atüüpiline tsöliaakia** on viimastel aastatel kogu maailmas sageli diagnoositud tsöliaakiavorm, esinedes peamiselt koolieas lastel ja täiskasvanutel. Seedetrakti vaevused võivad olla tagasihoidlikud või hoopiski puududa, kuid inimesed otsivad arstiabi muude probleemide tõttu (nt herpetiformne dermatiidi nahalööve, hammaste emaili- ja struktuuridefektid, korduvad aftoossed stomatiidid, käitumishäired, depressioon, ravile halvasti alluv või allumatu rauavaegusaneemia, osteoporoos, mitmed senini ebaselge põhjusega neuroloogilised häired, erinevad reproduktiivse funktsiooni häired nagu puberteedi hilinemine, infertiilsus, korduvad spontaansed abordid, varajane menopaus jt). Kuni 10%-l lühikese kasvuga lastest võib kasvupeetuse põhjuseks olla tsöliaakia. Patsientide veres esinevad tsöliaakiale iseloomulikud antikehad ning ka histoloogilisel uuringul selgub, et peensoole limaskest on kahjustunud.

**3. Asümptomaatilise** ehk nn varjatud vormiga tsöliaakiahaiged on olnud ise küll kaebusteta, kuid neil on muudel põhjustel teostatud seroloogilisel ja peensoole limaskesta histoloogilisel uuringul avastatud tsöliaakiale iseloomulikud muutused. Sageli avastatakse varjatud tsöliaakiajuhud just rahvastiku-uuringutel või tsöliaakia riskirühmade, nt tsöliaakiahaigete I astme sugulaste või ka tsöliaakiaga kindlalt kaasnevate haiguste sõeluuringutel. Nii näiteks avastati Soomes 1070 meditsiinitöötajal tehtud uuringus

tsöliaakia 8 inimesel, kusjuures ühelgi neist ei olnud selliseid vaevusi, mille tõttu oleks olnud vajadus arsti poole pöörduda (14). Vaatamata vaevuste või sümptomite puudumisele esinevad tsöliaakia varjatud haigusvormiga isikute veres tsöliaakiale iseloomulikud antikehad ning ka histoloogiliselt esineb peensoole limaskesta väljendunud kahjustus.

**4. Latentne** tsöliaakia esineb patsientidel, kelle tsöliaakia on juba eelnevalt diagnoositud ning kelle järgitud gluteenivaba dieedi toimele on peensoole limaskest kas juba täielikult paranenud või püsivad siiski veel limaskesta minimaalsed histoloogilised muutused. Tsöliaakia latentne vorm võib esineda ka patsientidel, kelle veres esinevad küll tsöliaakiale iseloomulikud antikehad, kuid peensoole limaskest on (veel) kahjustumata.

**5. Refraktoorne** tsöliaakia esineb harva. Sellise tsöliaakia diagnoosiga patsientidel esineb peensoole limaskesta hattude atroofia, kuid mingil põhjusel gluteenivaba dieet (enam) ei toimi. Kuigi sagedasim põhjus ravile mitteallumiseks on gluteenivaba dieedi teadlik rikkumine või ka teadmatu, n-ö peidetud gluteeni tarvitamine, võib tsöliaakia refraktoorne vorm esineda ka ranget gluteenivaba dieeti järgivatel patsientidel, kellel diagnoositakse tegelikult tsöliaakia komplikatsioonid: haavandiline jejunoileit või enteropaatiaga seotud T-rakuline lümfoom. Kui vaatamata range gluteenivaba dieedi järgimisele ikkagi haige vaevused püsivad, tuleb välistada eelkõige teised võimalikud kroonilist kõhulahtisust ning peensoole hattude atroofiat põhjustada võivad haigused. Kuigi tsöliaakia on küll kõige sagedasem hattude atroofia põhjus, võivad peensoole hatud kahjustuda ka infektsioosse gastroenteriidi (nt rotaviiruse), eosinofiilse gastroenteriidi, bakteriaalse ülekasvu, lambloosi, isheemilise enteriidi, autoimmuunse enteropaatia, tuberkuloosi, Crohni tõve, troopilise spruu, Whipple'i tõve, Zollingeri-Ellisoni sündroomi, intestinaalse lümfoomi ja ka erinevate immuunpuudulikkuse vormide korral (15, 16).

## Haiguse väljendus lastel ja täiskasvanutel

Mida nooremas eas tsöliaakia avaldub, seda tüüpilisem võib olla selle väljendus ja kulg. Mida

hilisemas vanuses haigus avaldub, seda tüüpilisem ja varjatum võib see olla. Peensoole proksimaalse haaratuse korral võib kõhulahtisus olla tagasihoidlik või hoopiski puududa, kuna soole distaalne osa kompenseerib osalise imendumishäire. Peensoole kahjustuse proksimaalne lokalisatsioon viib sageli raua, foolhappe, kaltsiumi ja rasvlahustuvate vitamiinide malabsorptsioonini.

Lastel ilmnevad tüüpilised haigusnähud tavaliselt 6–24 kuu vanuses – vaevused võivad ilmneda nädalaid, kuid ja ka aastaid pärast nisu-, rukki-, odra- või ka kaeratoitude söömise alustamist. Täiskasvanutel võib olla tegemist täiskasvanueas alanud haigusega või lapseeas alanud varjatud või latentse haigusvormiga. Kirjanduse andmetel võivad tsöliaakia vaevused avalduda ka raseduse ajal või sünnitamise järel. Ligi pooltel täiskasvanutel ja vanuritest ei pruugi esineda märkimisväärset kõhulahtisust (1, 13).

### **Sagedasemad ekstraintestinaalsed nähud ja sümptomid**

Rauaasendusravile halvasti alluv või allumatu rauavaegusaneemia on diagnoosimata või ravimata tsöliaakia kõige sagedasem leid: erinevate kirjandusallikate andmetel esineb tsöliaakiat ligi 10%-l rauavaegusaneemiaga patsientidest (1, 13, 16).

Juhuleiuna avastatud, ebaselge põhjusega aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine veres on kirjanduse andmetel kuni 9%-l diagnoosimata ning ravimata tsöliaakia leiuks. Seejuures leitakse maksabiopsial mittespetsiifiline reaktiivne hepatiit. Gluteenivaba dieedi toimel taandub nii transamineemia kui ka maksakoe patoloogia (1, 10, 13, 16).

Ka artralgia ja artriit võivad olla tsöliaakia sagedaseks ekstraintestinaalseks sümptomiks. Tsöliaakiat on diagnoositud 3%-l juveniilse idiopaatilise artriidiga lastest. Luutiheduse vähenemist esineb nii tsöliaakiahaigetel lastel kui ka täiskasvanutel, olles oluliselt väljendunud tsöliaakiale tüüpiliste vaevustega haigetel. Erinevate uuringutega on tsöliaakiahaigetest 40–70%-l leitud luutiheduse vähenemist normist enam kui 1 SD ulatuses. Väi-

detavalts peaks gluteenivaba dieediga luutihedus paranema, kuid ei pruugi siiski saavutada normaalset taset (1, 13).

Kirjanduse andmetel on naistel tsöliaakiat seostatud ka hilinevad puberteedi, menstruaatsioonide hilinevise või regulaarsuse häiretega, korduvate spontaansete abortide, infertiilsusega, varase (<45 aastat) menopausiga ning on leitud kalduvus saada väikese või väga väikese sünnikaaluga lapsi. Meestel on tsöliaakiat seostatud potentsi languse ja infertiilsusega (1, 13, 16).

Tsöliaakia võib olla ka erinevate neuroloogiliste probleemide põhjuseks, nagu idiopaatiline tserebellaarne ataksia, oksipitaalsed kaltsifikatsioonid ning ravile halvasti alluv epilepsia. Ravile halvasti alluva või ravile allumatu epilepsia diagnoosiga haigeid soovitatakse uurida tsöliaakia suhtes, sest gluteenivaba dieet koos epilepsiaravimitega võib tuua olukorrale lahenduse (17).

### **Herpetiformne dermatiit**

Herpetiformset dermatiiti nimetatakse alates 1991. aastast tsöliaakia nahavormiks. Selle puhul esineb äärmiselt sügeleval nahal bulloosne lööve, mis lokaliseerub sümmeetriliselt rühmadena jäsemete sirutuspindadele, tuharatele, põlvedele, kehatüvele ja peanahale ning seda iseloomustab IgA graanulite ladestumine dermaal-epidermaal-liidusesse. Lööve võib esineda nii väikeste villide rühmadena, erütematoossete paapulitena, naastudena kui ka ekskoriatsioonidena ja koorikutena. Sarnaselt tsöliaakiahaigetega esinevad ka herpetiformse dermatiidi haigete veres tsöliaakiale tüüpilised antikehad – gliadiini-, endomüüsiumi- või koe transglutaminaasi antikehad. Ligi 80%-l herpetiformse dermatiidi haigetest on kirjeldatud tsöliaakiale iseloomulikku peensoole limaskestast kahjustust, kuigi enamikul haigetest ei esine tsöliaakiale tüüpilisi haigusnähte – kroonilist kõhulahtisust ja kõhnumist. Herpetiformse dermatiidi ja tsöliaakia puhul on sarnased nii vallandavad tegurid kui ka ravi – gluteenivaba dieedi toimel paraneb sarnaselt tsöliaakiahaigetega ka herpetiformse dermatiidihaigete peensoole limaskestast ning taandub ka nahalööve. Praeguseini ei ole veel täpselt teada, miks ühel tsöliaakiahaiigel tekib

näiteks krooniline kõhulahtisus või kõhnumine, teisel aga hoopiski villiline nahalööve (18).

## Riskirühmad haigestuvad kümneid kordi sagedamini

Arstid peaksid olema teadlikud nii tsöliaakia erinevatest avaldumisvormidest kui ka tsöliaakia riskirühmadest, sh tsöliaakiaga kaasnevatest haigustest, ning neid isikuid kindlasti tsöliaakia suhtes uurima. Kindlasti on vaja uurida tsöliaakiahaigete esimese ja soovitatavalt ka teise astme sugulasi. Ülemaailmsete uuringute alusel on esimese astme sugulastel tsöliaakia esinemise sagedus üldrahvastikuga võrreldes kümme korda suurem. Ameerika Ühendriikide 13 145 inimese uuringus leidis Fasano kaastöötajatega, et tsöliaakiahaigete esimese astme sugulastel esineb haigus 4,5%-l ning teise astme sugulastel 2,6%-l (3).

Rõhutamist väärrib see, et tsöliaakia riskirühmi peab uurima regulaarselt, soovitatavalt kas kord aastas või vähemalt kord kahe aasta jooksul, sest tsöliaakia võib neil isikutel kujuneda aja jooksul (13, 16).

## Kaasuvad haigused

Tsöliaakiat on kirjeldatud koos ligi 100 erineva haigusega, kuid koos teiste autoimmuunhaigustega on esinemissagedus kümme korda suurem kui rahvastikus keskmiselt. Kindel seos on leitud tsöliaakia ja I tüüpi suhkurtõve ning tsöliaakia ja autoimmuunse türeoidiidi vahel. Sage on tsöliaakia ka Downi, Turneri ja Williamsi sündroomidega patsientidel. Lisaks on tsöliaakiaga kindlaid seoseid leitud ka Sjögreni sündroomi, autoimmuunsete maksahaiguste ja epilepsia vahel (vt tabel 2). Kui koos tsöliaakiaga esineb patsiendil mõni muu autoimmuunhaigus, siis avaldub tsöliaakia üldjuhul varjatud vormina ning seetõttu võib tsöliaakia diagnoos hilineda. Seos erinevate autoimmuunhaigustega on tõenäoliselt tingitud sarnasest geneetilisest eelsoodumusest (HLA alleellid) ja sarnastest immunoloogilistest mehhanismidest haiguste tekkes. Gluteenivaba dieedi toimetel võivad tsöliaakiale kaasuvate autoimmuunhaiguste vaevused leevenduda.

Sageli seostatakse tsöliaakiaga ka selektiivset IgA puudulikkust. Tuginedes 3200 last ja täis-

**Tabel 2. Tsöliaakiaga sagedasemad koosinevad haigused**

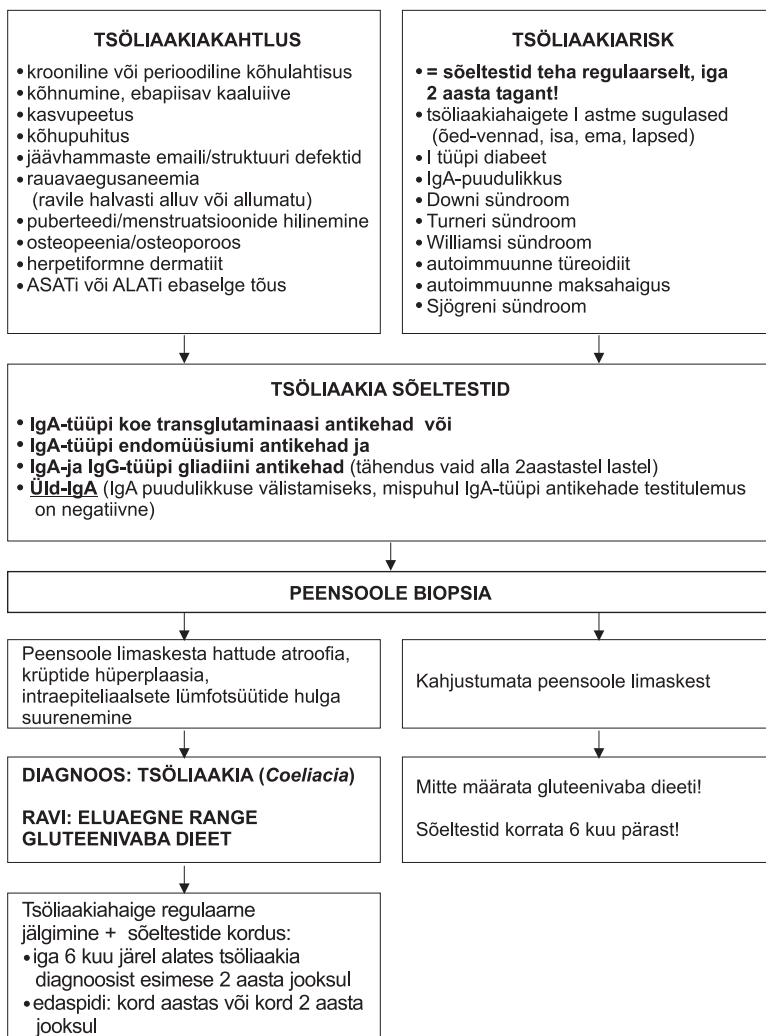
	Protsent (%) kõigist selle diagnoosiga haigetest, kellel kaasneb tsöliaakia
Herpetiformne dermatiit	80
Downi sündroom	4–19
Williamsi sündroom	8
Turneri sündroom	4–8
Sjögreni sündroom	10
Autoimmuunne türeoidiit	10
Depressioon	10
I tüüpi suhkurtõbi	1–10
Autoimmuunne maksahaigus	4–8
IgA puudulikkus	2–8
Epilepsia	3–6
Juveniilne idiopaatiline artriit	3–6

kasvanut hõlmanud uuringu tulemustele Itaalias ja Iirimaa, esineb selektiivset IgA-puudulikkust 2%-l tsöliaakiahaigetest (üldrahvastikus esineb IgA-puudulikkust vaid 0,3%-l). Samas on leitud, et IgA-puudulikkusega patsientidel esineb tsöliaakiat kuni 8%-l (13). Teadmine tsöliaakiaga sageli kaasnevast IgA-puudulikkusest on oluline just seetõttu, et IgA-tüüpi sõeltesti (näiteks IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade testi) tulemus võib IgA-puudulikkusega tsöliaakiahaigel jääda negatiivseks. Seega tuleb koos tsöliaakia sõeltestidega määrata kindlasti ka veres üld-IgA (vt jn 4).

## Seroloogilised sõeluuringud

Seroloogilisi teste kasutatakse nii rahvastiku-uuringutel kui ka sihlikult tsöliaakiahaigete ja tsöliaakia riskirühma kuuluvate isikute sõeluuringutel. Kord korrektselt diagnoositud tsöliaakia-diagnoosiga isikutel ei ole korduv peensoolebiopsia sageli enam vajalik ning gluteenivaba dieedi efekti saab hinnata just sõeltestide abil. Kasutusel on gliadiini (AGA), endomüüsiumi (EMA) ja koe transglutaminaasi antikehade (tTGA) testid. IgA-tüüpi EMA ja IgA-tüüpi tTGA tundlikkus ning spetsiifilisus on väga suured (>96%) nii lastel kui ka täiskasvanutel. Seevastu IgA- ja IgG-tüüpi AGAd on mõõdukalt tundlikud (80–90%), kuid oluliselt vähem spetsiifilised (60–75%) – tsöliaakia valepositiivsed testitulemused võivad esineda ka teiste diagnoosidega haigetel nagu näiteks gastroenteriit, põletikuline soolehaigus, tsüstiline fibroos (13, 16).





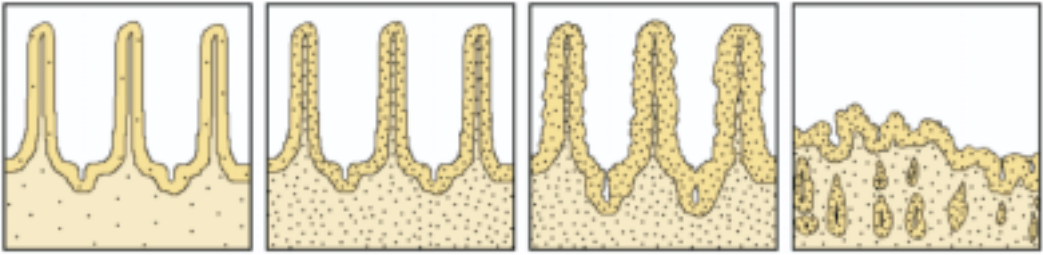
**Joonis 4. Tsöliaakia diagnoosimise kriteeriumid** (kirjandusallikate põhjal koostatud ja täiendatud versioon (13, 16)).

Parimaks, tsöliaakia suhtes suure spetsiifilisuse ja tundlikkusega skriininguks soovitatakse IgA-tüüpi tTGA või IgA-tüüpi endomüüsiumi antikehade määramist kindlasti koos seerumi üld-IgA taseme määramisega (19) (vt jn 4). Juba teadaoleva IgA-puudulikkuse korral on võimalik määrata nii IgG-tüüpi tTGA-sid kui ka IgG-tüüpi AGAsid. Gliadiini antikehade määramist tulenevalt meetodi suurest varieeruvusest ning teistest meetoditest märgatavalt madalama tundlikkuse tõttu tsöliaakia skriinimiseks täiskasvanutel enam ei soovitata. AGA soovitatakse määrata vaid alla 2aastastel lastel,

sest nende vanuse tõttu ei pruugi autoantikehad (endomüüsiumi ja koe transglutaminaasi antikehad) olla veel organismi tekkinud (1, 13, 16, 20).

### **Tsöliaakia diagnoosimiseks on kindlasti vajalik peensoole biopsia**

Tsöliaakia diagnoosimine ainult sõeltestide tulemuste alusel ei ole kindlasti õige ega üldtunnustatud. Sõeltestide abil on võimalik leida tsöliaakiahaiged isikud, kellel kindlasti on vaja teha tsöliaakia diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks peensoole biopsia. Väheses kliinilises kahtluse korral on nega-



**Normaalne peensoole limaskest**

**Marsh I (infiltratiivne)**

- plasmarakkude ja lümfotsüütide infiltratsioon *lamina propria's* (>30 intraepiteliaalse lümfotsüüdi 100 enterotsüüdi kohta)

**Marsh II (hüperplastiline)**

- plasmarakkude ja lümfotsüütide infiltratsioon *lamina propria's*
- hattude paksenemine
- krüptide hüperplaasia

**Marsh III (destruktiivne)**

- plasmarakkude ja lümfotsüütide infiltratsioon *lamina propria's*
- krüptide hüperplaasia
- hattude atroofia:
  - IIIA – osaline atroofia - hatud on paksenenud ning lühenenud
  - IIIB – subtotaalne atroofia - hatud atroofilised, kuid eristatavad
  - IIIC – totaalne atroofia - hatud puuduvad, limaskest meenutab jämesoolt

**Joonis 5. Peensoole limaskesta kahjustuse klassifikatsioon (Marsh MN järgi modifitseeritud, (20)).**

tiivne tTGA või EMA testitulemus suhteliselt suure negatiivse prognostilise väärtusega. Kuid mõõduka või tugeva kliinilise kahtluse korral soovitatakse teha peensoole biopsia, olenemata isegi seroloogiliste uuringute tulemustest (1, 13, 16). Histoloogiline uuring on jätkuvalt tsöliaakia diagnoosimise kuldstandardiks (vt jn 4). Enamasti teostatakse uuring ösofagogastroduodenoskoopia teel, mille käigus võetakse proovitükid distaalsest duodeenumist, vähemalt *ampulla Vateri* tasandilt.

Peensoole limaskesta kahjustus kujuneb järkjärgult normaalsest limaskestast hattude atroofia ja krüptide hüperplaasiani. Histoloogilist leidu klassifitseeritakse Marshi kriteeriumite alusel (vt jn 5) (20). Ravimata tsöliaakia korral esineb peensoole limaskestas hattude atroofia, krüptide hüperplaasia, krooniline lümfotsüütide infiltratsioon koos plasmarakkude ning lümfotsüütide arvu suurenemisega epiteelis ja *lamina propria's* (>20 raku 100 epiteeliraku kohta).

Tsöliaakia diagnoosi saab kindlalt püstitada alles iseloomulike muutuste leidmisel duodeenumi limaskestas. Gluteenivaba dieedi rakendamisel saavutatakse kliiniline remissioon koos antikehade hulga vähenemisega veres. Korduv peensoole biopsia on vajalik ainult nendel patsientidel, kellel range gluteenivaba dieedi järgimise järel väevused ei taandu.

Kindla, s.t korrektselt püstitatud tsöliaakia-diagnoosi korral ei ole ka provokatsioonitest gluteeni sisaldava toiduga enam näidustatud. Provokatsiooni rakendatakse vaid nendele patsientidele, kellel jääb diagnoos ebaselgeks ka pärast gluteenivaba dieedi järgimist (13, 16).

**Eluaegne ravi ja range gluteenivaba dieet**

Tsöliaakia korral on ainsaks raviks eluaegne range gluteenivaba dieet, milles välditakse nisu, rukist ja otra (soovitavalt ka kaera) sisaldavaid toite, tooteid ning jooke. Spetsiaalselt tsöliaakiahaigetele toodetud toidud/tooted on märgistatud gluteenivaba toote sümboliga (vt jn 6).

Kindlasti vajab rõhutamist, et lähtudes tsöliaakia diagnoosimise kriteeriumitest, peab enne gluteenivaba dieedi alustamist tsöliaakia diagnoos olema tingimata histoloogiliselt kinnitatud. Kuna gluteenivaba dieet on eluaegne väga oluline piirang, oluliselt kallim tavatoidust ja mõjutab patsienti ka sotsiaalselt (eriti lapsi ning teismelisi), ei tohi gluteenivaba dieeti määrata nn proovideedina. Kui haigele määratakse dieet ilma peensoole biopsiata, võib edaspidi tekkida küsimus gluteenivaba dieedi aastatepikkusest näidustusest. Kuna tsöliaakiahaigetel esineb peensoole limaskesta kahjustusest tingituna ka sekundaarne laktaasipuudulikkus, on neil haigetel



**Joonis 6. Gluteenivaba (nisu-, rukki-, odra- ja kaeravaba) toote sümbol.**

soovitav vältida 6 kuud kuni aasta ka piima ja piimatooteid. Ka gluteenivaba dieeti järgivaid tsöliaakiahaigeid peab jälgima regulaarselt, määrates esimese kahe aasta jooksul seroloogilisi sõeluuringuid iga kuue kuu järel, edaspidi regulaarselt kord aastas või vähemalt kord iga kahe aasta tagant (1, 13, 16).

### **Prognosis**

Mida varasemas staadiumis tsöliaakia diagnoositakse, seda parem on prognoos. Kui patsiendil püsivad vaatamata gluteenivabale dieedile sümptomid, siis tuleks kõigepealt täpsustada diagnoosi (kontrollida peensoole biopsiatükkide histoloogilise uuringu ja seroloogiliste uuringute tulemusi). Tavaliselt on aga selle situatsiooni põhjuseks gluteenivaba dieedi (tahtmatu) rikkumine.

Diagnoosimata ja seega ravimata tsöliaakia-patsientidel ja dieeti mittejärgivatel patsientidel hinnatakse maliigsete protsesside tekke ohtu 50–100 korda suuremaks kui üldrahvastikus. Refraktoorse tsöliaakia kujunemine on esimene samm maligniteedi suunas. Kirjanduse andmetel võib peensoole T-rakuline lümfoom, paiknedes

tavaliselt peensoole proksimaalses osas, väljenduda malabsorptsioonisündroomi sümptomitega, seedetrakti obstruktsiooni, perforatsiooni või ka seedetrakti verejooksuna. Hüpoalbumineemia, aneemia, steatorröa, kõhnumine ning palavik võiksid viidata maliigsele protsessile. Sageli on tegemist agressiivse loomuga lümfoomiga, mis allub halvasti kemoterapiale ja mille 5 aasta elulemus on 11%. Lisaks on kirjeldatud tsöliaakia komplikatsioonidena ka peensoole adenokartsinoomi, söögitoru ja orofarüingealset skvamoosrakulist kartsinoomi ning mitte-Hodgkini lümfoomi. Tsöliaakia õigeaegse diagnoosimisega ning korrekse, range ja eluaegse gluteenivaba dieedi järgimisega on võimalik komplikatsioonide kujunemist ära hoida (13, 16).

### **Meelespea!**

- Tsöliaakia on sage autoimmuunne haigus, esineb 1–2%-l rahvastikust.
- Tsöliaakia võib avalduda igas vanuses, imikueast täiskasvanueani.
- Mida nooremas eas tsöliaakia avaldub, seda tüüpilisemalt see võib kulgeda.
- Ligi pooltel tsöliaakiahaigetest esinevad haiguse atüüpilised sümptomid. Selle tõttu võib tsöliaakia diagnoos hilineda.
- Nii lastel kui ka täiskasvanutel on tsöliaakia esmaseks uuringuks IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade (või IgA-tüüpi endomüüsiumi antikehade) määramine vereseerumis koos üld-IgA nivoo määramisega.
- Tsöliaakia diagnoosimiseks on ilmtingimata vajalik teha peensoole biopsia ning diagnoosi kinnitab peensoole limaskestast hattude atroofia ja krüptide hüperplaasia.
- Tsöliaakia ravi on eluaegne: range gluteenivaba (nisu-, rukki-, odra- ja soovitatavalt ka kaeravaba) dieet.
- Gluteenivaba dieeti tohib määrata vaid isikutele, kellel tsöliaakia diagnoos on kinnitatud peensoole limaskestast histoloogilise uuringu abil.

## Kirjandus

1. Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037–46.
2. Tikkakoski S, Savilahti E, Kolho KL. Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. *Scand J Gastroenterol* 2006 (in print).
3. Fasano A, Bertl I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286–92.
4. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29–35.
5. Uibo O, Metsküla K, Kukk T, et al. Results of coeliac disease screening in Estonia in 1990–1994. *Acta Paediatr* 1996;412:39–41.
6. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, et al. Serum IgA antigliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034–7.
7. Metsküla K, Grünberg H, Uibo O, et al. Antigliadin antibodies and autoantibodies among 9, 12 and 15 year-old schoolchildren. *Central-Europ J Immunol* 1998;23:197–202.
8. Ress K, Harro M, Maaros H-J, et al. High prevalence of coeliac disease: need for increasing awareness among physicians. *Dig Liver Dis* 2007;39:136–9.
9. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):S10–8.
10. Schuppan. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and nutritional management. *Nutr Clin Care* 2005;8(2):54–69.
11. Haboubi NY, Taylor S, Jones S. Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad Med J* 2006;82:672–8.
12. Alaedini A, Green PHR. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289–98.
13. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1–19.
14. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(12):1280–3.
15. Daum S, Cellier C, Mulder CJJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):413–24.
16. Bai J, Zeballos E, Fried M, et al. World Gastroenterology Organization practice guidelines “Celiac disease”. *World Gastroenterology News* 2005;2:1–10.
17. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S92–7.
18. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19:728–36.
19. Sakly W, Bienvenu F, Peretti N, et al. IgA anti-transglutaminase antibodies as a tool for screening atypical forms of coeliac disease in a French at-risk paediatric population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:235–9.
20. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* 1992;102:330–54.

## Summary

### Coeliac disease – a clinical chameleon

Coeliac disease (CD) is an immune mediated disorder of the small intestine in which the ingestion of gluten (found in wheat, barley, rye and possibly in oats) in genetically susceptible individuals (mostly with the human leukocyte antigen DQ2 allele) leads to chronic inflammation and damage of the small intestinal mucosa. CD is a multi-factorial disorder that depends on environmental, immunological and genetic factors. On the basis of clinical frequency, coeliac disease was previously regarded as a rare disease. In recent years, it has become evident that CD occurs worldwide more frequently than previously thought, showing a prevalence

of up to 2% in Western populations. CD is typically manifested with malabsorption syndrome: diarrhoea, steatorrhoea and loss of weight or failure to thrive. However, the clinical spectrum is highly variable and most cases remain currently undiagnosed because of atypical, silent presentation. CD can be suspected by using serological testing (antiendomysial antibodies or anti-tissue transglutaminase antibodies), but the diagnosis of CD requires documenting of histopathological changes in the small intestinal biopsy. Treatment includes a lifelong gluten-free diet to prevent recurrence of symptoms and potential complications.

[oivi.uibo@klinikum.ee](mailto:oivi.uibo@klinikum.ee)