

Tsöliaakia, mittetsöliaakiline gluteenitalumatus ja nisuallergia: 3 erineva haiguse võrdlus, mis vallanduvad sama toiduga

Tõlkinud Tiia Kiho, tervisenõustaja toitumise alal

Catalina Ortiz^a, Romina Valenzuela^b, Yalda Lucero A.^{b,c} Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food Rev. chil. pediatr. vol.88 no.3 Santiago June 2017.

^aMedical Student, Eastern Campus, Faculty of Medicine, University of Chile

^bResearch Unit, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, University of Chile

^cGastroenterology Unit, Department of Pediatrics, Clínica Alemana de Santiago, Faculty of Medicine-UDD

Resümee

Gluteen ja teised nisus, rukkis ja odras leiduvad valgud omavad antigeenseid omadusi, mis võivad tundlikel inimestel vallandada kõrvaltoimeid. Tsöliaakia oli esimene patoloogia, millel oli selge põhjuslik seos nende valkude tarbimisega. Alles viimasel ajal on kirjeldatud nisuallergiat (WA) ja mittetsöliaakilist gluteenitalumatust (NCGS). Kuigi kliiniline pilt ja selle seos valkude tarbimisega võib olla sarnane ja tekitada segadust, on nende patogeneetiline mehhanism, diagnoosimine ja ravi üsna erinevad. Kuna nende haiguste esinemissagedus on suhteliselt kõrge, on hädavajalik, et esmatasandi arstid ja lastega töötavad meedikud tunneksid neid patoloogiaid, teaksid kuidas neid eristada ja nendega toime tulla. Selle ülevaate eesmärk on võrrelda kolme nimetatud haiguse epidemioloogia, patofüsioloogia, diagnoosimise ja ravi peamisi aspekte.

Sissejuhatus

Tsöliaakiat (CD) on tuntud rohkem kui 2000 aastat ja juba 20. sajandi keskel oli teada selle seos gluteeni sisaldavate toitude tarbimisega.

Kuni viimase ajani oli see peamine seisund, mida tuli ravida gluteenivaba dieediga. Viimastel aastatel on tekkinud gluteeni- ja nisuvaba toitumise laine tänu mitmetele patoloogiatele, mis on esile kutsunud nende toitude tarbimisest ning tekitanud mõningast segadust selles, kas neid tuleks ravida nimetatud dieediga või mitte. Nisuallergia ja mittetsöliaakiline gluteenitalumatus

on nimetatud iseseisvateks üksusteks^{1,2}. Need kolm seisundit on ainsad, mis on seni leidnud tõestust gluteeni ja nisu välja jätmisele toidust.

Nende üldine esinemissagedus on suhteliselt kõrge (kuni 10% elanikkonnast), mistõttu on esmatasandi arstide ja lastearstide jaoks vaja neid patoloogiaid tundma õppida^{1,2}. Teiselt poolt, kuigi nende kliiniline pilt ja seos gluteeni/nisu tarbimisega võivad olla sarnased, on nende patogeneetilised mehhanismid, diagnoosimine ja ravi erinevad. Käesoleva artikli eesmärk on võrrelda epidemioloogia, patofüsioloogia, diagnoosi ja nende patoloogiate raviga seotud peamisi aspekte (Tabel 1). CD ja NCGS-i põhjalikuma ülevaate saamiseks soovitame lugejal vaadata hiljuti avaldatud selleteemalisi artikleid³⁻⁵.

Kas on üks ja sama rääkida gluteenist kui nisuvalgust?

Ei, see ei ole sama. Gluteen ja teised analoogsed prolamiinid on nisust, rukkist ja odrast pärinevad valgud. Inimesel ei ole ensüüme nende lõplikuks hüdrolüüsamiseks, soolsetikus toodetavad peptidaasid suudavad hüdrolüüsida ainult 30-40 aminohappes koosnevat peptiidi, mistõttu võivad nende potentsiaalsed antigeensed omadused alles jääda. Geneetiliselt tundlikel inimestel võivad need hüdrolüüsimatud peptiidid läbida epiteeli-barjääri ja jõuda soole seinani, kus neid esitletakse ja tuntakse ära immuunsüsteemi rakkude poolt, mis põhjustab lõpuks allergiat (WA) või autoimmuunseid (CD)¹ kahjulikke reaktsioone.

Teiselt poolt aga sisaldab nisu mitte ainult gluteeni, vaid ka teisi valke, mis võimaluse korral aktiveerivad immuunsüsteemi, mille seas on ka alfa-amülaasi/trüpsiini inhibiitorid (ATI). Need valgud on tuntud kui potentsiaalsed kaasasündinud immuunvastuse aktivaatorid, mis kutsuvad esile põletikueelsete tsütokiinide vabanemise monotsüütides, makrofaagides ja dendriitilistes rakkudes. Neid on määratletud kui spetsiifilisi allergeene ülitundlikes naastudes⁶.

Missugused seisundid on vaieldamatult seotud gluteeni tarbimisega?

Need on tsöliaakia ja mittetsöliaakiline gluteenitalumatus. Järgnevalt kirjeldame lühidalt nende peamisi omadusi. Tabelites 1 ja 2 võrreldakse nende kliinilisi tunnuseid, diagnoosi ja ravi.

Tabel 1. Epidemioloogiliste, patogeensete ja diagnostiliste tunnuste võrdlemine tsöliaakia, mittetsöliaakilise gluteenitalumatuse ja nisuallergia vahel

	Tsöliaakia	Mittetsöliaakiline	Nisuallergia
--	------------	--------------------	--------------

		gluteenitalumatus	
Levimus	0,5-1% elanikkonnast; see on viimase 20 aastaga kahekordistunud	Rahvastiku-uuringud puuduvad 20-40% patsientidest on ärritunud soole sündroomiga	0,5-9 %-l lastel
Patogenees	Autoimmuunne Omandatud immuunsus Seedesüsteemi- ja süsteemsed põletikulised reaktsioonid	Kaasasündinud immuunsus	I ja VI tüüpi ülitundlikkus (eriti I tüüpi)
Sagedasemad seedetrakti sümptomid	Kõhuvalu Kõhukinnisus või krooniline kõhulahtisus Kõhupuhitus Oksendamine	Kõhuvalu Krooniline kõhulahtisus Kõhupuhitus	Oksendamine, kõhulahtisus kohe peale nisu tarbimist
Seedeelundkonnavälised sümptomid	Rauaasendusravile allumatu rauavaegusaneemia Väsimus Herpetiformne dermatiit Kaalulangus Aftoossed haavandid Lühike kasv Hilinenud puberteet Viljatus Korduv spontaanne abort Suurenenud transaminaasid Peavalud Väikeaju ataksia Idiopaatiline epilepsia Perifeerne neuropaatia Depressioon, ärevushäire	Väsimus Ekseem Peavalud Ähmane nägemine Depressioon Aneemia Paresteesiad Liigeste valud (artralgiaid)	Füüsilisest koormusest tingitud anafülaksia Atoopiline dermatiit Nõgestõbi Krooniline astma ja riniit
Seroloogilised markerid	Koe transglutaminaasi vastane IgA (S-tTG IgA) Endomüüsiiumivastane IgA IgG anti-DGP	Gliadiinivastane IgA/IgG (AGA)	Nisuspetsiifiline IgE või naha torketest
Kaksteistsõrmiksoole biopsia	Kinnitamiseks vajalik* Võib täheldada soolehattude atroofiat	Vajalik CD välistamiseks	Ei ole vajalik

*ESPGHAN väidab, et kaksteistsõrmiksoole biopsia ei ole CD kinnitamiseks vajalik sümptomaatiliste patsientide puhul, kui S-tTG IgA väärtus ületab 10 korda ülemist normaalset piiri ning positiivse EMA ja DQ2/DQ8 HLA puhul.

Tabel 2. Tsöliaakia, mittetsöliaakilise gluteenitalumatuse ja nisuallergia ravi võrdlus

	Tsöliaakia	Mittetsöliaakiline gluteenitalumatus	Nisuallergia
Ravi	Gluteenivaba dieet (nisu, oder, rukis)	Gluteenivaba dieet (nisu, oder, rukis)	Vältida igasugust kokkupuudet nisuga
Nõutav vähendamise tase	Range väljajätmise dieet	Üleastumised on lubatud vastavalt sümptomite esinemisele	Rangelt vältida seedetrakti, hingamisteede ja naha kokkupuudet nisuga
Ravi kestus	Kogu elu	Seda pole veel täielikult välja selgitatud Soovitatav on aastane välistamine	Lastel on soovitatav teha meditsiinilise järelvalve all kontroll iga 6-12 kuu tagant Täiskasvanutel on välistamine soovitatav kogu elu vältel
Võimalikud tüsistused ilma ravita	Autoimmuunsus, toitainete puudus, soolevähk	Pole kirjeldatud	Anafülaktiline reaktsioon

Tsöliaakia

Definitsioon

Tsöliaakia on krooniline autoimmuunhaigus, mis käivitub gluteeni ja teiste sarnaste prolamiinide tarbimise tõttu päriliku eelsoodumusega inimestel ning mida iseloomustavad erinevad kombinatsioonid kliinilistest ilmingutest, spetsiifilistest antikehadest, HLA DQ2 ja DQ8 haplotüüpidest ja enteropaatiast⁷.

Epidemioloogia

Kogu maailmas kõigub tsöliaakia levimus umbes 0,5-1% elanikkonnast^{2,8,9}. Viimaste aastate jooksul on teatatud sageduse suurenemisest, kusjuures esinemissagedus on viimase 20 aastaga kahekordistunud^{10,11}. Selle nähtuse selgitamiseks on välja pakutud keskkonnategureid nagu nisutarbimise suurenemine ja lapseea infektsioonid^{10,12}, kuigi tõendid ei ole veel lõplikud. Vastavalt 2010. aasta riiklikule terviseuuringule on Tšiilis levimus hinnanguliselt 0,6-0,8%¹³.

Patogenees

Tsöliaakia tekib päriliku eelsoodumusega inimestel, kes puutuvad kokku teatud keskkonnateguritega. Praeguseks kõige paremini iseloomustatud pärilik tegur on MHC II klassi lookuse HLA DQ2 või DQ8 haplotüüpide esinemine; see moodustab ligikaudu 40% tsöliaakia geneetilisest riskist^{8,14}. Need variandid esinevad 30-35% -l üldisest elanikkonnast ja 95% CD-ga inimestel, mis viitab sellele, et see on haiguse tekitamiseks vajalik, kuid mitte piisav tingimus^{8,14}.

Teised soodustavad tegurid on toitumisharjumused (lisatoiduga alustamine, valmistamismeetod, gluteeni sisaldus toidus), lapseas esinevad infektsioonid ja soole mikrobioota^{12,15}. Oluline punkt CD patogeneesis on sooleepiteeli tiheliiduste terviklikkuse muutumine, mis võimaldab makromolekulidel, nagu gluteen, läbida soolebarjääri ja sattuda submukoosasse ehk limaskestaalusesse kihti^{8,16}. Gluteen on ainult osaliselt seeditud peptiidideks, mis on rikkad aminohapete glutamiini ja proliini jääkide poolest (seda nimetatakse nisu puhul gliadiiniks)¹⁷. Gliadiini peptiidid, läbides epiteelbarjääri, suurendavad selle läbilaskvust ja seonduvad koe transglutaminaasi (tTG) ensüümiga, mis deamineerib neid, muutes glutamiinjäägid glutamiinhappeks, suurendades sellega negatiivseid laenguid ja tekitades tihedalt seotud peptiide, et interakteeruda antigeeni esitlevate rakkude (APC) pinnal avaldunud MHC klassi II HLA-DQ2 või HLA-DQ8 molekulidega sooleseina *lamina propria* kihis¹⁶. APC-d esitlevad neid peptiide CD4 T-lümfotsüütidele, kutsudes esile rakulise ja humoraalse gliadiin-spetsiifilise immuunvastuse. Selle protsessi tulemuseks on soole limaskesta põletikuline seisund, mis võib kaasa tuua hattude atroofiat ja malabsorptsiooni (imendumishäiret)⁸. Põletikuline protsess võib levida ka teistesse elunditesse nagu nahk ja liigesed, kutsudes esile seedetrakti ilminguid.

Kliiniline pilt

CD esialgsed kirjeldused keskenduvad seedehäiretele, eriti kõhulahtisusele. Praeguseks on tõestatud lai kliiniline spekter, sealhulgas ebatüüpilised sümptomid, seedetrakti- ja seedetrakti sümptomid^{8,18,19}.

Kõige sagedasemaks seedetrakti sümptomiks, 90% ulatuses, on lastel kõhuvalu. Teised levinud sümptomid on krooniline või vahelduv kõhulahtisus, krooniline kõhukinnisus, oksendamine, kaalulangus, puhitus ja alatoitumine - viimane esineb hilise diagnoosimise korral^{7,8}.

Seedeelundkonnävälise ilmingute hulgas on kõige sagedasem rauavaegusaneemia, eriti suukaudsele rauapreparaadile resistentsuse korral⁷. Samuti võib täheldada väsimust, hammaste emaili hüpoplaasiat, aftoosseid haavandeid, osteopeeniat/osteoporoosi, hüpertransaminaseemiat, kasvupeetust, hilinenud puberteeti, viljatust ja korduvaid spontaanseid aborte. Võib esineda neuroloogilisi sümptomeid, sealhulgas peavalu, väikeaju ataksiat, epilepsiat, perifeerset neuropaatiat⁷. Muud nähud hõlmavad psühhiaatrilisi sümptomeid, eriti just noorukitel, nagu depressiooni sümptomid, hallutsinatsioonid, ärevust ja paanikahooge²¹.

Tsöliaakia on seotud teiste autoimmuunsete seisunditega, mis võivad esineda kuni 20% juhtudest^{8,22}, k.a 1. tüüpi diabeet, autoimmuunne türeoidiit, põletikuline soolehaigus, autoimmuunne hepatiit ja Addisoni tõbi.

On leitud seoseid ka tsöliaakia ja selektiivse IgA defitsiidi ning mõnede kromosoomhaiguste nagu näiteks Downi, Turneri ja Williamsi sündroomi vahel⁷.

Diagnoosimine

Diagnostiline kahtlus tekib kliinilise pildi olemasolul või kuulumisega riskirühma (kui ollakse esimese astme suguluses CD haigega, või mõne autoimmuunhaigusega või CD-ga seotud kromosoomihaigusega isikuga). Kahtluse korral tuleb teha seroloogiline uuring, et määrata koe transglutaminaasi vastaseid ja endomüüsiumivastaseid antikehi (EMA)²³. Need antikehad on tavaliselt IgA tüüpi ja kuna IgA-puudulikkust esineb tsöliaakiahaigetel sagedamini kui üldises populatsioonis, siis tuleb tulemuse kinnitamiseks need määrata koos üld-IgAga. IgA-puudulikkuse korral tuleb määrata samad autoantikehad, aga nende IgG variandis. Äsjane avastus on, et deamineeritud gliadiini peptiidi antikehade (DGBs) mõõtmine on suurema tundlikkusega marker noorematel kui 4-aastastel lastel, kelle puhul teisi antikehi on vähem^{23,24}.

Soolekahjustuse ulatuse kinnitamiseks ja hindamiseks tuleb endoskoopia abil teha kaksteistsõrmiksoole biopsia. Soovitav on analüüsida vähemalt nelja biopsiat kaksteistsõrmiksoole teisest ja kolmandast osast ja vähemalt ühte kaksteistsõrmiksoole sibulast (*duodenal bulb*), kuna kahjustused võivad esineda laiguti. Arvatakse, et patsientidel, kellel esineb teatud määral atroofiat, on aktiivne tsöliaakia ja nad peaksid raviga alustama. Need, kellel pole hattude atroofiat, on potentsiaal tsöliaakiaks, kuid neil ei ole näidustusi ravi alustamiseks, vaid nad jäävad gastroenteroloogi perioodilise jälgimise alla.

Lõpuks, kahtlastel juhtudel ja neil, kellel on vastuolu antikehade ja kaksteistsõrmiksoole biopsia tulemuste vahel, võib HLA DQ2-DQ8 määramine olla kasulik (eriti tema negatiivse ennustava väärtuse tõttu), kuna need haplotüübid esinevad umbes 95%-l europiididel, kellel on tsöliaakia. Selle väärtus Ameerika elanikkonna hulgas ei ole veel selge.

Ravi

Siiani on ravi ainsaks võimaluseks range ja eluaegne gluteenivaba dieet, mis ei sisalda nisust, rukkist ja odrast valmistatud toite ja muid tooteid.

Prognoos

Patsientidel, kes järgivad rangelt gluteenivaba dieeti ja säilitavad oma tsöliaakia remissiooni (mitteägeda seisundi), on hea prognoosiga - suurem on sarnane üldise elanikkonnaga. Kuid neil on suurem risk teiste autoimmuunhaiguste tekkeks. Ilma ravita patsientidel on risk kroonilise malabsorptsiooni tekkeks, autoimmuunsusega seotud probleemideks, suureneb südame- ja veresoonkonnahaiguste ning soole lümfoomi tekkerisk^{7,9}.

Mittetsöliaakiline gluteenitalumatus (NCGS)

Definitsioon

NCGS on alles viimasel ajal kirjeldatud ja endiselt vastuoluline patoloogia, mida iseloomustab rida seedetrakti- ja seedetraktiväliseid ilminguid, mis on seotud gluteeni ja teiste nisuvalkude tarbimisega patsientidel, kellel on CD ja WA välistatud^{25,27,28}. Selline nimetus on viimastel aastatel kahtluse alla seatud, kuna peamine käivitaja ei ole gluteen (vt allpool), ning on tehtud ettepanek nimetada seda nisutalumatusse sündroomiks *Wheat Intolerance Syndrome*²⁹. Kuid käesolevas ülevaates jätkame selle kõige enam kasutatava nimega.

Epidemioloogia

NCGS levimuse kohta pole midagi kindlat. Ameerika Ühendriikide CD uurimiskeskuse poolt üldrahvastiku seas läbi viidud uuringus selgus, et hinnatud 5896 patsiendi hulgas oli levimus 6%, mis on kõrgem kui CD-1².

Üle 16- aastastel ärritunud soolega patsientidel jääb NCGS-i esinemissagedus 15 kuni 40% vahele^{30,31}.

Patogenees

Patogenees ei ole veel täielikult välja selgitatud. Erinevalt CD patsientidest ei esine NCGS-ga patsientidel muutusi soole läbilaskvuses³² ja on tõendeid, et domineeriva omandatud immuunsuse aktivatsiooni asemel aktiveeritakse kaasasündinud immuunsuse mehhanismid^{32,33}. Gluteen ei ole ainus NCGS-i käivitav nisu antigeen. Teised valgud, sealhulgas alfa-amülaasi/trüpsiini inhibiitorid, mõned süsivesikud (FODMAP) ja isegi pärm võivad põhjustada NCGS sümptomite ilmnemise³⁴.

Kliiniline pilt

Kliiniline pilt võib olla tsöliaakiaga üsna sarnane. Kõige sagedamini kirjeldatud sümptomiteks on kõhuvalu (80%), krooniline kõhulahtisus (73%), väsimus (33%), kõhupuhitus (26%), ekseem, peavalu, hägune nägemine, depressioon, aneemia, paresteesiad jalgades, käsivartes ja kätes ning liigesevalud^{25,35}. Nagu tsöliaakia puhul, on ka NCGS-ga lastel seedetraktiivõimete ilmingute esinemissagedus harvem kui täiskasvanutel^{36,37}. Kuigi malabsorptsiooni sümptomid, tsöliaakia ning teiste autoimmuunhaiguste ajalugu perekonnas ja isiklikult, on CD-ga patsientidel sagedasemad, võib neid näha ka NCGS-ga inimestel³⁸.

Diagnoosimine

Kliiniliselt ei ole võimalik teha vahet CD-l ja NCGS-l, sest sümptomid võivad olla väga sarnased - erinevalt WA-st, mille kliiniline pilt on enamikul juhtudest eristamiseks piisav³⁹.

Diagnoos pannakse sümptomite ilmnemisel pärast gluteeni/nisu tarbimist, ja kui patsient on negatiivse CD seroloogiaga, negatiivsete immunoloogiliste testidega (torketest, spetsiifiline IgE ja plaastritest nisule), normaalse kaksteistsõrmiksoole biopsiaga ning sümptomid leevenevad pärast vähemalt 3 nädalast gluteeni-/nisuvaba dieedi järgimist^{27,38}. Diagnoosi kinnitus põhineb sümptomite taasilmnemisel pärast gluteeni provokatsioonitesti tulemust. Itaalias läbiviidud uuringus, kus osales 15 last, kellel oli NCGS diagnoos, täheldati gliadiinivastaste IgG antikehade (AGA) esinemist 66%-l patsientidest. NCGS ja kontrollgrupi lastel ei täheldatud erinevusi toitainete, biokeemiliste ja põletikuliste markerite vahel³⁵.

Ravi

Gluteenivaba dieet (GFD) lähtuvalt sümptomitest. Erinevalt CD-st ei nõua see alati ranget dieedist kinnipidamist.

Prognoos

Hea prognoos vastavalt GFD järgimisele. Pikaajalisi komplikatsioone pole kirjeldatud.

Missugused seisundid on seotud nisuvalgu tarbimisega?

Lisaks CD-le ja NCGS-le on olemas veel **nisuallergia (WA)**.

Järgnevalt on lühidalt kokku võetud selle peamised omadused, mida võrreldakse tabelites 1 ja 2 muude seisunditega.

Definitsioon

WA on ülitundlikkusreaktsioon nisu valkudele (mitte ainult gluteenile), milles mängivad olulist rolli IgE ja keemiliste vahendajate (nt histamiin) vabastamine. Seda iseloomustab hingamisteede ja/või naha sümptomite esinemine, mis on tingitud nisuga kokkupuutest limaskestade (seedetrakti või hingamisteede) või naha kaudu².

Epidemioloogia

Euroopas läbi viidud uuringud näitavad, et nisuvastaste antikehade IgE esinemissagedus laste hulgas on 0,5-9%. Stockholmi uuringus, milles osales 2336 last, vähenes levimus koos vanusega⁴⁰⁻⁴².

Patogenees

Nagu mistahes toiduallergia puhul, põhineb selle patogenees toiduantigeenide suhtes immuuntaluvuse kadumisel. Sellist tolerantsust/taluvust vaadeldakse kui rakulise või humoraalse immuunvastuse antigeenispetsiifilist allasurumist. On välja pakutud, et soole limaskesta barjääri/epidermise läbilaskvuse suurenemine – tingituna epiteelkoe muutusest või küpsuse puudumisest - võib põhjustada allergilise ülitundlikkuse. Kui antigeen läbib

limaskestast, esitletakse seda dendriitrakkude poolt, mis käivitab Th2 vastuse, mida iseloomustab CD4 + T-rakkude IL-4, IL-5 ja IL-13 tootmine. Th2 vastus põhjustab IgE tootmise B-lümfotsüütidest, mis seondub nende retseptoritega naha nuumrakkude, mao-sooletrakti, hingamisteede ja kardiovaskulaarsete süsteemide pinnal, valmistades neid ette reageerima uuele kokkupuutele antigeeniga.

Klassikaline kliiniline pilt ilmneb minuteid peale antigeeniga kokkupuudet, kui IgE-ga seotud nuumrakud ja basofiilid tunnevad ära antigeeni ning aktiveeruvad, vabastades võimsaid vasoaktiivseid ühendeid (nt histamiin), mis kutsuvad esile I tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid⁴³.

Kliiniline pilt

Sõltuvalt antigeeniga kokkupuutumise vormist leiame:

Hingamiselundite allergia: Bakeri astma ja riniit. Allergilise reaktsiooni vallandajaks on nisu- ja teraviljatolmu sissehingamine³⁹. *Bakeri astma* on paljudes riikides üks kõige levinumaid kutsega seotud allergiaid.

Seedetrakti allergia: Nisust sõltuv füüsilisel koormusel tekkiv anafülaksia: oomega-5-gliadiini valkude poolt põhjustatud sündroom. Patsientidel tekib laialdane kliiniliste ilmingute spekter, ulatuslik (generaliseerunud) urtikaaria kuni rasked allergilised reaktsioonid nagu anafülaksia³⁹.

Teised nisu söömise järgselt vallanduvad reaktsioonid: atoopiline dermatiit, urtikaaria, anafülaksia.

Diagnoosimine

Diagnostiline oletus algab ajalise suhtega, mis jääb nisu tarbimise ja sümptomite ilmnemise vahele.

Diagnoosi kinnitamiseks võib teha naha torketestid või allergeenspetsiifilise IgE antikehade määramise nisule, odrale ja rukkile, või määrata seerumis sisalduvat alfa-amülaasi^{2,39}.

Kuid nende testide positiivne ennustatav väärtus on väiksem kui 75%, eriti täiskasvanute puhul, kellel esineb ristreaktiivsus õietolmuga, aga ka seetõttu, et paljudel kaubanduslikel

torketestidel on madala tundlikkusega reaktiivid, sest need on vee ja valgu soolas lahustuva nisu segud, millel puuduvad gliadiini lahustumatu fraktsiooni allergeenid².

Ravi

Rangelt vältida nisuvalkude kokkupuudet naha-, seedetrakti ja hingamisteedega.

Prognoos

Lapsed võivad WA-st välja kasvada, samas kui täiskasvanutel see tavaliselt püsib. Kuna tundlikkuse lävi on väga madal, võib isegi minimaalne nisuvalgu tarbimise kogus põhjustada surmaga lõppeva anafülaktilise reaktsiooni.

Huvide konflikt

Autorid väidavad, et käesolevas uuringus on olemas huvide konflikt.

Viited

1. Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of “evolving” diseases. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(4):254-62.
2. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* [Internet]. 2012 [citado el 22 de noviembre de 2016];10(1).
3. Araya M, Bascuñán K. Enfermedad celíaca. Una mirada actual. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(6): 658-65.
4. Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten: Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chile*. 2015;143(5):619-26.
5. Moscoso JF, Quera PR. Enfermedad celíaca.Revisión. *Rev Med Chile*. 2016;144(2):211-21.
6. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2013;22(4):435-40.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
8. Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease: A Review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):272.
9. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33(2):141-6.
10. White LE, Merrick VM, Bannerman E, et al. The Rising Incidence of Celiac Disease in Scotland. *Pediatrics*. 2013;132(4):e924-31.
11. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88-93.

12. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012 [citado el 22 de noviembre de 2016];12(1).
13. Minsal Chile. Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010. p. 1-1064 [Internet]. 2010.
14. Lebowitz B, Green P. Risk of celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1073-4.
15. Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, et al. Factors that Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity Following a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [citado el 22 de noviembre de 2016];
16. Lundin KEA, Sollid LM. Advances in coeliac disease: *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):154-62.
17. Shan L, Qiao S-W, Arentz-Hansen H, et al. Identification and Analysis of Multivalent Proteolytically Resistant Peptides from Gluten: Implications for Celiac Sprue. *J Proteome Res*. 2005;4(5):1732-41.
18. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging New Clinical Patterns in the Presentation of Celiac Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(2):164.
19. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, et al. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. *Digestion*. 2009;80(3):185-91.
20. Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Celiac disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(5):544-51.
21. Ludvigsson JF, Sellgren C, Runeson B, Långström N, Lichtenstein P. Increased suicide risk in coeliac disease-A Swedish nationwide cohort study. *Dig Liver Dis*. 2011;43(8):616-22.
22. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J*. 1978;1(6112):537-9.
23. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):229-41.
24. Schwertz E. Serologic Assay Based on Gliadin-Related Nonapeptides as a Highly Sensitive and Specific Diagnostic Aid in Celiac Disease. *Clin Chem*. 2004;50(12):2370-5.
25. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):472-6.
26. Zevit N, Shamir R. Diagnosis of Celiac Disease: Where Are We Heading After the ESPGHAN 2012 Guidelines? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:S13-5.
27. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966-77.
28. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
29. Jericho H, Assiri A, Guandalini S. Celiac Disease and Wheat Intolerance Syndrome: a Critical Update and Reappraisal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016.
30. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84.
31. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2015;7(6):4542-54.
32. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* [Internet]. 2011 [citado el 22 de noviembre de 2016];9(1).
33. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(1):75-80.
34. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209(13):2395-408.
35. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, et al. Clinical, Serologic, and Histologic Features of Gluten Sensitivity in Children. *J Pediatr*. 2014;164(3):463-7.e1.

36. The Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity, Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec [citado el 22 de noviembre de 2016];12(1).
37. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1195-204.
38. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):741-6.
39. Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):563-72.
40. Östblom E, Lilja G, Pershagen G, van Hage M, Wickman M. Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(8):1325-32.
41. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary *versus* secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(3):493-500.
42. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1210-8.e4.
43. Pelz BJ, Bryce PJ. Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1363-75.

