

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Patohistološki pristup u dijagnozi celijačne bolesti kod dece
The Pathohistological Approach in diagnosing Coeliac Disease in Children

Milica Stanković^{1,2}, Ivan Ilić^{1,3}, Marko Jović^{1,4}, Aleksandar Milićević^{1,2}, Milica Lazarević⁴, Kristina Arizanović², Tamara Nikolić², Jelena Grujović^{1,2}, Aleksandar Marković²

¹ Centar za patologiju i patološku anatomiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

³ Katedra za patologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

⁴ Katedra za histologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

Sažetak Celijačna bolest je hronična, imunološki posredovana enteropatija tankog creva koja posledično nastaje usled unošenja namirnica bogatih glutenom kod genetski predisponiranih osoba. Esencijalni faktor u nastanku celijačne bolesti predstavlja izlaganje intestinalne sluzokože glijadinu poreklom iz žitarica poput pšenice, ječma, ovasa i raži. Kliničku prezentaciju celijačnik karakterišu gastrointestinalne simptoma poput mučnine, povraćanja, dijareje, bolove u stomaku, gubitka telesne težine i konstipacije, a ponekad i ekstraintestinalne smetnje najčešće u vidu anemije, dermatitisa i neuroloških poremećaja. Cilj rada bio je da pregledom literature rezimiramo i unapredimo dosadašnja saznanja o celijačnoj bolesti u pedijatrijskom uzrastu, uz poseban osvrt na svakodnevne dileme iz ugla patohistologije. Dijagnoza celijačne bolesti zasniva se na korelaciji između kliničke prezentacije, serologije i patohistološke evaluacije biopsijskih uzoraka tankog creva. Tri ključna histomorfološka elementa značajna u patološkoj dijagnostici jesu broj intraepitelnih limfocita, hiperplazija kripti, kao i stepen oštećenja vilusne arhitektonike. Bulbus i postbulbarni deo duodenuma predstavljaju najreprezentativnija mesta za uzimanje biopsijskog uzorka. Adekvatan broj tkivnih uzoraka, kao i njihova pravilna orijentacija esencijalni su činioci precizne patohistologije. Pored visoko senzitivnih seroloških testova, patohistološka evaluacija biopsijskih uzoraka duodenuma smatra se zlatnim standardom u dijagnostici celijačne bolesti. Imajući u vidu da postoje stanja koja mogu oponašati kako kliničku tako i histološku sliku celijačnik, razumevanje molekularnog nivoa i specifičnog imunološkog aspekta u patogenezi ove bolesti, od velikog je značaja za dalje unapređenje dijagnostičkog i terapijskog tretmana. Blagovremeno otkrivanje celijačne bolesti može sprečiti dalje napredovanje oštećenja crevne sluzokože, a posebno pojavu maligniteta, kao najteže komplikacije ove bolesti.

Ključne reči: patohistologija, deca, celijačna bolest, biopsija duodenuma

Summary Coeliac disease is a chronic, immune-mediated enteropathy of the small intestine resulted by the intake of gluten from food in genetically susceptible individuals. An essential factor in the development of coeliac disease is the exposure of the intestinal mucosa to gliadin originating from cereals such as wheat, barley, oats and rye. The clinical presentation of the coeliac disease is characterized by gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, weight loss and constipation, and sometimes extraintestinal disorders mostly presented as anemia, dermatitis and neurological disfunction. The aim of the paperwork was to review the literature, summarize and improve the current knowledge about coeliac disease in pediatric age with special reference to daily dilemmas in terms of a pathohistology. The diagnosis of coeliac disease is based on correlation between clinical presentation, serology and pathohistological evaluation of the small intestine biopsy specimens. Three histomorphological elements important for the pathological diagnosis are the number of the intraepithelial lymphocytes, crypt hyperplasia, and the degree of the villous architecture damage. The bulbus and postbulbar part of the duodenum are the most representative sites for taking the biopsy sample. Adequate number of the tissue specimens, as well as their correct orientation are essential factors for precise pathohistology. Beside high sensitive serologic tests, the pathohistological evaluation of the duodenal biopsy samples still represent gold standard in diagnosing of the coeliac disease. Having in mind that some conditions can mimic both clinical and histologic appearance of the coeliac disease, understanding the molecular level and specific immune aspects of the pathogenesis is very important for further improving diagnostic and therapeutic treatment. Early detection of the coeliac disease can prevent further progression of the mucosal damage of the intestine, especially in case of appearance the malignancy as the most serious complication of this injury.

Key words: pathohistology, children, coeliac disease, duodenal biopsy

Uvod

Celijačna bolest je hronična, imunološki posredovana enteropatija tankog creva koja posledično nastaje unošenjem namirnica bogatih glutenom kod genetski predisponiranih osoba (1). Gluten predstavlja kompleks proteina u kom se nalaze glijadin i glutenina toksičnim potencijalom usmerenim na sluzokožu creva. Esencijalni faktor u nastanku celijačne bolesti predstavlja izlaganje intestinalne sluzokože glijadinu poreklom iz žitarica poput pšenice, ječma, ovasa i raži (2). Parcijalnom degradacijom glijadina od strane pepsina iz želuca i transglutaminaze u crevima dolazi do stvaranja deaminovanih peptida koji se visokim afinitetom vezuju za HLA DQ 2 ili HLA DQ 8 aktivirajući T-ćelijijski imuni odgovor specifičan za glijadin sa posledičnom produkcijom proinflamatornih citokina u vidu interleukina 15 (IL-15), interleukina 21 (IL-21) i interferona gama (IFN- γ) (3). IL-21 i IFN- γ podstiču oslobađanje IL-15 koji će uticati na proliferaciju intraepitelnih limfocita čijom aktivnošću nastaju izmene na nivou epitela intestinalne mukoze sa posledičnim razvojem atrofije resica različitog stepena i sindromom malapsorpcije kao krajnjim rezultatom (4,5). Genetska predispozicija predstavlja značajan faktor u nastanku celijakije. Naime, kod 90-95% suspektnih pojedinaca nalazi se HLA DQ 2 genotip, dok se 5-10% slučajeva celijakije javlja sa genotipom HLA DQ 8 (2,6).

Prevalenca celijačne bolesti iznosi približno oko 1% što je čini globalnim zdravstvenim problemom (7). Takođe, deca sa Daunovim sindromom, kao i ona obolela od insulin zavisnog dijabetesa imaju prevalencu čak do 10% u poređenju sa zdravom decom (6,7). Iako se smatra oboljenjem dečijeg uzrasta, poslednji podaci pokazuju da se celijakija može dijagnostikovati i u odrasloj dobi (8).

Klinička prezentacija celijakije kod dece pokazuje izrazitu varijabilnost, počevši od činjenice da može biti asimptomatska. Konsenzusom u Oslu, definisano je nekoliko formi celijačne bolesti: klasična, sa tipičnim gastrointestinalnim simptomima, neklasična, koju pored gastrointestinalnih odlikuju i ekstraintestinalne manifestacije, asimptomatska i refraktorna forma koju karakteriše perzistiranje simptoma uprkos primenjenoj terapiji (9). Prvi simptomi bolesti se kod dece mogu javiti u uzrastu od 4-24 meseci kao posledica uvođenja čvrste hrane bogate glutenom, iako ponekad može postojati latentni period od unosa glutena, pa do ispoljavanja prvih simptoma (2,10). Kod odojčadi i male dece kliničku sliku karakterišu dijareja, anoreksija, nadutost i abdominalni bolovi, dok deca starijeg uzrasta uglavnom ističu mučninu, povraćanje, dijareju, bolove u stomaku, gubitak težine i konstipaciju kao manifestacije bolesti (6-8). Sa druge strane, atipičnu ekstraintestinalnu sliku bolesti mogu odlikovati govožđe deficitarna anemija, herpetiformni dermatitis, neurološki poremećaj, osteopenija, hronični umor, usporen rast i razvoj, defekti zubne gleđi ili odloženi pubertet (11).

Ovaj revijski članak ima za cilj da pregledom literature rezimiramo i unapredimo dosadašnja saznanja o celijačnoj bolesti u pedijatrijskom uzrastu, uz poseban osvrt na svakodnevne dileme iz ugla patohistologije.

Dijagnoza celijačne bolesti

Dijagnostikovanje celijakije predstavlja veliki klinički izazov i zasniva se na korelaciji između kliničke prezentacije, serologije i patohistološke evaluacije biopsijskih uzoraka tankog creva (12). Prvi korak u dijagnostici celijakije odnosi se na serološko testiranje (13). Rutinsko serološko testiranje podrazumeva detekciju antitela usmerenih na tkivnu transglutaminazu (TG2) koje pokazuje visoku specifičnost i senzitivnost (13,14). Validnost serološkog testiranja može varirati zavisno od uzrasta deteta. Naime, deca uzrasta do 18 meseci nemaju antiendomizijumska antitela (EMA) i anti TG2. Takođe, decu sa pozitivnim serološkim nalazom i verifikovanim šećernom bolešću treba podvrgnuti biopsiranju zbog mogućnosti lažno pozitivne serologije u pravcu celijakije (10). U slučaju da dete ima negativan serološki nalaz, ali evidentnu gastrointestinalnu sliku celijakije, treba uzeti biopsijski uzorak radi evaluacije histomorfološke opsežnosti bolesti. Genotipizacija HLA DQ2/DQ8 može biti od velikog značaja u razrešavanju dijagnostičkih dilema. Ovaj vid testiranja savetuje se u okolnostima kada postoje histološke promene sa klinički reprezentativnom slikom celijakije, ali negativnom serologijom, kao i u rizičnim grupama poput dece sa Daunovim sindromom ili prvostepenim srodnicima obolelih od celijakije. Tada se dijagnostika dopunjuje serološkim testovima i patohistološkom analizom intestinalnih biopsija (7,8).

Evropsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i nutricionizam ističe pristup bez biopsije duodenuma kod osoba koje ispunjavaju četiri kriterijuma: tipičnu kliničku sliku, anti TG2 uvećan 10 puta od normalne vrednosti, pozitivni EMA test iz dva uzorka krvi, kao i detektovani HLA DQ 2 ili HLA DQ 8 genotip (4). Štaviše, asimptomatska deca sa visokim titrom IgA TG2 i pozitivnim EMA testom iz dva uzorka krvi ne zahtevaju patohistološku evaluaciju niti HLA tipizaciju (8,13).

Patohistološka dijagnostika preporučuje se kako simptomatskoj tako i asimptomatskoj deci sa nivoom anti TG2 <10, asimptomatskoj sa TGA >10 puta, kao i kod dece sa deficijencijom IgA koja su suspektna na celijakiju (13,14). Ipak, deca sa suspektnom kliničkom slikom celijakije, pozitivnim HLA genotipom, ali negativnom serologijom predstavljaju ciljnu grupu kod koje je neophodna patohistološka analiza duodenalnih biopsija (14). Na kraju, odluka o biopsiranju ipak treba biti doneta na osnovu stava kolegijuma i odluke detetovih roditelja.

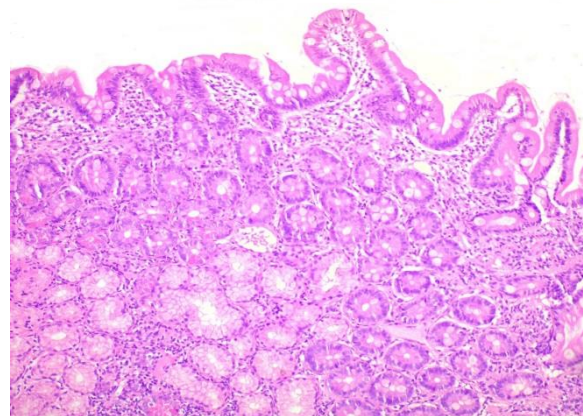
Veliku kliničku dilemu idanas predstavlja odluka o biopsiranju duodenalne mukoze imajući u vidu da trećina obolele dece ima normalan endoskopski nalaz duodenuma (13). Ipak, perzistiranje tegoba je alarm za sprovođenje intestinalne biopsije (14).

Histopatologija celijačne bolesti

U patohistološkom pogledu, dijagnoza celijakije zasniva senamodifikovanoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji, kao i Corazza-Villanazzi skor. Tri ključna histomorfološka elementarna značajna u patološkoj dijagnostici jesu: broj intraepitelnih limfocita (IEL) – posebno pri vrhu resica, hiperplazija kripti, kao i morfologija/visina vilusa u pravcu detekcije njihovog zaravnjenja, sploštenja (9). Shodno kriterijumima Marsh Oberhubera lezije mukoze gradiraju se kao: infiltrativne (Marsh 1) sa brojem IEL >30 na 100 enterocita, hiperplastične (Marsh 2) sa povećanjem brojem IEL i hiperplazijom kripti, destruktivna (Marsh 3) sa atrofijom resica različitog stepena i hipoplastična (Marsh 4) sa potpunom viloznom atrofijom praćenom hipoplazijom kripti (8-10). Gradus 3 po Marsh-Oberhuberu karakterišu 3 podtipa: 3a sa parcijalnom atrofijom resica, 3b sa subtotalnom atrofijom i 3c sa totalnom vilusnom atrofijom (7,15). U slučaju niskostepene enteropatije (Marsh 0-1), kod samo 10% dece se dijagnostikuje celijakija, pa ovaj tip lezija ne predstavlja reprezentativnu histološku sliku koja može potvrditi bolest (8). Sa druge strane, pojednostavljena Corazza Villanazzi klasifikacija patohistološke promene u celijačnoj bolesti gradira u tri stepena: neatrofični gradus A, sa normalnom morfologijom vilusa i kripti, ali uvećanim brojem IEL u lamini proprijii, gradus B sa dve podkategorije: B1 koja karakterišu atroflične promene sa odnosom visine resica i dubine kripti <3:1, gde je morfologija vilusa još uvek prepoznatljiva, ali praćena povećanim brojem IEL i B2 gde je mukoza u potpunosti zaravnjena, sa totalnom atrofijom vilusa (9).

Normalan odnos visine resica i dubine kripti iznosi od 3:1 do 5:1, dok u bulbusu duodenuma iznosi oko 2:1. Sa druge strane, IEL se normalno nalaze duž bočnih ivica resica sa opadajućim brojem idući ka vrhu vilusa (7,13,14). Zapaljenski infiltrat u celijakiji pored IEL u lamini proprijii često sadrži plazmocite i eozinofile. Plazmociti se u intestinalnoj mukozi i submukoznom sloju mogu ponašati kao antigen prezentujuće ćelije koje održavaju zapaljenski proces kod osoba sa celijakijom (9,14). S obzirom na mogućnost da se histološke promene koje ukazuju na celijakiju mogu uočiti u bulbusu, ali i u distalnom delu duodenuma, katkada i izolovano, preporučuje se uzimanje uzorka iz oba segmenta kako se patohistološki nalaz ne bi pogrešno interpretirao (15). Vilusna atrofija različitog stepena praćena hiperplazijom kripti i povećanjem IEL sa pozitivnom serologijom predstavlja klinički manifestni oblik gluten senzitivne enteropatije (7,15). Zaravnjenje resica uz povećan broj IEL sa pozitivnom serologijom takođe potvrđuje celijakiju. Kod dece, vilusna atrofija može biti neujednačena u bulbarnom delu, iako je u normalnim okolnostima mukoza ovog segmenta sklona brojnim histološkim varijacijama, pa znajući taj podatak važno je izbeći mogućnost lažnu pozitivnu interpretaciju ove histomorfologije (15,16). Uočeno je da je titar anti TG2bio značajno visok kod dece čiji je biopsijski nalaz pokazao totalnu vilusnu atrofiju, dok je u suprotnom slučaju prezentovana samo parcijalna atrofija resica (16). U celijakiji, patohistološke promene su

lokalizovane na nivou mukoze, bez zahvatanja submukoznog i dubljih slojeva zida. Kvantitativna histologija, posebno morfometrijska analiza odnosa visine resica i dubine kripti, može biti od značaja u otkrivanju latentnih formi bolesti, ali i praćenju efektivnosti primenjene bezglutenske dijeta (17).



Slika 1. Histološki izgled nespecifičnog duodenitisa sa resicama koje su delom zaravnjene sa umerenim povećanjem broja IELu lamini proprijii (H&E x 200)

Kriterijumi koji se moraju ispuniti kada govorimo o preciznoj patohistološkoj dijagnozi, odnose se na broj uzetih biopsijskih uzoraka, kao i na anatomsku lokaciju sa koje se isti uzimaju (16,18). Ipak, histološki aspekt bulbusa duodenuma ponekad može zavarati patologe prilikom patohistološke dijagnostike (19). Naime, bulbus duodenuma ima prepoznatljivu histomorfologiju s obzirom na kontakt sa želudačnom kiselinom i na ovoj lokalizaciji odnos visine resica i dubine kripti jeste drugačiji u poređenju sa postbulbarnim delom što bi moglo dovesti do pogrešne interpretacije histološkog nalaza (19,20) Stoga, Severnoameričko društvo pedijatrijskih gastroenterologa, hepatologa i nutricionista preporučuje uzimanje najmanje jednog biopsijskog uzorka iz bulbusa duodenuma i četiri iz postbulbarnog dela (18-20). Histološka analiza bulbusa zahteva ozbiljnu histomorfološku opservaciju zbog brojnih faktora koju mukoza čine drugačijom u odnosu na ostatak intestinalne sluzokože (20). U 93% slučajeva prisutne promene uočene u bulbusu posledica su kontakta glijadina na toj lokalizaciji pre njegove apsorpcije (20,21). Štaviše, resice bulbarnog duodenuma ponekad mogu biti kraće, zaravnjene, pa čak i odsutne iznad Brunerovih žlezdi, oponašajući histološku sliku ove enteropatije. Gastrična metaplazija, limfoidna nodularna hiperplazija takođe može prezentovati lažnu sliku vilusne atrofije (18,19). Kod neke dece histološke karakteristike celijakije u vidu atrofije resica mogu biti detektovane samo u bulbusu (20-23). Sa druge strane, biopsiranjem distalnog dela duodenuma mogu se izbeći brojne zamke, pa se smatra da postbulbarni deo duodenuma predstavlja najpodesnije mesto za biopsiranje kod sumnje na celijakiju (23). Starosna dob, pol, kao i trajanje simptomatologije nisu pokazali značajan uticaj na varijabilnost histoloških promena (24). Interesantan je podatak o dva histološka varijeteta uočena u dva segmenta

duodenuma, pri čemu su ekstenzivnije promene primećene u distalnijem delu duodenuma što je objašnjeno činjenicom da se gluten nakon svog razlaganja na toksičniji fragment glijadin kao takav najduže zadržava u D2 segmentu duodenuma i proksimalnom delu jejunuma uzrokujući oštećenje sluzokože (21,23,24).

U pojedinim slučajevima, Brunerove žlezde, normalno lokalizovane u lamini propriji, mogu infiltrisati deo mišićnog sloja i usloviti pojavu posebnog histološkog entiteta označenog kao tzv. Brunerov artefakt. Tada, Brunerove žlezde mogu pokriti deo Liberkinovih kripti, a resice mogu delovati "zakržljalo" (22).

Kako bi se što preciznije postavila patohistološka dijagnoza od presudnog je značaja pravilna orijentacija biopsijskih uzoraka ("na 9 i 12 časova"), u suprotnom, neadekvatna orijentacija može usloviti pogrešnu interpretaciju histomorfološkog nalaza (21,23). Biopsije moraju biti isečene pod pravim uglom, u odnosu na površinu sluzokože (22). Takođe, preporučuje se analiza četiri do šest endoskopskih biopsija bulbarnog i postbulbarnog dela duodenuma (13,21). Povećan broj IELu lamini propriji bez narušavanja vilusne arhitektonike, sa pozitivnim serološkim nalazom može ići u prilog celijakije. Ovakva histološka prezentacija označava se kao mikroskopski enteritis ili limfocitna duodenoza i odgovara gradus I po Marsh-Oberhuber može se sresti kod osoba sa latentnom ili asimptomatskom formom bolesti. Ipak, izolovano povećanje IEL bez evidentne atrofije resica nije siguran znak celijakije, pa treba isključiti druge potencijalne uzročnike (7). Imunohistohemijsko bojenje anti CD3 monoklinalnim antitelom može omogućiti bolju vizuelizaciju IEL (20). Međutim, u rutinskoj kliničkoj praksi detektovanje IEL ne zahteva imunohistohemijsko bojenje, izuzev u nedvosmislenim slučajevima. Na kraju, svaka patohistološka dijagnostika celijakije mora se zaokružiti gradiranjem promene shodno Marsh Oberhuberovoj klasifikaciji.

Diferencijalna dijagnoza zasnovana na patohistološkim elementima

Iako je poznato da patohistološka analiza predstavlja zlatni standard u dijagnostici celijakije, u nekim okolnostima ona može biti ozbiljan izazov čak i za najiskusnije patologe. Histološku sliku celijakije mogu oponašati stanja nastala usled alergije na gluten u sklopu tzv. necelijakne osetljivosti na gluten (9). Necelijaknu senzitivnost na gluten karakteriše blaža inflamatorna reakcija praćena povećanjem IEL, ali ne u razmeri kao kod celijakije, sa pojavom eozinofilnih i bazofilnih granulocita u zapaljenskom infiltratu. U nekim slučajevima mogu se uočiti ihistološke lezije nižeg stepena po Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji (7,9). Narušavanje vilusne arhitektonike, u vidu različitih stepena atrofije sa/ bez povećanog broja IEL, posebno na nivou bulbosa duodenuma, može biti rezultat infekcije izazvane infektivnim agensima poput *Helicobacter pylori*, *Giardiae lambliae* (18). Naime, infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* može usloviti povećan broj IEL i umereno skraćenje resica

dok lambliozu uzrokuje atrofiju resica sa kliničkom slikom nalik gluten zavisnoj enteropatiji (21). Iskorenjavanjem infekcije se ove histomorfološke promene povlače (7). Peptički ulkus se često dovodi u vezu sa pojavom nespecifičnog duodenitisa koji se histološki može prezentovati smanjenom visinom crevnih resica (Slika 1.), a povećanom dužinom kripti, ponekad i njihovom hiperplazijom (22,25). Pored toga, inflamatorne bolesti creva, posebno Kronova bolest, mogu usloviti izmenu normalne histomorfologije duodenalne mukoze i pobuditi sumnju na celijakiju (20-23). Primenom imunosupresivnih medikamentata, ali i pojedinih nesteroidnih antinfamatornih lekova mogu se razviti lezije gradusa 2 i 3 po Marsh-Oberhuber i lažno ukazati na prisustvo celijačne bolesti (24). Stoga, imajući u vidu da ove patomorfološke promene nisu usko specifične, u rutinskoj praksi je korelacija saserološkim i kliničkim podacima neophodna.

Zaključak

Rano otkrivanje celijačne bolesti u pedijatrijskom uzrastu idanas predstavlja veliki klinički izazov. Celijakija kao sistemska bolest čija progresija može usloviti ozbiljne komplikacije zahteva multidisciplinarni pristup u dijagnostikovanju. Imajući u vidu da postoje stanja koja mogu oponašati kako kliničku tako i histološku sliku celijakije, razumevanje molekularnog nivoa i specifičnog imunološkog aspekta u patogenezi ove bolesti, od velikog je značaja za dalje unapređenje dijagnostičkog i terapijskog tretmana. Pored najsavremenijih seroloških testova, patohistološka evaluacija biopsijskih uzoraka duodenuma smatra se zlatnim standardom u dijagnostici celijačne bolesti. Adekvatan broj tkivnih uzoraka sa dve različite lokalizacije, kao i njihova pravilna orijentacija esencijalni su činioci precizne patohistologije. Stoga, blagovremeno otkrivanje celijačne bolesti može sprečiti dalje napredovanje oštećenja crevne sluzokože, a posebno pojavu maligniteta, kao najteže komplikacije ove bolesti.

Literatura:

1. Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Medical J Aust* 2017;207(4):173-178.
2. Gallegos C, Merkel R. Current Evidence in the Diagnosis and Treatment of Children with Coeliac Disease. *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(1):41-48.
3. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):527-536.
4. Ben Houmich T, Admou B. Coeliac disease: Understandings in diagnostic, nutritional and medical aspects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:1-22.
5. Paul SP, Ranjan A, Bremner G, Gillett PM. Diagnosis and management of coeliac disease in children. *Br J Nurs*. 2021;30(13):S6-S10.
6. Bishop J, Ravikumara M. Coeliac disease in childhood: An overview. *J Pediatr Child Health*. 2020;56(11):1685-1693.

7. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
8. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Pediatr Int Child Health*. 2019;39(1):23-31.
9. Gibiino G, Lopetuso L, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Coeliac disease under a microscope: histological diagnostic features and confounding factors. *Comput Biol Med*. 2019;104:335-338.
10. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):19-37.
11. Nurminen S, Kivela L, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with celiac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr*. 2019;108(4):681-687.
12. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, et al. Diagnostic Delays in Children with Coeliac Disease in the Central European Region. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(4):443-448.
13. Reilly NR, Husby S, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease: to biopsy or not? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):60-66.
14. Hill PG, Holmes GKT. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for the diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(7):572-77.
15. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsy in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:78.
16. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. How Patchy is Patchy Villous Atrophy?: Distribution Pattern of Histological Lesions in the Duodenum of Children with Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2103-2110.
17. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lahdeaho ML, Popp A, Laurila K, et al. Validation of Morphometric Analyses of Small-Intestinal Biopsy Readouts in Celiac Disease. *Plus One* 2013;8(10):e76163.
18. Levinson-Castiel R, Hartman C, Morgenstern S, Avitzur Y, Hirsch A, Rosenbach Y, et al. The Role of Duodenal Bulb Biopsy in the Diagnosis of Celiac Disease in Children. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):26-29.
19. Boschee E, Lacson A, Turner J, Yap J. Duodenal Bulb Histology in Pediatric Celiac Disease: A Case Control Study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;3(5):210-215.
20. Sharma A, Mews C, Jevon G, Ravikumara M. Duodenal bulb biopsy in children for the diagnosis of the coeliac disease: experience from Perth, Australia. *J Pediatr Child Health*. 2013;49(3):210-214.
21. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, Hale MF, Cross SS, Sanders DS. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6):1190-96.
22. Taavela J, Popp A, Karponay-Szabo IR, Ene A, Vomanene M, Saavalainen P, et al. A Prospective Study on the Usefulness of Duodenal Bulb Biopsies in Celiac Disease diagnosis in Children: Urging Caution. *Am J Gastroenterol* 2016;111(1):124-133.
23. McCarty TR, O'Brien CR, Gremida A, Ling C, Rustagi T. Efficacy of duodenal bulb biopsy for diagnosis of celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2018;6(11):E1369-1378.
24. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, Singh K. The frequency of histologic lesion variability of the duodenal mucosa in children with celiac disease. *World J Pediatr*. 2010;6(1):60-64.
25. Alper A, Hardee S, Rojas-Velasquez D, Escalera S, Morotti RA, Pashankar DS. Prevalence and Clinical, Endoscopic, and Pathological Features of Duodenitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(2):314-316.

Primljeno/Received: : 28.02.2022.

Prihvaćeno/Accepted: 12.03.2022.

Correspondance to:

Dr Milica Stanković
 Centar za patologiju i patološku anatomiju, Univerzitetski klinički centar Niš
 Bulevar Dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš, Srbija
 Kontakt telefon: + 381648906884
 Mail: stankovic.milica93@gmail.com