

Enfermedad Celíaca en el adulto. Prevalencia en una población de riesgo. Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes del Hospital Alemán de Buenos Aires.(*)

(*) Este trabajo se realizó como parte del Curso de Investigación AMA – 2002, donde fue distinguido con el Premio al Mejor Trabajo Científico de ese año. Puede ser bajado directamente desde: <http://www.ama-med.org.ar/cursos/articulos.asp>

Dr. Sebastián Gimenez, Dra. Mariana Isola. Mentores: Prof. Dr. Luis A. Boerr, Dr Pablo Luna, Dra Adriana Mohaidle.

Lugar y Fecha : Servicio de Gastroenterología del Hospital Alemán, Buenos Aires. Argentina. 2002

RESUMEN

Objetivo : Debido a que hay pocos datos acerca de la epidemiología de la enfermedad celíaca en Argentina y en Sudamérica, y sobre todo en la población adulta, el objetivo de este trabajo es estimar la prevalencia de enfermedad celíaca en el paciente adulto a partir de una población oligosintomática y de una población de riesgo para la enfermedad.

Materiales y Métodos: De un universo de 1134 pacientes correspondientes a serologías requeridas por distintos servicios del Hospital Alemán de Buenos Aires fueron seleccionados para este estudio preliminar 293 pacientes del Servicio de Gastroenterología entre los años 1999 y 2002. La mayoría de ellos tenían presunción clínica leve y en menor cantidad eran familiares de pacientes con diagnóstico de certeza de celiaquía. Se realizaron extracciones de sangre y se realizó la búsqueda de anticuerpos antigliadina IgA e IgG (AGA A y G), anticuerpos antiendomiso IgA e IgG (ENDO A y G) y anticuerpos antitransglutaminasa IgA (antiTG). Como diagnóstico de certeza se realizó biopsia de segunda porción de duodeno mediante la Fibro Endoscopia Digestiva Alta (FEDA). Se estudiaron y analizaron sus respectivas historias clínicas.

Resultados: De los 293 estudios serológicos pedidos, fueron positivos 85 de ellos. Luego se analizaron los casos con anticuerpos positivos para realizar una confirmación mediante biopsia, mostrando que 27 de los 85 casos analizados dieron el diagnóstico definitivo de enfermedad celíaca, dando una prevalencia de 1:11. La prevalencia por sexo fue de 1:9 para las mujeres y en hombres de 1: 30. Siendo de los casos confirmados 85% mujeres y 15% hombres.

Conclusiones : La enfermedad celíaca es una patología con una prevalencia relevante y subdiagnosticada. Sospecharla ante presencia de síntomas teniendo en cuenta que pueden ser oligo o monosintomáticos y no exclusivamente gastrointestinales.

Es muy significativa la correlación entre síntomas y la serología positiva; a su vez es muy alta la probabilidad de padecer la enfermedad en una población de riesgo con serología positiva.

ABSTRACT

Objective: Due to the fact that there is not enough data about the epidemiology of the celiac disease in Argentina and South America, specially amongst the adult population, the objective of this study is to estimate the prevalence of the celiac disease in the adult patient considering the oligosymptomatic population and the population of risk of the disease.

Materials and Methods: From a universe of 1134 patients, corresponding to required serology tests of different services of the Deutsches Hospital in Buenos Aires, 293 patients were selected from the Division of Gastroenterology from years 1999 and 2002. The majority of them had slight clinical presumption and in lower quantity they were relatives of patients with certainty of celiac disease. Serum samples were taken and the search for IgA and IgG antigliadin antibodies (AGA and G), IgA and IgG endomysial antibody (EmA A and G) and anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA anti TG). As gold standard a biopsy from the second portion of the duodenum was obtained by duodenoscopy. The respective clinical histories were studied and analyzed.

Results: Of the 293 requested serological studies, 85 of them were positive. Then the

cases with positive antibodies were analyzed in order to confirm the biopsy, showing that 27 of the 85 cases analyzed had the definitive diagnosis of celiac disease. Giving a prevalence of 1:11. The gender prevalence was 1:9 for women and 1:30 for men. The confirmed cases were 85% female and 15% male.

Conclusions: Celiac disease is a pathology sub diagnosed with relevant prevalence. Suspect it under the presence of symptoms taking into account that they can be oligo or monosymptomatic and not exclusively gastrointestinal.

The correlation between symptoms and serology is highly significant; at the same time the probabilities of having the disease are very high in a population of risk with positive serology.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca es una enfermedad digestiva crónica caracterizada por una lesión típica de la mucosa del intestino delgado, la cual lleva a una malabsorción de nutrientes (46, 26). Esta lesión es muy variable, incluso puede haber casos en que no puede ser evidenciada por la histología convencional (15). La enfermedad se debe a una intolerancia al gluten, que es una proteína encontrada en el trigo, centeno, cebada y avena. El factor desencadenante de esta enfermedad lo constituyen las fracciones del gluten solubles en alcohol, denominadas prolaminas: gliadina del trigo, secalina del centeno, hordeína de la cebada y avidina de la avena. De todas, la gliadina es la más implicada en la EC, especialmente el grupo de las alfa gliadinas. Y de la cual se pueden detectar sus anticuerpos (IgA e IgG) (48). Recientemente, se han identificado dos péptidos de la alfa gliadina (1), situados en el epítipo 57-73 que, tras ser estimulados con la transglutaminasa tisular (principal autoantígeno de la EC), modifican su conformación en la posición Q65E, donde mediante un proceso de deaminación la glutamina se transforma en glutamato. Esta intolerancia se produce en sujetos genéticamente susceptibles, que son portadores del HLA haplotipo DR3 y el HLA haplotipo DQw2. Presenta una elevada concordancia entre gemelos monocigóticos. (27, 34)

También existe una fuerte asociación con otras enfermedades autoinmunes. (33) Cuando estos sujetos ingieren gluten, aunque sea en mínimas cantidades, se produce mediante un proceso inmunitario, una respuesta inflamatoria sobre la mucosa intestinal y es por esta inflamación que se produce el daño de la mucosa (43). Se evidencia ante el microscopio la atrofia de las vellosidades intestinales, el alargamiento de las criptas mucosas y el infiltrado linfocitario intraepitelial.

La manifestación clínica de la enfermedad celiaca es un síndrome de malabsorción completo, o forma polisintomática, pero, especialmente en adultos (8), las formas oligosintomáticas, asintomáticas, latentes y silentes son muy comunes. (28, 5, 30). Las características de cada forma son:

Polisintomática: diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, náuseas y vómitos.

Mono u Oligosintomática: generalmente sin síntomas digestivos, con una o más manifestaciones extradigestivas (38).

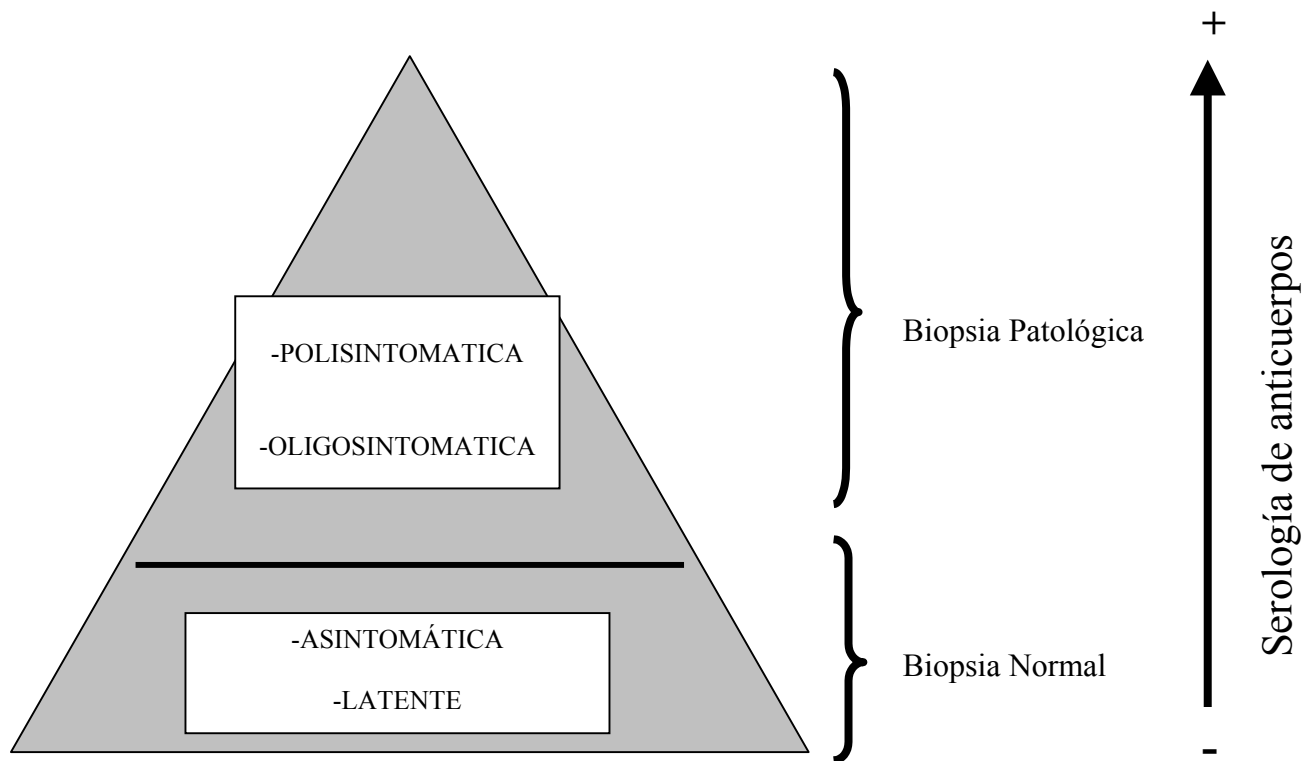
Asintomática, subclínica o silente: sin evidencia clínica pero con lesión histológica de mucosa intestinal. Se ve en el 10% de los familiares de 1º grado. (27)

Latente: asintomáticos con lesiones histológicas mínimas, pero presentan Ac característicos.

Se puede entender mejor la relación entre las formas de presentación clínica, la serología, y la histología, si se compara con un iceberg. (4).

En la edad adulta los signos y síntomas pueden ser los siguientes (29, 28, 41, 39, 22):

Diarrea malabsortiva
Apatía
Irritabilidad
Depresión
Astenia
Inapetencia
Pérdida de peso
Dermatitis herpetiforme
Anemia ferropénica
Osteoporosis, fracturas. Artritis, artralgias
Colon irritable
Abortos e infertilidad
Epilepsia, ataxia, neuropatías periféricas
Cáncer digestivo
Hipertansaminasemia
Alopecia areata
Queilitis angular, Estomatitis aftosa, Meteorismo.



Enfermedades Asociadas

Pueden presentarse como tales o como signos y síntomas. Se pueden dividir en el siguiente grupo de alteraciones:

Alt. Dermatológicas: Dermatitis herpetiforme (6, 31)

Alt. Endocrinas: Diabetes mellitus tipo 1 (14, 40, 11), Tiroiditis autoinmune crónica, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. (50, 10)

Alt. Hematológicas: Déficit selectivos de IgA (42), Anemia autoinmune (50).

Alt. Sistémicas: Artritis Reumatoidea Juvenil (16), Síndrome de Sjögren. (33)

Alt. Cromosómicas: Síndrome de Down (35)

Alt. Gastrointestinales: Enfermedad inflamatoria intestinal (23), Hepatitis Autoinmune, Cirrosis Biliar Primaria (36)

Alt. Neurológicas: Epilepsia y calcificaciones cerebrales occipitales (17), también se puede presentar ataxia, neuropatías periféricas, demencia, esclerosis múltiple y leucoencefalopatía (21)

Alt. del aparato reproductor: Las mujeres pueden presentar retraso puberal,

menopausia precoz, infertilidad, abortos recurrentes, niños con bajo peso al nacer y, en algunas, la EC puede iniciarse durante el embarazo o puerperio (17, 19).

Alt. Tumorales: Linfomas de células T (32), Adenocarcinomas del tracto digestivo (9), asentando preferentemente en la lengua, la faringe, el esófago, el estómago y el recto (24).

Complicaciones

Atrofia esplénica (37), Yeyunoileitis ulcerativa, Esprue colágeno, Ataxia sensorial progresiva, Esprue refractario, Linfoma intestinal, Adenocarcinoma intestinal (28, 47, 25).

Este trabajo tiene como objetivos:

1) determinar la prevalencia de la enfermedad celíaca en adultos en una población de pacientes del Hospital Alemán de La ciudad Autónoma de Buenos Aires.

2) Determinar si la enfermedad se correlaciona con el sexo

Ho: La enfermedad es independiente del sexo

3) Determinar si existe algún intervalo de edades donde la enfermedad sea más frecuentemente diagnosticada.

Ho: El diagnóstico de la enfermedad es independiente de la edad.

MATERIALES Y METODOS:

Muestreo

Se realizó un estudio descriptivo de una serie retrospectiva de pacientes en los cuales se les solicitó el estudio de anticuerpos para la detección de Enfermedad Celiaca entre enero de 1999 y septiembre de 2002. Estos estudios fueron solicitados por médicos del Servicio de Gastroenterología ante la sospecha clínica de que podrían ser candidatos de padecer enfermedad celiaca no diagnosticada. También se pidieron estos estudios a los pacientes con alto riesgo de padecer la enfermedad, como ser familiares de primer grado de pacientes previamente diagnosticados y pacientes con neoplasias

del aparato digestivo. Una vez obtenidos todos los resultados de los anticuerpos, fueron excluidos de este estudio los pacientes pediátricos, aquellos individuos que al momento del estudio tenían menos de 18 años. De un universo de 1134 se seleccionaron 317 pacientes de los cuales fueron eliminados 24 pacientes por ser pedidos externos al hospital y carecer de las historias clínicas quedando 293 pacientes del servicio de Gastroenterología (204 mujeres, edad media = 32.2 años $DS = 12.8$, entre un rango de 18 y 76 años, y 89 hombres, edad media = 33.77, $DS = 14.78$ entre un rango de 19 a 77 años) (Figura 1).

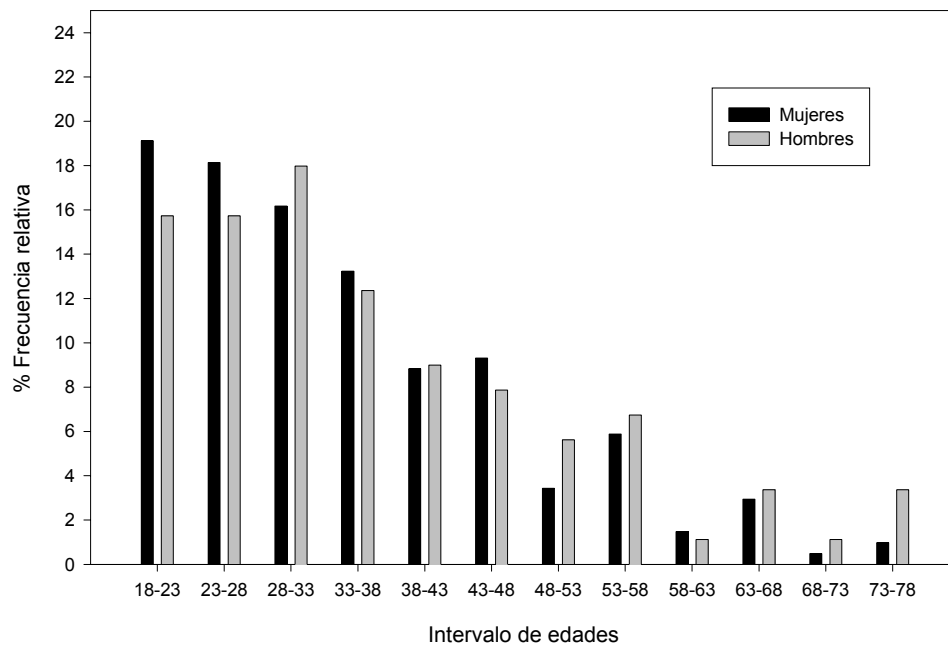


Figura 1. Distribución de edades en ambos sexos de la población estudiada.

Para el análisis se considero, sexo, nacionalidad, edad, los antecedentes heredo-familiares y personales, la clínica de la primer consulta, los estudios de laboratorio

general al inicio, los estudios serológicos y los anatomopatológicos que confirmaron el diagnóstico, las complicaciones, las

enfermedades asociadas, si requirió tratamiento farmacológico e internación. La primera medida que se tomo en el estudio fue la determinación de los anticuerpos AGA, EMA y ATG. Si los resultados eran positivos se solicitaba una fibro endoscopia digestiva alta (FEDA) en la que se requirió biopsia de segunda porción duodenal.

Serología

Estos son los anticuerpos antigliadina IgA e IgG (AGA A y G), los anticuerpos antiendomiso IgA e IgG (EmA A y G) (13, 42, 20) y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA (antiTG) (1, 45, 12)

Para la determinación de los AGA (IgA e IgG) se utilizaron los kits comerciales, Quanta Lite™ (INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA), que se basan en el método ELISA, siendo el punto de corte, tanto para IgA como para IgG, de mayor o igual a 20 AU/ml. Para la determinación de los EmA se utilizo endomiso distal de esófago de mono (INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA) (44). y The Binding Site™ (Inglaterra). Si el estudio era dudoso, se confirmaba con esófago de

mono de ByoSistems (Barcelona, España. A diferencia de los Ac AGA, los Ac EmA se evidencian gracias a la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), siendo el punto de corte la dilución de 1/10. Para la determinación de los anticuerpos anti-transglutaminasa se utilizaron los kits comerciales Genesis®, siendo el punto de corte mayor a 10.

Biopsia de Intestino delgado

Las muestras fueron obtenidas mediante duodenoscopia, tomando para este estudio la segunda porción del duodeno de los pacientes en los que el estudio serológico fue positivo.

RESULTADOS:

La prevalencia de Enfermedad Celíaca (confirmados con biopsia positiva) para los pacientes con serología positiva fue del 25%, mientras que para los pacientes con serología negativa fue del 3%. Cabe aclarar que a cierto número de pacientes les fue realizada la biopsia pese a tener serología negativa pues la clínica era muy patognomónica.

Biopsia Serol	+	-	TOTALES
+	21	64	85
-	6	202	208
TOTALES	27	266	293

Esta prevalencia nos da un índice de confiabilidad del 95%, con un riesgo relativo (RR) de 8.56. La $p < 0.0001$.

El análisis de estas dos variables arrojó un $OR = 11.5$ y CHI^2 no corregido de 34.35, se efectuaron las correcciones de Yates = 31.79, y de Mantel-Haenszel = 34.23. La frecuencia relativa para cada intervalo de edades no mostró diferencias significativas entre los sexos (Fig. 1).

De los 293 estudios serológicos pedidos, fueron positivos 85 de ellos (Fig. 2a). Luego se analizaron los casos positivos serológicamente para realizar una confirmación mediante una biopsia de la segunda porción de duodeno, mostrando que 27 de los 85 casos analizados dieron el diagnóstico definitivo de enfermedad celiaca (Fig. 2b). Siendo de los casos confirmados, el 85% mujeres y 15% hombres. (Fig. 2c)

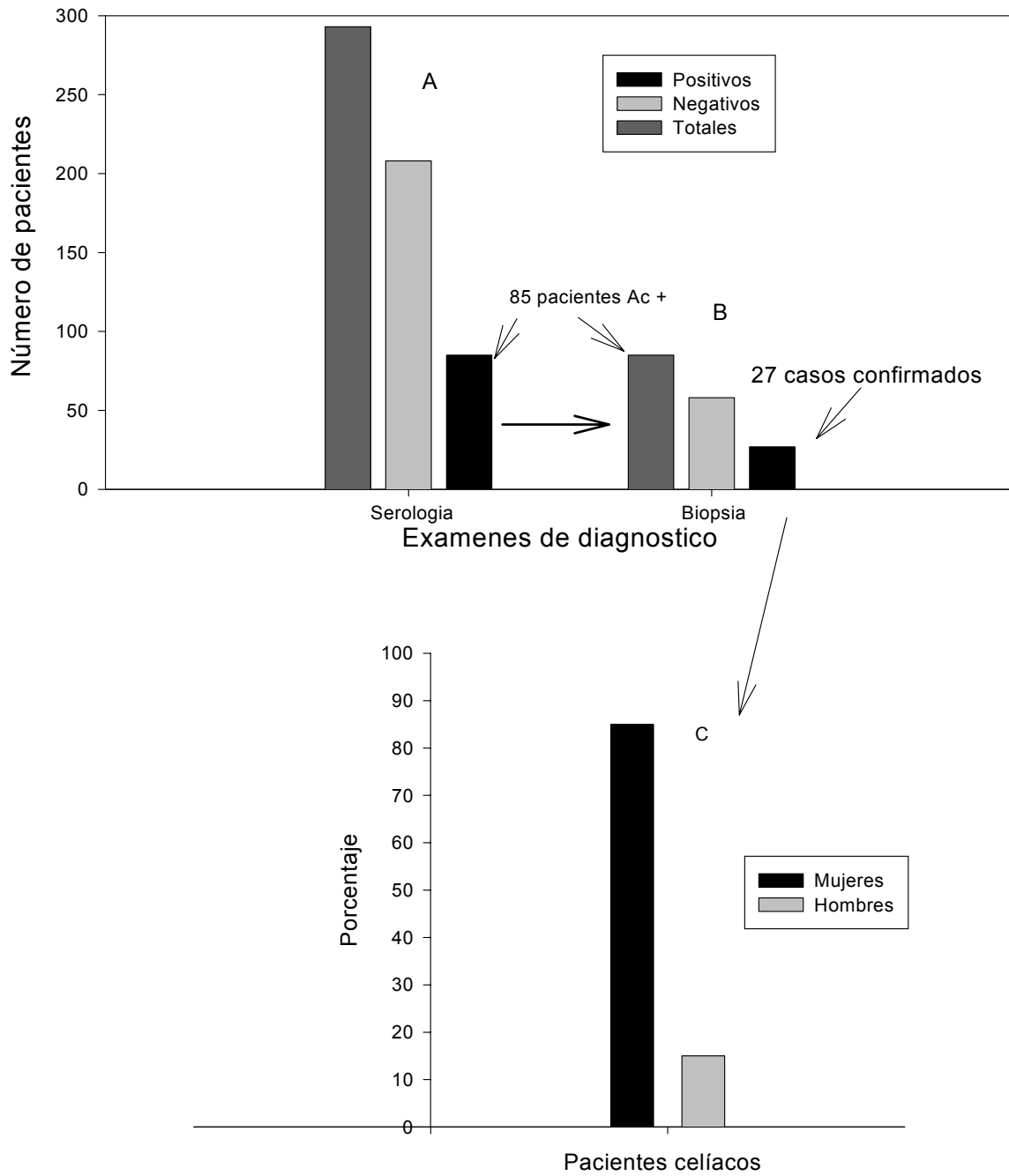


Figura 2. Exámenes de diagnóstico realizados a) Serología, b) biopsia duodenal c) Pacientes con enfermedad celíaca confirmada, frecuencia según el sexo.

Las mujeres con enfermedad celiaca confirmada se encuentran con mayor frecuencia en un intervalo de edad entre 38 y 43 años. (Fig. 3)

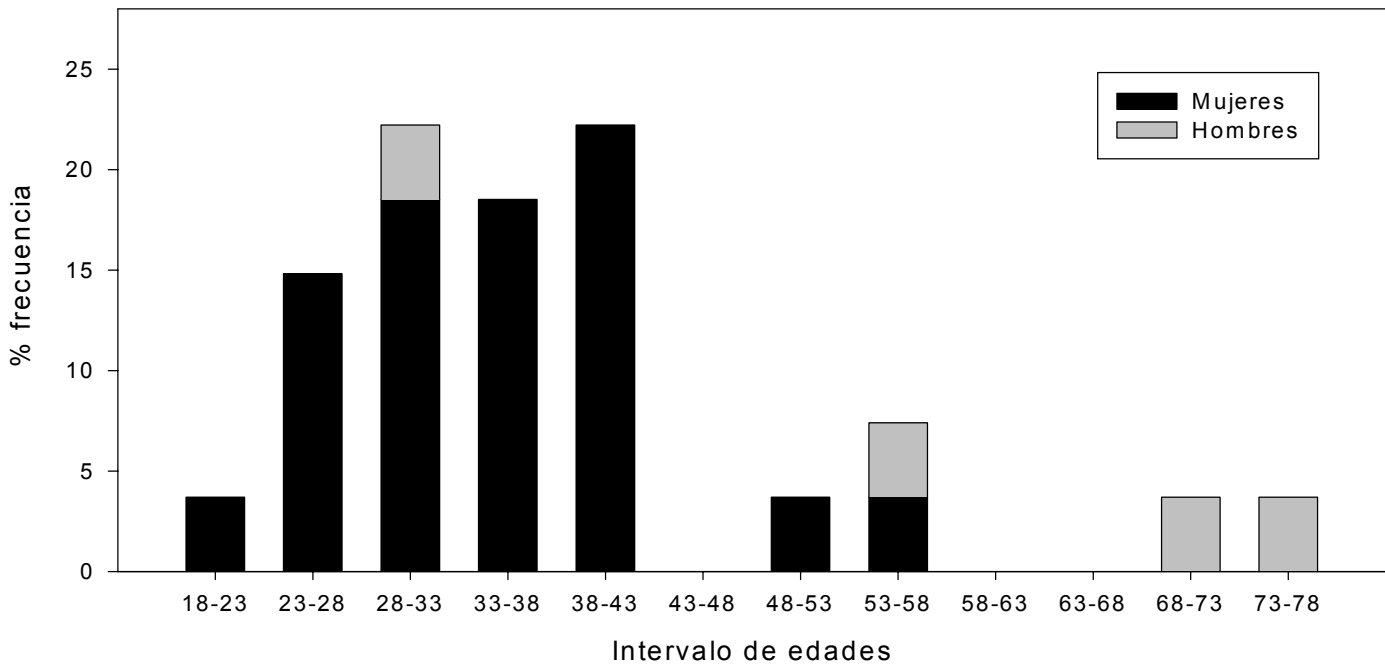


Figura 3. Distribución de edades en los pacientes con enfermedad celiaca confirmada.

Las manifestaciones clínicas de inicio más comunes fueron las gastrointestinales, dentro de las cuales podemos mencionar diarrea, estreñimiento, alteración del ritmo catártico, dolor abdominal tipo cólico, flatulencia, distensión, esteatorrea y epigastralgia.

Sumados a estos síntomas gastrointestinales están los síntomas sistémicos como ser la pérdida de peso, la hiporexia, astenia, adinamia, debilidad ungueal, caída de cabello.

Dentro de las alteraciones extraintestinales observamos alteraciones del ciclo menstrual (meno-metrorragias, dismenorrea), abortos espontáneos e infertilidad. Dentro de las alteraciones encontradas en los estudios de laboratorio general podemos citar a la anemia como la alteración más frecuente. En

menos casos encontramos alteraciones tiroideas, electrolíticas alteraciones del hepatograma, como aumento de las transaminasas, aumentos de la bilirrubina, hipoproteinemia y alteraciones en la coagulación.

Como enfermedades asociadas se observaron solamente casos aislados de hipotiroidismo e hipertiroidismo.

DISCUSIÓN

La enfermedad celiaca en mujeres fue más frecuente, de los casos confirmados el 85% correspondió al sexo femenino, al igual que en otras publicaciones, las mujeres tienen

mayor tendencia a padecer la enfermedad (49, 3).

Este trabajo da un nuevo aporte sobre la relación entre la enfermedad y la edad de diagnóstico de los pacientes, las mujeres con enfermedad celiaca confirmada se presentan entre 38 y 43 años.

La prevalencia en esta población estudiada fue de 1:11, si se compara con la prevalencia de la población de La Plata (18) donde la prevalencia fue de 1:167, se podría decir que es muy diferente, y en nuestra población de estudio es muy alta, pero esta discrepancia radica en que el estudio de Gomez, et al 2001, no era una población con riesgo o sospecha de tener la enfermedad, era una población a la que se le realizaba un examen prematrimonial obligatorio, y por consiguiente la prevalencia en este trabajo es tan alta, dada que no pertenece a una población al azar, sino a una población con sospecha de tener la enfermedad. En cuanto a las mujeres la prevalencia fue de 1:9 y en hombres de 1:30 si comparamos en Gomez et al 2001, donde las prevalencias en mujeres es del doble que en hombres y fueron 1:124 y 1:251 respectivamente, si bien las prevalencias aquí estudiadas indican una gran diferencia en comparación con este estudio, se explican por lo anteriormente mencionado en la prevalencia total, pero lo que si se sostiene es que en este trabajo la relación de prevalencia en mujeres es del (1:9) y en los hombres (1:30), siendo la relación el triple en mujeres que en hombres a diferencia del estudio de (Gomez, et al 2001) donde la prevalencia para esa población en estudio era el doble en mujeres que en hombres. Respecto a esta discordancia recién mencionada, el trabajo de Gomez aclara que al ser optativo fue mas aceptado por mujeres que por hombres. En este trabajo la diferencia radicaría en la espontaneidad de la consulta, si fue diferente en mujeres que en hombres, este dato está fuera del alcance de nuestro análisis.

Cabe destacar la alta correlación existente entre la serología positiva y la confirmación por anatomía patológica de la enfermedad, y al ser la serología lo suficientemente sensible y específica (2) para aproximar al diagnóstico de certeza podría ser utilizada como screening en la población general.

CONCLUSIONES:

- Con este estudio se puede deducir que la prevalencia observada en nuestro medio es similar a la de los países con alta prevalencia de enfermedad celiaca, como los europeos, esto podría deberse a la gran descendencia europea que conforma nuestra población.

- Si bien, en los adultos las formas oligo y monosintomaticas son mas frecuentes que en la enfermedad celiaca de la infancia, los síntomas gastrointestinales siguen siendo los mas frecuentes.

- Con este estudio se demuestra que la sensibilidad al gluten es elevada en los adultos y al ser oligo o monosintomaticos durante mucho tiempo, incluso durante toda la vida, ingieren gluten de distintas maneras, esas ingestas, mantienen una inflamación constante de la mucosa intestinal, y está confirmada la alta predisposición a neoplasias del tracto digestivo.

- Se recomienda fuertemente tener siempre en cuenta como diagnóstico diferencial la Enfermedad Celíaca y la realización de un escrupuloso interrogatorio ante la presencia de cualquiera de los síntomas antes mencionados. Cabe tener presente que no es una enfermedad exclusivamente del tracto gastrointestinal.

- Sospechar enfermedad celiaca en individuos con enfermedades autoinmunes, antecedentes familiares, anemia crónica de causa desconocida asociada o no, a algún síntoma sospechoso.

- Los estudios serológicos de anticuerpos son de una alta sensibilidad y fáciles de realizar, por eso se recomienda realizarlos en pacientes con clínica sospechosa. Debido al uso, cada vez mas frecuente, de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la EC, se puede diagnosticar casos que distan de la forma de presentación habitual, o de la infancia, no sólo por sus manifestaciones iniciales sino por el momento en que se detectan los primeros síntomas.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Servicio de Gastroenterología del Hospital Alemán de Buenos Aires, en especial al plantel médico y auxiliares por su vital e incondicional ayuda en la elaboración de este trabajo.

También queremos agradecer al Dr Mariano Memmoli por su ayuda en la confección del análisis estadístico.

Por último agradecemos a la Dra. Juliana Gimenez por su generosa contribución y consejos aportados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson RP, Delgado P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AVS. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminasemodified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nature Medicine* 2000; 6: 337-342.
2. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628-31.
3. Bode SH, Godmand-Hoyer E. Incidence and prevalence of symptomatic celiac disease among adults in Denmark. *Ugeskr Lae-ger* 1998; 160: 2100-2104.
4. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203.
5. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1077-1081.
6. Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiforme: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996; 38:528-530.
7. Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;39:382-4.
8. Corazza G, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1995; 9: 329-350.
9. Cottone M, Termini A, Oliva L, Magliocco A, Marrone C, Orlando A et al. Mortality and causes of death in celiac disease in a Mediterranean area. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2538-2541.
10. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, De Vitis I, Tursi A, Papa A et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 283-287.
11. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2210-2.
12. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
13. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992;33:1633-7.
14. Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S, Dracoulacos D, Xefteri M, Karamouzis M. Autoantibodies predicting diabetes mellitus type I in celiac disease. *Horm Res* 1999; 52: 119-124.
15. Geboes K, Ectors N, Desmet VJ. Celiac disease Anatomic pathology. *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55: 190-199.
16. George EK, Hertzberger R et al. Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in the Netherlands. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 571-575.
17. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. Celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340:439-443.
18. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverria R, Sugai E, Vazquez H, Maurino E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J*

- Gastroenterol 2001 Sep;96(9):2700-4.
19. Greco et al. Screening for celiac disease recommended during pregnancy. *Gut* 2000; 46: 332-335.
 20. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994;49:593-7.
 21. Had ivassiliou M, Gibson A, Daviesones GA, Lobo A , Stephenson T , Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-71.
 22. Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994;35:65-7.
 23. Hasler WL. Celiac sprue as a possible cause of symptoms in presumed irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002 Jun;122(7):2086-7.
 24. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease: effect of gluten-free diet. *Gut* 1989; 30: 333-338.
 25. Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-271.
 26. Lundin KE, Scott H, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum Immunol* 1994;41:285-91.
 27. MacDonald WC, Dobbins WO III, Rubin CE. Studies on the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med* 1965;272:448-56.
 28. Maki M, Pekka C. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1775-1759.
 29. Mazzeti Di Pietralata M, Giorgetti GM, Gregori M, De Simeone M, Leonardi C, Barleta PA et al. Subclinical coeliac disease. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 352-354.
 30. Morali A. Celiac disease: clinical and subclinical forms. *Allerg Immunol (Paris)* 2002 Mar;34(3):100-2.
 31. Otley C, Hall RP III. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990;8:759-69.
 32. Peña AS, Crusius JB. Malignancy, autoimmune disease, survival and quality of life in coeliac disease. *Pediatrika* 1996; 16: 406-411.
 33. Petaros P, Martelossi S, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2002 Jul;47(7):1427-31.
 34. Popat S, Bevan S, Braegger CP. Genome screening of coeliac disease. *J Med Genet* 2002 May;39(5):328-31.
 35. Pueschel SM, Romano C, Failla P, Barone C, Pettinato R, Castellano A et al. A prevalence study of celiac disease in persons with Down syndrome residing in United States of America. *Acta Paediatr* 1999; 88: 953-956.
 36. Riestras S, Fernández E, Rodrigo L. Afectación hepática en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 846-852.
 37. Robinson PJ, Bullen AR, Hall R. Splenic size and function in adult coeliac disease. *Br J Radiol* 1980; 53: 532-534.
 38. Rousset H. Unusual initial manifestations of celiac disease in adults. *Rev Med Interne* 2002 May;23 Suppl 1:27s-31s.
 39. Rubesin SE, Herlinger H, Saul SH, Grumbach K, Laufer I, Levine MS. Adult celiac disease and its complications. *Radiographics* 1989;9:1045-66.
 40. Soberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998;243:133-40.
 41. Sachdev A, Bhalla A, Srinivasan V. Is iron deficiency anemia a common presenting manifestation of adult-onset celiac disease? *Indian J Gastroenterol* 2002 May-Jun;21(3):121; discussion 121.
 42. Sategna-Guidetti C, Pulitano R, Grosso S, Ferfaglia G, Serun IgA antiendomysium antibody titers as a marker of intestinal involvement and

- diet compliance in adult celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 123-127.
43. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
 44. Sugai E., Selvaggio G. and Vazquez H. et al. (2000) Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: Assessment of a commercial kit. *Am J Gastroenterol* 95:2318-2322.
 45. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
 46. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-19.
 47. Trier JS. Celiac sprue and refractory sprue. En: Sleisenger, Fordtran's, eds. *Gastrointestinal and Liver disease*. 6.^a ed. Filadelfia: Saunders; 1998. p. 1557-73.
 48. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115:211-6.
 49. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample: high prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-7.
 50. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.