

Doença celíaca – “Procura e encontrarás”

Celiac Disease – “Search and you will find”

RESUMO

A doença celíaca, que é causada pela ingestão do glúten, é hoje reconhecida como a doença auto-imune mais prevalente mundialmente e que se manifesta com um amplo espectro de manifestações clínicas com gravidade variável. A forma de apresentação clássica ocorre em crianças onde tipicamente há diarreia crônica, retardo de crescimento, baixo peso, anemia e distensão abdominal. No adulto predominam as manifestações extra-intestinais, que podem acometer vários órgãos e sistemas. O diagnóstico de DC requer achados histopatológicos característicos em biópsia duodenal feita por endoscopia (aumento dos linfócitos intra-epiteliais, hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades) seguida por uma melhora clínica e histológica após dieta isenta de glúten. O grande desafio para os médicos clínicos e das diversas especialidades é identificar a grande população de pacientes não diagnosticados que existem na comunidade e oferecer tratamento com dieta isenta de glúten, o que melhora a qualidade de vida e previne o surgimento de complicações.

UNITERMOS: Doença Celíaca, Glúten, Enteropatia Auto-Imune.

ABSTRACT

Celiac Disease (CD) is an autoimmune disease with a worldwide high prevalence. It is caused by ingestion of gluten and has a wide spectrum of clinical findings with different degrees of severity. The classical presentation is an infant with chronic diarrhea, delayed growth, low weight, anemia and abdominal distention. In adults is more common to find extra intestinal symptoms. The diagnosis of CD is achieved by histopathological findings in duodenal biopsy obtained by upper GI endoscopy (increase of intraepithelial lymphocytes, crypt hyperplasia and villi atrophy) with clinical and histological improvement after a gluten-free diet. The big challenge is to identify the undiagnosed cases in the population and treat them with a gluten-free diet, which will avoid further complications and improve their quality of life.

KEYWORDS: *Celiac Disease, Gluten, Autoimmune Enteropathy.*

HELENICE PANKOWSKI BREYER – Mestre em Gastroenterologia. Contratada do Serviço de Gastroenterologia do HCPA.

ISMAEL MAGUILNIK – Professor de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe da Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

✉ Endereço para correspondência:

Helenice Breyer

Rua Carlos Von Koseritz 865 ap 201
90540-031 Porto Alegre, RS – Brasil

☎ (51) 3334-0296

✉ hpbreyer@terra.com.br

to dos testes sorológicos de alta acurácia, como o antiendomísio e a anti-transglutaminase tecidual, associado a maior disponibilidade do procedimento endoscópico, levou ao reconhecimento de uma prevalência mundial da DC em torno de 1%.

Apesar disso sabe-se que a grande maioria dos pacientes com DC permanecem sem diagnóstico e este é o grande desafio para médicos de diferentes especialidades, que devem ficar atentos para a miríade de manifestações clínicas, o que torna a DC interdisciplinar.

PATOGENESE

A DC é uma condição inflamatória crônica do intestino delgado que é determinada geneticamente e induzida por precipitantes ambientais, no caso o glúten (1). Preenche todos os critérios de doença auto-imune: (a) tem uma predisposição genética, pois está associada ao HLA- DQ2 e DQ8, que são expressos em 95% dos celíacos; (b) apresenta como estimulante exógeno o glúten e (c) é reconhecido o auto-anticorpo contra a transglutaminase tecidual (presente na camada subepitelial do intestino), que é patognomônica da DC (2, 3).

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC), uma enteropatia auto-imune causada pela ingestão do glúten presente em alimentos como trigo, centeio, cevada e malte, é hoje reconhecida como uma desordem com um amplo espectro de manifestações clínicas, tanto intestinais como extra-intestinais, com gravidade variável. Resulta da sensibilidade ao glúten ingerido em pessoas geneticamente predispostas, com uma subsequente reação imunológica, levando a uma in-

flamação no intestino delgado e conseqüente atrofia do mesmo.

Até a década de 70, a suspeita de DC era baseada principalmente nos sintomas clínicos de diarreia, má absorção e perda de peso. A doença era considerada rara, com uma prevalência mundial tão baixa quanto 0,03%. Recentemente a DC tem sido diagnosticada mais freqüentemente em adultos, com uma variedade de sintomas atípicos e até em pacientes assintomáticos. O reconhecimento da diversidade de manifestações clínicas, o adven-

Recebido: 30/3/2008 – Aprovado: 6/4/2008

Genética

A influência genética na patogênese da DC é indicada pela sua ocorrência familiar. Observações clínicas evidenciam uma prevalência de 5-15% de casos múltiplos de DC em famílias afetadas, assim como a concordância de 70% entre gêmeos homocigóticos. É inequívoco que a DC é fortemente associada com genes HLA classe II. A presença de alelos específicos do locus HLA-DQ são necessários para a expressão fenotípica da doença em virtualmente todos os indivíduos. HLA-DQ2 é expresso em 95% dos pacientes com DC e o HLA-DQ8 nos restantes (4,5,6). Contudo, pelo menos 30% da população apresentam esses alelos e não possuem DC, indicando que a sua presença é necessária mas não suficiente para a expressão da doença (7). Vários genes não-HLA parecem influenciar a suscetibilidade a DC, mas isso é ainda motivo de estudos.

Glúten

O glúten, proteína presente no trigo, cevada, malte e centeio, possui frações protéicas solúveis em álcool chamadas prolaminas, das quais a mais estudada é a gliadina, proteína do trigo, que é rica em glutamina e prolina. O alto conteúdo de prolina torna essa proteína relativamente resistente à digestão proteolítica pelas enzimas gástricas, pancreáticas e intestinais. Moléculas de gliadina não digeridas permanecem no lúmen intestinal e estes peptídeos atravessam a barreira epitelial do intestino (possivelmente durante infecções intestinais ou quando há aumento da permeabilidade intestinal, esta última ocorrendo na DC devido a alterações nas proteínas de junção – *tight junction*) e sofrem ação da transglutaminase tecidual que deamina o peptídeo gliadina, aumentando sua imunogenicidade e interagindo com as células apresentadoras de antígeno na lâmina própria (3, 4, 5). Esse complexo peptídeo modificado/células apresentadoras de antígeno estimulam uma resposta imu-

ne inata e adaptativa, ambas ocasionando uma resposta inflamatória caracterizada por infiltração do epitélio e da lâmina própria por células inflamatórias crônicas e atrofia vilosa (4, 5).

Estudos clínicos e experimentais têm descoberto novos epítopos críticos de peptídeos do glúten que podem exercer ação tóxica na mucosa dos celíacos. Recentemente foi sugerido um mecanismo de agressão direto ao epitélio intestinal pelo peptídeo 31-43 da gliadina (4).

Resposta imune

A resposta imune adaptativa é mediada pelas células T-CD4 na lâmina própria, que reconhecem o peptídeo gliadina que está ligado às moléculas de classe II-DQ2 e DQ8. As células T, subsequentemente, produzem citocinas pró-inflamatórias, particularmente interferon- γ , que ocasionam dano tecidual como hiperplasia das criptas e atrofia dos vilos (4, 5).

O peptídeo gliadina também ativa uma resposta imune inata no epitélio intestinal, que é caracterizado pelo aumento da expressão de interleucina 15 pelos enterócitos, resultando na ativação descontrolada de linfócitos intraepiteliais e atrofia vilosa (4, 8, 9).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da DC na população geral está em torno de 1% (10).

A coincidência do HLA com o alto consumo de cereais faz da Europa uma das regiões de maior prevalência da DC (1). Estudos de *screening* demonstram que a DC é uma das mais frequentes doenças determinadas geneticamente, ocorrendo em 1 a cada 130-300 europeus. No entanto, a prevalência clínica é bem menor, sendo evidenciado em um estudo multicêntrico europeu que para cada 1 paciente diagnosticado permanecem 7 sem diagnóstico (11).

Essa grande diferença entre casos diagnosticados clinicamente e a prevalência por *screening* traduz o clássico

modelo do *iceberg*, sendo a linha da água os casos com diagnóstico e abaixo desta a grande quantidade de casos não diagnosticados (1).

Um estudo finlandês recente sugeriu um aumento da prevalência da DC ao longo dos anos, sendo 1,05% no período de 1978-80 para 1,99% em 2000-2001 (12).

No Brasil temos alguns dados de *screening* em doadores de sangue. A prevalência da DC entre 2.045 doadores de sangue do Centro Hematológico de Brasília foi de 1 para 681 doadores, sendo que o teste sorológico inicial foi a antigliadina IgG que tem acurácia intermediária (13). Já em Ribeirão Preto, a prevalência de DC entre 3.000 doadores foi de 1 para 273, sendo que os testes sorológicos foram antiendomíseo e antitransglutaminase (14).

Por razões desconhecidas, a DC no adulto acomete 3 vezes mais mulheres em comparação aos homens (4).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DC é uma desordem do intestino delgado proximal, mas que pode envolver todo o intestino delgado em alguns casos. Este comprometimento proximal frequentemente resulta em má absorção de ferro, ácido fólico, cálcio e vitaminas lipossolúveis. Diarréia, o sintoma mais tradicional da DC, está geralmente associada à progressão da doença para intestino delgado mais distal. Quando apenas o intestino delgado proximal é envolvido, os pacientes geralmente não apresentam diarréia porque o intestino distal íntegro pode compensar a absorção. O início da diarréia no adulto com DC pode ser gradual ou dramático. Gestação, gastroenterites ou cirurgia gastrointestinal podem atuar como gatilho para o desenvolvimento dos sintomas (9).

Durante as duas últimas décadas tem sido observada ampla variação nas formas de apresentação clínica da DC, tornando o seu diagnóstico um desafio. A forma clássica da DC que se conhece, na qual há sintomas gastroin-

testinais intensos, constitui apenas a parte visível de um *iceberg*, enquanto a parte oculta abrange a maioria dos pacientes que apresentam a DC nas formas silenciosa e atípica e portanto não são diagnosticados (1, 15).

Forma clássica

Na forma clássica da DC, as manifestações são gastrointestinais e começam entre 6 e 24 meses de idade, após a introdução do glúten da dieta. Tipicamente as crianças apresentam diarreia crônica, distensão abdominal, hipotrofia muscular e irritabilidade (1).

Forma atípica

A DC com sintomas não clássicos ou atípica tem tendência a um início mais tardio e acomete crianças entre 7 anos e adultos. Estas podem apresentar queixas gastrointestinais, mas predominam as manifestações extra-intestinais, que podem acometer vários órgãos e sistemas. No adulto, pelo menos 50% dos novos casos de doença celíaca não apresentam a clássica diar-

reia e predominam os sintomas abdominais superiores inespecíficos, tais como náuseas, vômitos, dispepsia, desconforto abdominal e flatulência (1, 16, 17). Estes pacientes têm uma longa duração de sintomas e com frequência são submetidos a várias endoscopias antes de receber o diagnóstico. Um estudo de Green que avaliou as formas de apresentação da DC em 170 pacientes constatou uma média de atraso de 11 anos no diagnóstico da doença (18).

As manifestações extra-intestinais mais comuns são: anemia ferropriva, baixa estatura, osteoporose, defeitos dentários, dermatite herpetiforme, artrite e artralgia, hipertransaminemia, alterações neurológicas, aftas recorrentes, aborto de repetição, infertilidade, alterações tireoidianas e doenças autoimunes (1) (Tabela 1).

Forma silente

A DC silenciosa é encontrada em indivíduos aparentemente assintomáticos que apresentam sorologia positiva e padrão histológico idêntico à forma clássica, como atrofia parcial ou subtotal da mucosa intestinal e que res-

pondem à dieta isenta de glúten (1). Um grande número de casos de DC silenciosa tem sido verificado em grupos de alto risco, tais como indivíduos com DM tipo I e parentes de primeiro grau de pacientes com DC (1, 9).

As formas potencial e latente da DC apresentam testes sorológicos positivos e biópsia intestinal ainda normal, portanto sem manifestações de doença.

Doenças associadas

A DC é uma doença auto-imune, sendo uma das mais prevalentes, estando associada a outras doenças auto-imunes, o que é reflexo da relação com o HLA. Estudos recentes sugerem que o tempo de exposição ao glúten na infância é um importante fator determinante da prevalência de doenças auto-imunes associadas. Crianças com diagnóstico até 2 anos e aderentes à dieta não costumam apresentar doenças auto-imunes, sendo esta uma das razões para o diagnóstico precoce (19).

Diabetes melito tipo I (DM-I) e tireoidopatias auto-imunes são as mais prevalentes. A prevalência de DC em

TABELA 1 – Manifestações da DC

Gastrointestinal	Extraintestinal	Doenças associadas
Diarréia / Esteatorréia	Deficiência folato/ferro	DM-I
Distensão abdominal	Hipocalcemia	Hipo / Hipertireoidismo
Náuseas / Vômitos	Dermatite herpetiforme	Deficiência IgA
Aftas recorrentes	Atrofia esplênica	Síndrome de Sjogren's
Queilite / Glossite	Osteopenia / Osteoporose	Colite microscópica
Hipertransaminemia	Dor óssea	Cirrose biliar primária
	Defeitos dentários	Nefropatia IgA
	Artrite / Artralgia	Artrite reumatóide
	Miopia / Tetania	Síndrome de Down
	Neuropatia periférica	Epilepsia
	Ataxia	Alveolite fibrosante
	Infertilidade	Pericardite recorrente
	Abortos de repetição	Hemossiderose pulm.
	Ansiedade	Def. cardíacos congênitos
	Depressão	Doença inflam intestinal
	Irritabilidade	LUPUS
		Polimiosite
		Vasculite
		Sarcoidose
		Fibrose cística
		Doença de Addison
		Anemia hemolítica
		Esquizofrenia

pacientes com DM-I é aproximadamente 3-8% (20, 21, 22). Episódios inesperados de hipoglicemia ou diarreia devem alertar os clínicos sobre a coexistência destas duas doenças (20).

A DC está associado a inúmeras outras doenças, tais como: LUPUS, síndrome de Sjogren's, poliarterite nodosa, hepatite auto-imune, colangite esclerosante, cirrose biliar primária, nefropatia IgA, doença pulmonar intersticial e síndrome de Down (23, 24, 25, 26, 27, 28, 20, 30, 31). Há evidências que suportam a associação de DC e doença inflamatória intestinal, particularmente proctite ulcerativa e colite microscópica (32, 33).

D IAGNÓSTICO

O diagnóstico de DC requer uma biópsia duodenal que demonstre o característico infiltrado linfocítico intraepitelial, hiperplasia de criptas e atrofia vilosa, com uma resposta positiva à dieta isenta de glúten (4).

Testes sorológicos

Inúmeros estudos têm evidenciado de forma crescente a aplicabilidade dos testes sorológicos na seleção de pacientes para realização posterior de biópsia intestinal.

O anticorpo antiendomísio (EMA) constituído primariamente por IgA tem sido considerado como tradicional marcador para triagem da DC, pois apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de praticamente 100%. É reconhecido que a presença do EMA é preditiva de progressão para atrofia de vilosidades (34). É detectado por imunofluorescência indireta, podendo ser utilizado substrato de cordão umbilical humano ou esôfago de macaco. Portanto, é um método observador-dependente e requer tempo e profissional experiente para realização.

O reconhecimento de que a enzima transglutaminase tecidual é o auto-antígeno para o desenvolvimento de anticorpos antiendomísio levou

ao surgimento do anticorpo antitransglutaminase (anti-tTG) que tem se mostrado muito adequado na detecção da DC. É um teste ELISA utilizando a proteína de porco guínea (primeira geração) ou recombinante humano (segunda geração) comercialmente disponível. Tem a vantagem de ser um teste quantitativo que independe do observador, além de ser de fácil execução. Há elevada correlação entre EMA e anti-tTG, com adequada confiabilidade para rastreamento diagnóstico e a monitorização da doença. Apresenta sensibilidade e especificidade de 95,7% e 99%, respectivamente (35). Na recente revisão da AGA o anti-tTG é recomendado como o mais eficiente teste sorológico para detecção da DC (3). Deve-se ficar atento, no entanto, para a baixa especificidade deste teste em pacientes com doença hepática crônica, diabetes e doença inflamatória intestinal, podendo ocorrer falsos-positivos (9).

Os títulos tanto do antiendomísio como anti-transglutaminase tecidual correlacionam-se com o grau de dano mucoso. Portanto, a sensibilidade destes testes pode diminuir quando um grande número de pacientes com menor atrofia vilosa são incluídos nos estudos (4).

Esses testes detectam primariamente anticorpos da classe IgA e dessa forma é recomendável investigar a eventual deficiência IgA, a fim de se evitar falsos-negativos, uma vez que a deficiência seletiva de IgA é 16X mais frequente na DC do que na população geral (4).

É importante lembrar que a dieta isenta de glúten torna os títulos de anticorpos indetectável após 6 meses (4).

Recentemente foi desenvolvido o teste rápido para os anticorpos antitransglutaminase, usando amostras de sangue do dedo (36).

Indicações típicas para solicitação de testes sorológicos seria para o *screening* de familiares de 1º de pacientes com a DC, pacientes com sintomas abdominais inespecíficos, diarreia crônica com ou sem má absorção, anemia

ferropriva e concomitância de doenças auto-imunes (4).

Biópsia endoscópica e histologia

Os achados endoscópicos duodenais, que são marcadores de DC, são a diminuição do pregueamento mucoso, pregas mucosas serrilhadas e padrão mosaico da mucosa. Achados menos comuns são o padrão vascular visível e nodosidade bulbar (1).

Maurino evidenciou que a presença de pelo menos um desses achados endoscópicos tem uma sensibilidade de 94% e especificidade de 92% no diagnóstico de DC (38). Niveloni avaliou a perda das pregas de mucosa, serrilhamento das pregas, padrão mosaico e visualização dos vasos em 167 pacientes que foram à endoscopia para realização de biópsia de duodeno. A presença de um ou mais marcadores endoscópicos teve uma sensibilidade e especificidade respectivamente de 94% e 99% para presença de DC. O padrão mosaico foi o marcador mais sensível (89%), seguido pelo serrilhamento das pregas (86%), perda das pregas (44%) e visualização de vasos da submucosa (5%) (39).

Embora seja interessante notar a presença de anormalidades duodenais em pacientes submetidos a endoscopia para confirmação diagnóstica de DC, é de grande interesse saber a sensibilidade e especificidade desses marcadores quando a DC não é suspeitada. Bardella estudou prospectivamente 517 pacientes com sintomas dispépticos que foram submetidos a endoscopia. Os marcadores avaliados foram perda ou redução das pregas mucosas, padrão mosaico, padrão vascular e serrilhamento de pregas. DC foi diagnosticada em 6 pacientes (1,2%), 3 dos quais com padrão endoscópico duodenal normal (resultado falso-negativo) e 3 com alterações endoscópicas sugestivas de DC. A sensibilidade dos marcadores endoscópicos para DC foi de 50% (40). O estudo de Lecleire concluiu que marcadores endoscópicos de atrofia não são úteis para selecionar

pacientes dispépticos para biópsia de duodeno no *screening* de DC (41). Em resumo, vários estudos têm demonstrado uma forte correlação entre os achados endoscópicos sugestivos de atrofia e DC. No entanto, esses achados são menos sensíveis para DC quando a endoscopia é feita por outras indicações que não a biópsia do duodeno. Contudo, devido a sua alta especificidade, o reconhecimento de qualquer marcador endoscópico citados acima deve ser seguido de biópsia do duodeno. Porém, a ausência desses achados não exclui DC e os espécimes de biópsia devem ser coletados sempre que houver suspeita clínica (17).

Um mínimo de 4 biópsias deve ser obtido da segunda porção duodenal e o espécime deve ser aberto em papel filtro, para evitar que a vilosidade seja cortada tangencialmente, criando um artefato que dificulta a avaliação de atrofia (17).

A avaliação histológica intestinal é imprescindível para o diagnóstico de DC. Segundo a classificação proposta por Marsh em 1992, a mucosa na DC apresenta vários estágios evolutivos com aspectos diversos, variando desde um aumento de linfócitos intra-epiteliais (LIE) até o completo achatamento das vilosidades (42).

A lesão infiltrativa (Marsh I) é caracterizada pelo aumento do número de linfócitos intra-epiteliais, mais de 30-40 linfócitos por 100 enterócitos contados. É o primeiro e o mais sensível indicador que traduz os efeitos imunológicos desencadeados pelo glúten na mucosa intestinal. A linfocitose intra-epitelial, entretanto, não é específica da DC e pode ser encontrada no *sprue* tropical, giardíase, enteropatias infecciosas, doença de Crohn e várias outras doenças auto-imunes (43). A lesão hiperplásica (Marsh II) é identificada quando a mucosa apresenta linfocitose intra-epitelial acompanhada de hiperplasia de criptas e, finalmente, a lesão destrutiva (Marsh III) é reconhecida frente à moderada ou intensa redução da altura vilositária, e constitui a mais grave alteração da mucosa intestinal (42).

Em resumo, para o diagnóstico de DC o padrão-ouro é a biópsia duodenal com achados histopatológicos característicos, mas não específicos, seguida por uma melhora clínica e histológica após dieta isenta de glúten.

Tipagem HLA

Atualmente os marcadores genéticos têm sido um critério importante em casos de diagnóstico difícil. Em caso suspeito de DC, a avaliação do HLA do heterotipo DQ2 e DQ8 tem alto valor preditivo negativo, isto é, a ausência desses marcadores torna muito improvável a presença ou o desenvolvimento da DC, enquanto o achado positivo é de limitada importância, pela elevada frequência na população (30%) (37).

T RATAMENTO

O tratamento é fundamentalmente dieta completamente isenta de glúten permanentemente. A quantidade de glúten para estimular a cascata inflamatória na DC é tão pequena como 100 mg (um sanduíche tem aproximadamente 3.000mg de glúten). Por isso é importante o acompanhamento com nutricionista e entidades de apoio para manter o estímulo da dieta.

Discute-se na literatura o papel da aveia que parece ser bem tolerada pela maioria dos pacientes, mas que não é uniformemente recomendada devido a sua frequente contaminação com trigo, desde a plantação, colheita, transporte e processamento da aveia (4).

Após o diagnóstico da DC, o paciente deve ser avaliado quanto a deficiências nutricionais, como ferro, folato, B12, cálcio e vitaminas lipossolúveis. Todos os pacientes devem fazer um *screening* de osteoporose com densitometria óssea pela sua alta prevalência (4).

Aproximadamente 70% tem melhora sintomática 2 semanas após iniciada a dieta sem glúten. Até 30% dos pacientes falham em obter uma melhora clínica ou histológica, sendo a maio-

ria devido à não-aderência à dieta. Outras possibilidades seriam erro diagnóstico (como já foi comentado, os achados histológicos não são específicos da DC), uma intolerância a lactose ou soja associada, supercrescimento bacteriano, colite microscópica e, por último, *espru* refratário (9,44).

C ONTROLE DA DIETA E RESPOSTA HISTOLÓGICA

A melhora clínica precoce é um bom preditivo de adesão à dieta. Mas certamente a sorologia, com desaparecimento dos anticorpos circulantes após 6-12 meses de dieta, é fundamental para avaliação da aderência à dieta (4).

O momento adequado para a avaliação da melhora histológica no paciente adulto é muito discutível. O estudo de Lee mostrou que após uma média de 8,5 anos de dieta isenta de glúten somente 21% dos pacientes tinham uma histologia considerada normal (45). Um outro estudo evidenciou que em pacientes com idade maior que 30 anos a melhora histológica ocorria após 12 meses (46). Esses achados são importantes, pois a orientação da Sociedade Americana de Gastroenterologia recomenda repetir a biópsia precocemente em 4-6 meses de dieta (3). Achamos mais adequada a sugestão de Wahab, que orienta biópsia duodenal controle após 1 ano de dieta e outra biópsia após 5 anos para os pacientes que não apresentaram evidência de normalização no primeiro exame (47).

C OMPlicações

Paciente com DC, especialmente se não tratada, tem maior risco de malignidades, tais como linfoma intestinal e sistêmico, adenocarcinoma de intestino delgado, carcinoma escamoso de orofaringe, esofágico e outros (9).

Uma pequena porcentagem dos pacientes com DC evoluem para o *espru* refratário, que é caracterizado por infiltrado linfoepitelial monoclonal rece-

bendo o diagnóstico de linfoma de células T associado a enteropatia (44).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterol* 2001; 120:636-51.
2. Alaedini A, Green PHR. Narrative Review: Celiac disease: Understanding a complex autoimmune disorder. *Am College Physicians* 2005; 142:289-99.
3. Roston A, Murray JA, Kagnoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterol* 2006; 131:1981-2002.
4. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *NEJM* 2007; 357:1731-1742.
5. Kagnoff MF. Overview and Pathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterol* 2005; 128:s10-s18.
6. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Stazi MA. The first large population based twin study of celiac disease. *Gut* 2002; 50:624-628.
7. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical application. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:843-51.
8. Craig D, Robins G, Howdle P. Advances in Celiac Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:142-148.
9. Green PHR, Jabri B. *Lancet* 2003; 362:383-91.
10. Dube C, Rostom A, Sy R. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterol* 2005; 128:S57-S67.
11. Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:408-412.
12. Lohi S, Mustalahti K, Maki M. Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1217-1225.
13. Gandolfi L, Pratesi JC, Catassi C et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:689-92.
14. Melo B, Fernandes MI, Galvão LC et al. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1020-5.
15. Rampertab SD, Pooran N, Green PHR. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Medicine* 2006; 119:355-361.
16. Olds G, McLoughlin R, Sivak MV et al. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointestinal Endosc* 2002; 56:407-15.
17. Farrel RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3237-3246.
18. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of national survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:126-131.
19. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterol* 1999; 117:297-303.
20. Farrell R, Kelly C. Celiac Sprue. *Current Concepts*. *N Engl J Med* 2002; 346:180-88.
21. Cronin CC, Feighery A, Feighery C. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2210-2212.
22. Sjoberg K, Eriksson KF, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243:133-140.
23. Rustgi AK, Peppercorn MA. Gluten-sensitive enteropathy and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1988; 148:1583-1584.
24. Iltanen S, Collin P, Korpela M. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1042-1046.
25. Henriksson KG, Hallert C, Norrby K. Polymyositis and adult coeliac disease. *Acta Neurol Scand* 1982; 65:2 301-319.
26. Freeman HJ. Hepatobiliary tract and pancreatic disorders in celiac disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11:77-81.
27. Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med* 1988; 109:713-717.
28. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND. Primary biliary cirrhosis and celiac disease: An association? *Lancet* 1978; 1: 230-233.
29. Fornasiere A, Sinico RA, Maldifassi P. IgA – antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy. *Br Med J* 1987; 295:78-80.
30. Smith MJ, Benson MK, Strickland ID. Coeliac disease and diffuse interstitial lung disease. *Lancet* 1971; 1: 473-475.
31. Simila S, Kokkonen J. Coexistence of celiac disease and Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1990; 95:120-122.
32. Shah A, Mayberry JF, Williams G. Epidemiological survey of coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1990; 74: 283-288.
33. Dubois RN, Lazenby AJ, Yardley JH. Lymphocytic enterocolitis in patients with refractory sprue. *JAMA* 1989; 262:935-937.
34. Landins B, Rossipal E, Pittschliel K. Endomysium antibodies in celiac disease: an improved method. *Gut* 1994; 35:776-78.
35. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Alaintalo MK. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:85-91.
36. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:147-154.
37. Arrans E. Enfermedad celiaca: factores genéticos. *Pediatría* 2003;23:145-8.
38. Maurino E, Capizzano H, Niveloni S, Boerr L. Value of endoscopic markers in celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2028-33.
39. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Vazquez H et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:223-9.
40. Bardella MT, Minolli G, Ravizza D, Radaelli F et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1489-91.
41. Lecleire S, Di Fiori F, Antonietti M, Ducrotte P. Endoscopic markers of villous atrophy are not useful for the detection of celiac disease in patients with dyspeptic symptoms. *Endoscopy* 2006; 38:696-701.
42. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterol* 1992; 102:330-54.
43. Collin P, Wahab PJ, Murray JA. Intraepithelial lymphocytes and celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:341-50.
44. Ryan BM, Kelleher D. Refractory Celiac Disease. *Gastroenterol* 2000; 119:243-51.
45. Lee SK, Lo W, Memeo L. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:187-191.
46. Tursi A, Brandimarte G, Aiello F. Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten-free diet: a 2-year prospective study. *Endoscopy* 2006; 38:702-707.
47. Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:459-463.