

## *Manifestaciones digestivas y extradigestivas de la enfermedad celíaca*

**Luis Ortigosa, M.D.\***

### RESUMEN

*La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía de base autoinmune que se manifiesta en sujetos genéticamente susceptibles, asociada con genes que codifican para las moléculas HLA DQ2 (DQA1\*0501/DQB1\*0201) y DQ8 (DQA1\*0301/ DQB1\*0302). Se caracteriza por una respuesta inmunológica a la ingesta del gluten de trigo y otras prolaminas relacionadas del centeno y la cebada. Las manifestaciones clínicas son diversas, puede haber formas sintomáticas digestivas “clásicas” en niños, y formas extradigestivas en personas de todas las edades. Las manifestaciones atípicas y extradigestivas contribuyen cada vez más a dificultar y demorar el diagnóstico de EC. El uso de marcadores serológicos, especialmente los anticuerpos contra la transglutaminasa tisular, facilita el proceso diagnóstico inicial, que se debe confirmar con una biopsia intestinal para poner de manifiesto unas lesiones histológicas características, con grados variables de atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas e infiltrado linfocitario.*

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca; HLA DQ2/DQ8; Manifestaciones digestivas y extradigestivas; Marcadores serológicos; Biopsia intestinal.

En 1888 el pediatra inglés Samuel J Gee, publicó en la revista del Hospital St Bartholomew de Londres un trabajo para describir por primera vez una enfermedad que denominó “*coeliac affection*”. En su artículo, Gee describía una “*indigestión crónica que se observa en personas de toda edad, aunque parece afectar en especial a los niños de edad comprendida entre uno y cinco años*”<sup>1</sup>.

El mismo Gee no consideraba esta entidad como un cuadro patológico de nueva aparición, sino más bien como un trastorno mencionado ya desde mucho tiempo atrás, en especial por Areteo de Capadocia, quien se refirió al mismo en la segunda mitad del siglo II antes de Cristo, con el término “*diátesis o estado celíaco*”, para describir una alteración crónica de los adultos, caracterizada por la “*eliminación de alimentos sin digerir, acompañada de acentuada emaciación y estado de debilidad*”. Sus trabajos fueron traducidos y editados por F. Adams en 1856<sup>2</sup>.

Clásicamente, y hasta mediados de la década de 1950, el diagnóstico de la celiaquía se basó en las manifestaciones clínicas, pues se suponía que era una enfermedad que se presentaba preferentemente en niños con diarrea crónica y un hábito muy peculiar, el característico *hábito celíaco*, con

diarrea crónica y malnutrición, en un niño entre 1 y 4 años, según la conocida descripción de la enfermedad hecha por Gee.

La frecuencia de la EC es difícil de precisar, pues varía de unos países a otros, pero en contra de lo que se pensaba hace unos años, hoy se sabe que es un trastorno bastante común, con cifras de incidencia de 1:80-1:300, y no sólo en Europa y Estados Unidos, donde a lo largo de las últimas décadas se han realizado numerosas investigaciones para calcular las cifras reales de presentación de la enfermedad<sup>3-11</sup>, sino en otras latitudes y continentes como África o Asia<sup>12-15</sup>, Centro y Suramérica<sup>16-19</sup>, donde la EC quizá está infradiagnosticada, y a medida que surgen nuevas publicaciones se puede observar que los datos de incidencia se aproximan cada vez más a los del hemisferio norte<sup>20,21</sup>, incluso con cifras muy altas en poblaciones con bajos niveles de desarrollo, como la población saharahuí en el norte de Africa (5.6%), o datos de existencia de la enfermedad donde hasta hace poco tiempo se creía inexistente (India, Irán, Turquía, Arabia Saudí, Iraq, Egipto y Kuwait)<sup>22</sup>.

La EC se define en la actualidad como una enteropatía, de tipo inmune, que se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles, producida por una sensibilidad al gluten de carácter permanente, que se desarrolla como resultado de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales, donde las prolaminas del trigo, el centeno y la cebada son el principal “*factor disparador*” medioambiental, y los alelos HLA de clase II (DQ2

\* Profesor Asociado de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna y Médico Adjunto, Unidad de Gastroenterología Infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria, Tenerife.

Recibido para publicación diciembre 1, 2004

Aprobado para publicación enero 28, 2005

y DQ8) son los factores genéticos de susceptibilidad, aunque parece que hay otros genes no-HLA comprometidos en la patogenia de la EC, en los cromosomas 2q33, 5q31-33 y 19p13<sup>23-27</sup>. Se puede, por tanto, aceptar que este polimorfismo de genes implicados en la susceptibilidad para desarrollar la EC influye en la respuesta a estas prolaminas tóxicas en los sujetos celíacos, junto con una respuesta humoral autoinmune fuertemente ligada a la transglutaminasa tisular. Dentro de los factores ambientales también se culpa a ciertas partículas víricas, que ofrecen secuencias de aminoácidos semejantes a los péptidos tóxicos de las prolaminas mencionadas<sup>28</sup>.

A lo largo de las últimas décadas se han visto notables avances en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos, genéticos e inmunológicos de la EC, y se ha demostrado una estrecha relación entre los factores inmunogenéticos y ambientales en la patogenia de la EC. El reconocimiento de la enzima transglutaminasa tisular como principal autoantígeno para la EC<sup>29,30</sup>, y su importancia en la modificación de las moléculas de gliadina y prolaminas asociadas, para aumentar su afinidad por las moléculas DQ2/DQ8, y la posterior activación de la “*cascada inmunológica*” de células T y B en el intestino de los sujetos celíacos, ha supuesto un notable avance en el conocimiento del mecanismo íntimo de la destrucción de la mucosa intestinal en ellos, y al mismo tiempo abre novedosas perspectivas para futuras terapias alternativas en la EC<sup>31-36</sup>.

Hoy día, también se sabe que el espectro clínico de presentación en la EC es muy amplio, pues se puede manifestar a cualquier edad, tanto en niños y jóvenes como en personas adultas, con sintomatología casi exclusivamente gastrointestinal o con manifestaciones extradiigestivas y compromiso de distintos aparatos y sistemas.

Se habla de manifestaciones sintomáticas floridas (*formas clásicas*), formas paucisintomáticas y atípicas, e incluso asintomáticas (*formas silentes*), y se compara el espectro clínico en se presenta la enfermedad con un “*iceberg*”<sup>37</sup>, porque se calcula que las formas sintomáticas representan tan sólo la punta superficial de este iceberg celíaco, mientras el resto (formas silentes, latentes y potenciales) está aún por diagnosticar.

En 1969, en una reunión de expertos de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) mantenida en Interlaken se establecieron unos criterios diagnósticos de la enfermedad, con base en manifestaciones estrictamente histológicas y clínicas, con objeto de diferenciar la celiaquía de otras entidades infantiles que cursaban con diarrea crónica y síntomas que podían confundirse con la EC<sup>38</sup>.

Estos criterios diagnósticos para la EC se aceptaron

universalmente, y requerían por lo menos la realización de tres biopsias intestinales:

1. Una primera biopsia, en el momento del diagnóstico, mientras el niño mantenía una dieta con gluten, para mostrar atrofia severa de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, y con evidencia de datos clínicos y analíticos de malabsorción.
2. Una segunda biopsia, tras haber retirado el gluten de la dieta, en la que se producía una recuperación histológica de la mucosa, con normalización de las vellosidades intestinales, junto con una mejoría clínica evidente.
3. Y una tercera biopsia, tras haber realizado una sobrecarga controlada con gluten, a fin de apreciar una recaída histológica del intestino.

Veinte años más tarde, con un mejor conocimiento de las distintas formas clínicas y de los mecanismos inmunológicos de la EC, la propia ESPGHAN, en la reunión que tuvo lugar en Budapest en 1989, revisó los criterios de Interlaken, y propuso reducir el número de biopsias necesarias para establecer el diagnóstico definitivo de la EC<sup>39</sup>.

Según esos criterios revisados de la ESPGHAN, los requisitos actuales mínimos para establecer el diagnóstico de EC son los siguientes:

1. Demostración de lesión de la mucosa intestinal, mientras el paciente consume dieta con gluten.
2. Remisión clínica de la sintomatología, una vez que el gluten se retira de la dieta.
3. Sólo se precisa una segunda biopsia de control, para confirmar la recuperación de las vellosidades intestinales en casos muy concretos (pacientes asintomáticos al diagnóstico, o con primera biopsia no definitiva).

En el momento actual, la prueba de provocación (sobrecarga) con gluten, para confirmar la recaída histológica está en discusión, siendo un procedimiento controvertido, y siguiendo las recomendaciones del Comité de Expertos de la ESPGHAN, no necesitarían provocación con gluten los niños mayores de 2 años (en el momento de haber sido diagnosticados), que hubiesen presentado manifestaciones clínicas características de la enfermedad, con atrofia de vellosidades, y respuesta clínica evidente a la retirada del gluten.

Se podría plantear la sobrecarga con gluten en los siguientes casos:

- Niños menores de 2 años en el momento de la primera biopsia intestinal, en los que otras enteropatías no celíacas son comunes.
- Pacientes en los que se excluyó el gluten de la dieta antes de efectuar la primera biopsia intestinal, y/o en los que en la biopsia no se manifiesten lesiones histológicas carac-

terísticas (atrofia de vellosidades con hiperplasia de las criptas).

- Niños con mala respuesta clínica tras la retirada inicial del gluten de su dieta, y *siempre* que se mantengan dudas respecto a la sospecha diagnóstica inicial de enfermedad celíaca.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EC puede presentar una gran expresividad en sus manifestaciones, tanto desde el punto de vista clínico, como bioquímico, inmunológico y con distintos grados de afectación de la mucosa intestinal, de manera que actualmente se sabe que el hallazgo de una atrofia vellositaria total o subtotal con hiperplasia de las criptas no es la única alteración histológica que define la EC, ya que se han descrito lesiones mínimas (fase infiltrativa, con aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE), con arquitectura vellositaria conservada, Marsh I), evolucionando a lesiones hipertróficas (Marsh II, con hiperplasia de las criptas, sin atrofia), hasta llegar a lesiones altamente destructivas de las vellosidades (Marsh III, con distintos grados de atrofia vellositaria + hiperplasia críptica + aumento de LIE)<sup>40</sup>.

Por otro lado, desde la publicación por Ferguson *et al.*<sup>41</sup> del espectro clínico de la EC, se habla de formas *activas*, *silentes*, *latentes* y *potenciales*, siendo estas manifestaciones distintas, según la edad del paciente:

- **Enfermedad celíaca activa.** Incluye sujetos con sintomatología clínica evidente, marcadores serológicos de actividad positivos, afectación de la mucosa intestinal y susceptibilidad genética.
- **Enfermedad celíaca silente.** Bajo este término se incluyen a personas asintomáticas, o con manifestaciones clínicas mínimas, y que sin embargo presentan una atrofia vellositaria, en presencia de marcadores serológicos positivos y HLA-DQ2/DQ8 (como sucede con familiares de niños con EC, o diabetes mellitas tipo I, o los casos de EC que se diagnostican mediante screening en población general o en grupos de riesgo).
- **Enfermedad celíaca latente.** Este grupo característico de enfermos celíacos tiene una susceptibilidad genética (HLA DQ2/DQ8), y sin embargo pueden tener una biopsia intestinal normal consumiendo gluten, y bien previa o posteriormente pueden presentar una lesión histológica intestinal característica de EC.
- **Enfermedad celíaca potencial.** Son individuos con susceptibilidad genética a padecer la EC, pero sin datos serológicos ni histológicos en el momento de realizar el estudio que confirme la sospecha diagnóstica de EC.

Durante el transcurso del Primer Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, celebrado en Boston en 2001, el grupo de trabajo en Enfermedad Celíaca propuso una clasificación de manifestaciones clínicas de la enfermedad (formas sintomáticas, manifestaciones extradigestivas y enfermedades asociadas) que resumen perfectamente este amplio espectro de síntomas, y que enumeramos en la Cuadro 1<sup>42</sup>.

**Cuadro 1**  
**Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca<sup>42</sup>**

### 1. Manifestaciones gastrointestinales

- *De comienzo precoz:*

Edad: niños menores de 2 años

Síntomas: diarrea/esteatorrea, distensión abdominal, debilidad muscular, retraso en peso y talla, apatía/irritabilidad, hipotonía.

- *De comienzo tardío:*

Edad variable: desde la infancia hasta época adulta

Síntomas: diarrea (variable/intermitente), náuseas/vómitos, dolor/discomfort abdominal, pérdida de peso, estreñimiento, pérdida de peso

### 2. Manifestaciones músculoesqueléticas

- *Talla corta*
- *Osteoporosis*
- *Trastornos del esmalte dental*
- *Artritis*
- *Miopatía*

### 3. Manifestaciones mucocutáneas

- *Dermatitis herpetiformis*
- *Aftas recurrentes*
- *Vasculitis*

### 4. Manifestaciones hematológicas

- *Anemia de origen inexplicado (déficit de hierro/folato/vit B<sub>12</sub>)*
- *Leucopenia*
- *Trombocitopenia*
- *Déficit de vit K*

### 5. Manifestaciones del sistema reproductor

- *Infertilidad*
- *Abortos de repetición*
- *Retraso en la pubertad*
- *Trastornos menstruales*

### 6. Manifestaciones neurológicas

- *Epilepsia (con calcificaciones cerebrales)*
- *Ataxia cerebelosa*
- *Neuropatía periférica*
- *Demencia*

### 7. Otras manifestaciones

- *Hipertransaminasemia*
- *Pérdida inexplicada de peso*
- *Laxitud/debilidad*
- *Linfoma intestinal*

**Forma clásica de presentación.** La forma clásica de presentación de la EC se inicia en niños con edades comprendidas entre 6 y 24 meses, quienes tras un período variable desde la introducción del gluten en la dieta comienzan a presentar un retraso ponderoestatural, incluso con pérdida de peso y estancamiento del crecimiento, diarrea crónica, vómitos, pérdida de apetito, con una exploración

física en la que destaca la pobreza de masas musculares y del pániculo adiposo, y una distensión abdominal llamativa si se deja evolucionar el curso natural de la enfermedad<sup>43</sup>.

Este conjunto de síntomas clínicos, con aspecto de malnutrición y distensión abdominal, es lo que se denomina “*hábito celíaco*”, al que se suele asociar trastornos en el carácter, siendo niños tristes e indiferentes, aunque irritables en muchas ocasiones. Si el diagnóstico no se realiza pronto comienzan a presentar síntomas carenciales: palidez cutánea, con piel seca, uñas y cabellos frágiles y quebradizos. Las deposiciones de estos niños suelen ser diarreicas, voluminosas en muchas ocasiones, grisáceas y malolientes, debido al proceso malabsortivo que están padeciendo.

Si la introducción del gluten en la dieta ha sido muy precoz, el niño puede presentar manifestaciones clínicas entre los 6 y 12 meses, que suelen ser de mayor gravedad que cuando los síntomas se desarrollan en edades posteriores: hemorragias cutáneas o digestivas, en relación con déficit de síntesis de vit K, tetania hipocalcémica, hipocaliemia, edemas por hipoalbuminemia, e incluso en ocasiones se puede manifestar como una “*crisis celíaca*”, cuadro clínico de extrema gravedad, con signos de deshidratación, malnutrición severa y gran distensión abdominal, debido al desequilibrio hidroelectrolítico al que se puede llegar si no se realiza una sospecha diagnóstica y un tratamiento fisiopatológico adecuados.

**Manifestaciones en otras edades.** Las manifestaciones clínicas de la EC en niños mayores, adolescentes y adultos varían enormemente de un paciente a otro, y oscilan entre personas con sintomatología clínica evidente hasta individuos que nunca han sentido la necesidad de acudir al médico, y que pueden ser identificados gracias a la utilización de distintos marcadores serológicos (*anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular*).

La gravedad de los síntomas parece estar más en relación con la extensión de la lesión que con la intensidad de la misma. Así, un paciente con grave afectación de la mucosa intestinal, desde duodeno proximal hasta íleon, presentará síntomas importantes de malabsorción, mientras que si la lesión de la mucosa está limitada a duodeno y yeyuno proximal, puede que sus únicos síntomas sean una anemia ferropénica u osteopenia, o cualquiera de las otras formas pauci/monosintomáticas de presentarse la enfermedad, que se distribuye en varios grupos:

- *Pacientes con sintomatología digestiva mínima.* Muchos celíacos presentan episodios de diarrea recurrente o dolor abdominal y flatulencia. Recientemente se ha demostrado que 5% de pacientes que cumplían los Cri-

terios Roma II para colon irritable, en realidad eran pacientes celíacos con compromiso característico de la mucosa intestinal, por lo que se sugiere que en todos los pacientes con diagnóstico de colon irritable se debería descartar la existencia de una EC<sup>44-46</sup>. Otros síntomas digestivos podrían ser la presentación de estomatitis aftosa de repetición, déficit de hierro, folatos o vit B<sub>12</sub>, hipertransaminasemia<sup>43,47</sup>.

- *Pacientes con manifestaciones extradigestivas.* Se han comunicado numerosas formas de presentación extradigestiva: dermatitis herpetiforme, talla baja, artritis, osteopenia, infertilidad y abortos de repetición, alopecia, síndromes psiquiátricos, trastornos del esmalte dental, manifestaciones neurológicas (cefaleas, ataxia, epilepsia con calcificaciones), etc.<sup>38,48-53</sup>.

- *Pacientes asintomáticos diagnosticados por screening.* En los distintos grupos de riesgo cada vez se diagnostican más pacientes celíacos, con formas silentes de expresión de la enfermedad: el riesgo de EC en familiares en primer grado es de 6% a 10% y las enfermedades autoinmunes se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes con EC y a la inversa, como sucede con la tiroiditis autoinmune y la diabetes mellitus tipo I<sup>54,57</sup>.

**Manifestaciones extradigestivas y enfermedades asociadas.** El diagnóstico de EC en niños y adolescentes se puede realizar en un amplio grupo de enfermos, con formas clínicas sintomáticas, o con manifestaciones de tipo extradigestivo, pudiendo afectar a distintos órganos y sistemas, como la piel (dermatitis herpetiformis), sangre (anemia refractaria a tratamiento), hígado (hipertransaminasemia no filiada), boca (aftas orales de repetición, trastornos del esmalte dental afectando a la dentición definitiva), huesos y articulaciones (disminución de la densidad mineral ósea, osteoporosis, artritis), sistema endocrino (talla corta, retraso en la pubertad), sistema nervioso central y periférico (epilepsia con calcificaciones, ataxia) etc. (Cuadro 2).

También desde hace muchos años se ha sospechado que la EC tenía una fuerte asociación con otras enfermedades, y desde que se vienen utilizando los marcadores serológicos y se conoce mejor la etiopatogenia de la EC, esta asociación se ha podido demostrar en un amplio grupo de trastornos, tanto en enfermedades autoinmunes como no autoinmunes, habiéndose evidenciado una fuerte asociación con la diabetes tipo I, tiroiditis autoinmune, síndrome de Down, déficit selectivo de IgA, síndrome de Turner, síndrome de Williams y familiares en primer grado de individuos celíacos, recomendándose que estos grupos de riesgo sean sometidos a tamización mediante marcadores<sup>43,58</sup> (Cuadro 3).

**Cuadro 2**  
**Manifestaciones extradigestivas de la enfermedad celíaca<sup>43</sup>**

**Manifestaciones con evidencia fuerte o moderada:**

- Dermatitis herpetiforme
- Alteraciones del esmalte dental en la dentición permanente
- Osteopenia/Osteoporosis
- Talla corta
- Retraso puberal
- Anemia ferropénica con mala respuesta al tratamiento con hierro oral

**Manifestaciones en las que la evidencia es menor**

- Hipertransaminasemia
- Artritis
- Epilepsia con calcificaciones occipitales

**SUMMARY**

Celiac disease (CD) is an immune enteropathy, caused by a special and permanent sensitivity to wheat gluten, and related prolamins of barley and rye, in genetically susceptible individuals HLA DQ2 (DQ A1\*0501/DQB1\*0201) and DQ8 (DQA1\*0301/DQB1\*0302). Clinical spectrum may occur both in children and adults, with wide symptoms, gastrointestinal (“*classic manifestation*”) and non gastrointestinal manifestations: atypical, silent and latent presentations. Atypical and extraintestinal manifestations contribute to disguise and delay in diagnosing CD. Serologic markers, especially tissue transglutaminase antibodies, contribute to the initial screening of CD, prior to intestinal biopsy resulting in characteristic histological features including varying degrees of villous atrophy, crypt hyperplasia and lymphocytic infiltration.

**Key words:** Celiac disease; HLA DQ2/DQ8;  
Gastrointestinal and extradigestive manifestations;  
Serologic markers; Intestinal biopsy.

**REFERENCIAS**

1. Gee S. On the celiac affection. *St Bartholomews Hosp Rep* 1888; 24: 17-20.
2. Adams F. *The extant works of Arataeus the Cappadocian*. London: Sydenham Society; 1856. p. 350.
3. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, *et al*. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-2524.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, *et al*. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-292.
5. El-Hadi S, Tuthill D, Lewis E, *et al*. Unrecognised celiac disease is common in healthcare students. *Arch Dis Child* 2004; 89: 842.
6. Marinello D, Rapa A, Osello, R. Celiac disease screening: exploring the iceberg with salivary anti gliadin antibodies. *J Pediatr*

**Cuadro 3**  
**Enfermedades asociadas con la enfermedad celíaca\***

**Endocrinas**

- Diabetes Mellitus tipo I
- Tiroiditis autoinmune
- Enfermedad de Addison
- Trastornos de la reproducción
- Alopecia areata

**Neurológicas**

- Ataxia cerebelosa
- Neuropatía
- Epilepsia
- Migraña

**Cardíacas**

- Cardiomiopatía dilatada idiopática
- Miocarditis autoinmune

**Hepáticas**

- Cirrosis biliar primaria
- Hepatitis autoinmune
- Colangitis autoinmune

**Otras**

- Anemia
- Osteoporosis
- Déficit selectivo de IgA
- Síndrome de Sjögren
- Artritis crónica juvenil
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Síndrome de Down
- Trastornos del esmalte dental

\* Modificado de Hill ID<sup>43</sup> y Alaedini A, Green PHR<sup>58</sup>

*Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 227-228.

7. Korponay-Szabo I, Kovacs J, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 26-30.
8. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, *et al*. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143: 308-314.
9. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr* 2003; 136: 86-90.
10. Book LS. Diagnosing celiac disease in 2002: Who, why, and how? *Pediatrics* 2002; 109: 952-954.
11. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM. The celiac iceberg in Italy. A multicentre anti gliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 29-35.
12. Lash EC, Ramot B, Neumann G. Childhood celiac disease in Israel. *Israel J Med Sci* 1968; 4: 1260-1264.
13. Nelson R, McNeish AS, Anderson CM. Celiac disease in children of Asian immigrants. *Lancet* 1973; 1: 348-350.
14. Suliman GI. Coeliac disease in Sudanese children. *Gut* 1978; 19: 121-125.
15. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, *et al*. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-648.
16. Blanco E, Sagaró E, Frago T, Castañeda C, Gra B. Celiac disease in Cuban children. *Arch Dis Child* 1981; 56: 128-131.
17. Araya M, Mondragón A, Pérez-Bravo F, *et al*. Celiac disease in a

- Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 381-386.
18. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, *et al.* Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-2704.
  19. Trevisiol C, Brandt KG, Pontes-Silva GA, Crovella S, Ventura A. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in north-eastern Brasil (Recife, Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 214-215.
  20. Guandalini S. Celiac disease in the new world. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 362-364.
  21. Mandal A, Mayberry J. How common is celiac disease in South America? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 579-580.
  22. Catassi C. Where is celiac disease coming from and why. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 279-282.
  23. Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med* 1986; 164: 333-339.
  24. Sollid L, Markussen G, Ek J, *et al.* Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ- $\pm$  heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345-350.
  25. Lundin KE, Gjertsen HA, Scott H, Sollid LM, Thorsby E. Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. *Hum Immunol* 1994; 41: 24-27.
  26. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 695-699.
  27. Peña L, Torres MJ, Deniz MC, *et al.* Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 604-608.
  28. Cerf-Besussan N, Cellier C, Heyman M, Brousse N, Schmitz J. Celiac disease: an update on facts and questions based on the 10<sup>th</sup> International Symposium on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 412-421.
  29. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, *et al.* Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
  30. Mearin ML, Koning F. Tissue transglutaminase: master regulator of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 9-11.
  31. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
  32. Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
  33. Sollid LM. Celiac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev* 2002; 2: 647-655.
  34. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
  35. Shan L, Molberg O, Parrot I, *et al.* Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279.
  36. Kagnoff MF. Celiac disease pathogenesis: the plot thickens. *Gastroenterology* 2002; 123: 939-943.
  37. Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, *et al.* Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203.
  38. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in celiac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-463.
  39. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, *et al.* Revised criteria for the diagnosis of celiac disease. Report of the working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
  40. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354.
  41. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease: active, silent, latent, potencial. *Gut* 1993; 34: 150-151.
  42. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, *et al.* Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl): 78-88.
  43. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, *et al.* Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
  44. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, *et al.* Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358: 1504-1508.
  45. Sanders DS, Azmy IA. Celiac disease serology and irritable bowel syndrome: does the relationship merit further evaluation? *Mayo Clinic Proc* 2004; 79: 1209-1210.
  46. Spiegel BM, De Rosa VP, Gralnek IM, *et al.* Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1721-1732.
  47. Volta U, De Franceschi L, Lari F, *et al.* Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352: 26-29.
  48. Aine L, Maki M, Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 241-245.
  49. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, *et al.* Celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Celiac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340: 439-443.
  50. Hernández MA, Colina G, Ortigosa L. Epilepsy, cerebral calcifications and clinical or subclinical celiac disease. Course and follow up with gluten-free diet. *Seizure* 1998; 7: 49-54.
  51. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does celiac gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347: 369-371.
  52. Mora S. Celiac disease: a bone perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 409-411.
  53. Kavak US, Yüce A, Kocak N, *et al.* Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 434-436.
  54. Ventura A, Magazzú G, Greco L, *et al.* Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
  55. Cataldo V, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-473.
  56. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, *et al.* Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 63-66.
  57. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, *et al.* Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109: 833-838.
  58. Alaedini A, Green PHR. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005; 142: 289-298.