

ENFERMEDAD CELÍACA, BUSCANDO LA BASE DEL ICEBERG

V.M. Aguilar-Urbano, A.M. Moreno-García, Á. Pérez-Aisa, J. Gonzalo-Marín, R. Rivera-Irigoín, J.M. Rosales-Zabal, F. Fernández-Cano, I. Méndez-Sánchez, G. García-Fernández, A.M. Sánchez-Cantos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

Resumen

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la forma de presentación y hallazgos serológicos e histopatológicos de los pacientes diagnosticados de celiaquía, así como las diferencias según el grupo de edad. Para ello realizamos un análisis descriptivo y retrospectivo de una base de datos, en la que se incluyeron 107 pacientes con celiaquía confirmada mediante biopsia intestinal. Las formas de presentación más frecuentes en individuos pediátricos fueron el retraso ponderal y el síndrome diarreico, mientras que en los adultos predominaron la anemia ferropénica y los síntomas dispépticos. La positividad serológica fue más frecuente en la edad pediátrica, mientras que en las formas adultas presentó una mayor relación con la presencia de patrones histológicos más severos.

Palabras clave: Celiaquía, Ac antitransglutaminasa tisular, Edad pediátrica, Manifestaciones clínicas.

Summary

Title: Celiac disease, seeking the base of the iceberg.

The main objective of our study was to determine the presentation and serological and histopathological findings of

patients diagnosed with celiac disease, as well as differences by age group. We did a retrospective descriptive analysis of a database, which included 107 patients with celiac disease and diagnostic intestinal biopsy. It was found that the most frequent clinical presentation form was weight retardation and diarrheal syndrome in children, while it was iron deficiency anemia and dyspeptic symptoms in adults. Positive serology was more common in children, whereas in the adult forms it was related to more severe histological patterns.

Key words: Celiac disease, Antitransglutaminase antibodies, Pediatric, Clinical manifestations.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico, de naturaleza autoinmune, que aparece como consecuencia de la existencia de una intolerancia permanente a diversas proteínas del gluten, que aparece en individuos genéticamente predispuestos (HLA tipo II, DQ2/ DQ8 +) y afecta primariamente al tubo digestivo. Su sustrato morfológico se define por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la mucosa y submucosa del intestino delgado y se caracteriza desde el punto de vista clínico, por la presencia de diversas manifestaciones sistémicas y que con frecuencia se acompaña de diversos procesos auto-inmunes.

Puede empezar a cualquier edad de la vida, tanto durante la infancia como en la adolescencia y es muy frecuente también su aparición en edades adultas. Su frecuencia es bastante elevada en pacientes de la tercera edad y se estima que alrededor de un 20% de los pacientes, tienen más de 60 años al momento del diagnóstico^{1,3}.

CORRESPONDENCIA

Víctor Manuel Aguilar-Urbano
Hospital Costa del Sol, Endoscopias
Ctra. Nacional 340, km 187
29600-Marbella

vmaurbano@hotmail.com

Los estudios epidemiológicos más recientes sitúan la prevalencia de la EC en Occidente en torno al 1% de la población general (rango entre el 0,18 y el 5,66%)^{2,4}.

En España esta elevada incidencia se ha confirmado en diversos estudios epidemiológicos, por lo que es importante que se conozcan mejor las manifestaciones clínicas de la EC y realicen una búsqueda activa de nuevos casos para intentar corregir este importante desequilibrio existente entre casos diagnosticados y casos realmente existentes.

La EC es una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del mundo occidental (prevalencia 1:100 a 1:250)⁵ y está muy infradiagnosticada. Las razones de ello son diversas: a) Es muy proteiforme con posible afectación de diversos órganos y variadas manifestaciones clínicas (digestivas, hematológicas, hepáticas, enfermedades autoinmunes asociadas, trastornos neurológicos y psiquiátricos, nefropatía Ig A, Dermatitis herpetiforme, Osteopenia/Osteoporosis, Miocardiopatía dilatada) y el diagnóstico involucra tanto a médicos generalistas como a especialistas diversos, no siempre sensibilizados con la enfermedad; b) Muchos pacientes presentan formas clínicamente leves que pueden atribuirse a patología funcional, o a otras causas muy prevalentes, como la anemia por pérdidas menstruales.

El diagnóstico precoz de la EC es fundamental, no sólo por la reversibilidad de los síntomas, sino para reducir la morbilidad y mortalidad a largo plazo (linfoma primario intestinal y otras neoplasias, enfermedades autoinmunes, osteoporosis)⁶.

La identificación de nuevos casos de EC, cambió de forma radical con la introducción de los métodos serológicos de diagnóstico⁶ y se produjo un cambio de tendencia en la forma de presentación clínica al diagnóstico y una disminución del período entre la aparición de síntomas clínicos y el diagnóstico de la enfermedad^{7,9}.

Su utilización sistemática en la evaluación de los diferentes grupos de riesgo (Familiares de primer grado, Diabéticos tipo 1, Síndrome de Down, Enfermedades autoinmunes, etc) ha permitido saber que hasta un 50% de individuos con atrofia, diagnosticados en programas de cribado, se encuentran absolutamente asintomáticos, y constituyen lo que se conoce como "enfermedad silenciosa". Por lo tanto, en la última década se diagnostican un predominio de formas silenciosas y monosintomáticas, no sólo en la edad adulta, sino también en edad pediátrica⁹.

En nuestra práctica clínica habitual nos enfrentamos con una gran cantidad de pacientes que presentan síntomas digestivos poco específicos, entre ellos dispepsia funcional, anemia ferropénica e hipertransaminasemia. Por este motivo, nos propusimos analizar las formas de presentación de los pacientes con enfermedad celíaca, la relación entre datos serológicos y hallazgos histopatológicos y las diferencias entre la forma adulta y la pediátrica.

Material y métodos

Para ello realizamos un análisis descriptivo y retrospectivo de una base de datos, en la que se recogen los datos de los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca mediante biopsia intestinal en la unidad de Aparato Digestivo y Pediatría del Hospital Costa del Sol (Marbella). Son datos, por tanto, obtenidos de la práctica clínica habitual.

Objetivos: El principal fue determinar las principales características en la forma de presentación y hallazgos serológicos e histopatológicos de los pacientes diagnosticados de celiaquía. Los secundarios fueron determinar las diferencias entre pacientes adultos y pediátricos.

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes con biopsia intestinal diagnóstica de celiaquía en nuestro hospital entre julio de 1997 y Marzo de 2009.

Criterios de exclusión: Se excluyeron de nuestro análisis los pacientes en los que la biopsia intestinal no fue diagnóstica.

Variables:

Dependiente: Hallazgos histológicos en la biopsia intestinal según la clasificación de Marsh.

Independiente: 1) Principal: Formas de presentación y serología. 2) Secundarias: Se analizaron variables demográficas (sexo, edad), enfermedades asociadas y complicaciones en la evolución.

Se realizó un segundo análisis para comparar las diferencias entre la edad adulta y pediátrica. Se incluyeron como pediátricos, los menores de 14 años de edad.

Análisis estadístico: Estudio descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, y de distribución de frecuencias para las cualitativas. En el análisis bivariado se tomó como variable principal la edad del paciente. Para variables continuas se utilizó la U de Mann-Whitney para muestras no apareadas, y en cuanto a las variables cualitativas se utilizó el test de la Chi-cuadrado, o de Fisher en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Durante el período de estudio se incluyeron 107 pacientes, 72 (67,3%) mujeres y 35 (32,7%) hombres, con una edad media de 29,29 [1-77 (DE =20,74)] años. El período medio de seguimiento fue 36,42 meses (DE= 31, 89).

Con respecto a la forma de presentación en los distintos casos, observamos: 49,5% (53 casos) síntomas dispépticos; 43,9% (47 casos) colopatía funcional, 3,7% (4 casos) sintomatología osteomuscular; 6,5% (7 casos)

Tabla 1. Marcadores serológicos de celiaquía.

Tipo de Ac	Positivo n (%)	Negativo n (%)	No realizado n (%)
Antigliadina (VN 0-25 UI)	70 (65,4)	23 (21,5)	14 (13,1)
Antiendomiso (VN Negativo)	43 (40,2)	27 (25,2)	37 (34,6)
Antitransglutaminasa tisular (VN 0-25 UI)	73 (68,2)	20 (18,7)	14 (13,1)

Tabla 2. Diferencias en la forma de presentación según el patrón histológico.

	Patrón sin atrofia	Patrón con atrofia	P
Síntomas dispépticos, n (%)	24 (60)	29 (43,3)	NS
Síndrome diarreico, n (%)	13 (32,5)	34 (50,7)	0,06
Artromialgias n (%)	0 (0)	4 (6)	NS
Manifestaciones cutáneas, n (%)	2 (5)	5 (7,5)	NS
Anemia ferropénica, n (%)	13 (32,5)	30 (44,8)	NS
Hipertransaminasemia, n (%)	6 (15)	13 (19,4)	NS
Retraso ponderal, n (%)	7 (17,5)	16 (23,9)	NS
Astenia/Anorexia, n (%)	0 (0)	7 (10,4)	< 0,05

Tabla 3. Comparativo serología con patrón histológico.

	Patrón sin atrofia	Patrón con atrofia	P
Ac antiigliadina (+), n (%)	19 (27,1)	51 (72,9)	< 0,05
Ac antiendomiso (+), n (%)	8 (18,6)	35 (81,4)	< 0,05
Ac antitransglutaminasa tisular (+), n (%)	16 (21,9)	57 (78,1)	< 0,05

manifestaciones mucocutáneas, 40,2% (43 casos) anemia ferropénica; 17,8% (19 casos) hipertransaminasemia, 21,5% (21 casos) retraso ponderal y 6,5% (7 casos) astenia y/o anorexia.

En cuanto a la serología, se realizó en el 91,6% (98 casos) con resultados expuestos en la **tabla 1**. La histopatología presentada fue: 0,9% (1 caso) tipo 0 (pre-infiltrativa), 29% (31 casos) tipo 1 (infiltrativa); 7,5% (8 casos) tipo 2 (hiperplásico), 57,9% (62 casos) tipo 3 (destrutivo-atrófico) y 4,7% (5 casos) tipo 4 (atrófico-hipoplásico).

Comparamos las formas de presentación con el patrón histológico, distinguiéndose en este último como patrón con atrofia (tipos 3 y 4) y patrón sin atrofia (tipos 0, 1 y 2), obteniendo los siguientes resultados de la **tabla 2**, reflejando que la astenia/ anorexia se relaciona con el mayor daño histológico, así como la presentación de deposiciones diarreicas. Correlacionando los marcadores serológicos

con los patrones histológicos (**Tabla 3**), observamos que la positividad en los mismos, se relaciona con los patrones histológicos más severos.

Subdividimos en grupo A ó pediátricos (≤ 14) y grupo B ó adultos (> 14), incluyéndose 37casos (34,6%) en el grupo A y 70 casos (65,4 %) en el grupo B. La edad media fue de 41,29 años (DE= 15,053) grupo B y 6,59 años (DE= 4,83) grupo A. Se compararon las diferencias entre ambos grupos en cuanto a formas de presentación (**Tabla 4**), positividad serológica (**Tabla 5**) y patrón histológico (tipos 3-4 en el 62,2% y 62,9% en el grupo A y B respectivamente), observándose que la positividad para los distintos anticuerpos serológicos fué mayor en el grupo pediátrico.

Comparando el patrón histológico con la positividad para los distintos anticuerpos en ambos grupos, observamos (**Tabla 6**) que en las formas adultas la positividad para anticuerpos de celiaquía tiene más relación con

Tabla 4. Comparativo formas de presentación según edad.

	Pediátricos n (%)	Adultos n (%)	p
Sexo (Mujer/ Hombre)	20 (54)/ 17 (46)	52 (74,3)/ 18 (25,7)	< 0,05
Síntomas dispépticos	14 (37,8)	39 (55,7)	0,079
Síndrome diarreico	20 (54,1)	27 (38,6)	ns
Artromialgias	0 (0)	4 (5,7)	ns
Manifestaciones cutáneas	2 (5,4)	5 (7,1)	ns
Anemia ferropénica	14 (37,8)	29 (41,4)	ns
Hipertransaminasemia	4 (10,8)	15 (21,4)	ns
Retraso ponderal	19 (51,4)	4 (5,7)	< 0,05
Astenia/Anorexia	4 (10,8)	3 (4,3)	ns

Tabla 5. Comparativo serología con grupos de edad.

	Pediátricos n (%)	Adultos n (%)	p
Ac antigliadina	31 (83,8)	39 (55,7)	< 0,05
Ac antiendomiso	20 (54,1)	23 (32,9)	< 0,05
Ac antitransglutaminasa tisular	32 (86,5)	41 (58,6)	< 0,05

Tabla 6. Comparativo serología con patrón histológico según grupo de edad.

PEDIÁTRICOS	Positivo, n (%)	Negativo, n (%)	p
Ac antigliadina			
<i>Patrón sin atrofia</i>	10 (71,4)	4 (28,6)	ns
<i>Patrón con atrofia</i>	21 (91,3)	2 (8,7)	
Ac antiendomiso			
<i>Patrón sin atrofia</i>	5 (38,5)	8 (61,5)	< 0,05
<i>Patrón con atrofia</i>	15 (83,3)	3 (16,7)	
Ac antitransglutaminasa tisular			
<i>Patrón sin atrofia</i>	9 (90)	1 (10)	ns
<i>Patrón con atrofia</i>	23 (100)	0 (0)	
ADULTOS	Positivo, n (%)	Negativo, n (%)	p
Ac antigliadina			
<i>Patrón sin atrofia</i>	9 (47,4)	10 (52,6)	< 0,05
<i>Patrón con atrofia</i>	30 (81,1)	7 (18,9)	
Ac antiendomiso			
<i>Patrón sin atrofia</i>	3 (27,3)	8 (72,7)	< 0,05
<i>Patrón con atrofia</i>	20 (71,4)	8 (28,6)	
Ac antitransglutaminasa tisular			
<i>Patrón sin atrofia</i>	7 (33,3)	14 (66,7)	< 0,05
<i>Patrón con atrofia</i>	34 (87,2)	5 (12,8)	

Tabla 7. Comparativo de enfermedades asociadas según la edad de comienzo.

	Pediátricos n (%)	Adultos n (%)	p
Enfermedades tiroideas	0 (0)	9 (12,9)	< 0,05
Hepatopatías	0 (0)	7 (10)	< 0,05
Antecedentes familiares	9 (24,3)	5 (7,1)	< 0,05

patrones histológicos más severos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Entre las enfermedades asociadas: 6,5% (7 casos) Diabetes Mellitus, 1,9% (2 casos) Síndrome de Down, 0,9% (1 caso) deficiencia selectiva de Ig A, 8,4% (9 casos) enfermedades tiroideas, 3,7% (4 casos) enfermedades sistémicas de tipo autoinmune (Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico, Sarcoidosis,...), 8,4% (9 casos) enfermedades cutáneas (Psoriasis, vitiligo, alopecia, dermatitis herpetiforme, atopía,...), 6,5% (7 casos) enfermedades hepáticas, 4,7%, no encontrándose ningún caso de colitis colágena ni gastritis linfocítica. Durante el seguimiento se presentó un caso de yeyuno-ileitis ulcerativa, y el 9,3% (10 casos) de los pacientes incumplían en algún grado la dieta.

Analizando las enfermedades asociadas en los distintos grupos de edad, solamente se encuentran diferencias en lo representado en la **tabla 7**.

Discusión

La principal diferencia entre la EC del adulto y la edad pediátrica es la menor frecuencia de casos graves en el momento del diagnóstico, de modo que la "forma clásica" con diarrea, malabsorción, malnutrición y deshidratación, es prácticamente inexistente en la edad adulta. Actualmente se recomienda la introducción del gluten en la dieta del niño a los 6-9 meses de vida, para intentar evitar la aparición de casos muy graves durante la lactancia^{10,11}. Se sospecha que esta medida contribuyó a la aparición de formas silenciosas de la enfermedad, diagnosticadas a una edad más tardía.

A diferencia de otros autores, en nuestro estudio las formas de presentación más frecuentes fueron las alteraciones digestivas (están presentes en cerca del 50% de los casos) y la anemia ferropénica^{10,11}. Se han encontrado diferencias según la edad, pues las formas de presentación más frecuentes en la edad pediátrica son el retraso ponderal y el síndrome diarreico, mientras que en los adultos fueron la anemia ferropénica y los síntomas dispépticos, lo que habla a favor de que las formas adultas sean más silentes.

La ESPGAN estableció en 1990 unos criterios diagnósticos de EC¹², según los cuales se requería la existencia de atrofia intestinal para el diagnóstico de EC y sólo en esta situación se recomendaba el inicio de la dieta sin gluten. Anteriormente se creía que la lesión infiltrativa de tipo Marsh I (enteritis linfocítica)¹³ no producía signos ni síntomas de

malabsorción¹⁴, y se consideraba parte del espectro histológico de la celiaquía latente. En un estudio multicéntrico, realizado en nuestro medio, en familiares de primer grado, utilizando como método de diagnóstico el estudio genético seguido de biopsia intestinal en los casos positivos, se establece que los pacientes con enteritis linfocítica pueden tener similar clínica digestiva y extradigestiva como los pacientes con atrofia y que pueden beneficiarse de la dieta sin gluten¹⁵.

El tipo histológico destructivo-atrófico es el más frecuente, no observándose diferencias con respecto a la edad de presentación. Hasta hace relativamente pocos años se creía que la lesión infiltrativa de tipo Marsh I¹³ no producía signos ni síntomas de malabsorción¹⁴, y se consideraba parte del espectro histológico de la celiaquía latente. Sin embargo, en nuestro estudio se observan que no hay diferencias en cuanto a la forma de presentación y la presencia de clínica en los casos con arquitectura vellositaria conservada, al igual que en diversos estudios publicados recientemente¹⁶⁻¹⁸.

Tras el reconocimiento de que la transglutaminasa presente en la mucosa intestinal es el determinante antigénico, frente al que realmente se dirigían los anticuerpos antiendomiso, trascendió rápidamente su importancia en el diagnóstico de la enfermedad celíaca⁴. En nuestro estudio el anticuerpo más sensible es la transglutaminasa (coincidiendo con lo descrito en la literatura). La positividad para la serología es más frecuente en la edad pediátrica y en presencia de un patrón de atrofia vellositaria, pudiéndose explicar por la mayor actividad inflamatoria presente en estos casos. La actividad de la transglutaminasa es dependiente del consumo de gluten, puesto que al retirarlo de la dieta, los anticuerpos antitransglutaminasa disminuyen con el tiempo llegando a desaparecer^{3,4,19,20}. Esto se ha confirmado en nuestro estudio, pues la positividad para dicho anticuerpo desciende tras la instauración de una dieta sin gluten, tendiendo a normalizarse al cabo de varios meses.

La transglutaminasa es un péptido que está presente en la mucosa intestinal normal, pero que se expresa mucho más en condiciones de inflamación o daño tisular²¹. La especificidad de los anticuerpos antitransglutaminasa sugiere, junto con la presencia de diversas moléculas modificadas en la zona inflamada, que la transglutaminasa puede tener un papel directo en la patogenia de la enfermedad^{3,4,19,20}.

La lesión de la mucosa, así como los problemas de absorción intestinal se producen como consecuencia del daño estructural debido a la activación anómala de algunas subpoblaciones linfocitarias por péptidos presentes en los cereales^{22,23}.

Cada vez son más los datos que confirman la clasificación histológica de Marsh: la EC es algo más que la atrofia de vellosidades y la malabsorción. El espectro clínico e histológico en el que puede englobarse la enfermedad celíaca, es mucho mayor. En los últimos años se han reconocido nuevas manifestaciones clínicas, más alteraciones inmunológicas entre las que se incluyen la implicación de la inmunidad innata, se han desarrollado mejores métodos diagnósticos, y se ha profundizado en el conocimiento de la genética de la enfermedad. Es más, la EC ha sido propuesta como un modelo para el estudio de las interacciones entre el medio ambiente y la genética^{24, 25}.

Curiosamente, la descripción de nuevas formas clínicas hace que, a pesar de la precisión innegable de las determinaciones de anticuerpos en los casos con atrofia de vellosidades²⁶, el método más antiguo, la biopsia de intestino delgado, sea cada vez más necesario como estándar de referencia²⁷, especialmente por la posible relevancia clínica de los estadios Marsh I y Marsh II, en los que el valor diagnóstico de los tests inmunológicos es muchísimo menor. Así, como demuestra un trabajo del grupo de María Esteve¹⁵ es probable que, si cambiamos la estrategia clínica, podamos ampliar el espectro clínico, reconociendo la verdadera importancia de los casos Marsh I: poca lesión histológica, pero consecuencias clínicas muy relevantes como anemia, osteoporosis, dolor y distensión abdominal, que mejorarán sólo si somos capaces de diagnosticarlos.

La EC es una enfermedad sistémica por la gran variedad de órganos que pueden verse afectados. La mayor parte de los síntomas aparecen como consecuencia de la malabsorción de nutrientes y se manifiestan generalmente de forma muy selectiva. En otras ocasiones, la clínica puede deberse a complicaciones de la enfermedad (linfoma u otras neoplasias)²⁸ o a enfermedades asociadas (enfermedades autoinmunes)^{29, 30}, cuya prevalencia podría estar aumentada como consecuencia de un diagnóstico tardío, o de un mal cumplimiento de la dieta (activación inespecífica del sistema inmune, debido a un incremento del paso de macromoléculas). Nuestros resultados muestran que la asociación con enfermedades tiroideas y hepáticas es más frecuente en adultos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, como consecuencia probablemente de un mayor tiempo de exposición al gluten y de una mayor activación del sistema inmunológico.

La relación entre el linfoma de células T primariamente intestinal y la EC está bien establecida²⁸. Sin embargo, la relación entre el linfoma de cualquier localización y la EC, sigue siendo controvertida^{31, 32}. En nuestra serie no se ha encontrado ningún caso de linfoma de ninguna localización, que probablemente pueda deberse al mayor conocimiento actual de la enfermedad y a la mejoría de la dieta sin gluten. Resaltar que nuestros casos, en general, presentan un muy buen cumplimiento dietético en las sucesivas revisiones.

Los genes que predisponen a presentar EC son, en parte, conocidos. En las poblaciones europeas de origen caucásico, alrededor del 90% de los pacientes celíacos son

portadores de los alelos HLA-DQA1*0501-DQB1*0201 que codifican el heterodímero HLA-DQ2, mientras que este gen se presenta en la población general en un 20-30% de los sujetos^{33, 34}. El resto de pacientes celíacos presentan HLA-DQ8 (codificado por DQA1*0301-DQB1*0302) y únicamente un porcentaje pequeño de pacientes (menos del 2-4%) pueden expresar otros genes o tan sólo un alelo de los dos que conforman el haplotipo HLA-DQ2 (principalmente, DQB1*0201)^{33, 34}. Nosotros encontramos una mayor frecuencia de antecedentes familiares en los pacientes pediátricos, siendo éstas diferencias estadísticamente significativas.

En conclusión, en nuestro medio la forma más frecuente de presentación es como síntomas digestivos en niños y anemia ferropénica con o sin dispepsia en los adultos, observándose mayor positividad serológica en la población pediátrica y con predominio de los patrones histológicos más severos. El desarrollo de complicaciones tipo linfoma intestinal, no se ha encontrado en nuestra serie.

Nos gustaría resaltar la baja incidencia diagnóstica al año en un Hospital que abarca una gran población, hecho que debe hacernos pensar que hay un número importante de pacientes que dada su escasa sintomatología queda sin diagnóstico. Esto puede ser debido a la inespecificidad de algunos síntomas y a las formas paucisintomáticas que son más frecuentes en los adultos. Sería interesante realizar un despistaje activo de la enfermedad celíaca en los pacientes con síntomas digestivos inespecíficos, antes de establecer el diagnóstico de trastorno funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. James MB, Scott BB. Celiac disease: the cause of various associated disorders? *Eur Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1119-21.
2. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F et al. Coeliac disease in the year 2000 exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.
3. Green PH, Jabrin B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
4. Van Heel DA, West J. Recent advances in celiac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-46.
5. Dube C, Rostom a, Sy R et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S57-67.
6. Calvani M Jr, Miotti AM, Alessandri C, Notamicola MA. Anti-endomysium antibodies: a new marker for the diagnosis and treatment of celiac disease. *Pediatr Med Chir.* 1992; 14: 33-6.
7. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 126-31.
8. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-8.
9. Tursi a, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of sub clinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 462-4.
10. ESPGAN committee on nutrition. Guidelines on infant nutrition II. Recommendations for the composition of follow-up formula and Beikost. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1981; 287: 1-25.

11. ESPGAN committee on nutrition. Guidelines on infant nutrition II. Recommendations for the composition of followup formula and Beikost. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1982; 302: 1-27.
12. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schemerling DM, Visakorpi JK. Revised criteria or the diagnosis of celiac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
13. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
14. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-40.
15. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, Vilar P, Abad-Lacruz A, Forné M, Mariné M, Santaolalla R, Espinós JC, Viver JM. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of celiac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55: 1739-45.
16. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Coeliac disease-like abnormalities in subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 121: 1329-38.
17. Kaukinen K, Mäki M, Partanen J, Sievänen H, Collin P. Coeliac disease without villous atrophy. Revision of criteria called for. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 879-87.
18. Picarelli a, Maiuri L, Mazzilli MC et al. Gluten-sensitive disease with mild enteropathy. *Gastroenterology* 1996; 111: 608-16.
19. Aladeini A, Green PHR. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005; 142: 289-98.
20. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S10- S8.
21. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and celiac disease. *Clin Sci* 1985; 68: 573-9.
22. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 53-81.
23. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, kooy YM et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000; 191: 603-12.
24. Mulder CJJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Rs Clin Gastroenterol* 2005; 19: 313-21.
25. Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptative immunity. *Human Immunology* 2006; 67: 460-8.
26. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 47-54.
27. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas N, Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 561-6.
28. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): S79-86.
29. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
30. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001; 49: 502-5.
31. Farré C, Domingo-Domènech E, Font R, et al. Celiac disease and lymphoma risk: a multicentric case-control study in Spain. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 408-12.
32. Mearin ML, Catassi C, Brousse N, et al. European multi-centre study on celiac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 187-94.
33. Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, et al. HLA-DQ2 negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998; 59: 169-75.
34. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the D DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: Results from the European genetics cluster on celiac disease. *Human Immunol* 2003; 64: 469-77.