

J.C. Vitoria, P. Zubillaga*, A. Sojo

An Esp Pediatr 1999; 51: 602-608.

Diagnóstico de la enfermedad celíaca

Cuando la enfermedad celíaca (EC) fue descrita por Samuel Gee en 1888⁽¹⁾, el diagnóstico se basaba exclusivamente en las características clínicas del paciente. Sin embargo, con el paso del tiempo y el descubrimiento de nuevos elementos básicos de la enfermedad, el concepto de la misma y su diagnóstico han ido cambiando paulatinamente.

La descripción clásica realizada por Gee ponía de manifiesto un paciente "...preferentemente entre 1 y 5 años de edad, caquético, con el abdomen distendido, triste, irritable, anoréxico, y con unas deposiciones blandas pero no líquidas, abundantes, pálidas y malolientes...". El descubrimiento realizado por Dicke⁽²⁾ sobre el papel del gluten en la patogenia de la EC y el desarrollo de la biopsia intestinal peroral en los años 50, permitió a Sakula y Shiner⁽³⁾ describir por primera vez los cambios característicos que se producían en la mucosa intestinal de los pacientes celíacos, y la respuesta a la retirada y posterior reintroducción del gluten en la dieta. En 1970 la ESPGAN⁽⁴⁾ definió la EC como una incapacidad permanente para tolerar el gluten de la dieta, caracterizada por anomalías histológicas de la mucosa duodeno yeyunal, evidencia clínica y analítica de trastornos de la absorción intestinal cuando la dieta contiene gluten y remisión clínica e histológica tras la exclusión del gluten de la dieta.

La enfermedad se ha mostrado como un cuadro familiar que está ligado a los haplotipos extendidos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA de clase II, DR3-DQ2 o DR5/DR7-DQ2, que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. La molécula DQ2 es un heterodímero α/β que se codifica mediante los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201⁽⁵⁾. Una pequeño grupo de pacientes afectados de EC presentan el haplotipo DR4-DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302)⁽⁶⁾.

En muchas ocasiones, a lo largo de estos cien años, se ha demostrado que esta enfermedad se puede manifestar de forma muy heterogénea, que pueden variar desde el síndrome clásico descrito por Gee hasta formas atípicas como son la talla baja⁽⁷⁾ y el déficit aislado de hierro⁽⁸⁾. Existen también

formas silentes como las que se encuentran en familiares en primer grado⁽⁹⁾, en grupos de riesgo, como la diabetes mellitus insulino dependiente⁽¹⁰⁾ u otras enfermedades de origen autoinmune^(11,12), y el síndrome de Down⁽¹³⁾. Los pacientes con EC pueden manifestar diferentes síntomas neurológicos, neuropatía periférica, ataxia y epilepsia con calcificaciones cerebrales posteriores⁽¹⁴⁾. La EC también debe entrar en el diagnóstico diferencial de situaciones como las alteraciones del esmalte, que son simétricas y cronológicamente distribuidas de los dientes definitivos⁽¹⁵⁾, abortos, esterilidad⁽¹⁶⁾, osteopenia⁽¹⁷⁾, estomatitis aftosas de repetición⁽¹⁸⁾, artritis u otros síntomas articulares⁽¹⁹⁾, así como aumentos no explicados de las transaminasas⁽²⁰⁾. Hoy en día la mayor parte de los autores están de acuerdo en que la EC y la dermatitis herpetiforme son la misma enfermedad con distintos órganos de expresión⁽²¹⁾. En realidad la EC puede encontrarse asociada a múltiples trastornos, sin que a *apriori* manifieste unos síntomas que nos hagan pensar en ella⁽²²⁾. Asimismo, desde los años ochenta se ha venido constatando cómo la forma de presentación de la enfermedad está cambiando en toda Europa. En la mayor parte de las series, los cuadros clásicos de la enfermedad están dejando paso a formas atípicas o asintomáticas asociadas a familiaridad u otros grupos de riesgo⁽²³⁾.

Consecuentemente, hoy podemos definir la EC como "una intolerancia permanente al gluten de la dieta que condiciona una lesión de las vellosidades del intestino delgado superior, y que tiene una expresión clínica y funcional heterogénea. El régimen estricto sin gluten lleva a una normalización clínica, funcional e histológica"⁽²⁴⁾. Esta enfermedad se presenta en individuos genéticamente predispuestos a padecerla⁽²⁵⁾.

Anatomía patológica

La definición de la EC sigue centrándose en la lesión de las vellosidades intestinales. La normalidad morfológica de la mucosa intestinal durante el consumo de una dieta conteniendo gluten excluye este diagnóstico. No obstante, la lesión intestinal no se limita a la atrofia subtotal de las vellosidades o mucosa plana clásica. La lesión de la mucosa surge gradualmente y evoluciona desde la normalidad hasta una atrofia evidente con hiperplasia de las criptas. La lesión inicial sólo presenta infiltración linfocitaria en el epitelio y en la lámina propia⁽²⁴⁾.

Universidad del País Vasco/EHU. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao.

*Servicio de Pediatría. Hospital de N^o S^a de Aranzazu. San Sebastián.

Correspondencia: JC Vitoria. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Pza. de Cruces, s/n. 48903-Barakaldo (Bizkaia).

Tabla I Valor diagnóstico de los anticuerpos séricos AGA, EMA y anti tTG según distintos autores

Autor	AGAIgA		AGAIgG		Autor	EMAIgA		Autor	anti tTG IgA	
	Sen.	Esp.	Sen.	Esp.		Sen.	Esp.		Sen.	Esp.
Unsworth (1983)	84	97	100	80	Chorzelski (1984)	79	98	Troncone (1999)	92	98
Kilander (1983)	93	95	86	100	Kapunscinska (1987)	100	100	Sulkanen (1998)	95	94
Stahlberg (1986)	90	86	93	67	Torregrosa (1990)	100	98	Dieterich (1998)	98	95
Volta (1986)	76	100	100	72	Bürgin-Wolff (1991)	90	98	Vitoria (1999)	100	94
Arranz (1986)	61	81	91	67	Garrote (1991)	88	91			
Calabuig (1986)	73	84	94	42	Ferreira (1992)	100	100			
Vitoria (1987)	86	87	74	74	Vitoria (1991)	97	97			

Sen.: Sensibilidad. Esp.: Especificidad

A través de lupa estereoscópica la biopsia intestinal típica de la EC presenta un aspecto característico aplanado, donde las vellosidades intestinales han desaparecido por completo, observándose únicamente los orificios de las criptas.

Es de vital importancia que la toma de la biopsia esté bien orientada, de forma plana, para poder realizar correctamente las secciones histológicas. También es importante el tamaño de la muestra y que la misma incluya la muscularis mucosae. La mejor forma de hacer estas tomas de biopsia es mediante la sonda peroral, tipo Watson Crosby. No obstante, hoy en día un experto endoscopista puede obtener mediante endoscopia muestras intestinales lo suficientemente valora- bles para el estudio histológico⁽²⁶⁾.

La lesión histológica característica es una atrofia de las vellosidades intestinales con una hiperplasia de las criptas. También se presentan alteraciones en el epitelio de superficie, incremento del infiltrado inflamatorio en la lámina propia y aumento de los linfocitos intraepiteliales. Estas lesiones se recuperan completamente tras la retirada del gluten de la dieta y reaparecen nuevamente tras la reintroducción del mismo en la dieta. La lesión de la mucosa es uniformemente plana aunque al retirar el gluten de la dieta o durante la provocación la lesión puede ser parcheada⁽²⁷⁾.

Estos cambios anatomopatológicos no son patognomónicos de la EC y pueden estar presentes en otras entidades clínicas como son: Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca y/o otras proteínas alimentarias, gastroenteritis aguda, infestación por *Giardia lamblia*, etc. Esta situación hace que sea crucial establecer una relación de dependencia entre la lesión intestinal y la ingesta de gluten. Por esta razón, la ESPGAN⁽⁴⁾ estableció en 1970 unos criterios diagnósticos para la EC que incluían tres biopsias intestinales: la primera, en el momento de presentación de la enfermedad, con los hallazgos característicos; la segunda, tras la retirada del gluten de la dieta en la que se comprobaba la recuperación de la mucosa intestinal; y la tercera biopsia tras la reintroducción del

gluten en la dieta (provocación con gluten), en la que se compruebe la recurrencia de los cambios característicos en la mucosa intestinal.

Durante veinte años estos criterios diagnósticos fueron seguidos por gran número de especialistas en toda Europa. Esta gran experiencia en el manejo de la enfermedad, juntamente con la aparición de otros instrumentos diagnósticos, hizo posible que, veinte años más tarde, un grupo de trabajo de la ESPGAN⁽²⁸⁾ reconsiderase estos criterios diagnósticos. La lesión característica de la mucosa intestinal cuando el paciente consume cantidades adecuadas de gluten, así como la remisión de la sintomatología tras la retirada del gluten de la dieta en pocas semanas, son los datos mínimos necesarios para establecer el diagnóstico EC. En los pacientes asintomáticos es necesaria una biopsia de control, que permita comprobar la recuperación de la mucosa, tras la retirada del gluten de la dieta. Este procedimiento diagnóstico tiene algunas excepciones en las que deberá mantenerse el clásico criterio de la tercera biopsia intestinal, tras la provocación con gluten, como estableció la ESPGAN en 1970⁽⁴⁾. De acuerdo con los criterios revisados por la ESPGAN⁽²⁸⁾, las técnicas de morfometría y de inmunohistoquímica son una importante colaboración al diagnóstico. Asimismo, el recuento de linfocitos intraepiteliales y la aplicación de anticuerpos monoclonales a estas células linfoides puede ser de particular ayuda.

Si, después de un considerable período de tiempo, la adhesión a la dieta sin gluten es estricta y el intestino permanece con una lesión significativa, debe ser tenida en cuenta la posibilidad de otra enfermedad gastrointestinal.

Provocación con gluten

La provocación con gluten no es necesaria en todos los casos pero sí es deseable en algunas circunstancias: cuando hay dudas acerca del diagnóstico inicial, por ejemplo, cuando no se hizo la biopsia inicial, cuando la muestra de tejido

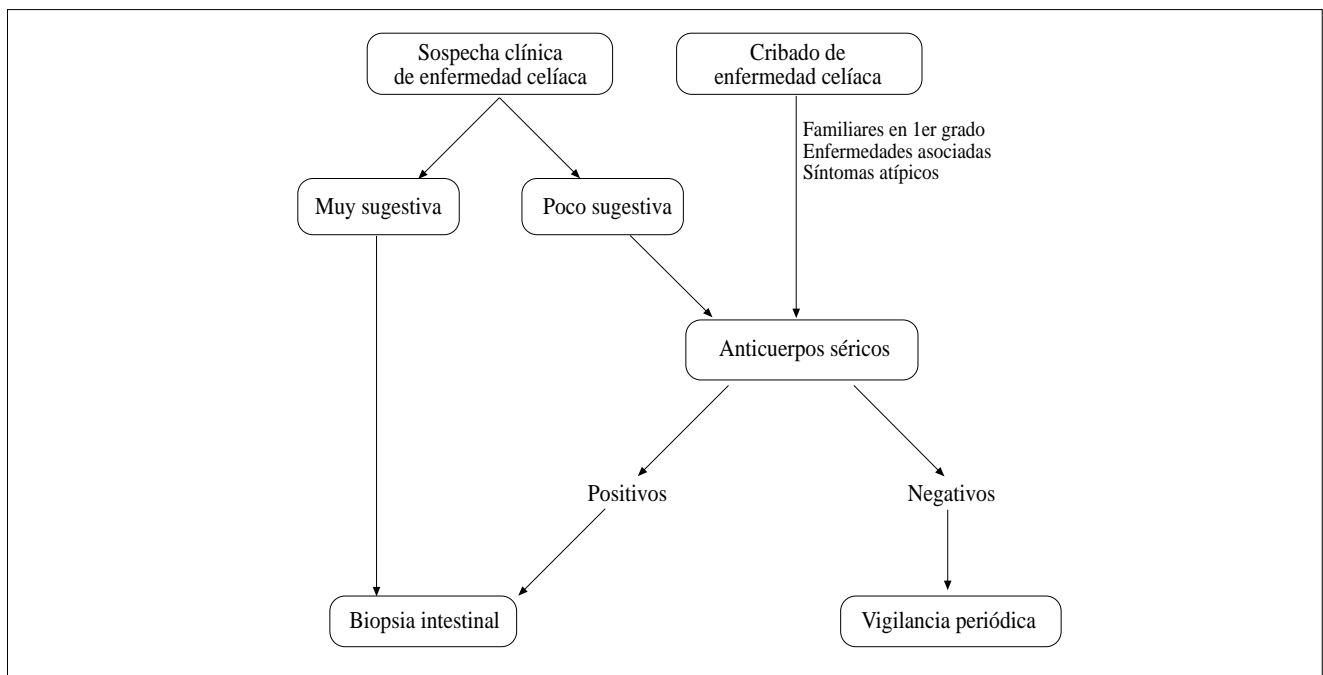


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

fue inadecuada o la imagen histológica no fue típica de EC. También en los niños diagnosticados con menos de dos años de edad, ya que precisamente en este período se presentan las enfermedades que más frecuentemente pueden remedar la lesión histológica de la EC. Asimismo, la provocación debe ser programada en los adolescentes que intentan abandonar la dieta sin gluten.

En cualquier caso, no debe realizarse antes de los tres años de edad, ya que puede dar lugar a alteraciones del esmalte dentario en los incisivos centrales permanentes. También muchos autores han aconsejado que no se haga antes de los seis años ni durante el brote de crecimiento puberal, ya que la ingesta de gluten puede afectar a la talla definitiva.

Esta prueba llevada, a cabo bajo estricta supervisión médica, debe ir precedida de la comprobación de una mucosa intestinal normal, y realizarse con una dosis estándar de al menos 10 g de gluten, sin que el paciente interrumpa los hábitos dietéticos establecidos.

La biopsia post-provocación se realizará cuando aparezcan síntomas clínicos o cuando los tests serológicos se positivicen. A los 2 años de provocación con gluten se debe realizar una biopsia intestinal, aunque no haya síntomas o los tests de laboratorio permanezcan negativos. Algunos pacientes pueden tardar varios años en recaer después de la provocación con gluten, permaneciendo durante este tiempo como una EC latente. Por esta razón es fundamental su seguimiento a largo plazo y en la edad adulta, así como la toma de nuevas biopsias si los síntomas reaparecen o los tests serológicos se positivizan.

Serología

En los pacientes con EC el consumo de gluten y/o sus proteínas relacionadas desencadena la producción de una serie de anticuerpos, sobre todo de clase IgA, como los antigliadina -AGA-⁽²⁹⁾ y ciertos anticuerpos contra tejidos como los antiheticulina -ARA-⁽³⁰⁾ y los antiendomiso -EMA-⁽³¹⁾. Estos dos últimos, al parecer, son el mismo anticuerpo que se detecta mediante inmunofluorescencia indirecta y con distintos substratos. Los ARA utilizan tejidos de roedor y los EMA se detectan usando dos tipos de tejido, esófago de mono y cordón umbilical. Estos últimos han mostrado una sensibilidad y especificidad muy altas, superiores a los ARA, para el diagnóstico de la EC y se producen contra ciertas estructuras no colágenas de la matriz extracelular. La naturaleza de los EMA no ha sido conocida hasta fechas muy recientes, cuando Dieterich y cols.⁽³²⁾ han identificado su antígeno correspondiente como la transglutaminasa de los tejidos (tTG), poniendo de manifiesto que, aunque no se pueda afirmar que es el único, sí es el autoantígeno predominante del endomiso característico de la EC. La gliadina es el substrato preferido para la tTG y sugieren que la interacción de la gliadina y la tTG puede dar lugar a la creación de nuevos complejos antigénicos. Recientemente Molberg y cols.⁽³³⁾ han demostrado que la deamidación de la gliadina del gluten por la tTG crea un epítipo, que promueve su unión al HLA-DQ2 y su reconocimiento por las células T del intestino. Ello sugiere un nuevo mecanismo en la patogenia de la EC. Un paso lógico, tras este descubrimiento, ha sido crear una técnica de ELISA para cuantificar los anticuerpos anti-tTG en el suero⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Todos estos anticuerpos desaparecen cuando los pacientes con EC son sometidos a dieta sin gluten, para reaparecer cuando esta proteína se ingiere nuevamente. El déficit de IgA es la principal causa de resultados falsos negativos, por lo que siempre conviene conocer el estado respecto a esta inmunoglobulina. En caso de déficit se puede recurrir a marcadores de clase IgG pero éstos son menos específicos. La utilidad principal de estos anticuerpos es seleccionar a los pacientes que deben ser sometidos a biopsia intestinal para llegar al diagnóstico de EC. Asimismo, nos permiten seleccionar los momentos adecuados en que un paciente en estudio de EC y con dieta sin gluten o en provocación debe ser sometido de nuevo a biopsia para comprobar la recuperación o la recaída histológica de la arquitectura de la mucosa intestinal.

Algunos autores han propuesto que los tests serológicos solos, o aún mejor en combinación, podrían reemplazar la biopsia intestinal para el diagnóstico de la EC. No obstante la sensibilidad y especificidad de los mismos, aunque muy elevadas, no son del ciento por ciento. Por ello utilizarlos como único criterio, en una enfermedad cuyo tratamiento debe ser mantenido durante toda la vida, puede conducir a errores. Especialmente los AGA pueden ser negativos en un considerable número de pacientes con EC (15-20%) y pueden observarse falsos positivos en ciertos grupos de pacientes, como el síndrome de Down⁽¹³⁾, la gastroenteritis por rotavirus, así como otras enfermedades gastrointestinales⁽³⁷⁾. Según distintos autores⁽³⁸⁾, la sensibilidad y especificidad para los AGA oscilan entre el 52 y el 99,9% y el 65 y el 100%, respectivamente. Se ha podido comprobar que la edad, la ingesta de gluten y factores genéticos, influyen en los niveles de AGA. Los pacientes con EC menores de dos años tienen títulos más altos que los mayores por lo que su valor diagnóstico también es mayor en este grupo de población^(39,40). Cuando la ingesta de gluten es escasa, la formación de anticuerpos AGA puede ser menor que si la dieta es muy rica en el mismo⁽⁴¹⁾. Factores asociados a la región HLA-DR influyen en la respuesta humoral al gluten en la EC y, por ello, en los valores de AGA⁽⁴²⁾.

Los EMA y los modernos anticuerpos anti-tTG tienen una sensibilidad y especificidad mayores pero que tampoco alcanzan el 100%. Para los EMA la mayoría de los autores dan una sensibilidad y especificidad entre el 90 y 100%^(43,44). Los primeros resultados publicados en la literatura en relación con los anticuerpos anti-tTG, realizados mediante una técnica de ELISA y usando tTG de cobaya como antígeno, han mostrado también unas altas sensibilidad (92-100%) y especificidad (94-98%)^(34-36,45), correlacionándose también muy bien con los tradicionales EMA. Posiblemente en un futuro el uso de una tTG recombinante humana⁽⁴⁶⁾ como antígeno pueda resolver muchos de los problemas de la técnica y es posible que esto permita detectar todos los casos de EC no tratada. Los Ac anti-tTG pueden sustituir con algunas ventajas a los EMA tradicionalmente usados en

el diagnóstico de la EC. La determinación por un método de ELISA es relativamente fácil, poco engorrosa, no está influenciada por la presencia de anticuerpos que interfieren, como son los antinucleares y los antimúsculo liso, y no depende de la interpretación subjetiva del que observa al microscopio la imagen fluorescente, como ocurre con la inmunofluorescencia de los EMA. Esto, unido a unos costos económicos aceptables, la convierten en una técnica especialmente indicada para el cribado de gran número de muestras. Además, el método de ELISA permite una mejor estandarización de las serologías de los EC entre los distintos laboratorios.

El significado de los marcadores serológicos (AGA, ARA, EMA y anti-tTG) "falsos positivos" es dudoso; podría tratarse de posibles EC potenciales. Es posible que algunos de éstos presenten, a largo plazo, una lesión histológica de la mucosa yeyunal, que demuestre la existencia de una EC activa⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Por esta razón tales pacientes deben ser seguidos a largo plazo y, si continúan presentando elevados los marcadores serológicos, se deberá repetir una nueva biopsia intestinal.

Tipaje HLA

A pesar de los numerosos estudios que ponen de manifiesto la asociación del HLA de clase II y la EC en diversos países, no hay estudios sistemáticos que establezcan el papel que juega el tipaje HLA en el diagnóstico de la EC. El heterodímero DQA1*0501 y DQB1*0201 está presente en el 87% de los pacientes celíacos y el 27% de los sujetos sanos y el alelo DRB1*04 está presente en la mitad de los EC en que faltaba el heterodímero⁽⁵⁰⁾. Los tests genéticos pueden representar otra ayuda diagnóstica del laboratorio en casos de sospecha de EC. Especialmente, en casos complicados con patrones histológicos e inmunológicos ambiguos, en pacientes con EC latente en los que los EMA o anti-tTG son positivos pero la morfología de la mucosa intestinal es normal, en pacientes en que no sea posible realizar la biopsia intestinal, sobre todo si se asocia a marcadores serológicos positivos, y en los estudios familiares en los que un patrón genético no celíaco podría evitar una biopsia intestinal.

Cribado (screening) de la EC

La incidencia promedio que se ha dado en Europa de la EC ha sido aproximadamente de 1 por cada 1.000 recién nacidos. Sin embargo, ésta varía mucho en los diferentes países e incluso existen diferencias dentro de los mismos. En España se han dado prevalencias de 1:2152 RNV⁽⁵¹⁾. Por otro lado, los estudios de cribado realizados en donantes de sangre sanos y en la población general, hablan de prevalencias mucho más altas, sobre todo de formas asintomáticas, que en algún caso podrían llegar a ser tan altas como 1 por cada 100⁽⁵²⁾. Es obvio que el diagnóstico de la forma sintomática de la enfermedad constituye tan sólo la punta de lo que se conoce como el "iceberg" de la EC.

A principios de los años ochenta se comunicó que en varios países europeos se había constatado un descenso de la incidencia de la EC infantil durante los años anteriores. Sin embargo, y coincidiendo con la aparición de los marcadores serológicos de EC, la mayoría de los autores han puesto de manifiesto un cambio en la forma de presentación de la enfermedad, un aumento de los casos diagnosticados (sobre todo por el establecimiento de estrategias activas encaminadas a detectar los casos de EC silente), así como un retraso de la edad a la que se realiza el diagnóstico⁽⁵³⁾.

Por tanto podemos decir que, aproximadamente por cada paciente con EC sintomática que diagnosticamos, existen otros tres o cuatro con la misma lesión de la mucosa intestinal que continúa tomando gluten. Varios estudios, pero sobre todo el italiano⁽⁵⁴⁾, han demostrado que los cribados masivos de la población usando los AGA, EMA son posibles hoy en día y probablemente con el uso de los anti-tTG esto será aún más fácil.

La pregunta que nos planteamos es: ¿Está justificado el cribado masivo de la población en busca de la EC silente? Son bien conocidas las complicaciones de la EC sintomática no tratada y su prevención mediante la dieta sin gluten⁽⁵⁵⁾. No obstante, hoy todavía no conocemos bien y en profundidad cuál es la historia natural de la EC silente no tratada y los riesgos que tienen estos pacientes. Además, tampoco está claro que los individuos sanos en los que se detecten unos marcadores positivos vayan a aceptar, en la situación actual, la biopsia necesaria para establecer el diagnóstico definitivo y la dieta sin gluten de por vida. Por tanto, podemos decir que con los conocimientos actuales no está justificado el cribado de EC en la población general. Si se llegase a demostrar que la detección y el tratamiento precoz de la EC pueden prevenir cánceres digestivos, la osteopenia y osteoporosis o las enfermedades autoinmunes, estaría justificado establecer políticas de cribado de la población general y, con toda probabilidad, éstas serían bien aceptadas por los pacientes, ya que les iba a proporcionar una mejor calidad de vida. Hoy en día los esfuerzos por diagnosticar la EC entre los pacientes con mínimos síntomas (sólo 9 de 28 pacientes diagnosticados de EC en el estudio de población italiano⁽⁵⁴⁾ no presentaban ningún síntoma) y entre los grupos de riesgo de padecerla, puede ser casi tan efectivo como los cribados de la población general. En la actualidad, solamente pueden justificarse como parte de la actividad investigadora⁽⁵⁶⁾.

Conclusión

El diagnóstico definitivo de la EC debe ser realizado por especialistas que conozcan en profundidad las características de la enfermedad y el valor de los distintos medios diagnósticos a su alcance.

Ante una sospecha justificada de EC, basada en una historia clínica y exploración típica de la enfermedad, sólo se requiere para el diagnóstico la realización de una biopsia yeyunal, donde se pongan de manifiesto la lesión característica

de atrofia de las vellosidades e hiperplasia críptica, así como la inequívoca y rápida respuesta a la retirada del gluten de la dieta. Existen algunas excepciones a esta regla, que ya han sido comentadas, en las cuales es necesario realizar una prueba de provocación con gluten.

El cribado de la EC debe realizarse cuando los síntomas clínicos son, aunque no típicos, sí sugestivos de la enfermedad. También se debe hacer en los grupos de alto riesgo como son los familiares en primer grado, las enfermedades asociadas o los síntomas extraintestinales. En la actualidad sólo se recomiendan para esta evaluación los marcadores serológicos de clase IgA, AGA, ARA, EMA y los modernos anticuerpos anti tTG. La asociación que hasta el momento ha dado mejores resultados en el cribado de esta enfermedad ha sido la de los AGA más EMA. La positividad de estos marcadores sólo nos indica los pacientes que deben ser sometidos a la biopsia intestinal. Por sí mismo no constituyen un diagnóstico.

El tipaje HLA y las determinaciones serológicas en las distintas fases de tratamiento de los pacientes con EC, por sí mismas, no hacen más que añadir peso al diagnóstico establecido.

Bibliografía

- 1 Gee S. On the coeliac disease. *St Bart Hosp Rep* 1888; **24**:17-20.
- 2 Dicke WK Coeliakie (Tesis doctoral). Utrecht, 1950.
- 3 Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small intestinal mucosa. *Lancet* 1957; **2**:876-877.
- 4 Meewisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; **59**:461-463.
- 5 Sollid, L M, Thorsby, E. HLA Susceptibility Genes in Celiac Disease: genetic mapping and role in Pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; **105**:910-922.
- 6 Thighe R, Ciclitira PJ. Molecular biology of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1995; **73**:189-191.
- 7 Cacciari E, Salardi S, Lazzari R. y cols. Short stature and coeliac disease: A relationship to consider even in patients with no gastrointestinal symptoms. *J Pediatr* 1983; **103**:708-711.
- 8 Mäki, M, Kallonen, K, Lahdeaho, M L, Visakorpi J K. Changing Pattern of Childhood Coeliac Disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; **77**: 408-412.
- 9 Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, García-Masdevall D, Rodríguez-Soriano J. Serological markers as screening test in family members of patients with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; **19**:304-309.
- 10 Vitoria JC, Castaño L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, García-Masdecalla MD. Association of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Celiac Disease: A Study Based on Serologic Markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; **27**:47-52.
- 11 Stenhamar I, Ljunggren CG. Trombocitopenic purpura and celiac disease. *Acta Paediatr Scand* 1988; **77**:764-766.
- 12 Counsell CE, Taha A, Ruddell WSJ. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; **35**:844-846.
- 13 Zubillaga, P, Vitoria, J C, Arrieta, A, Echániz, P, García-Masdevall, MD. Down's Syndrome and Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; **16**: 168-171.

- 14 Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1990; **340**:439-443.
- 15 Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surgery oral medicine oral pathology* 1997; **84**:646-650.
- 16 Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; **12**:186-190.
- 17 Molteni N, Caraceni MP, Bardella MT, Ortolani S, Gandolini GG, Bianchi P, Bone mineral density in adult celiac patients and the effect of gluten-free diet from childhood. *Am J Gastroenterol* 1990; **85**:51-53.
- 18 Meini A, Pillan MN, Plebani A y cols. High prevalence of DRW10 and DQW1 antigens in celiac disease associated with recurrent aphthous stomatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**: 972.
- 19 Collin P, Mäki M. Associated disorders in coeliac disease: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1994; **29**:769-775.
- 20 Bardella MT, Vecchi M, Conte D y cols. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; **29**:654-657.
- 21 Reunala T. Dermatitis herpetiformis: from gut to skin. En: Lohiniemi S, Collin P, Mäki M (eds). *Changing Features in Coeliac disease*. Tampere: The Finnish Coeliac Society, 1998, pp. 13-17.
- 22 Cooke WT, Holmes GKT. *Coeliac disease and associated disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984, pp. 225-246.
- 23 Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; **349**:1755-1759.
- 24 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.
- 25 Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; **105**:910-922.
- 26 Branski D, Faber J, Freier S, Gottshalk-Sabag S, Shiner M. Histologic Evaluation of Endoscopic Versus Suction Biopsies of Small Intestinal Mucosae in Children with and without Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; **27**:6-11.
- 27 Manuel P, France NE, Walker-Smith JA. Patchy enteropathy. *Gut* 1979; **20**:211-215.
- 28 Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990 ; **6**:909-911.
- 29 Volta U, Lenzi M, Lazzari R y cols. Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut* 1985; **26**:667-71.
- 30 Mäki M, Hällström O, Vesikari T, Visakorpi JK. Evaluation of a serum IgA-class reticulín antibody test for the detection of childhood celiac disease. *J Pediatr* 1984; **105**:901-905.
- 31 Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Chorzewska H, Jablonska S, Kumar V, Kapuscinska A. Ig A antiendomysial antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; **3**:395-402.
- 32 Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO; Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; **3**:797-801.
- 33 Molberg Ø, Mcadam SN, Körner R, y cols. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998 ; **4**:713-717.
- 34 Dieterich W, Laag E, Shöpper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, Riecken EO, Shuppan D. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; **115**:1317-1321.
- 35 Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, y cols. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; **115**:1322-1328.
- 36 Troncone R, Maurano F, Rossi M, y cols. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999; **134**:166-7.
- 37 Scott H, Ek J, Havnen J, Michalsen H, Brunvand L, Howlid H, Brandtzaeg P. Serum antibodies to dietary antigens: a prospective study of the diagnostic usefulness in celiac disease of children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1990; **11**:215- 20.
- 38 Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; **95**:78-82.
- 39 Savilahti E, Viander M, Perkkio M, Vainio E, Kalimo K, Reunala T. Ig A gliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet* 1983; **i**: 320-322.
- 40 Arranz E, Blanco A, Alonso M, Calvo C, Solís P. Disminución de los anticuerpos antigliadina y de la beta-2 microglobulina en los niños celíacos de acuerdo a su edad. *Bol Pediatr* 1987; **28**:249- 54.
- 41 Valletta EA, Trevisiol D, Mastella G. Ig A antigliadin antibodies in the monitoring of gluten challenge in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; **10**:169- 73.
- 42 Mearin ML, Ribes Koninckx C, Biemond I, Polanco I, Peña AS. Influence of genetic factors on the serum levels of antigliadin antibodies in coeliac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1984; **3**: 373-377.
- 43 Burgin-Wolff A, Berger R, Gaze H, Huber H, Lentze MJ, Nussle D. Ig G, Ig A and Ig E gliadin antibody determinations as screening test for untreated celiac disease in children: a multicentre study. *Eur J Pediatr* 1989; **148**:496- 502.
- 44 Ferreira M, Lloyd Davies S, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease?. *Gut* 1992; **33**:1633- 37.
- 45 Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, García-Masdevall MD. Antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (En prensa).
- 46 Fasano A. Tissue transglutaminase: The Holy Grail for the diagnosis of celiac disease, at last? *J Pediatr* 1999; **134**:134-5.
- 47 Mäki M, Holm K, Koskimies S, Hällström O, Visakorpi JK. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; **65**:1137-41.
- 48 Collin P, Helin H, Mäki M, Hällström O, Karvonen AL. Follow up of patients positive in reticulín and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scan J Gastroenterol* 1993; **28**:395-398.

- 49 Mäki M, Huupponen T, Holm K, Höllstrom O. Seroconversion of reticulín antibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995; **36**:239-242.
- 50 Sacchetti L, Calcagno G, Ferrajolo A, Sarrantonio C, Troncone R, Micillo M, Auricchio S, Salvatore F. Discrimination between celiac and other gastrointestinal disorders in childhood by rapid HLA-typing. *Clin Chem* 1998; **44**:1755-7.
- 51 Vitoria JC, Sojo A, Martín Bejarano E, Zuazo E, Corera M, Escudero F. Incidencia de la enfermedad celíaca en Vizcaya. *An Esp Pediatr* 1991; **35**:251-3.
- 52 McMillan SA, Watson RPG, McCrum EE, Evans AE. Factors associated with serum antibodies to reticulín, endomysium, and gliadin in an adult population. *Gut* 1996; **39**:43-47.
- 53 Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten-sensitive enteropathy. *Pediatr Clin North Am* 1996; **42**:355-73.
- 54 Catassi C, Fabiani E, Rátsch IM, Coppa GV, Giorgi PL. Celiac disease in the general population: Should we treat asymptomatic cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **24**:S10-S13.
- 55 Holmes GKT, Stokes PL, Sorahan TM. Coeliac disease, gluten free diet and malignancy. *Gut* 1976; **17**:612-619.
- 56 Logan RFA. Screening for coeliac disease- has the time come for mass screening? *Acta Paediatr* 1996; (Suppl 412):15-19.