

Doença Celíaca – revisão de conceitos e novos desenvolvimentos

Coeliac disease – a review of concepts and new developments

Nelson Pedro*, Sandra Lopes**, Ambrus Szantho***, Ávila Costa§, J.J. Moura§§

Resumo

A doença celíaca é uma enteropatia crónica que permanece um desafio para a clínica e para a investigação, devido quer às suas manifestações nem sempre típicas, quer à sua complexidade etiopatogénica. Os estudos nos últimos anos nesta área, têm permitido a detecção de formas silenciosas, possibilitando a aproximação à prevalência real da doença, muito superior ao inicialmente suposto.

Pretende-se com este trabalho rever os conceitos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos da doença celíaca, actualizando-os à luz dos últimos avanços de importantes núcleos de investigação, em particular no domínio da genética. Sugere-se uma esquematização na abordagem da doença, fundamentada nos últimos desenvolvimentos.

Procedeu-se à pesquisa de artigos nas bases de dados *Medline/Pubmed/Medscape*, bem como em endereços específicos da World Wide Web de revistas médicas, publicados nos últimos anos. Procuraram-se quer artigos de revisão, quer trabalhos de investigação na área da doença celíaca. Procedeu-se ainda à pesquisa de artigos nacionais no *Índex Revistas Nacionais Portuguesas*, análise de livros de texto e do registo de conclusões de congressos científicos sobre a doença celíaca.

Palavras chave: doença celíaca, glúten, imunidade, genética, investigação.

Abstract

Coeliac disease is a chronic enteropathy that remains a challenge to the clinician and the investigator, due to its atypical manifestations and aetiopathogenic complexity. Recent research in this area, enables the detection of silent forms of the disease and has made possible an assessment of its real prevalence, which is higher than initially thought.

This article reviews clinical, epidemiological and physiopathological concepts in coeliac disease, bringing up to date concepts revealed by the latest research (especially in the genetic domain) and medical publications; we suggest a schematic approach to the disease based on these recent developments.

We proceeded to research articles from archives of Medline/Pubmed/Medscape, and from specific sites from the World Wide Web of medical magazines, published in the last years, particularly review articles and investigational data concerning coeliac disease. We also proceeded, to research the National Portuguese journals, textbooks and scientific meetings about coeliac disease.

Key words: coeliac disease, gluten, immunity, genetic, investigation.

Introdução

A doença celíaca é uma enteropatia imuno-mediada, que se desenvolve em indivíduos susceptíveis, como consequência da ingestão de glúten, uma proteína da farinha de trigo e de outros cereais. Nestes indivíduos, a ingestão desta proteína conduz à infiltração da mucosa intestinal por linfócitos intra-epiteliais CD8+ e CD4+ da lâmina própria, levando, em última instância, à hiperplasia criptal e atrofia vilosa.¹

O processo inflamatório desencadeado pode levar à malabsorção de vários nutrientes importantes. As recuperações clínica e da mucosa intestinal, após a instituição de uma dieta sem glúten, são os objectivos

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna, Serviço Medicina II – HUC (Hospitais Universidade Coimbra)

**Interno do Internato Complementar de Gastrenterologia, Serviço Gastrenterologia – HUC

***Interno do Internato Complementar Pneumologia, Serviço Pneumologia – HUC;

§Assistente Hospitalar Graduado, Serviço Medicina II – HUC

§§Director do Serviço de Medicina II – HUC, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Coimbra

Recebido para publicação a 20.08.07

Aceite para publicação a 06.02.08

principais após o diagnóstico.²

A doença celíaca mantém-se como um desafio para o clínico, sendo claramente mais prevalente do que se suspeitava inicialmente.³ A investigação tem dedicado muito interesse à identificação dos factores genéticos que predispõem à doença e aos agentes ambientais que a podem desencadear.

Epidemiologia

Há cerca de uma década, a doença celíaca era considerada uma entidade relativamente incomum, encontrando-se dados epidemiológicos que referiam uma prevalência de 1/1000. No entanto, os últimos estudos demonstram uma prevalência claramente superior e estima-se actualmente que a doença celíaca possa afectar 1 em cada 200 indivíduos. A imagem do “iceberg” foi proposto no Sétimo Congresso Internacional sobre doença celíaca, para explicar a epidemiologia da doença (Fig.1). Segundo este esquema, apenas uma minoria dos doentes possui doença clinicamente reconhecida, o que explica as imprecisões dos anteriores estudos de prevalência. A maioria dos doentes apresenta a denominada *doença celíaca silenciosa*, assintomática e, por esta razão, de diagnóstico mais difícil.

Foram divulgados, nos últimos anos, vários estudos internacionais de incidência e espectro clínico da doença,⁴⁻¹² de entre os quais destacamos o estudo de Sanders e colaboradores levado a cabo no Reino Unido, que confirma a existência de uma grande população de doentes com doença celíaca *silenciosa*, detectada em amostra populacional de cuidados de saúde primários e que também revela a associação de doença celíaca com a síndrome do cólon irritável. O estudo compreendia uma amostra de 1200 doentes, com detecção serológica e confirmação por biópsia de 12 novos casos (1%); 123 doentes (10,3%) preenchem os critérios ROME II para síndrome do cólon irritável e, destes doentes, 3,3% eram portadores de doença celíaca.

Em Portugal, admite-se uma prevalência da doença semelhante ao resto da Europa (1/130-300).¹⁰ Têm sido publicadas casuísticas por algumas instituições, com claro destaque para os serviços de pediatria, mas também de doença celíaca no adulto,^{13,14} neste caso com referência particular para as formas silenciosas da doença.

A doença celíaca pode ocorrer em qualquer idade, mas, nos adultos, com o pico de incidência na quinta

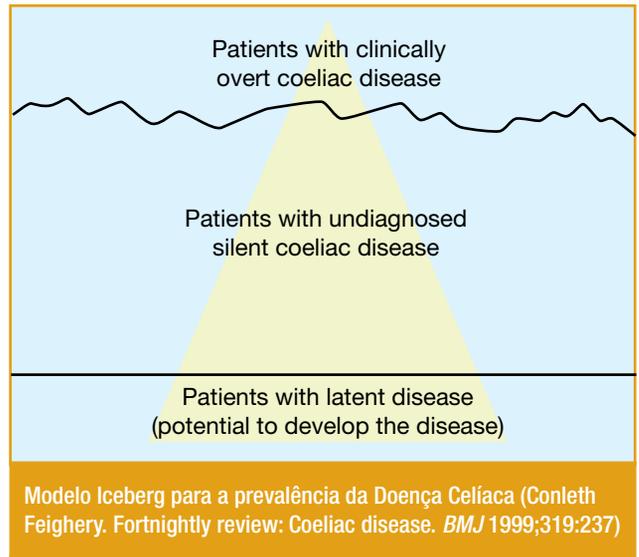


FIG. 1

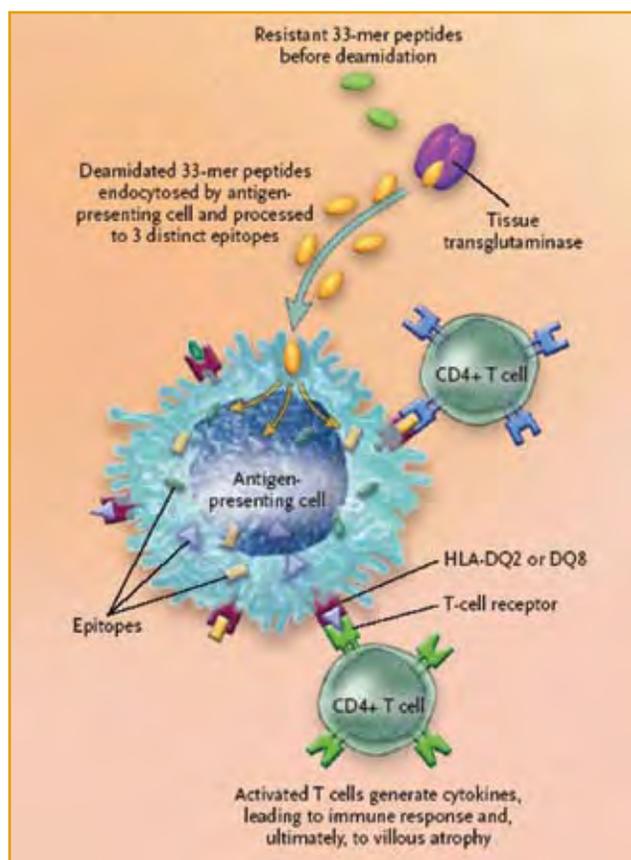
década. O sexo feminino é o mais afectado e, na idade fértil, o ratio sexo feminino/masculino é de 3:1.¹⁵ Embora a doença celíaca seja classicamente relacionada com a infância, é hoje evidente que a doença celíaca da infância se está a tornar progressivamente menos comum.^{16,17} Este facto poderá ser parcialmente justificado pela exclusão do glúten da dieta infantil, uma prática comum em vários países a partir da década de 70. Especula-se ainda que crianças com susceptibilidade para desenvolver a doença celíaca, poderão apenas sofrer desta doença numa altura mais tardia da vida, após exposição a factores desencadeantes.²

Etiopatogenia

Estudos recentes definiram mais claramente, não só a base estrutural da intolerância ao glúten existente na doença celíaca, mas também as suas bases genética, imunológica e bioquímica.

A base etiopatogénica da doença é o processo inflamatório causado pela resposta imune inapropriada das células T intestinais, reactivas aos peptídeos de glúten. A gliadina é a fracção tóxica do glúten de trigo. As prolaminas, estruturalmente semelhantes à gliadina, pertencem ao glúten de outros cereais. A gliadina é um componente solúvel no álcool, com quatro subfracções na electroforese: α , β , γ e ω -gliadina, com diferentes graus de toxicidade para os celíacos.¹⁸

As células T respondem a estes peptídeos que se encontram ligados aos haplótipos predisponentes da doença, HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, libertando IFN- γ ,



Activação da resposta imune pela sequência de 33 aminoácidos presentes na Gliadina.
 In Celiac Disease — The Villain Unmasked? Ross McManus, Ph.D., and Dermot Kelleher, M.D. NEJM 2003; 348(25):2573-2574.

FIG. 2

presumivelmente causador de dano tecidual. Conhecem-se vários peptídeos estimuladores das células T e tem-se tornado claro que existem várias sequências passíveis de estimularem as células T.^{19,20}

Estes peptídeos reconhecidos pelas células T tornam-se mais imunogénicos após desaminação, processo no qual resíduos específicos de glutamina são selectivamente convertidos em ácido glutâmico, acção mediada pelo enzima transglutaminase tissular (tTG), o antígeno dos anticorpos antiendomísio. Estes factos tornam evidente a existência de uma acção central deste enzima na patogenia da doença, razão pela qual a sua acção tem sido exaustivamente estudada.²¹

As proteínas ingeridas, responsáveis pela doença celíaca, são digeridas pelos enzimas proteolíticas do tubo digestivo, tendo-se contudo demonstrado que uma sequência de 33 aminoácidos (33-mer) se

mantém intacta durante o processo digestivo. Esta sequência tem grande afinidade pela transglutaminase tissular, pelo que, após sofrer desaminação por este enzima, é desencadeada a resposta imune com entrada na célula apresentadora de antígeno, sendo aquela sequência processada e ligada ao HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 com reconhecimento posterior pelos receptores de células T dos linfócitos CD4+ (Fig.2).²² Especula-se se a capacidade de digestão desta sequência, poderá significar uma atitude terapêutica válida para a doença celíaca. A descoberta recente de uma endopeptidase bacteriana capaz de o fazer, a par com a possível intervenção genética, é a grande esperança para a alternativa à dieta sem glúten.

O conhecimento da biologia linfocitária intra-epitelial é útil para a compreensão da fisiopatologia e apresentação clínica da doença. Os linfócitos intra-epiteliais são células T com propriedades citolíticas e imunorreguladoras. São distintos dos linfócitos sistémicos e, no intestino delgado, mais de 70% são CD8+. Definem-se dois subtipos: tipo "a" que inclui o receptor de células T $\alpha/\beta+$ e reconhece o Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) tipo I e II, e o tipo "b", que inclui o receptor células T $\alpha/\beta+$ CD8 $\alpha\alpha+$ e o receptor células T $\gamma/\delta+$, que respondem a antígenos normalmente não relacionados ao MHC. Estes linfócitos diferem substancialmente entre si, mas partilham propriedades comuns, tais como a expressão genética similar.²³ O limite superior da normalidade de linfócitos intra-epiteliais é de 40/100 células epiteliais. Vários estudos demonstraram não só o aumento deste valor em doentes celíacos, mas também alterações na topologia da sua distribuição nas vilosidades intestinais.²⁴ Verifica-se que na doença celíaca os linfócitos intra-epiteliais são diferentes dos linfócitos normais. São mais em número absoluto e do subtipo T γ/δ . A actividade "natural killer" está reduzida e produzem maiores quantidades de IFN- γ e IL 10, o que poderá amplificar a reacção imune, recrutando mais linfócitos e aumentando a permeabilidade do epitélio a novos antígenos.²⁵

A susceptibilidade genética da doença é sugerida pela elevada concordância entre gémeos monozigóticos (60 a 70%)² e pela prevalência da doença celíaca em familiares do 1º grau dos doentes celíacos (10%), aumentando para 30% em casos de idêntico HLA. Acredita-se que a doença celíaca é uma patologia com etiologia poligénica, cujo factor genético mais importante será o HLA.²² A associação ao HLA da doença

celíaca é explicada pela observação que as moléculas HLA-DQ apresentam os peptídeos de glúten às células T. Esta associação entre a doença celíaca e o HLA tem sido exaustivamente estudada, verificando-se que cerca de 95% dos doentes celíacos são portadores dos alelos DQA1*0501 e DQB1*0201, responsáveis pela codificação do tipo HLA DQ2. A maioria dos restantes doentes que não apresentam este padrão é portadora dos alelos DQA1*0301 e DQB1*0302, que codificam o tipo HLA DQ8.²⁶ As implicações práticas destas conclusões são importantes, porque, apesar da pesquisa dos haplotipos HLA DQ2 e HLA DQ8 não serem determinantes para o diagnóstico da doença, visto estarem presentes na população geral em 25% e 32% respectivamente,²⁷ são de extrema utilidade para a exclusão da doença, uma vez que os doentes celíacos negativos para os DQ2 e DQ8 são raríssimos.

Acredita-se que, nos doentes com doença celíaca com padrão HLA DQ2, a resposta inflamatória das células T aos peptídeos de glúten ligados ao HLA-DQ2 seja responsável pela doença. Existem dois tipos de moléculas HLA-DQ2, denominadas HLA-DQ2.5 e HLA-DQ2.2. E, enquanto a HLA-DQ2.5 predispõe ao aparecimento da doença, a HLA-DQ2.2 não o faz. A presença de homozigotia ou heterozigotia para a o tipo HLA-DQ2, bem como a presença de homozigotia para o tipo HLA-DQ2.5 ou heterozigotia HLA-DQ2.5/2.2 serão responsáveis pela gravidade variável da doença.²⁸

Todos os estudos, até à data, demonstraram uma relação evidente da doença com o braço curto do cromossoma 6, a região responsável pelo HLA.³

A associação de outros locais do genoma com a doença celíaca tem sido objecto de relatos esporádicos.²⁹⁻³³ Realça-se a associação encontrada entre a forma atípica da doença e um polimorfismo existente no exão 5 do gene MICA A5.1. Os genes MICA são genes incluídos na região HLA 1, do cromossoma 6; a proteína MICA 5.1 encontra-se na região apical dos enterócitos e é reconhecida pelos linfócitos T ($\gamma\delta$ +). O polimorfismo descrito provoca o aparecimento de uma proteína solúvel e não ligada à membrana, pelo que isso poderá significar uma alteração na função reguladora normal dos linfócitos T na homeostase do epitélio intestinal.³

Outra associação possível entre zonas genómicas susceptíveis e doença celíaca, é a que se refere ao gene responsável pela codificação dos linfócitos T citotóxicos CTLA-4 ("cytotoxic T-Lymphocyte associated protein-4"), localizado em 2q33. O aparecimento de

polimorfismos no exão 1 é responsável pela redução da função inibitória dos CTLA-4 no processo auto-imune parecendo evidente uma associação entre esta região e a doença.^{34,35}

CLÍNICA

Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas da doença celíaca dividem-se entre manifestações intestinais e sintomas e sinais causados pela malabsorção. No entanto, muitos doentes, particularmente os que manifestam a doença na idade adulta, têm sintomas mínimos ou atípicos.

Os sintomas que classicamente sugerem o diagnóstico de doença celíaca são distensão abdominal, diarreia crónica e perda de peso.^{27, 36}

Em crianças com idade inferior a 2 anos, é possível uma forma mais agressiva da doença e podem ocorrer diarreia crónica, atraso de crescimento, distensão abdominal e vômitos.² Esta apresentação clínica é hoje menos comum e os doentes em idade pediátrica tendem a manifestar a doença numa idade mais tardia, cerca dos 4 anos, com predomínio de manifestações mais subtis, tais como baixa estatura e perda de apetite.²

Os sintomas do foro intestinal podem estar ausentes em adultos com doença celíaca. Em casos clínicos com manifestações típicas da doença, são frequentes a ulceração oral, a dispepsia e alterações do esmalte dentário, as quais podem ser a única forma de manifestação da doença.

São frequentes as deficiências nutricionais subclínicas e a densidade mineral óssea pode estar alterada, mesmo na infância.³⁷ Poderá estabelecer-se um grande espectro de mal-absorção, incluindo anemia devido à deficiência de ferro e/ou de ácido fólico e, menos frequentemente, de cobalamina. Os níveis de cálcio sérico e das vitaminas lipo-solúveis D e, menos frequentemente, K podem ser baixos.³⁶

As alterações neurológicas são frequentes na doença celíaca do adulto e incluem a presença de neuropatia periférica, perdas de memória e ataxia.³⁶ Podem ocorrer alterações no sistema reprodutor; na mulher encontram-se perturbações específicas, tais como menarca tardia, amenorreia, menopausa precoce e, eventualmente, infertilidade; no homem, a impotência sexual, diminuição da actividade sexual e alterações morfológicas e funcionais dos espermatozoides²⁷ são também frequentes. Além das mani-

QUADRO I

Quadro I. Sensibilidade e especificidade dos testes serológicos na doença celíaca

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Anticorpo antigliadina IgA	87	85
Anticorpo antiendomíseo IgA	93	100
Anticorpo anti transglutaminase tissular IgA	95	95

festações extra-intestinais descritas acima, têm sido apontadas uma série de patologias em associação com a doença celíaca, como se passa a expor à frente.

Doenças associadas

Verifica-se um aumento da prevalência da doença celíaca em associação com determinado tipo de patologias como a diabetes tipo 1 e doença tiroideia auto-imune. A possibilidade de associação com outras entidades auto-ímmunes, como a cirrose biliar primária e a síndrome de Sjögren, parece existir, embora de forma menos evidente. O fundo genético comum, em particular o tipo HLA e a existência de mecanismos de doença imuno mediados comuns, poderão ser a base destas associações.²

A partilha de um haplotipo similar de HLA poderá, em parte, explicar a forte associação entre a deficiência de IgA e a doença celíaca.^{27,2}

A dermatite herpetiforme é uma doença cutânea eritemato-vesicular, caracterizada pela presença de depósitos granulares de IgA na membrana basal da pele. Após a demonstração de que estas lesões poderiam ser manifestações de intolerância da pele ao glúten, considera-se hoje que esta entidade constituirá uma manifestação da doença celíaca e não uma doença associada.^{27,36}

Suspeita-se que a doença celíaca não tratada possa estar relacionada com complicações neoplásicas a longo prazo, como sejam o carcinoma esofágico de células escamosas, adenocarcinoma do delgado e, eventualmente, o linfoma de células T enteropático. A dieta livre de glúten instituída por cinco ou mais anos parece eliminar o risco de aparecimento destas neoplasias.¹⁸

Meios complementares de diagnóstico

Na doença celíaca encontram-se frequentemente

alterações analíticas, sendo as mais usuais os níveis baixos de hemoglobina, albumina, cálcio e potássio, relacionadas com a má absorção da doença.

As células ratadas e corpos de Howell-Jolly estão presentes no esfregaço de sangue periférico em cerca de 50% dos doentes com doença celíaca do adulto e estão relacionados com a hipofunção esplénica. A doença celíaca é a situação mais frequentemente associada a hipoesplenismo.²⁷

O método de eleição para o estabelecimento do diagnóstico de doença celíaca, continua a ser a biopsia intestinal, preferencialmente realizada duas vezes, antes e após a instituição de dieta sem glúten.

Com a noção da elevada prevalência de formas ocultas de doença celíaca, os testes serológicos são actualmente realizados com frequência. Têm sido desenvolvidos vários ensaios serológicos de anticorpos, para selecção de doentes candidatos à realização da biopsia intestinal. Os anticorpos anti-reticulina e antigliadina foram os primeiros testes a serem usados para rastreio, com os últimos a serem ainda largamente utilizados. No entanto, no contexto de rastreio de doença celíaca em doentes assintomáticos e em vários grupos de risco, os benefícios dos mais recentes anticorpo antiendomíseo IgA, e o último, *antitransglutaminase* tissular, são óbvios (*Quadro I*).³⁶

A especificidade destes testes aproxima-se dos 100% e a sensibilidade é suficientemente elevada para finalidades de rastreio. O anticorpo anti-endomíseo é um teste de imunofluorescência, enquanto o anticorpo *antitransglutaminase* tissular é baseado em ELISA, sendo por isso mais fácil de interpretar e mais apropriado para programas de rastreio de maior dimensão.

Um teste positivo destes anticorpos deverá ser sempre confirmado por biopsia intestinal.

Como em cerca de 2 a 3% dos doentes com doença celíaca, existe uma deficiência selectiva de IgA, estes anticorpos permanecem negativos, pelo que os anticorpos antigliadina IgG e a IgA total sérica podem ser usados para rastreio nestes casos.³⁶

Na endoscopia o aspecto da mucosa intestinal varia consoante a severidade da doença. A doença celíaca latente, tipicamente não mostra anomalias grosseiras, verificando-se a existência de pregas intestinais normais. Na doença clinicamente activa

QUADRO II

Classificação de Marsh da Doença Celíaca

Tipo Marsh	Linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos	Criptas	Vilosidades
0	<40	normal	normal
1	>40	normal	normal
2	>40	aumentadas	normal
3a	>40	aumentadas	atrofia moderada
3b	>40	aumentadas	atrofia marcada
3c	>40	aumentadas	ausentes

Tipo 0: mucosa normal, doença celíaca improvável

Tipo 1 (lesão infiltrativa): observado em doentes com dieta sem glúten, doentes com dermatite herpetiforme, e membros da família de doentes com doença celíaca; estes doentes precisam de vigilância, pois podem evoluir para o tipo 3.

Tipo 2 (tipo hiperplástico): muito raro, observado ocasionalmente em doentes com dermatite herpetiforme.

Tipo 3 (lesão destrutiva): espectro de alterações observadas em doentes sintomáticos.

poderão apresentar nodulação, designada como festonamento. Na doença severa, as pregas estão diminuídas em tamanho e número, ou podem estar completamente ausentes. Um padrão em mosaico dos vasos sanguíneos pode também ser evidente na doença celíaca severa.¹⁸

Encontram-se várias alterações histológicas na biópsia intestinal de doentes com doença celíaca. O aumento dos linfócitos intra-epiteliais (> 40/100), já descrito acima é o primeiro e mais sensível efeito do glúten na mucosa intestinal, sendo por isso o aspecto histológico major da doença celíaca. Existe um aumento da celularidade da lâmina própria, com aumento do número de células plasmáticas, linfócitos e eosinófilos, particularmente na região superior da mucosa. Na doença celíaca severa existe dano visível dos enterócitos, com vacuolação citoplasmática, diminuição do tamanho e fácil deslocamento da membrana basal. A atrofia das vilosidades e a hiperplasia das criptas representam dano severo da mucosa intestinal. A classificação de Marsh da doença celíaca, traduz as alterações histológicas detectadas em relação ao espectro da doença (*Quadro II*).¹⁸

Encontra-se em investigação um espectro de novos testes, no sentido de fornecer meios mais avançados de diagnóstico e rastreio da doença, nomeadamente novos alvos serológicos, com 4 auto-antígenos recentemente identificados (actina, cadeia β da ATP

sintetase e duas variantes enolase α).³⁸ O doseamento sérico da motilina e da IL-18 parecem elevar-se na presença da doença celíaca. O doseamento do óxido nítrico na urina, que aumentará em resposta à inflamação intestinal, parece promissor como teste rápido e de fácil execução no rastreio da doença. Outros testes auxiliares diagnóstico, como o teste respiratório de inalação de sorbitol e métodos de imagem, tais como o doppler dos vasos esplâncnicos, aguardam consolidação de resultados para aferir a sua utilidade no diagnóstico desta entidade.²⁶

Tratamento

O tratamento da doença celíaca baseia-se nos seguintes pontos: iniciar uma dieta sem glúten, monitorizar o progresso clínico, assegurar apoio regular

com dietista, fornecer suplementos de nutrientes, se necessário ferro, ácido fólico, cálcio, monitorizar adesão à dieta com testes seriados com anticorpos e repetir biópsia intestinal se a evolução clínica não for adequada.²

A exclusão definitiva de glúten da dieta é o tratamento padrão. Além dos alimentos contendo trigo, alimentos que contenham centeio ou cevada são também excluídos. Apesar da exclusão da aveia, existe cada vez mais evidência de que esta poderá não ser tóxica para os celíacos.

Aconselha-se o seguimento especializado na orientação da dieta, apesar da utilidade para o doente da informação veiculada, nomeadamente por associações de doentes celíacos.

Muitos doentes mostram uma resposta clínica inicial dramática com melhoria dos sintomas em algumas semanas. A recuperação histológica é mais lenta e a recuperação completa da mucosa pode levar meses ou anos.²

Raramente poderá ser necessário recorrer a terapêutica imunossupressora nas formas que não respondem à dieta sem glúten.²⁷ Neste caso usam-se corticóides ou, nas formas mais graves, ciclofosfamida ou azatioprina.

Apesar do desenvolvimento de uma cura alternativa à dieta sem glúten continuar sem se perspectivar, novos desenvolvimentos científicos recentes trazem

alguma esperança, realçando-se a descoberta já referida acima, de um enzima – a propil-endopeptidase – capaz de degradar os peptídeos imunoestimulantes de gliadina (33-mer).

A verificar-se aquela acção, anular-se-ia o mecanismo básico da etiopatogenia da doença, o que poderia significar uma opção terapêutica única. O avanço na compreensão da etiopatogenia da doença, nomeadamente do mecanismo imune e da sua base genética, permite ter esperança na imunoterapia e na intervenção genética, como futuras armas terapêuticas. ■

Bibliografia

- Ross McManus, Ph.D, Dermot Kelleher, M.D. Celiac Disease — The Villain Unmasked? *NEJM* 2003; 348 (25) :2573-2574.
- Conleth Feighery. Fortnightly review: Coeliac disease. *BMJ* 1999;319:236-239.
- Jason S. R. Jennings, MRCP, Peter D. Howdle, MD, FRCP. New Developments in Celiac Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19(2):118-129.
- Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:407-413.
- Mustalahti K, Bravi E, Caradonna M et al. Coeliac disease in Finland -even more common than thought before. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:s56.
- Breatnach C, Scanlon P, Foran A et al. Coeliac disease in Irish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:s219.
- Karyda S, Mouskou S, Avgoustidou P et al. The clinical spectrum of coeliac disease in Greek children - a single centre experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:s206.
- Saadah O, Al Agha AE, Albokhari SM, et al. Screening of Saudi children with short stature for celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:s210.
- Fasano A, Catassi C, Kryszak D et al. Prevalence of celiac disease among school children in Egypt: results of a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:s222.
- O'Leary C, Wieneke P, Buckley S et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1463-1467.
- Collin P, Rasmussen M, Kyronpalo S et al. Hunt for celiac disease in primary care. *The QJM* 2002; 95:75-77.
- Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De Vitis I et al. Celiac disease in the elderly. A multicenter Italian study. *Gerontology* 2001; 47:306-310.
- Teresa Pontes, Vânia Machado, Gabriela Macedo, Henedina Antunes. Doença Celiaca: forma clássica, Autores. *Nascer e Crescer* 2002;11(4):261-264.
- J Cardoso, J Alexandre, MJ Nabais, P Moura, JD Vieira, B Alexandrino, JJ Moura. Doença Celiaca do adulto: uma casuística de 12 casos. *Revista da Soc Port Med Inter* 2000;7(1):8-12.
- Feighery C, Weir DG, Whelan A, Willoughby R, Youngprapakorn S, Lynch S et al. Diagnosis of glutensensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10: 919-925.
- Greco L. Epidemiology of coeliac disease. In: Mäki M, Collin P, Visakorpi JK, eds. *Coeliac disease. Proceedings of the seventh international symposium on coeliac disease. Tampere, Finland: Coeliac Disease Study Group 1997*;914.
- Visakorpi JK. Coeliac disease. Proceedings of the seventh international symposium on coeliac disease. Changing features of coeliac disease. In: Mäki M, Collin P, Visakorpi JK, eds. *Tampere, Finland: Coeliac Disease Study Group 1997*;18.
- Donald A, Antonioli MD. Celiac Disease: A Progress Report. *Mod Pathol* 2003;16(4):342-346.
- Vader W, Kooy Y, Van Veelen P et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology* 2002; 122:1729-1737.
- Martucci S, Corazza GR. Spreading and focusing of gluten epitopes in celiac disease. *Gastroenterology* 2002; 122:2072-2075.
- George Papadoulos, Cisca Wijmenga, Frits Koning. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108: 1261-1266.
- Shan L, Molberg O, Parrot I et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-2279.
- Hayday A, Theodoridis E, Ramsburg E et al. Intraepithelial lymphocytes: exploring the hird way in immunology. *Nat Immunol* 2001; 2:997-1003.
- Goldstein NS, Underhill J. Am. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2001; 116:63-71.
- Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 2002; 123:667-678.
- Gerry Robins; Peter D. Howdle. Advances in Celiac Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20(2):95-103.
- Giovani Gasbarrini. Má absorção intestinal e síndromes clínicas associadas. In Mario Gentil Quina e col. *Gastreterologia Clínica. Lidel* 2000; 454-469.
- Willemijn Vader, Dariusz Stepniak, Yvonne Kooy, Luisa Mearin, Allan Thompson, Jon J. van Rood, Liesbeth Spaenij and Frits Koning. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *PNAS* 2003; (21): 12390-12395.
- Naluai AT, Nilsson S, Gudjonsdottir AH et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:938-944.
- Liu J, Joo SH, Holopainen P et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2002; 70:51-59.
- Popat S, Bevan S, Braegger CP et al. Genome screening of celiac disease. *J Med Genet* 2002; 39:328-331.
- King AL, Fraser JS, Moodie SJ et al. Celiac disease: follow-up linkage study provides further support for existence of a susceptibility locus on chromosome 11p11. *Ann Hum Genet* 2001; 65:377-386.
- Rueda B, Pascual M, Lopez-Nevot MA et al. Association of MICA-A5.1 allele with susceptibility to celiac disease in a family study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:359-362.
- Holopainen PM, Partanen JA. linkage disequilibrium and disease-associated CTLA4 gene polymorphisms. *J Immunol* 2001; 167:2457-2458.
- King AL, Moodie SJ, Fraser JS et al. CTLA-4/CD28 gene region is associated with genetic susceptibility to celiac disease in UK families. *J Med Genet* 2002; 39:51-54.
- Pekka Collin et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):464-483.
- Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, Chiumello. A prospective, longitudinal study of the long term effect of treatment on bone density in children with celiac disease, G 2001. *J Pediatr* 139:516-521.
- Stulik J, Hernychova L, Porkertova S et al. Identification of new celiac disease autoantigens using proteomic analysis. *Proteomics* 2003; 3:951-956.