

ARTÍCULO ORIGINAL

La enfermedad celiaca en el Paraguay

Coeliac disease in Paraguay

Raúl Emilio Real Delor⁽¹⁾, Gloria Arza⁽²⁾, María Elena Chamorro⁽³⁾, Idalina Dalles⁽³⁾, Andrea Ibarra Douglas⁽⁴⁾

1. Médico Especialista en Medicina Interna

2. Médica Especialista en Pediatría

3. Doctora en Bioquímica

4. Licenciada en Nutrición. Fundación Paraguaya de Celiacos. Asunción, Paraguay (www.fupacel.org.py)

Artículo recibido: 05 de septiembre de 2011. Aprobado: 20 de octubre de 2011.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía inducida por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles y en quienes produce lesiones características en la mucosa intestinal, que llevan a un estado de malabsorción.

Objetivos: describir las características demográficas y clínicas de los portadores de EC en el Paraguay y comparar las formas de presentación clínica entre niños/adolescentes y adultos.

Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico de datos de filiación y características clínicas al momento del diagnóstico de la EC en personas que concurren a la Fundación Paraguaya de Celiacos entre 1995 y octubre 2011. Fueron incluidos 656 adultos y niños con cuadro clínico, serología específica y biopsia duodenal compatibles con EC.

Resultados: predominaron celíacos del sexo femenino (72,4%), la edad media fue 25±18 años. Las diarreas crónicas fueron la causa más frecuente de consulta (62,7%). La Dermatitis herpetiforme se presentó en 33,8%, las formas familiares en 17,6%. La tiroiditis crónica autoinmune acompaña al 6,6% de los casos.

Conclusiones: la EC se presentó en el Paraguay con sobre todo en el sexo femenino, debut a diferentes edades, con predominio de la forma clásica de diarreas crónicas (62,7%).

Palabras claves: enfermedad celiaca, síndrome malabsorción intestinal, dermatitis herpetiforme, Paraguay.

ABSTRACT

Introduction: celiac disease (CD) is an enteropathy induced by dietary gluten in genetically susceptible individuals and produce characteristic lesions in the intestinal mucosa, leading to a state of malabsorption.

Objectives: to describe the demographic and clinical characteristics of carriers of CD in Paraguay and compare clinical presentation between children/adolescents and adults.

Material and Methods: observational, retrospective, descriptive and analytical study from affiliation and clinical data at the time of diagnosis of CD in people who attended the Paraguayan Coeliac Foundation between 1995 and October 2011. We included 656 adults and children with clinical symptoms, specific serology and duodenal biopsy compatible with CD.

Results: there was a female predominance (72.4%), the mean age was 25 ± 18 years. Chronic diarrheas were the most frequent cause of consultation (62.7%). Dermatitis herpetiformis occurred in 33.8% and family forms in 17.6%. Chronic autoimmune thyroiditis was found in 6.6% of cases.

Conclusions: CD is presented in Paraguay mostly in women, debut at different ages, with predominantly classic form of chronic diarrhea (62.7%).

Key word: coeliac disease, chronic diarrhea, intestinal malabsorption syndrome, dermatitis herpetiformis; Paraguay.

INTRODUCCION

La Enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía inducida por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles y en quienes produce lesiones características en la mucosa intestinal, que llevan a un estado de malabsorción. El gluten desencadenante de esta enfermedad se encuentra en el trigo, avena, cebada y centeno¹⁻³.

La prevalencia de la EC es más elevada en europeos donde alcanza proporciones del 2 % en la población general. En los Estados Unidos es tan frecuente como en Europa: 0,5 - 2%^{4,5}. En Sudamérica es propio de sujetos con ascendencia mediterránea^{6,7}. Estudios recientes están hallando casos aún en chinos, raza que se creía no portaba el gen predisponente⁸.

La EC es en general más frecuente en las mujeres, con una relación 7:3⁹. Estudios genéticos demuestran que la EC aparece en sujetos susceptibles y portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-DQ2 en el 90 % y HLA-DQ8 en el 10 % restante. La concordancia de la EC entre gemelos monocigóticos es superior al 70 % en comparación al 20 -30 % entre hermanos que han heredado el mismo HLA¹⁰⁻¹².

En relación a la patogenia, recientemente se ha comprobado la existencia de una proteína de peso molecular de 47 KDa denominada zonulina que es producida por los enterocitos y posee capacidad de modificar el funcionamiento de las uniones intercelulares densas de los enterocitos o zónula occludens. La zonulina está involucrada en la patogenia del estadio inicial de la EC, al demostrarse que la gliadina activa la liberación de zonulina en el epitelio intestinal normal de sujetos genéticamente susceptibles. Estas moléculas de gliadina pasan intactas a través de la zónula occludens incompetente y alcanzan los macrófagos con el gen HLA y activan a los linfocitos de la submucosa. Así también ingresarían al cuerpo otros antígenos desencadenantes de otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis crónica, hepatitis autoinmune, colagenosis. Al activarse los linfocitos, se inicia una cascada inflamatoria que lesiona la mucosa intestinal^{13,14}.

Los síntomas de la EC se manifiestan clásicamente en la niñez, pero hay otro pico de aparición en la edad adulta: entre los 30 y 50 años, aunque se conocen casos de diagnóstico recién a los 60 y 70 años¹⁵⁻¹⁷.

El retraso en el diagnóstico puede durar de 7 a 17 años pero se citan 28 años de retraso¹⁸. Esto se debe a que existe un amplio espectro clínico de EC que se agrupa en las siguientes formas clínicas.¹⁹⁻²⁴

a) EC manifiesta: es la que se presenta con síntomas. La forma clásica o típica se presentan con diarreas crónicas con esteatorrea, meteorismo, dolor abdominal difuso, pérdida de peso y desnutrición.

En algunos pacientes la presentación es atípica: anemia ferropénica, dispepsia, estreñimiento, estatura baja, dificultad para subir de peso, aftas bucales a repetición, manifestaciones ginecológicas como menarca tardía, retraso del desarrollo puberal, menopausia precoz, infertilidad, recién nacidos con defectos del tubo neural.

b) EC latente: es la observada en pacientes celiacos que realizaron una dieta libre de gluten por lo que no tienen síntomas, los marcadores serológicos son negativos y la biopsia intestinal es normal

o presenta algún grado de atrofia. Pero el cuadro clínico puede aflorar en cualquier momento al ingerir un mínimo de gluten.

c) **EC silente ó subclínica:** en ella el sujeto portador de EC está asintomático a pesar de consumir gluten, presenta los anticuerpos elevados y las lesiones intestinales características (desde infiltración de linfocitos intraepiteliales hasta atrofia vellositaria total). Se trata sobre todo de adolescentes y adultos, que pueden ser reconocidos por ser familiares consanguíneos de conocidos celíacos o por pertenecer a los grupos de riesgo de esta enfermedad. La causa de la forma silente es la afectación parcelar de las lesiones intestinales, que son compensadas por el intestino delgado distal.

Existen numerosas enfermedades asociadas a la EC debido sobre todo a causas genéticas: déficit congénito y selectivo de IgA, enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis crónicas autoinmunes, hepatitis autoinmune, adrenalitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), enfermedades alérgicas (asma bronquial, dermatitis atópicas), afecciones dermatológicas (dermatitis herpetiforme, psoriasis, alopecia areata, vitiligo)²⁵⁻³².

Debido a que la gran mayoría de las personas afectas de EC se halla en forma oligosintomática o silente, las guías y consensos recomiendan investigar a aquellas que con mayor probabilidad presentarían la enfermedad.^{33,34} Dichas personas constituyen los llamados grupos de riesgo de EC, ya que tienen una prevalencia más alta de esta enfermedad que la población general. Estos grupos son:

- 1- Familiares consanguíneos de EC: con prevalencia de EC entre 8,3 y 30 %.
- 2- Pacientes con enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, adrenalitis autoinmune, colagenosis): se asocian a EC entre 6,7 % y 30 %.
- 3- Síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de William.
- 4- Dermatitis herpetiforme.
- 5- Sujetos de baja estatura, anemia ferropénica de causa no explicada o refractaria al tratamiento, amenorrea, esterilidad, dispepsia, diarreas, constipación, Síndrome de intestino irritable, pérdida de peso o fatiga crónica de causas no obvias.

El diagnóstico de EC se realiza teniendo alta sospecha de esta afección y solicitando los marcadores serológicos de anticuerpos contra la gliadina, endomisio, transglutaminasa tisular y reticulina, cada uno con diferente sensibilidad y especificidad. Actualmente, la detección serológica del anticuerpo IgA antitransglutaminasa es la más recomendada por ser una prueba altamente específica y sensible, objetiva en su interpretación y de menor costo. Concomitantemente se debe solicitar la medición del valor de la IgA sérica, debido a la frecuente presencia de déficit congénito de IgA en los celíacos, que podría dar falsos resultados negativos en la determinación propuesta³⁵⁻³⁹.

El diagnóstico definitivo se realiza con los hallazgos histológicos obtenidos con la biopsia duodenal, donde se observa el infiltrado linfoplasmocitario de la mucosa, la atrofia de las microvellosidades intestinales y la hiperplasia de las glándulas submucosas. El diagnóstico se reconfirma con la mejoría clínica tras la supresión total del gluten en la dieta^{33,34,40}.

Foto cortesía del Dr. Pedro Rolón Gregorio

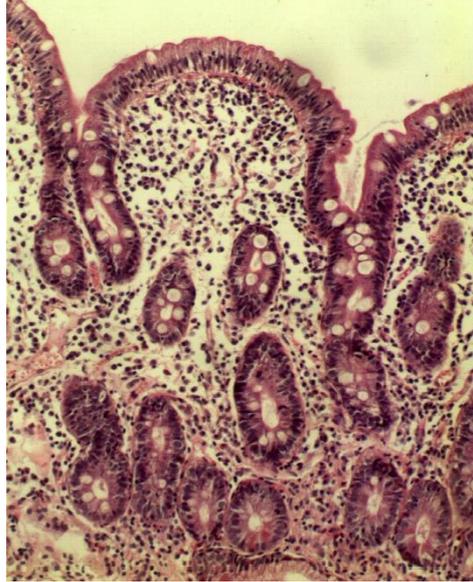


Figura 1: Mucosa duodenal con marcada atrofia vellositaria, infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocitario de la lámina propia.

Foto cortesía del Dr. Pedro Rolón Gregorio

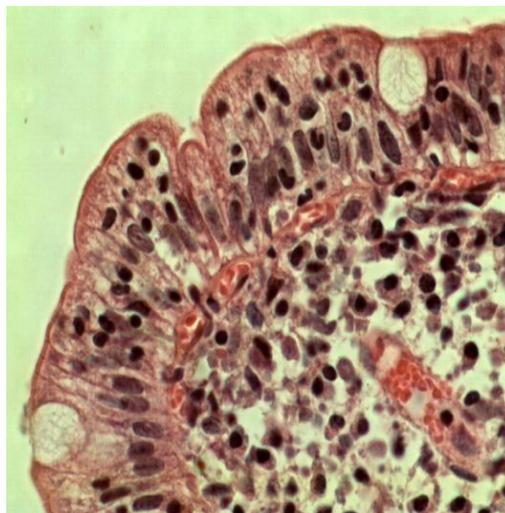


Figura 2: Mucosa duodenal con aumento de la linfocitos intraepiteliales, infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocitario de la lámina propia.

En el Paraguay existe desde el año 1995 la Fundación Paraguaya de Celíacos (www.fupacel.org.py) cuyo objetivo principal es mejorar la calidad de vida de los celíacos. Cuando éstos concurren a la misma, son censados con sus datos clínicos, se les explica su condición de salud, se les instruye en la dieta sin gluten, reciben guías de alimentos y medicamentos aptos, participan en clases de cocina y los niños asisten a talleres lúdico-educativos para integrarlos a la sociedad. Se ha demostrado que los grupos de autoayuda y contención emocional aportan mucho para sobrellevar esta condición de vida⁴¹⁻⁴⁴.

El propósito de este estudio es llamar la atención de la comunidad médica del país de las formas de presentación clínica de la EC. La detección de las formas clínicas poco evidentes es muy importante porque con el tratamiento de la EC mejora el pronóstico, se previenen complicaciones graves como las neoplasias del tubo digestivo (linfomas y carcinomas), osteoporosis, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades asociadas⁴⁵⁻⁴⁹. En suma, la calidad de vida del celiaco cambia totalmente tras su diagnóstico, con una permanente y estricta dieta libre de gluten.

OBJETIVOS

- Describir las características demográficas y clínicas de los sujetos con EC registrados en la Fundación Paraguaya de Celiacos (FUPACEL).
- Comparar las formas de presentación clínica entre adultos y niños/adolescentes.

MATERIAL Y METODO

Diseño: para el primer objetivo se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal. Para el segundo objetivo se utilizó un diseño de cohortes transversal.

Población de estudio: varones y mujeres, de todas las edades, portadores de EC, que concurren a la Fundación Paraguaya de Celiacos desde el año 1995 hasta octubre 2011. Las cohortes se realizaron en base a la edad: la cohorte 1 correspondió a los niños y adolescentes hasta los 18 años y la cohorte 2 a los celiacos mayores de 18 años.

Criterios de inclusión: EC confirmada con biopsia duodenal.

Muestreo: no probabilístico, de casos consecutivos.

Reclutamiento: las variables fueron extraídas de los archivos de la Fundación Paraguaya de Celiacos, donde constan los datos demográficos y clínicos de los asociados, llenados por ellos mismos, una vez confirmada la EC.

Mediciones: datos de filiación, síntomas relacionados a la EC, presencia de enfermedades asociadas.

Asuntos estadísticos: La estimación del tamaño de la muestra se realizó con el programa estadístico Epi Info 2000. Para el estudio descriptivo se esperó una prevalencia de diarreas crónicas de 50%¹⁻⁵ en un universo de 1036 celiacos, una precisión de 5% y un nivel de confianza de 95%, resultando un tamaño de muestra de al menos 280 sujetos.

Para el diseño de cohortes se esperó una frecuencia de la forma clásica de presentación en 60% de los niños y en 30% de los adultos.⁵⁰ Para un error alfa de 5%, error beta 10%, relación entre cohortes 1:1, el tamaño mínimo de casos por cohorte fue 62 sujetos como mínimo.

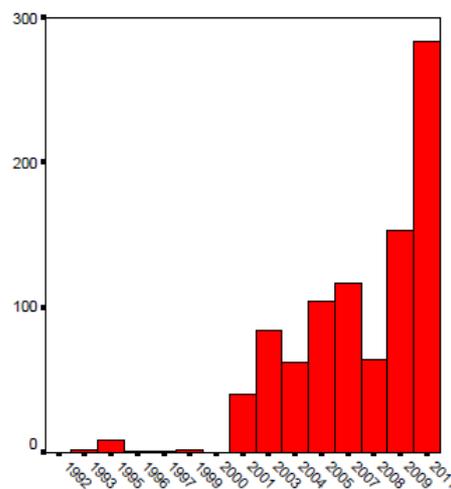
Gestión de datos: los datos se registraron en planilla electrónica Microsoft Excel[®]. Luego fueron sometidas a estadística descriptiva para estudiar las medidas de tendencia central y las proporciones. Para analizar las diferencias entre las características clínicas de la EC entre niños y adultos, se realizó una comparación de variables cuantitativas con la prueba de ANOVA y la comparación de variables cualitativas con la prueba de Chi², del programa Epi Info 2000[®]. Se calculó el RR y se consideró significativa toda $p < 0,05$.

Asuntos éticos. se respetaron los principios básicos de la Bioética. Se protegió al máximo la confidencialidad. No existen conflictos de intereses.

RESULTADOS

En 16 años de funcionamiento de FUPACEL, fueron registrados 1036 celíacos hasta octubre 2011. La incidencia en los últimos cinco años fue 5-10 casos nuevos por mes (Gráfico 1).

Gráfico 1: Incidencia anual de Enfermedad celíaca en el Paraguay



Para describir las características demográficas y clínicas, fueron utilizados 656 registros con datos completos.

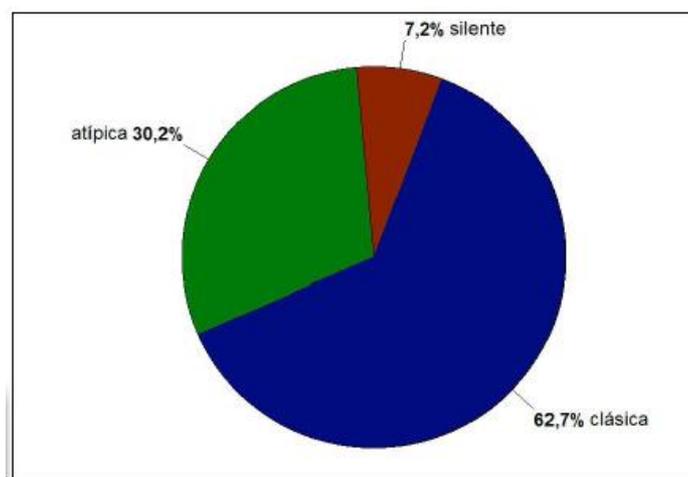
Predominaron los sujetos del sexo femenino: 475 casos (72,4%). Proceden de numerosas ciudades de todo el país, aunque la mayoría son de Asunción: 381 casos (41,2%). La edad media de toda la muestra fue 25±18 años (rango 1-83 años). La mediana del retraso en el diagnóstico fue 3 años (rango 1-57 años). Se detectaron casos familiares en 116 celíacos (17,6%), sobre todo entre hermanos (ver Tabla 1).

Tabla 1: Consanguinidad entre portadores de Enfermedad celíaca familiar (n 116)

Familiar afecto	Frecuencia	Porcentaje
hermano/a celíaco	48	41,4%
padre/madre celíaco	25	21,6%
hijo/a celíaco	23	19,8%
sobrino/a celíaco	8	6,9%
primo/a celíaco	7	6%
abuelo/a celíaco	4	3,4%
tío celíaco	1	0,9%

La presentación clínica predominante fue la forma clásica de diarreas crónicas con cuadro de malabsorción intestinal, acompañadas de meteorismo, crecimiento y dolor abdominal, vómitos y pérdida de peso (ver Gráfico 2).

Gráfico 2: Formas clínicas de Enfermedad celiaca en el Paraguay (n 656)



La forma clásica fue más frecuente entre los varones (67% vs 60%) y la forma atípica más frecuente entre las mujeres (32% vs 23%) (p 0,03 prueba Chi²).

Se consideró manifestación atípica cuando el único motivo de consulta era un síntoma no diarreico o no acompañaba a la diarrea. Las más frecuentes fueron la dermatitis herpetiforme y la anemia ferropénica (ver Tabla 2)

Tabla 2. Manifestaciones atípicas de la Enfermedad celiaca en el Paraguay (n 198)

Formas atípicas	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
Dermatitis herpetiforme	67	33,8 %	27,3-40,9%
Anemia ferropénica	62	31,3 %	24,9-38,3%
Constipación crónica	32	16,2 %	11,3-22%
Pérdida de peso	15	7,6 %	4,3-12,2%
Meteorismo y crecimiento abdominal	12	6,1 %	3,2-10,3%
Dolor abdominal	8	4 %	1,8 -7,8%
Osteoporosis	2	1 %	0,1 - 3,6%

Las afecciones acompañantes más frecuentes fueron: tiroiditis crónica autoinmune: 43 casos (6,6%), enfermedades del colágeno: 7 casos (1,1%), migraña clásica: 6 casos (0,9%), síndrome de Down: 4 casos (0,6%), y un solo caso de diabetes tipo 1, vitíligo, talasemia, hipereosinofilia e hipogammaglobulinemia común. Dos mujeres referían abortos frecuentes (0,4%) y una tuvo menopausia precoz.

Al conformar las cohortes, en el grupo de los niños y adolescentes se incluyeron 274 casos, con edad media 7 ± 4 años (rango 1-18 años). En la cohorte de adultos se incluyeron 382 casos, con edad media 38 ± 13 años (rango 19-83 años).

Para analizar las características clínicas clásicas entre ambas cohortes, se incluyeron todos los síntomas referidos al ingreso, muchos de ellos en forma concomitante. Así destacan la pérdida de peso, los vómitos y la talla baja por su mayor frecuencia en la cohorte de niños y adolescentes (ver Tabla 3).

Tabla 3: Comparación de las manifestaciones clásicas de la Enfermedad celiaca de los niños y adolescentes vs. del adulto (n 656)

Manifestación clínica clásica	Niños/adolescentes (n 274)	Adultos (n 382)	RR (IC 95%)	p a 2 colas (prueba Chi ²)
Diarreas crónicas	185 (67%)	259 (67%)	1 (0,9-1,1)	0,9
Pérdida de peso	211 (77%)	232 (60%)	0,7 (0,7-0,8)	0,0001
Dolor abdominal	152 (55%)	208 (54%)	0,9 (0,8-1,2)	0,7
Meteorismo	166 (60%)	259 (67%)	1,1 (0,9-1,2)	0,05
Crecimiento abdominal	158 (57%)	191 (50%)	0,8 (0,7-1)	0,05
Vómitos	106 (38%)	98 (25%)	0,6 (0,5-0,8)	0,0001
Talla baja	96 (35%)	66 (17%)	0,4 (0,3-0,6)	0,0001

Analizando las manifestaciones clínicas atípicas de la EC en relación a los grupos etarios, destacan la mayor frecuencia de anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme, aftas bucales y tiroiditis de Hashimoto en la cohorte de adultos celiacos (ver Tabla 4).

Tabla 4: Comparación de las manifestaciones atípicas de la Enfermedad celiaca de los niños y adolescentes vs. del adulto (n 656)

Manifestación clínica atípica	Niños/adolescentes (n 274)	Adultos (n 382)	RR (IC 95%)	p a 2 colas (prueba Chi ²)
Constipación crónica	58 (21%)	99 (25%)	1,2 (0,9-1,6)	0,1
Anemia ferropénica	94 (34%)	175 (45%)	1,3 (1,1-1,6)	0,003
Dermatitis herpetiforme	13 (4,7%)	54 (14%)	2,9 (1,6-5,3)	0,0001
Aftas bucales	32 (11%)	96 (25%)	2,1 (1,4-3,1)	0,0001
Tiroiditis Hashimoto	3 (1,1%)	40 (10%)	9,5 (2,9-30)	0,0001
Familiares celiacos	78 (28%)	132 (34%)	1,2 (0,9-1,5)	0,09

Retrospectivamente se indagaba a cada sujeto sobre la edad de los primeros síntomas relacionados a la EC y la edad al momento del diagnóstico. Así se calculó el tiempo medio de retraso en el diagnóstico, resultando en la cohorte de niños y adolescentes una mediana de 2 años (rango 1-14 años). En la cohorte de adultos la mediana fue 3 años (rango 1-57 años). La diferencia de medianas fue significativa ($p < 0,0001$ Test de Kruskal-Wallis para dos grupos).

DISCUSION

La incidencia en aumento en los últimos años podría deberse a la mayor difusión de la EC en el ambiente de salud, ya que muchos médicos aún creen que esta entidad afecta sólo a los europeos y es rara en el Paraguay. Pero se sabe que la población del país es mayormente mestiza con emigrantes europeos, sobre todo del área del Mediterráneo. Faltan estudios poblacionales sobre la carga genética del HLA en el Paraguay. En países vecinos se ha encontrado la predominancia del gen HLA DQ2⁵¹.

La preponderancia del sexo femenino (72,4%) y de casos familiares es característica de la EC y acorde a otros reportes.^{2,5,9} De ahí que es recomendable que cuando se detecta un caso, todos los familiares consanguíneos deberían testarse buscando esta afección, que puede hallarse silente^{3,4}.

La distribución de las formas clínicas de EC es semejante a otras publicaciones,²² alertándonos de que esta enfermedad no siempre se presenta con diarreas crónicas. Entre las manifestaciones atípicas llama la atención la elevada frecuencia de la presentación con constipación¹⁶. Este fenómeno puede deberse al estado inflamatorio del intestino delgado que enlentece el peristaltismo normal o a un desbalance del sistema nervioso autónomo, con predominio del simpático⁵². Pero en este estudio, se asoció significativamente al hipotiroidismo (RR 1,6 IC 95% 1,1-2,4 $p=0,03$), asociación comórbida que no debe olvidarse²⁵.

La frecuencia de osteoporosis fue muy baja (1%), a pesar del retraso general en el diagnóstico y la gran cantidad de sujetos añosos, posiblemente porque la detección de la osteoporosis no se realiza rutinariamente en los celíacos. Este tema debe ser investigado próximamente.

Llamó la atención la baja proporción de celíacos con diabetes tipo 1, dado que comparten la misma predisposición genética y es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en la EC.²⁹ Tal vez se deba a que los diabéticos tipo 1 no son aún testados rutinariamente con los marcadores serológicos de EC, como se recomiendan en las guías y consensos^{33,34}.

Al comparar la cohorte de niños y adolescentes vs la de adultos, la talla baja y la pérdida de peso resultaron significativamente más frecuentes en la primera cohorte. Este fenómeno podría deberse al estrecho control de peso y talla que realizan los médicos Pediatras o tal vez a que llaman más la atención los niños que no crecen o suben de peso cuando se comparan con sus congéneres de la misma edad^{16,21,50}.

Contrariamente, las manifestaciones atípicas fueron más frecuentes en la cohorte de adultos. Se aduce que cuanto mayor es el tiempo de exposición al gluten, mayor es el riesgo de aparición de enfermedades autoinmunes^{25,27}. Es por ello recomendable realizar el diagnóstico de EC, aún de las formas silentes, en fases tempranas de la vida y evitar la aparición de las múltiples complicaciones que trae aparejada la ingesta de gluten en estos sujetos susceptibles^{41,45,46}.

Un tema pendiente en este estudio es evaluar el grado de cumplimiento de la dieta sin gluten y la calidad de vida de los celíacos y sus familiares⁴²⁻⁴⁴.

CONCLUSIONES

Las características demográficas de los sujetos con EC registrados en la Fundación Paraguaya de Celiacos (FUPACEL) son: predominancia en el sexo femenino (72,4%), edad media de presentación a 25±18 años, mediana de retraso en el diagnóstico de 6 años, frecuencia de 17,6% de casos familiares.

La presentación clínica como síndrome diarreico crónico (forma clásica) en fue la más frecuente (62,7%), seguida de la forma atípica (30,2%) y la silente (7,2%).

La diferencia en la presentación clínica de la EC entre adultos y niños/adolescentes fue la mayor proporción de vómitos, pérdida de peso y talla baja en la cohorte de niños y adolescentes. En relación a las manifestaciones atípicas, en la cohorte de adultos predominan las aftas bucales, la anemia ferropénica, la tiroiditis de Hashimoto y la Dermatitis herpetiforme.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Los autores declaran no existir conflicto de interés.

AGRADECIMIENTO. A los miembros de la Comisión Directiva de FUDAPEL, por el registro de datos en 16 años de esta entidad.

REFERENCIAS

1. Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15(9): 1032-1036.
2. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: 57-67.
3. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago E et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163(3): 286-292.
4. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence and progression of celiac disease ? *Gastroenterology* 2005; 128: 47-51.
5. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(4): 398-402.
6. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2700-2704.
7. Polanco I, Jasinki C, de Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. *Dyn Nutr Res* 1992; 2: 57-60.
8. Wang XQ, Liu W, Xu CD, Mei H, Gao Y, Peng HM, Yuan L, Xu JJ. Celiac disease in children with diarrhea in 4 cities in china. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Oct;53(4):368-70.
9. Farrell RF, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
10. Popat S, Bevan S, Braegger CP, Bush A, Odonoghue D, Falth-Magnusson K et al. Genome screening of coeliac disease. *J Med Genet* 2002; 39: 328-331.
11. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38(1): 61-65.
12. Kolek A, Mathonova J, Gregar I, Hermanova Z, Tichy M, Drabek J. Occurrence of celiac disease in siblings and offspring of patients with celiac disease. *Cas Lek Cesk.* 2001; 140(22):695-698.
13. Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! *Gut* 2001;49(August):159-162.
14. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu RM, Di Pierro MR et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52:218-223.
15. Sáinz Samitier R, Arroyo Villarino MT, Lorente Pérez S. Malabsorción primaria:

enfermedad celíaca del adulto. *Esprue tropical. Medicine* 2000; 08: 168-175.

16. Vergara Hernández J, Díaz Peral R. Celiaquía y atención primaria. *Semergen* 2001; 27: 14-23.
17. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002; 78(915): 31-33.
18. Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De Vitis I, Corazza GR. Coeliac disease in the elderly. A multicentre Italian study. *Gerontology* 2001; 47(6): 306-310.
19. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D, Radaelli F, Velio P, Quatrini M et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1489-1491.
20. Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, Collin P. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 26(1): 23-6.
21. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 19-24.
22. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentations of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128: 74-78.
23. Zauli D, Grassi A, Granito A, Foderaro S, De Franceschi L, Ballardini G et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopics. *Dig Liver Dis* 2000; 32(9): 775-779.
24. Holten KB. Irritable bowel syndrome: minimize testing, let symptoms guide treatment. *The Journal of Family Practice* 2003; 52 (12): 78-80.
25. Ventura A, Magazú G, Gerarduzzi T, Greco L. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002; 51: 897-898.
26. Petaros P, Martellosi S, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47(7): 1427-1431.
27. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999 ; 117(2): 297-303.
28. Myhre AG, Aarsetoy H, Undlien DE, Hovdenak N, Aksnes L, Husebye ES. High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand J Gastroenterol.* 2003 May; 38(5): 511-515.
29. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109(5): 833-838.
30. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, Buckley B, O'Halloran DJ et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM.* 2002; 95(2): 79-82.
31. Lindqvist U, Rudsander A, Boström A, Nilsson B, Michaëlsson G. IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 31-37.
32. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, R Capizzi R et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006 February 14; 12(6): 843- 852.
33. National Institutes of Health Consensus and State-of-the-Science Statements. *Sci Statements* 2004; 21(1): 1-22.
34. Elson CO. Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005 (128); 1-9.
35. Hojsak I, Shamir R. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: focus on the pediatric population. *Drugs Today (Barc).* 2011 Sep;47(9):683-91.
36. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Playford R, Sheridan M et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut* 2003; 52 (5): 1-15.
37. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C et al. Mass screening for celiac disease using inihuman transglutaminasa antibody assay. *Archives of Diseases in Chilhood* 2004; 89; 512-515.
38. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: 38-46.

39. Mereles de Sánchez Y, Blanes M, Dalles de Semidei I, Figueredo A, Garcete de Agüero L, Zacur de Jiménez M, et al. Prevalencia de marcadores inmunológicos en la enfermedad celíaca. IV Congreso Paraguayo de Química, Asunción 3 - 6 setiembre 2000.
40. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006;59:1008-1016.
41. Cranney A, Rostom A, Sy R, Dubé C, Saloojee N, Garritty C et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 109-120.
42. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Maki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Effective Clinical Practice* 2002: 320-326.
43. Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Quality of Life in Coeliac Disease is Determined by Perceived Degree of Difficulty Adhering to a Gluten-Free Diet, not the Level of Dietary Adherence Ultimately Achieved. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20 (3): 241- 245.
44. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2006; 98 (6): 408-419.
45. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based swedish cohort. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1566-1572.
46. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening ? *Gastroenterology* 2005; 128: 104-108.
47. Catassi C, Fabián E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM et al. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Celiac Disease. *JAMA.* 2002; 287: 1413-1419.
48. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and others cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: 79-86.
49. West J, Logan R, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 65: 303-309.
50. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, Gutierrez S. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2008 Sep; 103(9): 2360-5.
51. Herrera M, Theiler G, Augustovski F, Chertkoff L, Fainboim L, DeRosa et al. Molecular characterization of HLA class II genes in celiac disease patients of Latin American Caucasian origin. *Tissue Antigens.* 1994 Feb;43(2):83-87.
52. Barbato M, Curione M, Amato S, Carbone J, Briani C, Pannone V et al. Autonomic imbalance in celiac children. *Minerva Pediatr.* 2010 Aug;62(4):333-8.