

World Gastroenterology Organisation Global
Guidelines

Doença celíaca

Abril de 2012



A Resource Sensitive Solution

Equipe de revisão

Julio C. Bai (Presidente, Argentina)

Michael Fried (Suíça)

Gino Roberto Corazza (Itália)

Detlef Schuppan (Alemanha)

Michael Farthing (Reino Unido)

Carlo Catassi (Itália)

Luigi Greco (Itália)

Henry Cohen (Uruguai)

Carolina Ciacci (Itália)

Alessio Fasano (EUA)

Andrea González (Argentina)

Justus H. Krabshuis (França)

Anton LeMair (Holanda)

Conteúdo

Conteúdo 2

1	Definições	4
2	Pontos-chave	4
3	Epidemiologia	5
4	Diagnóstico da doença celíaca	8
5.	Manejo da doença celíaca	10
	Referências	15

Lista de tabelas

Tabela 1	Classificação de Marsh modificada das lesões do intestino delgado induzidas pelo glúten [33,34]	9
Tabela 2	Fatores-chave a considerar para garantir um diagnóstico histológico confiável	20
Tabela 3	Faixas de sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos de doença celíaca, conforme as revisões sistemáticas e estudos em populações de baixo e alto risco	53
Tabela 4	Entidades nosológicas com alterações da mucosa semelhantes às da doença celíaca	86
Tabela 5	Cascata para o diagnóstico da doença celíaca	9
Tabela 6	Cereais, amidos e farinhas não permitidos na dieta livre de glúten	19
Tabela 7	Cereais, farinhas e amidos livres de glúten permitidos na dieta livre de glúten	120

Lista de figuras

Fig. 1	O iceberg celíaco	6
Fig. 2	Diagnóstico da doença celíaca	9

1 Definições

A *doença celíaca* (DC) é uma forma crônica de enteropatia de mecanismo imunológico que afeta o intestino delgado de crianças e adultos geneticamente predispostos, precipitada pela ingestão de alimentos contendo glúten [1]. Também é conhecida como espru celíaco, enteropatia sensível ao glúten ou espru não tropical.

O *glúten* pode ser definido como a massa proteica gomosa que fica depois de lavar a massa de trigo para eliminar o amido [2]. O glúten está presente no trigo, no centeio, e na cevada, e confere à massa de farinha as propriedades de cozedura desejadas. Ele é amplamente utilizado na elaboração de alimentos. A exposição ao glúten pode criar condições propícias para o aparecimento de certas patologias em humanos, sendo a doença celíaca a mais conhecida [3].

A doença celíaca é somente uma das tantas possíveis reações ao glúten. Outros transtornos dependentes do glúten mediados imunologicamente são a alergia ao trigo e a sensibilidade ao glúten, mas eles não constituem doença celíaca [3].

A *alergia ao trigo* é uma reação imunológica adversa desencadeada pelas proteínas de trigo, mediada por IgE. Pode ser classificada em quatro categorias, dependendo da via de exposição aos alérgenos e os mecanismos imunológicos de base [3]:

- Alergia alimentar clássica que afeta a pele, o trato gastrointestinal ou as vias respiratórias,
- Anafilaxia induzida pelo exercício
- Rinite e asma ocupacionais (asma do padeiro)
- Urticária de contato

A sensibilidade ao glúten “não doença celíaca” é um transtorno relacionado com o glúten, considerado quando aparecem reações (sintomas) ao glúten que não envolvem mecanismos alérgicos ou autoimunes. Os pacientes com sensibilidade ao glúten “não doença celíaca” têm uma histologia duodenal aparentemente normal e não apresentam autoanticorpos específicos da doença celíaca (transglutaminase tecidual e anticorpos antiendomísio) [3].

2 Pontos-chave

O glúten, e as proteínas relacionadas, presentes no trigo, centeio e cevada constituem os antígenos externos que causam a doença celíaca. A DC aparece quase exclusivamente em pacientes que expressam moléculas MHC classe II HLA-DQ2 e HLA-DQ8. A prevalência da doença celíaca na população adulta varia em termos gerais entre uma pessoa a cada 100 e uma a cada 300 em quase todo o planeta.

Os parentes de primeiro grau e (em menor medida) de segundo grau têm maior risco de apresentar DC. A apresentação clínica da doença é muito variável, e tanto a doença como seus sintomas podem aparecer em qualquer fase da vida. Muitos pacientes com

doença celíaca têm sintomas escassos ou atípicos, enquanto uma minoria dos pacientes padece de má absorção (doença celíaca clássica). Os pacientes com doença celíaca ativa (com manifestações clínicas) têm maior risco de complicações, incluindo a morte, quando comparados com a população geral. No entanto, esta diferença na frequência de complicações maiores parece se normalizar após 3 - 5 anos de uma estrita dieta sem glúten.

Os achados chave para o diagnóstico incluem:

- Alterações histológicas achadas na biopsia intestinal, caracterizadas por hiperplasia de criptas, linfocitose intraepitelial, e destruição do revestimento epitelial superficial
- Evidência de que a enteropatia do intestino delgado depende do glúten, a saber, anticorpos positivos específicos da doença celíaca e/ou melhora clínica e/ou histológica em resposta a uma dieta sem glúten

Os testes sorológicos podem:

- Confirmar a doença celíaca em pacientes com enteropatia característica demonstrada
- Pesquisar as pessoas em situação de risco
- Identificar os pacientes para os quais a biopsia poderia ser justificada
- Estudar os pacientes com maior risco de apresentar essa doença

A presença de autoanticorpos dirigidos contra a transglutaminase-2 (TG-2) sugere que a doença celíaca tem um componente autoimune. Nos adultos, a doença celíaca é diagnosticada, em média, mais de 10 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas.

Os pacientes com DC não deveriam consumir produtos contendo trigo, centeio ou cevada. Os pacientes precisam geralmente seguir uma dieta estrita, suprimindo o glúten pelo resto da vida. A aveia pode ser ingerida, mas está frequentemente contaminada com trigo, e às vezes é difícil conseguir aveia pura. Há um pequeno subgrupo de pacientes com DC (menos de 5%) que podem também não tolerar a aveia pura.

3 Epidemiologia

Introdução

A doença celíaca é comum em todo mundo e afeta cerca de um a cada 100 e um a cada 300 indivíduos da população [4]. Esta prevalência é significativamente maior do que aquela reconhecida há 20 anos [5]. A epidemiologia da DC é semelhante a um iceberg: há mais casos não diagnosticados (abaixo da linha d'água) do que diagnosticados (acima da linha d'água). [6] (Fig. 1).

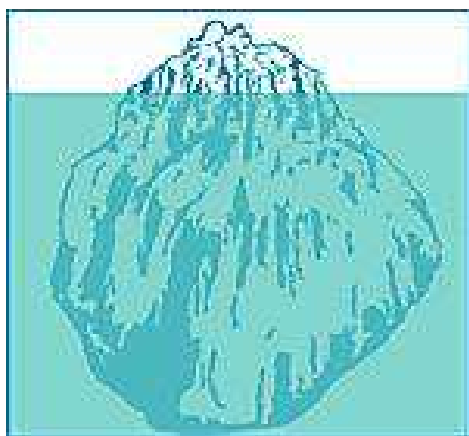
O risco de padecer doença celíaca é muito maior nos parentes de primeiro grau (até 10%) e menor nos parentes de segundo grau, pessoas com diabetes e outras doenças autoimunes, síndrome de Down, e outras doenças associadas [7].

A doença pode se desenvolver como quadro clinicamente severo durante a gravidez, ou durante o puerpério, em até 17% das pacientes [8]. A relação mulher-homem é de 2:1.

Prevalência e incidência

A prevalência de doença celíaca — o número de casos presentes em uma população em um momento determinado — é 1% em nível mundial, mas foram demonstradas grandes variações entre os países [8]. Um estudo multicêntrico recente na Europa confirmou isto, com uma prevalência que varia entre 2% na Finlândia e 0,3% na Alemanha [9]. Estudos recentes revelaram que o número de casos novos de DC achados em um determinado período em uma população determinada (incidência) está aumentando nos Estados Unidos e na Europa [5,10].

Fig. 1 O iceberg celíaco.



Os especialistas concordam na imagem do iceberg (Fig. 1): a prevalência aqui se reflete no tamanho total do iceberg, enquanto a área abaixo da linha d'água representa o número total de casos não diagnosticados em determinada população e tempo. A área acima da linha d'água -a ponta do iceberg- representa o número de casos clinicamente diagnosticados [8]. Pensa-se que a proporção de casos de DC diagnosticados e não diagnosticados varia muito de um país para outro (1: 2 na Finlândia, 1: 20 na Argentina e nos Estados Unidos) [7,11,12]. Isto sugere que a maioria dos casos de doença celíaca permanecem indetectáveis se não são feitos rastreamentos na população.

Existem várias razões para explicar o aumento da prevalência da doença celíaca. Uma delas é o reconhecimento da ampla variabilidade clínica do transtorno, que vai desde pacientes com apresentações clínicas clássicas até pacientes com manifestações clínicas consideradas atípicas ou não clássicas. Além disso, os pacientes também podem apresentar uma evolução clínica mono ou oligossintomática [4]. Por último, também é possível ter doença celíaca sem apresentar nenhum sintoma. As características clínicas podem variar ao longo da vida do paciente. Não há diferenças substanciais entre pacientes sintomáticos e pacientes "detectados por pesquisas na população" em nenhum dos países ou zonas geográficas nos quais foram realizados estudos epidemiológicos.

Um estudo chave realizado por Fasano e col. em 2003 [7] encontrou as seguintes prevalências da DC:

- Parentes de primeiro grau em risco: um a cada 10
- Parentes de segundo grau em risco: um a cada 39
- Pacientes sintomáticos em risco: um em 56
- Os grupos que não estão em risco: um em 100

Aceita-se hoje que o tamanho total do iceberg é mais ou menos o mesmo na maior parte das zonas onde foi explorada a prevalência, com a exceção da África subsaariana, China e Japão [8]. No entanto, o nível da "linha d'água" pode diferir de um continente para outro. Na Europa e nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência é similar na população sadia e nos grupos "de risco", mas o iceberg parece estar mais submerso nos EUA, onde são diagnosticados menos casos do que na Europa.

A doença celíaca está associada com a prevalência dos alelos HLA-DQ2, e, em menor grau, do DQ8. Também está associada com um haplótipo ancestral muito estendido incluindo HLA classes I e II (A, B, DR, DQ) [13]. Esta é uma condição necessária mas não suficiente para desenvolver a doença celíaca. A pesquisa sugere que, apesar de serem fundamentais na patogênese da doença celíaca, os haplótipos HLA conferem sozinhos entre 35-40% da predisposição genética [14]. Estudos recentes sobre o genoma têm tentado encontrar regiões genômicas não HLA associadas com a doença celíaca. Até a presente data, foram identificadas 40 dessas regiões genômicas contendo 64 genes candidatos. No conjunto, essas regiões explicam somente cerca de 5% da herança genética [14]. A carga de glúten é um fator chave; não existe doença celíaca sem glúten.

Etnia

Os primeiros estudos epidemiológicos consideravam a doença celíaca como uma doença dos indivíduos de origem caucasiano, principalmente da Europa e da América do Norte [15]. No entanto, apesar de não dispor de informação epidemiológica de todo o mundo, outros estudos em outras áreas mostraram uma prevalência semelhante [12,16,17]. Alguns desses estudos detectaram doença celíaca entre indivíduos de origem ameríndia ou afro-americana [18,19]. Pesquisas recentes demonstram que a doença celíaca é um transtorno comum no norte da África [20], Oriente Médio [8], Índia [21], e Paquistão [22]. Relatórios mais recentes procedentes da China demonstraram que tanto os alelos HLA-DQ que predispõem à doença celíaca como a doença celíaca não são raros, pelos menos, nas províncias de Jiangsu e Zhejiang [23]. Em resumo, é provável que a distribuição mundial de alimentos contendo glúten, os genótipos predisponentes e

os fatores implicados na patogênese da doença celíaca sejam responsáveis pelo aparecimento generalizado e quase universal desta doença.

4 Diagnóstico da doença celíaca

Introdução

O considerável aumento do número de pacientes com diagnóstico de doença celíaca está relacionado com o reconhecimento de uma amplíssima variedade de manifestações clínicas da doença [1,24-26], o desenvolvimento de testes de detecção precisos, e também certo aumento da incidência.

No âmbito clínico, foi observada uma ampla gama de sintomas:

- *Doença celíaca clássica*: principalmente sintomas gastrointestinais (diarreia, desnutrição, perda de peso, esteatorreia e edema secundário à hipoalbuminemia).
- *Não clássica*: nesta categoria, os pacientes podem apresentar sintomas gastrointestinais (dor abdominal, sintomas de refluxo gastroesofágico, vômitos, prisão de ventre, sintomas similares à síndrome do cólon irritável, distensão abdominal, borborigmos, etc.), o sintomas não gastrointestinais, também conhecidos como manifestações extra-intestinais (sem sintomas gastrointestinais). Esses pacientes costumam ser monossintomáticos ou oligossintomáticos.
- *Doença celíaca assintomática (também conhecida no passado como doença celíaca silenciosa)*: o paciente declara não ter absolutamente nenhum sintoma, até mesmo em resposta a um interrogatório detalhado, apesar de apresentar uma lesão intestinal característica. No entanto, há estudos sobre o efeito de uma dieta livre de glúten em pacientes que eram assintomáticos no momento do diagnóstico, que mostram uma melhoria na sua qualidade de vida [27] e, portanto, reforçam a decisão de continuar com a restrição dietética em longo prazo [28].

Essa diversidade de sintomas constitui um verdadeiro desafio para os profissionais de saúde que não estão familiarizados com a doença celíaca.

Diagnóstico atual. Na prática atual, o diagnóstico de doença celíaca (Fig. 2) é baseado em uma biopsia intestinal e na presença concomitante de uma sorologia positiva específica para DC [6,29]. A maioria dos pacientes não precisa uma segunda biopsia (pós-tratamento) se responderam satisfatoriamente ao tratamento específico; essas biopsias deveriam ser reservadas para pacientes nos quais a primeira biopsia e os testes sorológicos não são conclusivos (por exemplo, enteropatia soronegativa) ou para pacientes que não respondem apesar de estar recebendo uma dieta restrita livre de glúten [30]. Os testes de provocação com glúten, nos quais se reintroduz o agente agressor em paciente que está em dieta restrita, devem ser reservadas para os pacientes que estão recebendo tratamento, mas que têm um diagnóstico duvidoso [31,32].

Testes diagnósticos

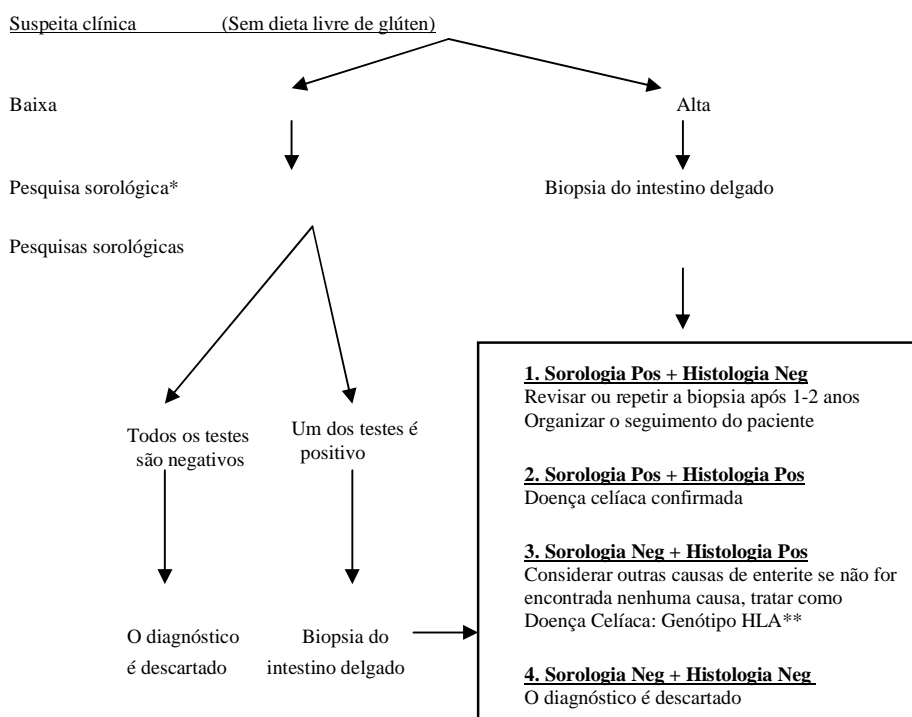
Biopsia intestinal

Uma biopsia intestinal positiva, junto com sorologia também positiva representam o padrão ouro do diagnóstico da doença celíaca. Em 1992, Marsh examinou a intensidade da lesão observada na mucosa de pacientes com doença celíaca que, sendo tratados, estão expostos a quantidades crescentes de glúten. Uma classificação de Marsh modificada é amplamente utilizada agora para o diagnóstico da doença celíaca na prática clínica [25,31].

Características histológicas da doença celíaca

O dano histológico é considerado característico, mas não patognomônico, da doença celíaca, uma vez que foram observadas lesões similares em vários outros transtornos. A doença celíaca afeta a mucosa do intestino delgado proximal, com lesões menos severas ao aproximar-se do intestino delgado distal, apesar de, em casos graves, se estender até o íleo [15].

Fig. 2 Diagnóstico da doença celíaca.



* Transglutaminase tecidual IgA ou anticorpo antiendomísio DQP anticorpos IgG

** A ausência de alelos codificando para DQ2, DQ8 tornam improvável o diagnóstico de Doença Celíaca.

A severidade e extensão do dano histológico parecem correlatar com a intensidade dos sintomas clínicos. O dano proximal pode ser muito leve nos casos atípicos ou silentes, com pouca ou nenhuma anomalia histológica detectável no intestino [15]. Anomalias nas mucosa gástrica e retal podem ser observadas em alguns casos.

A lesão no duodeno / jejum superior pode ser irregular, o que pode ser omitido no diagnóstico se a amostra da mucosa for insuficiente [25]. Devem ser tomadas pelo menos quatro amostras de biopsia - três da segunda parte do duodeno, distal à papila, e uma do bulbo duodenal. O diagnóstico histológico negativo pode justificar uma segunda biopsia em pacientes selecionados com autoanticorpos positivos, tais como os anticorpos antiendomísio (EMA).

As amostras para biopsias tomadas do duodeno proximal, acima da papila de Vater, podem apresentar artefatos (por exemplo, estiramento das vilosidades) produzidos pelas glândulas de Brunner na submucosa, que podem ser falsamente interpretados como mucosa plana.

No microscópio óptico, os achados histológicos mais característicos dos pacientes que estão recebendo uma dieta contendo glúten são [15]:

- Vilosidades aplainadas ou atrofiadas
- Hiperplasia das criptas
- Infiltrado mononuclear na lâmina própria
- Alterações epiteliais, incluindo anomalias estruturais nas células epiteliais
- Infiltração intraepitelial de linfócitos

Uma série de estudos bem desenhados por Marsh [15] permite interpretar uma gama variada de danos à mucosa induzidas pelo glúten, como alterações histológicas celíacas que são categorizadas como variando de mucosa normal até vilosidades completamente planas. A classificação de Marsh modificada [33,34] é extensamente utilizada na prática clínica (Tabela 1).

Tabela 1 Classificação de Marsh modificada de lesões do intestino delgado induzidas pelo glúten [33,34]

Fase 0	Mucosa pré-infiltrativa; até 30% dos pacientes com dermatite herpetiforme (DH) ou ataxia por glúten têm espécimes de biopsia do intestino delgado de aspecto normal
Fase 1	Aumento do número de linfócitos intraepiteliais (LIE) para mais de 30 por 100 enterócitos
Fase 2	Hiperplasia das criptas. Além do aumento de LIE, há um aumento da profundidade das criptas sem redução da altura das vilosidades. A estimulação com glúten pode induzir essas alterações, que também podem ser vistas em 20% dos pacientes não tratados com dermatite herpetiforme e com doença celíaca
Fase 3	Atrofia das vilosidades: A, parcial, B, subtotal, C, total. Esta é a lesão celíaca clássica, encontrada em 40% dos pacientes com DH. Apesar de apresentar lesões intensas na mucosa, muitos indivíduos são assintomáticos e, portanto,

classificados como casos subclínicos ou silentes. Esta lesão é característica, mas não patognomônica da doença celíaca; também pode ser vista na giardíase severa, na sensibilidade aos alimentos nos lactentes, na doença do enxerto-versus-hospedeiro, na isquemia crônica do intestino delgado, no espru tropical, nas deficiências de imunoglobulinas e outras imunodeficiências, e na rejeição de enxerto autólogo.

Considerações gerais sobre o diagnóstico histológico

A biópsia intestinal junto com sorologia positiva representa o atual padrão-ouro para o diagnóstico da DC. Os achados histológicos não são patognomônicos do transtorno. Porém, o exame histológico nem sempre permite um correto diagnóstico da doença celíaca. Um diagnóstico histológico correto requer uma série de fatores relacionados ao número de amostras, a qualidade, o processamento e a leitura das amostras. Uma recente análise da aderência às diretrizes atuais mostrou que 66% de mais de 132.000 procedimentos de biópsia realizadas nos Estados Unidos obtiveram menor quantidade do número recomendado de amostras. O mesmo estudo mostrou que havia uma relação direta entre o número de amostras por procedimento e o número de novos pacientes diagnosticados com doença celíaca.

Devido ao aspecto subjetivo da análise histopatológica, é importante ter acesso à experiência do patologista (Tabela 2). A literatura mostra evidência de um desempenho subótimo na histologia da biópsia para o diagnóstico de doença celíaca na prática clínica [36].

Tabela 2 Fatores chave a considerar para garantir um diagnóstico histológico confiável

- Quantidade de biópsias obtidas
- Qualidade das amostras das biópsias
- Manipulação das amostras
- Lesão da mucosa em mosaico
- Diferentes graus de lesão
- Interpretação histológica subjetiva

Papel da endoscopia em pacientes com suspeita de doença celíaca

Durante os últimos 20 anos, a endoscopia gastrointestinal superior ganhou importância como um procedimento que permite amostragem histológica da mucosa, por ser menos invasiva e demorada do que a biópsia por via oral. O procedimento endoscópico também permite a observação incidental das características duodenoscópicas típicas que são altamente preditivas da doença [37,38]. Embora a endoscopia possa fornecer uma indicação para biópsia intestinal em pacientes que estão sendo examinados por outras razões, além da suspeita de doença celíaca, pode não ser suficientemente sensível para detectar a doença [39]. Os achados endoscópicos característicos incluem [40]:

- Pregas “em fatias”, com fissuras e aspecto mosaico
- Pregas achatadas
- Pregas de tamanho reduzido e/ou que desaparecem com a insuflação máxima

Se a endoscopia produzir resultados deste tipo, se faz necessária uma biopsia duodenal. Pelo contrário, uma suspeita clínica de doença celíaca requer uma biopsia do intestino delgado, inclusive com uma duodenoscopia de aspecto normal.

Anticorpos séricos de suspeita e diagnóstico da doença celíaca

Os testes sorológicos específicos da doença celíaca utilizados durante mais de 20 anos são importantes por dois motivos: para selecionar os pacientes que devem se submeter à biopsia por ser apropriada, e para confirmar o diagnóstico nos casos em que foi detectada uma enteropatia [36, 41]. Vários marcadores sorológicos demonstraram repetidamente em muitos estudos ser altamente sensíveis e específicos da doença celíaca não tratada. Na base dos antígenos alvo, os testes sorológicos para a doença celíaca podem ser divididos em dois grupos [41,42]:

- *Autoanticorpos:*
 - testes de anticorpos antiendomísio (EMA) e anti-transglutaminase tecidual (tTG) MA)
- *Anticorpos dirigidos contra o agente agressor (gliadina):*
 - Anticorpos antigliadina convencionais (AGA) (hoje considerados obsoletos para fins diagnósticos)
 - Anticorpos contra os peptídeos de gliadina desamidados sintéticos (DGPs)

Todos esses anticorpos são baseados na imunoglobulina A (IgA) ou imunoglobulina G (IgG). Especificamente, os testes baseados em IgG são úteis para a detecção da doença celíaca em pacientes selecionados com deficiência de IgA.

IgA EMA

Os anticorpos IgA EMA ligam-se ao endomísio, o tecido conjuntivo localizado ao redor do músculo liso, produzindo um padrão de coloração característico que pode ser visualizado com imunofluorescência indireta [43]. O resultado do teste é informado simplesmente como positivo ou negativo, uma vez que até títulos baixos de anticorpos séricos IgA antiendomísio são específicos para doença celíaca. O teste é caro, dependente do observador, demandante do ponto de vista do pessoal de laboratório, e sua correta interpretação requer a colaboração de pessoas experientes. O antígeno alvo tem sido identificado como a transglutaminase tecidual (transglutaminase 2). Os testes para anticorpos IgA antiendomísio são moderadamente sensíveis (cerca de 80%) e altamente específicos (com cerca de 100% de especificidade) para a doença celíaca não tratada (ativa) [41].

IgA tTG

O antígeno contra o qual são dirigidos os EMAs é tTG. Os anticorpos anti-tTG são altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico da DC [44]. Os testes de imunoensaio enzimático (ELISA) para anticorpos IgA anti-tTG estão muito difundidas e são mais fáceis de realizar; dependem menos do observador, e são menos custosas que o ensaio de imunofluorescência usado para detectar anticorpos IgA EMA [41,42]. A exatidão diagnóstica dos ensaios de IgA anti-tTG tem melhorado muito

graças à incorporação do uso de tTG humana em lugar das preparações de tTG não humanas (com pior exatidão diagnóstica) usadas antes nos kits de imunoensaio. Hoje em dia, os anticorpos tTG são utilizadas em todo mundo, mas ainda há diferenças substanciais entre os diferentes kits comerciais disponíveis, os pontos de corte sugeridos pelos fabricantes, e a normalização das técnicas de laboratório [42].

Recentemente foi desenvolvido um método rápido que detecta anticorpos contra o antígeno auto-tTG (glóbulos vermelhos) liberado durante a hemólise e que forma complexos com anticorpos tTG-específicos da classe IgA. O teste pode ser realizado em poucos minutos no momento da consulta [45]. O método pode ajudar a tomar decisões rápidas e sua precisão diagnóstica é bem parecida à do teste de tTG convencional [46]. No entanto, como o teste rápido pode ter resultados falsos positivos e falsos negativos, não deveria substituir o diagnóstico sorológico e histológico.

Ensaio AGA IgA e AGA IgG

As gliadinas são os principais componentes das proteínas de reserva de trigo coletivamente chamadas de glúten. A gliadina purificada é fácil de conseguir e é utilizada como antígeno nos testes ELISA para detectar anticorpos antigliadina no soro. Os níveis séricos dos anticorpos antigliadina estão frequentemente elevados na doença celíaca não tratada, e os ensaios antigliadina têm sido utilizados como ajuda para o diagnóstico há anos. Apesar destes testes terem sensibilidade e especificidade moderadas, como os testes de IgA são superiores a IgG, seu valor preditivo positivo na população geral é relativamente baixo [41,42]. Os testes AGA não são mais recomendados de rotina para o diagnóstico da doença celíaca, devido a sua menor sensibilidade e especificidade. No entanto, hoje são os únicos biomarcadores que podem estar presentes nos pacientes com sensibilidade ao glúten não celíaca [3].

Anticorpos DGP IgA e IgG

Um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) baseado na detecção de uma combinação de peptídeos sintéticos de gliadina desamidada (DGP) foi introduzido alguns anos atrás; a pesquisa clínica demonstrou que este ensaio tem um nível muito alto de precisão diagnóstica nas populações de alto e baixo risco, muito semelhante aos testes de autoanticorpos [47,48]. Os estudos demonstraram que a detecção da classe IgG é altamente sensível e específica para a suspeita de doença celíaca em geral, e também para a detecção da doença nos casos tTG-soronegativos e em pacientes com deficiência seletiva de IgA. Mais recentemente, os dois testes de DGP foram combinados em um único ensaio, incluindo determinações de IgA e de IgG em tTG [48]. Os primeiros estudos mostraram um alto nível de sensibilidade, mas também, como esperado, baixa especificidade. No entanto, isso pode ser melhorado com a adição de outros testes.

Considerações gerais sobre os anticorpos séricos

A precisão e a fiabilidade dos testes sorológicos foram estabelecidas em estudos de pesquisa realizados em condições experimentais, e podem não refletir o nível de precisão obtido depois na prática clínica [41]. Os estudos informando o melhor desempenho dos testes de anticorpos foram realizados com casos e controles selecionados e/ou em populações com alta prevalência da doença. Os testes realizados em pacientes de populações de baixo risco mostraram que a sensibilidade e a especificidade de todos os testes de anticorpos são afetadas [48]. Em populações de baixo risco, enquanto os valores preditivos negativos de diferentes testes são muito altos, os valores preditivos positivos são baixos. Neste contexto, a precisão diagnóstica da sorologia poderia ser melhorada aumentando os valores de corte alcançando 100% dos valores preditivos positivos, ou adicionando outros testes sorológicos simultânea ou consecutivamente. Com a última estratégia, a concordância dos resultados (se os resultados de ambos os testes forem positivos ou negativos) insinuaria valores muito altos de sensibilidade e especificidade, bem como valores preditivos positivos e negativos. Os anticorpos transglutaminase tecidual parecem ser de valor limitado em crianças menores de 2-3 anos de idade, e alguns estudos demonstraram que os testes de DGP obtêm melhores resultados e permitem uma melhor detecção. Costuma ocorrer os resultados sorológicos serem geralmente negativos em pacientes com enteropatia moderada (Graus 1, 2, ou 3b de Marsh) [33]. Porém, isso estava baseado nos AGA e EMAs convencionais como únicos biomarcadores. Com a introdução de tTG e DGP a sensibilidade para a detecção de pacientes com enteropatia moderada (Marsh ≥ 2) aumentou (Tabela 3).

Tabela 3 Faixas de sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos de doença celíaca, conforme revisões sistemáticas e estudos em populações de baixo e alto risco

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
IgA AGA *	<70–91	80–95
IgG AGA *	17–100	80–95
IgA EMA *	75–100	98–100
IgA tTG *†	75–95	91–99
IgA DGP *†	82–96	93–96
IgG DGP †	70–95	99–100
IgA + IgG DGP †	76–97	96–99
IgA e IgG DGP e tTG †	83–100	88–93

Nota: Existe uma considerável heterogeneidade entre os estudos. Os dados reportados foram obtidos de revisões sistemáticas (*) [31,50,51] e de um estudo baseado na população incluindo populações de alto e baixo risco (†) [48,52,53]. AGA: anticorpos antigliadina; DGP: peptídeo de gliadina desamidada; EMA: anticorpos antiendomísio; IgA: imunoglobulina A; IgG: imunoglobulina G; tTG: transglutaminase tecidual.

Escolha do teste sorológico mais adequado em diferentes cenários clínicos

1. *Para confirmar dependência do glúten em pacientes com enteropatia (diagnóstico):* tanto EMA IgA, tTG IgA e IgG, como DGP IgA funcionam de maneira

semelhante, oferecendo os substitutos mais valiosos para a dependência do glúten. DGP IgG parece ser muito útil nos pacientes com deficiência de IgA e para alguns pacientes EMA negativos e tTG negativos.

2. *Para seleccionar os pacientes para biopsia duodenal:* para reduzir a necessidade de biopsias duodenais, e na base de diferentes exatidões dos testes sorológicos, uma série de algoritmos sorológicos é utilizada para seleccionar os pacientes para biopsia em diferentes situações clínicas.

- *Na população geral (triagem).* tTG e DGP mostram um rendimento semelhante e têm alta sensibilidade. Estes testes têm valores preditivos positivos baixos em populações de baixo risco. Um algoritmo sorológico, que utiliza uma série de testes de blindagem mais específicos (por exemplo, EMA), foi então amplamente usado para melhorar a exatidão diagnóstica na população geral. Um estudo recente sugere que o único ensaio que detecta os subtipos IgA e IgG de tTG e DGP é o teste mais sensível. O uso de dois testes em forma simultânea ou em série (por exemplo, DGP / tTG IgA e IgG, além de tTG IgA ou DGP IgA ou DGP IgG) fornece os valores preditivos positivos e negativos mais altos. Portanto, a combinação dos testes melhora a detecção de casos.
- *Busca ativa de casos nas populações de alto risco.* Quaisquer dos ensaios pode ser utilizado como ensaio único, pois todos eles mostram um resultado semelhante, com um único teste, ou em combinação. Aqui, a combinação de testes não melhora o achado de casos.

O teste de EMA requer observadores especializados, e a realização de testes de ELISA para detectar anticorpos tTG deveria ser recomendado, portanto, nas condições de pouca experiência ou perícia.

Aspectos clínicos e sintomas chave

1. Em adultos com doença celíaca clássica:

- Diarreia crónica (antigamente era considerada o sintoma mais comum)
- Perda de peso
- Anemia
- Distensão abdominal
- Lassitude e mal-estar
- Edema

2. Em crianças com doença celíaca clássica:

- Retardo pondoestatural, perda de peso, baixa estatura
- Vômitos
- Diarreia
- Dor abdominal recorrente
- Atrofia muscular
- Intestino irritável
- Hipoproteinemia
- Irritabilidade e desconforto

3. Em adultos e crianças com doença celíaca não clássica. A apresentação pode ser monossintomática ou oligossintomática, ou com baixa intensidade:

- Distensão abdominal
- Dor abdominal
- Fadiga crônica
- Anemia ferropênica
- Enxaqueca crônica
- Dermatite herpetiforme
- Neuropatia periférica
- Deficiência de ácido fólico
- Redução na densidade óssea
- Infertilidade não explicada
- Menarca tardia
- Aborto não explicado

Evolução clínica assintomática

Os estudos de famílias mostraram que quase 50% dos pacientes celíacos recém diagnosticados têm um decurso clínico assintomático. É provável que a metade da população não diagnosticada tenha essa forma clínica assintomática. No entanto, muitos pacientes com a doença "assintomática" relatam uma "nova normalidade" após iniciar dieta sem glúten, e a maioria deles continua a dieta.

DC deveria ser considerada nos seguintes casos (prevalência estimada entre parênteses, se disponível) [6,54]:

- Parentes de primeiro e segundo grau de pacientes celíacos (10% e 5%, respectivamente)
- Anemia ferropênica não explicada (3–15%)
- Deficiência não explicada de ácido fólico, ferro ou vitamina B₁₂
- Redução da albuminemia
- Aumento não explicado das transaminases séricas (2–9%)
- Osteoporose e osteomalácia de aparecimento precoce (2–4%)
- Dor ou distensão abdominal recorrentes
- Erupções cutâneas
- Outros transtornos autoimunes: diabetes mellitus tipo 1 (2–15%), disfunção tireoideia (2–7%), doença de Addison, hepatite autoimune (3–6%)
- Ataxia e neuropatia idiopática
- Síndromes de Down e Turner (6% cada um)
- Síndrome do intestino irritável (3%)

¿Por que a doença celíaca é tão difícil de diagnosticar?

- Diagnósticos alternativos (frequentemente síndrome do intestino irritável)
- A doença pode ser oligo ou assintomática
- A afecção pode ter longos períodos de latência
- A complexidade da apresentação clínica (doença sistêmica)

- Os clínicos não se dão conta da doença e existem vários “mitos,” tais como:
 - DC é rara
 - DC ocorre apenas em caucasianos
 - DC ocorre principalmente na Europa e nos Estados Unidos
 - DC ocorre apenas na infância
 - DC ocorre apenas em pacientes com diarreia crônica
 - DC pode ser curada após um (período de) tratamento

Diagnóstico diferencial

A DC tem uma apresentação muito complexa e proteiforme, e existem muitas doenças apresentando alterações da mucosa similares às da DC (Tabela 4).

Tabela 4 Entidades nosológicas com alterações da mucosa semelhantes às da doença celíaca

• Espru tropical
• Enteropatia em AIDS
• Estados de imunodeficiência combinada
• Dano produzido por radiação
• Quimioterapia recente
• Doença enxerto contra hospedeiro
• Isquemia crônica
• Giardíase
• Doença de Crohn
• Gastroenterite eosinofílica
• Síndrome de Zollinger–Ellison
• Enteropatia autoimune
• Linfoma de células T associado a enteropatia
• Espru refratário
• Espru do colágeno

¿Por que deve ser detectada a doença celíaca?

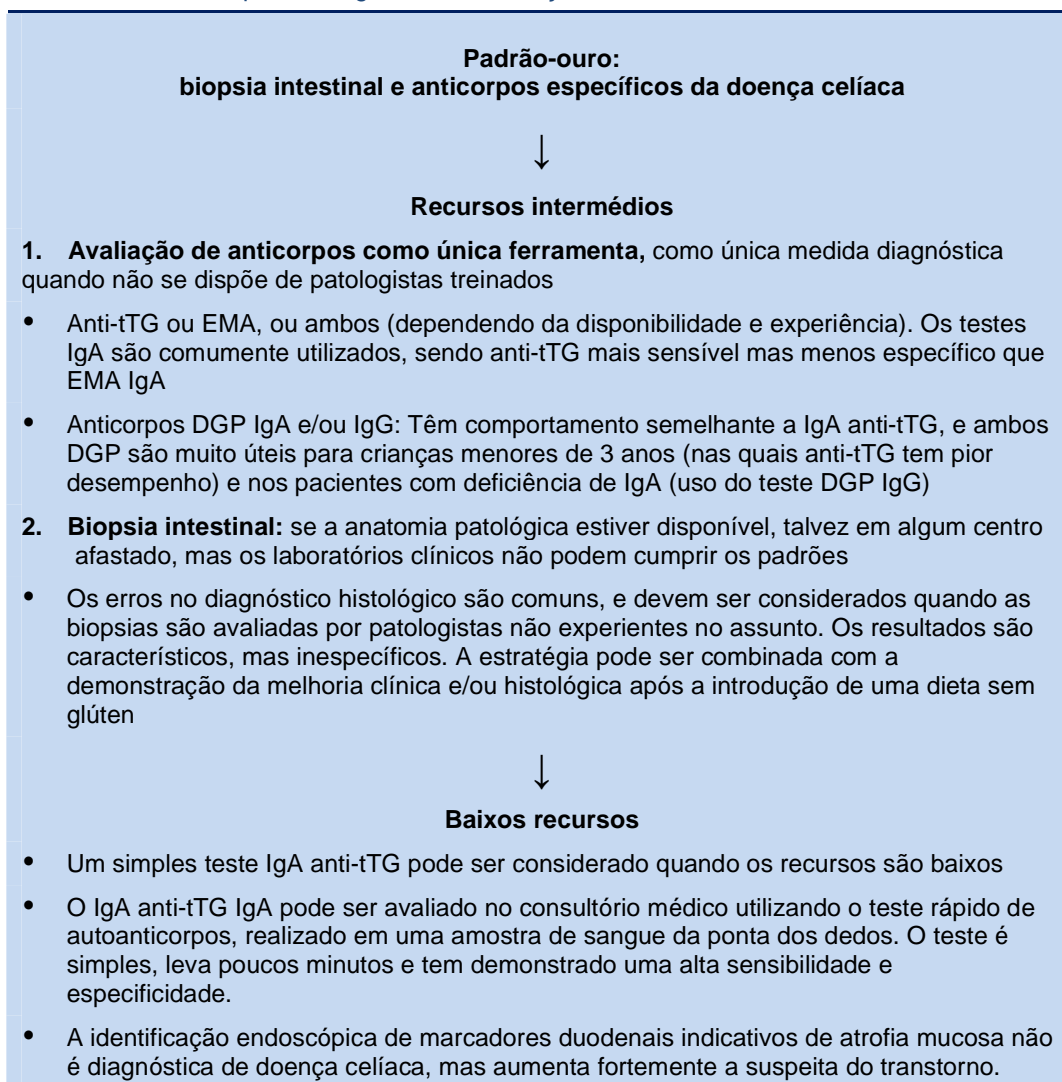
Para os pacientes sintomáticos, a introdução de uma dieta sem glúten (DSG) pode conduzir a uma melhoria significativa nos sintomas, nos parâmetros bioquímicos anormais e na qualidade de vida deteriorada. O tratamento em longo prazo reduz o risco de complicações malignas e não malignas. Mas a preocupação permanece sobre as consequências em longo prazo nos pacientes assintomáticos, e se manter uma dieta sem glúten durante toda a vida é necessário para todos os pacientes. Estudos recentes sugerem que nos sujeitos aos que se detecta DC durante a triagem, sendo que a maioria pode ser considerada assintomática, podem melhorar sua qualidade de vida mantendo DSG em longo prazo[55,56].

Pacientes com DC (não tratada em longo prazo) tem risco elevado de complicações benignas e malignas [57 a 59]:

- Câncer (aumento total do risco: 1.35)
- Linfomas malignos
- Neoplasia do intestino delgado
- Tumores orofaríngeos
- Infertilidade não explicada (12%)
- Osteoporose (30–40%)
- Fraturas ósseas (risco aumentado para pacientes com DC sintomática clássica) (aumento do risco: 35%) [60,61]

Cascata para o diagnóstico da doença celíaca

Tabela 5 Cascata para o diagnóstico da doença celíaca



Nota: O diagnóstico baseado unicamente na "avaliação clínica" e na melhoria após DSG é totalmente desaconselhado. Essa foi uma fonte errada de diagnóstico e pode somente ser útil em uma minoria dos pacientes da população total (pessoas com doença celíaca manifestada) e nas áreas com recursos muito limitados. Fazer um diagnóstico inespecífico da doença celíaca em pacientes com sensibilidade ao glúten não celíaca poderia provocar

confusão. A dieta livre de glúten pode produzir um efeito inespecífico devido a alterações na dieta que não dependem do glúten, ou devido a um "efeito placebo" que possa ser atribuído erroneamente ao diagnóstico da doença celíaca.

5. Manejo da doença celíaca

Introdução

O único tratamento para a doença celíaca é uma dieta estritamente livre de glúten por toda a vida [15,25,31,54]. Nenhum alimento ou medicamento contendo glúten de trigo, centeio e cevada ou seus derivados pode ser ingerido. Pequenas quantidades de glúten podem resultar, inclusive, prejudiciais.

As aveias não são tóxicas em mais de 95% dos pacientes com doença celíaca, mas há um pequeno subgrupo (<5%) para o qual a aveia não é segura [62 - 66]. Além disso, alguns países são reticentes quanto a recomendar o uso liberal da aveia, por causa das dificuldades em garantir que a aveia comercialmente disponível não esteja contaminada com outros grãos. O arroz e o milho podem sim fazer parte de uma dieta livre de glúten.

A eliminação completa do glúten da dieta dos pacientes com doença celíaca leva à remissão sintomática, sorológica e histológica na maioria dos pacientes [15,55]. Com a aderência à dieta livre de glúten o crescimento e desenvolvimento das crianças se normalizam, e muitas complicações da doença nos adultos são evitadas [63,64].

Aproximadamente 70% dos pacientes relata uma melhoria nos sintomas dentro das primeiras 2 semanas após ter iniciado a dieta sem glúten [56]. Com controle dietético estrito, os níveis de anticorpos podem diminuir muito rápido após a instituição da dieta. Pelo contrário, nem sempre se consegue a resolução histológica completa, ou pode levar anos [65].

Embora a maioria dos pacientes têm uma resposta clínica rápida a uma dieta livre de glúten, a velocidade da resposta varia. Os pacientes graves podem requerer hospitalização, reposição de líquidos e eletrólitos, nutrição intravenosa e, ocasionalmente, corticoides.

Os pacientes com casos severos que requerem hospitalização são descritos como tendo uma *crise celíaca* [1]. Os pacientes devem ser encorajados a consumir alimentos naturais ricos em ferro e folatos, especialmente se houver deficiência documentada destes minerais. Os pacientes devem consultar um nutricionista bem informado a respeito das dietas livres de glúten. Nem todos os nutricionistas estão familiarizados com a complexidade de uma dieta livre de glúten, e, em alguns casos, os grupos de apoio locais ou nacionais podem fornecer a maioria da informação requerida.

Recomendação após o diagnóstico

O seguinte é um resumo das recomendações para seguimento após o diagnóstico e as ferramentas para monitorar a aderência a uma dieta livre de glúten [36,51,67], durante o primeiro ano após o diagnóstico (com visitas de controle a cada 3-6 meses):

- Consultas clínicas: controlar os sintomas e testes de laboratório. Testes sorológicos da doença celíaca (melhores preditivos: determinação quantitativa de DGP IgA e IgA tTG)
- Consulta a um nutricionista experiente: avaliação do estado nutricional e aderência a uma dieta livre de glúten baseada em uma entrevista, um diário de registro dos alimentos, e frequência do seu consumo (coincidente com a consulta clínica).

Dieta livre de glúten [68–74]

Tabela 6 Cereais, amidos e farinhas não permitidos na dieta sem glúten

• Cevada
• Farelo
• Bulgur (trigo partido)
• Cuscuz
• Farinha de trigo Durum
• Einkorn*
• Emmer*
• Farro*
• Glúten, farinha com glúten
• Farinha de Graham
• Kamut*
• Malta, extrato de malta, sabor de malta, xarope de malta
• Aveia, farelo de aveia, xarope de aveia #
• Centeio
• Semolina (farinha de trigo durum)*
• Farinha de espelta
• Triticale (híbrido, mistura de trigo e centeio)
• Germe de trigo, amido de trigo, farelo de trigo
• Qualquer produto que contenha trigo

A aveia pura está disponível em alguns países, mas permitida em determinada quantidade. Embora muitos estudos indiquem que os pacientes com doença celíaca podem consumir uma quantidade moderada de aveias sem problemas, há inquietação a respeito da contaminação da aveia com trigo e cevada durante o processamento dos cereais.

Tabela 7 Cereais, farinhas e amidos livres de glúten permitidos na dieta livre de glúten

<ul style="list-style-type: none"> • Amaranto • Araruta • Farinhas de legumes • Trigo sarraceno • Milho • Grão de bico • Sementes • Milheto • Arroz de morro • Farinhas de frutos secos • Aveias (não contaminadas) • Farinha de batata, amido de batata • Quinoa • Arroz, todas as formas (integral, branco, doce, silvestre, jasmine, basmati, arroz glutinoso, arroz polido, farelo de arroz) • Farinha de sorgo • Farinha de soja • Tapioca • Farinha de Teff

Nota: embora esses cereais, farinhas e amidos sem glúten sejam permitidos na dieta sem glúten, há preocupação com a contaminação cruzada com trigo e cevada. Os amidos e farinhas deveriam, portanto, ser analisados para uma detecção preliminar de glúten antes de ser usados nas dietas dos pacientes celíacos

Outros alimentos para uma dieta básica sem glúten

- Leite, creme, soro de leite, iogurte natural
- Todas as carnes frescas
- Ovos
- Legumes secos: lentilhas, grão-de-bico, ervilhas, feijão, vagem, nozes (frutos secos), sementes
- Frutas: frutas frescas, congeladas, enlatadas sem aditivos, e sucos naturais
- Legumes: legumes frescos, congelados, enlatados sem aditivos, e sucos naturais
- Óleos vegetais líquidos

Diversos

- Doces: mel, xarope de milho, açúcar (mascavo e branco)
- Lanches: pipoca natural, nozes – frutos secos, e proteínas de soja
- Condimentos: pickles naturais, azeitonas, ervas naturais, pimenta-do-reino negra pura, vinagres (de maçã ou sidra, destilado branco, de uva ou vinho, de álcool)

Nota: A maioria dos alimentos produzidos industrialmente contêm ingredientes não permitidos - é importante consultar o rótulo dos alimentos, e conferir quais alimentos estão permitidos. É muito importante poder integrar um grupo de apoio.

A dieta livre de glúten é pobre em fibras. Os pacientes devem ser aconselhados a ingerir uma dieta rica em fibra complementada com arroz integral, milho, batatas, e abundantes vegetais. Qualquer deficiência dietética como ferro, ácido fólico, cálcio e (muito raramente) vitamina B12 deve ser corrigida.

Seguimento [67–74]

A aderência estrita à dieta livre de glúten, por toda a vida, é a melhor maneira de reduzir o risco e de proteger contra as complicações malignas e não malignas, ao mesmo tempo que melhora a qualidade de vida do paciente. Obediência à dieta é difícil. Ajuda se os pacientes e os parentes estão bem informados, se a assessoria de especialistas está disponível, e se os avanços e resultados são monitorados. Os pacientes devem ser advertidos sobre a importância de uma aderência estrita à dieta. Apesar da importância destes aspectos, não existem diretrizes claras para avaliar o resultado ou para explorar a aderência à dieta livre de glúten.

A ampla variedade de apresentações da DC faz difícil avaliar a atividade clínica da doença com medições individuais. Um enfoque multidisciplinar poderia produzir informação mais significativa sobre os resultados.

Não há consenso sobre a periodicidade dos controles ou sobre as melhores medidas para avaliar aderência e resultados. É especialmente importante ajudar os pacientes a aderir ao programa no primeiro ano. Durante este período, a consulta com uma equipe de profissionais deve ser realizada a cada 3-6 meses. Após o primeiro ano, e uma vez que o paciente está estável, as visitas de consulta podem ser reduzidas a uma por ano.

A triagem sorológica deve ser considerada nos parentes de primeiro e segundo graus.

Avaliação de laboratório

Os testes sorológicos específicos devem ser menos frequentes, dependendo do grau de aderência e o tempo decorrido desde o início da dieta livre de glúten. Estudos recentes sugerem que a realização de testes periódicos para IgA DGP e/ou IgA tTG constitui o método preferido para monitorar a aderência. Embora estes testes não identifiquem indiscrições dietárias secundárias, uma redução contínua nas concentrações séricas ajuda a avaliar a aderência à dieta.

Consulta com nutricionista

É preciso consultar um nutricionista especialista para:

- Avaliar o estado nutricional atual do paciente

- Identificar a ingestão de macronutrientes e/ou micronutrientes e detectar deficiências e/ou excessos.
O consumo diário de quantidades adequadas de calorias, tiamina, riboflavina, niacina, folato, ferro, cálcio e fibra. É importante para os pacientes celíacos.
- Analisar os hábitos alimentares e os possíveis fatores que afetam o acesso à dieta
- Fornecer informação e iniciar una dieta livre de glúten
- Fornecer educação nutricional
- Monitorar e avaliar a aderência e reforçar a assessoria alimentar

Os pacientes que não podem aderir à dieta podem requerer apoio com aconselhamento psicológico.

Persistência dos sintomas

A persistência dos sintomas quase sempre é provocada pela ingestão contínua de glúten. Uma dificuldade comum com uma dieta livre de glúten é a *contaminação cruzada* e a presença de glúten suspeitado nos alimentos processados e/ou medicamentos (embora isto último seja raro). O glúten pode ser um ingrediente oculto, portanto, é aconselhável conferir rotineiramente a lista de ingredientes antes de adquirir o produto; *verificar sempre as listas de alimentos permitidos*. A sorologia pode detectar intervalos importantes e contínuos na aderência à dieta. As razões para a persistência de sintomas incluem:

- Ingesta inadvertida de glúten (a causa mais comum)
- Diagnóstico errado
- Intolerância à lactose ou à frutose
- Outras intolerâncias alimentares
- Insuficiência pancreática
- Colite microscópica
- Supercrescimento bacteriano
- Colite colagenosa ou espru colágeno
- Síndrome do intestino irritável
- Jejunite ulcerativa
- Linfoma de células T associado a enteropatia
- Doença celíaca refratária

As três últimas podem ser consideradas complicações de doença celíaca prolongada.

Doença celíaca refratária

O diagnóstico da DC refratária é realizado quando os sintomas persistem e quando há atrofia das vilosidades, apesar de uma dieta livre de glúten [66]. Isto pode ocorrer na apresentação inicial (primária), ou após uma resposta inicial à dieta (secundária) [75]. A doença celíaca refratária deve ser considerada especialmente em pacientes celíacos diagnosticados após os 50 anos.

Há dois subtipos de doença celíaca refratária:

- *Tipo I*, com linfócitos intraepiteliais normais

- *Tipo II*, com expansão clonal de linfócitos intraepiteliais e um fenótipo aberrante com déficit de CD3, CD8, e receptores de células T

A doença tipo II é considerada uma forma de linfoma intraepitelial de baixo grau, revelada por má absorção severa que não responde à dieta livre de glúten. Esta é a forma mais grave da doença e está associada a uma alta taxa de mortalidade [76].

Referências

1. Ludvigsson J, Leffler D, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. *Gut* 2012 Feb 16 [Epub ahead of print].
2. Stern M, Ciclitira P, Van Eckert R, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 741–7.
3. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012, 10: 13.
4. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S47–S51.
5. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 1217–25.
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–51.
7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286–92.
8. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219–31.
9. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
10. Catassi C, Kryzak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530–8.
11. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
12. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700–4.
13. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; 105: 910–22.
14. Abadie V, Sollid L, Barreiro LB, et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 493–525.
15. Marsh MN. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992; 102: 330–54.
16. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of CD among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689–92.
17. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 429–34.

18. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F, et al. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 2): A-668.
19. Brar P, Lee AR, Lewis SK, et al. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1012–5.
20. Catassi C, Räscher IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647–8.
21. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of CD among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1622–5.
22. Aziz S, Muzaffar R, Zafar MN, et al. Celiac disease in children with persistent diarrhea and failure to thrive. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 554–7.
23. Wu J, Xia B, von Blomberg BME, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut* 2010; 59: 418–9.
24. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–1.
25. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91.
26. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1):S74–S78.
27. Nachman F, Nachman F, Mauriño E, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 15–25.
28. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185–96.
29. Smecuol E, Bai JC. Diagnosis of celiac disease. *World Gastroenterol News e-WGN* 2011; 16 (2): 7–10. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/wgn.html>.
30. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691–3.
31. Ciclitira PJ. Celiac disease: a technical review. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526–40.
32. Hill I, Dirks M, Liptak G, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nut* 2005; 40: 1–19.
33. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888–94.
34. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–94.
35. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 758–65.
36. Weile B, Hansen BF, Hägerstrand I, et al. Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS* 2000; 108: 380–4.
37. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, et al. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741–4.
38. Jabbari M, Wild G, Goresky CA, et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988; 95: 1518–22.
39. Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 933–8.

40. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, et al. Usefulness of video duodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 223–9.
41. Roston A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S38–S46.
42. Leffler D, Scuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–4.
43. Chorzelski TP, Beutner TH, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibodies: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395–402.
44. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
45. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid celiac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 147–54.
46. Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P, et al. Performance of a new rapid whole blood celiac test in adults patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1057–63.
47. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic deamidated gliadin peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1112–7.
48. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3144–52.
49. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 320–5.
50. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 47–54.
51. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73–81.
52. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294–302.
53. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for celiac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729.
54. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–43.
55. Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 83–90.
56. Nachman F, del Campo MP, González A, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 685–91.
57. Cranney A, Roston A, Sy R, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S109–S120.
58. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 401–12.
59. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302: 1171–8.
60. Corazza G, Di Stefano M, Mauriño E, Bai J. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 453–65.

61. Olmos M, Antelo M, Vázquez H, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 46–53.
62. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009; 57: 235–85.
63. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harm of screening? *Gastroenterology* 2005; 128: S104–S108.
64. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S98–S103.
65. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 352–8.
66. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1044–52.
67. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S135–41.
68. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S121–7.
69. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S128–34.
70. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 1–15.
71. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 661–72.
72. American Dietetic Association; Dennis M, Kupper C, Lee AR, et al. Celiac disease (CD). Evidence-based nutrition practice guideline. Chicago: American Dietetic Association (ADA), 2009. Available at: <http://www.guideline.gov/content>.
73. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical, characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2356–9.
74. Clinical Practice Guidelines on diagnosis and treatment of celiac disease. Ministry of Health of the Nation. Detection and National Celiac Disease Control at: <http://www.msal.gov.ar/celicos/>. Official Gazette No. 32148. May 2011.
75. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000; 356: 203–8.
76. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547–57.