

ESCRIBEN



EDUARDO A. CUETO RUA ⁽¹⁾



GABRIELA NANFITO ^(1,2)



LUCIANA GUZMÁN ^(1,2)

LA ENFERMEDAD CELÍACA

La Enfermedad Celíaca (EC) es la intolerancia alimentaria de orden genético más frecuente de la especie humana. En nuestro Servicio de Gastroenterología hemos diagnosticado más de 1900 casos en los últimos 34 años y 92 y 73 nuevos casos en los años 2004 y 2005, respectivamente. Se trata de una particular respuesta inmune a proteínas de la dieta acompañándose frecuentemente, pero cada vez menos, de un cuadro de malabsorción. Su tratamiento consiste simplemente en eliminar "el pan nuestro de cada día" y todos aquellos alimentos que puedan contener lícita o ilícitamente gluten de trigo, avena, cebada y centeno (TACC). Dicho de otro modo, la celiaquía es casi un modo de ser.

Mencionamos "frecuentemente, pero cada vez menos", porque gran cantidad de recientes estudios poblacionales, en grupos de riesgo o no, permiten suponer que la mayoría de los celíacos podrían presentar cuadros oligosintomáticos o sencillamente silentes.

Para dimensionar adecuadamente la importancia de la celiaquía en el mundo actual remitimos al lector a un trabajo de Catassi ⁽¹⁾ y, para la mejor comprensión o con la idea de desentrañar algunos aspectos de la etiopatogenia, sugerimos el trabajo de Chirido y col ⁽²⁾, ambos de muy cómoda lectura.

La EC es el resultado de la interacción entre factores genéticos (constante absoluta) expresados en la mucosa intestinal y la respuesta inmune (constante relativa) por una parte, y factores ambientales y culturales (variable absoluta), como el consumo de trigo en cantidades impensables para la especie humana hace no más de 5.000 años. Agreguemos que ingerimos gran variedad de

¹ Servicio de Gastroenterología.

² Unidad de Intestino Delgado Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica". La Plata.

granos enteros, pero sólo los de trigo en forma de harina. Si la respuesta inflamatoria o alérgica tiene que ver con la oferta de antígenos, la harina de trigo lo está haciendo más que ningún otro alimento y desde hace milenios. Esta descomunal cantidad de moléculas proteicas derivadas de prolaminas de trigo, avena (cuestionada), cebada y centeno desencadenan un fenómeno inflamatorio propio en algunos aspectos, y generales en otros, causante de esta enfermedad. Nadie ve a la vera del camino plantaciones que lleguen hasta el horizonte como sí ocurre con los trigales, que dan un inconfundible y áureo espectáculo.

inmunopatología

Los linfocitos T CD4+ de la lámina propia de la mucosa intestinal son protagonistas centrales de la inmunopatogenia de la celiaquía. Ellos reconocen péptidos de gliadinas modificados por la enzima transglutaminasa tisular (tTG o TG2) ⁽³⁾ en individuos que presentan membranas celulares con los antígenos HLA-DQ2/DQ8. Este contacto o encuentro pone en marcha un proceso inflamatorio con liberación de citoquinas y otros mediadores de la respuesta inflamatoria que, en conjunto, determinan los cambios histocitológicos característicos ⁽⁴⁻⁷⁾. Hemos considerado a la EC como el resultado de una respuesta inmune singular frente a macromoléculas de la región 56-88 de las alfa-gliadinas ⁽⁸⁻¹¹⁾. Sin embargo, la inmunidad innata parece jugar un rol importante en el proceso inflamatorio y éste en la inmunopatogenia ^(12-15a).

componente genético

Ya se mencionó que "la EC es la intolerancia alimentaria de orden genético más frecuente de la especie humana". La aparición de casi 1 caso cada 150 habitantes en nuestra población ⁽¹⁶⁾, la existencia de un 10 a 12% de celíacos en familiares de los casos índices, y la alta concordancia entre gemelos idénticos, hablan de un componente genético indiscutible ⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Lo confirma además, la existencia de un patrón característico de los antígenos de histocompatibilidad (HLA). Entre los alelos del locus DQ, el DQw2 se encuentra presente en cifras cercanas al 100% de los pacientes. De los alelos DR, los DR3 y DR7 lo están con mucha frecuencia. Las diferentes combinaciones entre una cadena alfa y otra cadena beta de los alelos DQ asociados a determinados alelos DR por desequilibrio de ligamento darían lugar a los distintos fenotipos presentes en los celíacos ⁽²¹⁻²³⁾.

el encuentro gluten - epitelio - inmunidad

La hipótesis etiopatogénica más aceptada y extendida de la EC es que resultaría de una respuesta inmune peculiar de la mucosa intestinal al gluten del TACC. Los mecanismos responsables incluirían una alteración de la permeabilidad por defectos en algunas proteínas reguladoras del epitelio como la zonulina ^(24,25) y, especialmente, en la absorción de péptidos de gliadina para su presentación a linfocitos T CD4+ de la lámina propia. La modificación enzimática de dichos péptidos por la transglutaminasa tisular (tTG) aumentaría su

unión a los receptores HLA clase II en las células presentadoras de antígeno resultando en activación de linfocitos T capaces de inducir lesión y muerte celular. Esta situación resultaría en hipertrofia compensadora de las criptas que, con la desaparición de las vellosidades genera la lesión característica ^(2,7) (ver Tabla graficada 1).

En los pacientes con EC la respuesta inmune frente a las prolaminas de TACC (o TCC) es específica y se desarrolla por una parte en la lámina propia y por otra en el epitelio. Aunque la implicancia de los linfocitos intraepiteliales (LIE) T CD8+ es menos conocida parecería ser una constante ⁽⁷⁾ así como su linaje (gamma delta). Ambas situaciones podrían ser inherentes a la genética del celíaco y no a una respuesta inflamatoria singular ^(7,26).

Se ha sugerido que la puesta en marcha de la respuesta mediada por linfocitos T CD4+ requiere del reconocimiento del antígeno unido a las moléculas HLA-DQ2. Este hecho es propio del celíaco y pertenece a la inmunidad adaptativa. Además, intervendrían mecanismos innatos como por ejemplo IL-15 que tendría una doble función en la inmunopatogenia de la EC al inducir la destrucción del epitelio por intermedio del par MIC A/NKG2D, y al servir de nexo con la inmunidad adaptativa, aspectos que se están estudiando y que también fueron observados por nuestro grupo ^(2,15,15a).

La falta de un modelo animal de la EC dificulta el estudio íntimo del o de los sistemas biológicos involucrados. No obstante, el estudio de cultivos de tejidos humanos frente a fragmentos de prolaminas ha aportado valiosa información. Los trabajos de Falchuk marcaron un hito para estos estudios ⁽²⁷⁻²⁹⁾. Más recientemente, la observación de alteraciones histológicas, así como la

identificación de marcadores de activación de linfocitos T en cortes de biopsias incubadas con diferentes fracciones de la proteólisis ha permitido identificar a los fragmentos tóxicos involucrados en el hecho, tal como sería la aparición de péptidos derivados de la digestión de gliadinas frente a tripsina y pepsina⁽³⁰⁻³⁵⁾. Mediante esta técnica *in vitro* se identificaron las secuencias inductoras de estimulación T y potencialmente tóxicas^(36, 37). Si bien la mayoría de los estudios se basan en el análisis de fragmentos derivados de gliadinas, también se encuentran secuencias tóxicas en gluteninas⁽³⁸⁾.

Además, frente a péptidos de gliadinas, hordeínas y secalinas (del gluten del trigo, cebada y centeno respectivamente) que comparten secuencias similares u homólogas se pudo observar una reactividad similar de diferentes líneas T⁽³⁹⁾.

La observación de que los péptidos de gliadinas deamidados por tTG presentaban mayor capacidad de unión a HLA-DQ2 y, consecuentemente, mayor estimulación de las líneas de linfocitos T, introdujo un cambio substancial en la interpretación del rol de esta enzima^(40,41,42). La deamidación de glutaminas por la tTG no es aleatoria, ya que estudiando distintos substratos naturales o de síntesis se establecieron ciertos requisitos de secuencia para una deamidación selectiva^(43,44).

Recientes estudios han tratado de dilucidar también los fenómenos del contacto gluten-epitelio y analizar los daños moleculares en el tejido conectivo y la matriz de la membrana celular^(45,46). Por otro lado, los estudios de unión de péptidos a HLA-DQ2^(47,48) y a DQ8⁽⁴²⁾ permitieron establecer las restricciones de anclaje y definir las secuencias de gliadinas que tienen mayor afinidad de unión. Considerando en conjunto las restricciones de secuencia para la dea-

midación selectiva y las restricciones de anclaje de las moléculas HLA-DQ2/DQ8 fue posible proponer algoritmos que predicen, en forma teórica, las secuencias potencialmente tóxicas^(39,40).

La estimulación *in vitro* de biopsias de yeyuno de celíacos con fragmentos de gliadinas obtenidos por digestión proteolítica con péptidos sintéticos induce una respuesta de tipo Th1, en la que predomina el IFN gamma, cuyos niveles se normalizan en la fase de remisión^(2,49-51). Dado que IFN gamma se produce en ausencia de IL-12, su síntesis dependería de otros factores como IFN alfa⁽⁵²⁾, y de otras citoquinas de la familia del receptor IL-2R (clase I)⁽⁵³⁾ como IL-18, IL-7 e IL-15^(54,55).

La IL-10 tiene un importante rol regulador de la respuesta en la mucosa y, en particular, se ha sugerido que podría inhibir las respuestas Th1 frente al gluten⁽⁵⁶⁾. La mucosa intestinal produce IL-10, cuyo origen puede estar en los linfocitos T de la lámina propia⁽⁵⁷⁾ o en los linfocitos intraepiteliales (LIEs)⁽⁵¹⁾, aunque hay estudios en los que no se ha detectado expresión de ARNm de IL-10 en el intestino de pacientes con EC⁽⁴⁹⁾.

Otro factor regulador de interés es el TGF alfa cuya expresión está disminuida en la EC comparado con el intestino sano⁽⁵⁸⁾. Un rol importante de las células dendríticas de la lámina propia fue descrito por Chirdo y col. ya que éstas participan en la modulación de la respuesta y en la diferenciación de las células T reguladoras⁽⁵⁹⁾.

Todo este proceso inflamatorio, en algunos aspectos propios de la celiaquía y en otros vía la respuesta natural de la inflamación, produce la lesión de la mucosa intestinal que se traduce en un polifacético cuadro clínico y en una puesta en marcha de la respuesta inmune que, en la mayoría de los casos, retrograda absolutamente una vez iniciada la dieta⁽⁷⁾.

hitos de la enfermedad celíaca

Se reconocen al menos 4 hitos que han cambiado su historia.

1- **Samuel Gee**, quien en 1888 hizo una descripción minuciosa de la enfermedad que hoy, con mínimas observaciones, sigue siendo de sorprendente precisión, vigencia y utilidad⁽⁶⁰⁾.

2- **Dicke y Van de Kamer**, quienes en 1950 demostraron que el alimento causante de este cuadro era el trigo. Luego avena, cebada y centeno. Estos investigadores permitieron por primera vez un tratamiento eficaz de la celiaquía^(61,62).

3- **Las Asociaciones Celíacas**, quienes en la búsqueda y/o construcción de un mundo mejor para ellos o sus hijos, cambiaron la historia del tratamiento y el modo de ver la celiaquía. Estos grupos se iniciaron en Inglaterra como Sociedad Celíaca en el año 1968⁽⁶³⁾. En La Plata, a fines de 1978 se fundó el primer grupo argentino como Club de Madres de Niños Celíacos, que fuera la base de la Asociación Celíaca Argentina⁽⁶⁴⁾.

4- **Los autoanticuerpos**, cuyo descubrimiento permitió la sospecha diagnóstica, el seguimiento y pesquisa de EC⁽⁶⁵⁾. En esta área, nuestro grupo publicó la primera serie en el mundo de casos positivizados durante el desafío, trabajo realizado en el año 1985⁽⁶⁶⁾ y el primer estudio de determinaciones al diagnóstico, al seguimiento en cumplidores, en transgresores y en familiares asintomáticos, realizado en 1986⁽⁶⁷⁾.

formas clínicas

Sintomáticas

Síndrome de malabsorción agudo, las 3 "D": diarrea, distensión, desnutrición ^(68,69).

Síndrome de malabsorción crónico: baja talla comparativa (BTC) y signos carenciales (SC) en piel, mucosas y faneras ⁽⁷⁰⁾.

Asociadas a otras enfermedades tales como inmunodeficiencias, autoinmunes, del colágeno y genéticas ⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾. Este grupo se está buscando enfáticamente desde hace 15 años al poder contar con marcadores serológicos que nos permitan un catastro ("screening") en grupos de riesgo.

Oligosintomáticas

Fueron y dejarán de ser rarezas sólo cuando los cuadros "inexplicables" se acompañen de una determinación de autoanticuerpos.

Silente o asintomáticos

Observable en familiares directos o en hallazgos de "screening" de población sana. Esta forma se ve cada día más por la gran cantidad de celíacos que se diagnostican en la actualidad gracias a la forma simple de su pesquisa, la cual evita prolongadas o tediosas pruebas de absorción.

Latente

Este extraño cuadro clínico se caracteriza por haber sido celíaco confirmado mediante biopsias, pruebas terapéuticas y desafíos y no presentar en la actualidad atrofia vellositaria a pesar de la ingesta regular de gluten. Estos pacientes mantienen la integridad del epitelio intestinal y buen estado general.

Potencial

Tener los marcadores genéticos, el ambiente para desarrollarla y no padecerla. Tal vez el ejemplo más claro sea el de los mellizos idénticos en los cuales uno es celíaco y el otro no ⁽⁷⁶⁾.

laboratorio de absorción

El laboratorio de absorción ha sido clásicamente la determinación de grasas en materia fecal por métodos cuantitativos como el Van de Kamer (VN: <2,5gr por 24hs) y Esteatocrito (VN: <3%) o cualitativos (Químico Funcional) como la observación directa de glóbulos de grasa en el examen microscópico de materia fecal o puestos en evidencia con Sudan IV ^(61,62,77,78). Otra determinación clásica del laboratorio de absorción ha sido la D-Xilosa (VN: >30 mg a 1^{ra} y 2^{da} h.), pero esta prueba ha quedado en la actualidad relegada o sólo utilizada para documentar la absorción de hidratos de carbono en los trabajos de investigación clínica ^(79,80).

El "clearance" de alfa-1 antitripsina (alfa-1AT) es una prueba también muy utilizada. Se trata de la determinación de una proteína circulante que se excreta por el intestino dañado indicando la existencia de una enteropatía perdedora de proteínas. Esta molécula es muy estable y resiste la degradación enzimática y bacteriana en la luz del intestino (VN: 12,3 ml/24hs). Otros marcadores (indi-

rectos) de malabsorción (aporte o síntesis) son la determinación de Hb que con valores <10 gr/l debe hacer sospechar tanto una carencia del aporte como una malabsorción del mismo. Finalmente y similar interpretación puede hacerse con la Albúmina sérica, cuyo valor inferior a 2,5 gr/l debe ser siempre un signo de "alarma nutricional". Todos en conjunto integran un *criterio mayor* para indicación de biopsia denominado *Laboratorio de Absorción Alterado*.

Queda por destacar la determinación de IgA (e IgG) antigliadina cuya muy buena sensibilidad, especificidad y costo han sido de mucha utilidad para la pesquisa de la celiaquía. Es también considerada por nosotros un "criterio mayor" ⁽⁸¹⁾.

anatomía patológica

Las lesiones producidas en el epitelio duodeno-yeyunal se caracterizan por una importante respuesta inflamatoria celular linfoplasmocitaria inespecífica y un agrupamiento (o incremento) de los linfocitos intraepiteliales gamma/delta singularmente aumentados en la EC ⁽⁸²⁻⁸⁴⁾ combinado con una progresiva atrofia y posterior desaparición total (o subtotal) de las vellosidades intestinales y una (inevitable) hipertrofia regenerativa de las criptas, compensatoria del daño ocurrido. Este fenómeno es cráneo caudal y más intenso cuanto más proximal, describiéndose clásicamente como universal.

En la foto-gráfica 1 puede verse claramente la relación vellosidad/cripta. Nuestro punto de corte para decir mucosa compatible con enfermedad celíaca corresponde a los grados III y IV. En ocasiones hay enteropatía grado II con altos títulos de autoanticuerpos que nos hacen poner en marcha el proceso diagnóstico de EC. En ocasiones una

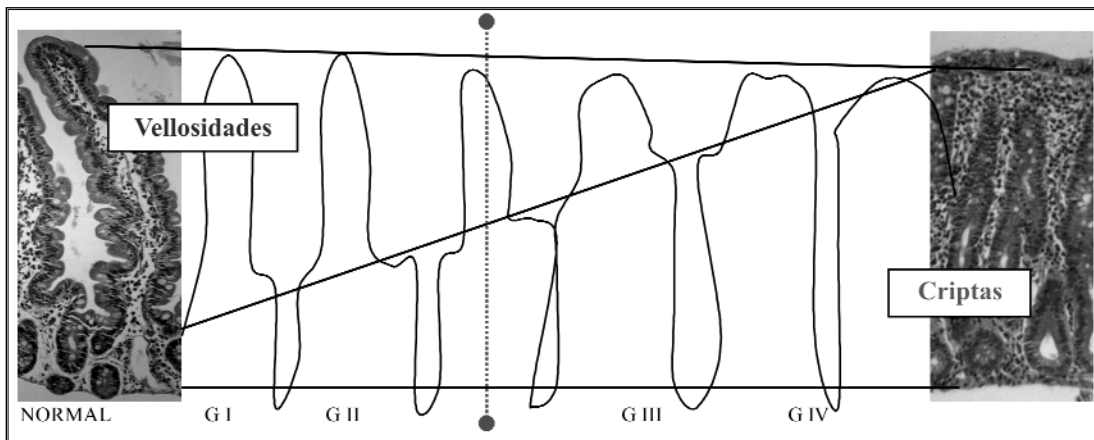


Foto graficada 1

sola biopsia alcanza; en otras el diagnóstico se toma su tiempo ^(7,83,86).

fisiopatología

Para entender debidamente la fisiopatología recordemos que el intestino delgado cumple funciones finales *digestivas* (disacáridos y polipéptidos) y *absortivas* (ácidos grasos alfa, monoglicéridos beta, monosacáridos, aminoácidos y dipéptidos, además de vitaminas, minerales y oligoelementos).

Los aminoácidos, a diferencia de los hidratos de carbono y lípidos, se absorben tanto en el yeyuno como en el íleon. Recordemos que un adulto normal pierde de su tracto digestivo aproximadamente 100 gr de células/día, que deben ser digeridas y reabsorbidas donde quiera que esto ocurra. La materia prima del cuerpo humano (proteínas) se absorben plenamente y el excedente se pierde casi exclusivamente por orina ⁽⁷⁷⁾.

Las primeras porciones del duodeno y del yeyuno son además los sintetizadores y disparadores de las hormonas digestivas (colecistoquinina, pancreozimina, secretina y enterogastrona), las que son responsables de la inducción, síntesis y secreción enzimático-digestiva (lipasas, proteasas y amilasas). De este

modo una atrofia vellositaria con destrucción de los enterocitos alteraría el fenómeno hormonal-enzimático, agregándose ahora un fenómeno de mala digestión, a un proceso inicialmente sólo malabsortivo ^(87,88). Este fenómeno no pudo ser corroborado por nuestro grupo ⁽⁸⁹⁾.

tratamiento

En 7 segundos se indica un tratamiento que debe hacerse 70 años. Al momento de decir "Observamos una atrofia completa de vellosidades intestinales y debe hacer una dieta sin trigo, avena, cebada y centeno (SIN TACC) y no puede comer ningún alimento industrializado que los pueda contener", hemos cambiado la vida del paciente de una vez y para siempre. A partir de este momento es tan importante lo que se pone en el cuerpo como nutrientes como lo que se pone en la cabeza como concepto de la celiaquía.

Se mencionó al inicio que **la celiaquía no es una enfermedad, es un modo de ser**. Agregamos lo que comúnmente dicen las madres de la Asociación Celíaca Argentina (ACA), "Si usted cree que es celíaco, concorra a su médico; si sabe que lo es venga a las reuniones de la Asociación" ⁽⁶⁴⁾.

Establecido el tratamiento correcto tanto del cuerpo como del modo de ser, nuestro grupo ha podido comprobar el descenso de la IgA, EmA, AGA y tTG en controles trimestrales que demostraron que la IgA AGA desciende muy rápidamente (lo que la hace apta para verificar el cumplimiento de la dieta) y no así las otras dos (EmA y tTG) que perduran en el tiempo a pesar de la dieta correcta y mucho más aún las respuestas de estos marcadores mediada por IgG ⁽⁹⁰⁾.

SMA agudo

Cuadro clínico observable preferentemente en niños de primera infancia con una media y modo de 2 años. Representan en el universo de nuestra población el mayor porcentaje de pacientes (78%), aunque esta incidencia, por obra del conocimiento y de los marcadores serológicos, ha descendido en los últimos 3 años al 40%. Esto demuestra que los niños no acuden al consultorio con el grado de desnutrición observable hace apenas 15 años. En el Gráfico 2 vemos

nuestra experiencia

Desde hace poco más de tres décadas realizamos el estudio sistemático del síndrome de malabsorción con biopsia de intestino delgado (5000 biopsias de yeyuno, dato del Servicio de Anatomía Patológica) y nos guiamos en esta decisión desde hace poco más de 10 años por los criterios explicitados en la Tabla 1. Decimos que podemos hacer una biopsia con al menos dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Damos un valor de 4 puntos a cada signo o dato objetivable y 3 a cada síntoma o dato subjetivo (Gráfico 1). Hemos aquilatado una experiencia de casi 2000 celíacos diagnosticados por esta rutina ^(72, 90-93).

Tratamos de adiestrar al médico en la sospecha ante las distintas formas de presentación y hacemos propia la expresión "el que no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra".

el mayor impacto en el peso y menor en la talla. El peso de estos niños está en una media de Percentilo 3 y una Talla del Percentilo 15. En los últimos tres años es del de Percentilo 5,5 para el peso y 16,7 para la talla.

Nuestra estrategia y tarea fue y es transmitir nuestra experiencia y difundir los CRITERIOS ⁽⁹¹⁻⁹³⁾ que hemos utilizado durante décadas para la indicación de biopsia (BID) y la forma de hacer las pesquisas en los grupos de riesgo. Esto nos ha permitido tener una de las series más importantes de la República Argentina. Como dijimos estos cuadros no son excluyentes y pueden presentarse conjuntamente.

Nuestro grupo de trabajo ha predicado la sospecha de la EC en aquellos niños entre 1 y 2 años de edad que presentan el SMA *Agudo* de las tres "D" (diarrea, desnutrición, distensión abdominal). Esta sospecha debe incrementarse si el cuadro persiste luego de haber sido sometidos a una dieta hipofermentativa (sin residuos) y además haber sido tratado con una droga que tenga efectos bactericida y parasiticida (furazolidona o metronidazol). En áreas de mayor riesgo social se puede intentar con la primera propuesta o apelar la doble terapia (mebendazol-tinidazol). De continuar este cuadro y ser irreductible el puntaje, nuestra postura es apelar al sondeo duodenal y la BID para descartar la EC y/o las otras causas que pueden producir un cuadro clínico de estas características (Abetalipoproteinemia, linfangiectasia intestinal, strongiloidiasis, Enfermedad de Whipple, etc.). Esta enfermedad debe sospecharse especial y sistemáticamente cuando nuestro paciente es el único miembro de la familia que presenta esta sintomatología, independientemente de las condiciones sociales. Este dato anexo, "único miembro", por su importancia estratégica, lo hemos considerado también un criterio incluyente de valor similar al de tener un familiar con EC.

SMA crónico

El cuadro clínico caracterizado por la BTC frente a hermanos y/o padres y la observación de SC en piel mucosas y faneras, constituyen una forma de presentación característica de este síndrome y, podríamos agregar, casi propio de la segunda infancia (edad pre-escolar y escolar) (media 5 años). Esta forma clínica fue especialmente difundida por nuestro grupo ⁽⁷⁰⁾. Se realizaron campañas de información por los medios de difusión pública promocionando la consulta "del primer alumno de la fila escolar", "el petiso del grado", más aun cuando sus

hermanos estaban en la zona media de la fila. Y se pesaron miles de niños con miles de notas de autorización explicando el motivo. En nuestra serie representan el 10%. En la actualidad este cuadro representa el 26,3%. Esto demuestra el mayor índice de sospecha en padres y pediatras ante estas observaciones clínicas. "No es que más adelante va a crecer, tampoco que la calidad del cabello mejorara con algún tipo de champú, acá hay algo y nuestra tarea es encontrarlo". En el Gráfico 2 vemos el impacto tanto en la talla como en el peso.

Nuestra estrategia en el SMA *Crónico* se caracterizó por difundir lo que podríamos definir como un "niño frágil", con baja talla comparativa con hermanos y/o padres. Este niño no satisfacía la altura esperada en función del mensaje genético y solía contar con la presencia de signos carenciales en piel mucosas y faneras ⁽⁷⁰⁾, signos fácilmente observables. En la boca aparece la llamada *lengua depapilada* (que permite ver las papilas caliciformes a costa de la desaparición de las fungiformes). Los desnutridos raramente o nunca tienen lengua saburral, no producen y no descaman a pesar del ayuno. En la comisura de los labios se observa la llamada *queilitis angular*. En faneras se destacan el *pelo seco, descolorido, quebradizo y uñas fragmentadas*. En la piel se percibe su característica de "*pálida*"

Tabla 1. Criterios para indicación de BID. Incidencias y promedios de los puntajes.

TOTAL CELÍACOS: 232. MUJERES: 161 (69,4%). VARONES: 71 (30,6%)			
MAYORES 4 Puntos (signos digestivos)	PROMEDIO 17	MEDIANA 20	MODO 24
1- Diarrea Crónica	141	[60,8 %]	
2- Desnutrición	143	[61,5 %]	
3- Disten Abdominal	188	[81 %]	
<i>D+D+D</i>	93	[40,0 %]	
4- Signos Carenciales SC	142	[61,2 %]	
5- Baja Talla Comprar. BTC	82	[35,3 %]	
<i>SC+BTC</i>	61	[26,7 %]	
6- Abdomen Inferior Mate	147	[60,4 %]	
7- Lab. de Abs. Alterado	64	[27,6 %]	
8- Antic. IGA (IGG) AGA	123	[53,0 %]	
9- Prolapso Rectal	1	[]	
10- Alteración Esmalte	18	[3,4 %]	
11- Edad Ósea < 2 a / cronol	5	[2,1 %]	
12- Edemas	6	[2,6 %]	
INCLUYENTES 4 puntos (situaciones especiales)	PROMEDIO 4	MEDIANA 4	MODO 4
1- Enfermedades Inmunes	7	*[]	
2- Diabetes Tipo I	10	*[4,3 %]	
3- Síndrome de Down	4	*[1,7 %]	
4- Colagenopatías	4	*[1,7 %]	
5- Hepatitis Autoinmune	-	*[]	
6- Tiroiditis	3	*[]	
7- Nefropatía Depósitos de IgA	-	*[]	
8- Pariente Celíaco en 1 Grado	64	*[29,3 %]	
9- Hermanos Eutróficos	78	*[33,6 %]	
MENORES 3 Puntos (síntomas)	PROMEDIO 8	MEDIANA 9	MODO 6
1- Flatos Fétidos	142	[61,2 %]	
2- Náuseas-Vómitos	75	[32,3 %]	
3- Dolor Abdominal	129	[55,6 %]	
4- Astenia-Plenitud	99	[42,8 %]	
5- Diarrea Intermitente	32	[13,8 %]	
6- Irritabilidad	134	[57,7 %]	
7- Autismo	-	[]	
8- Transtornos de Conducta	-	[]	
MENORES EXTRADIGESTIVOS 3 Puntos (signos)			
1- Abortos Reiterados	1	[]	
2- Artro-mialgias	13	[1,3 %]	
3- Sueño Alterado	22	[9,5 %]	
4- Retraso Puberal	2	[]	
5- Menarca Tardía	2	[]	
6- Convulsiones	3	[1 %]	
7- Impotencia Sexual	-	[]	

EXCLUSIVOS 8 Puntos (enfermedades o marcadores fuertemente asociados a EC)			
1- EmA (+) Anti endomisio	147	[64,4 %]	
2- tTG (=) Anti transglutaminasa tisular	143	[61,6 %]	
3- Calcificaciones Cerebrales	1	[]	
4- Enfermedad de Dühring	-	[]	
5- Sospecha de Linfoma	-	[]	
PUNTAJE OBJETIVO:	MEDIA 27	MEDIANA 28	MODOS 24
PUNTAJE SUBJETIVO:	MEDIA 9	MEDIANA 9	MODOS 12
PUNTAJE TOTAL:	MEDIA 36	MEDIANA 37	MODOS 40

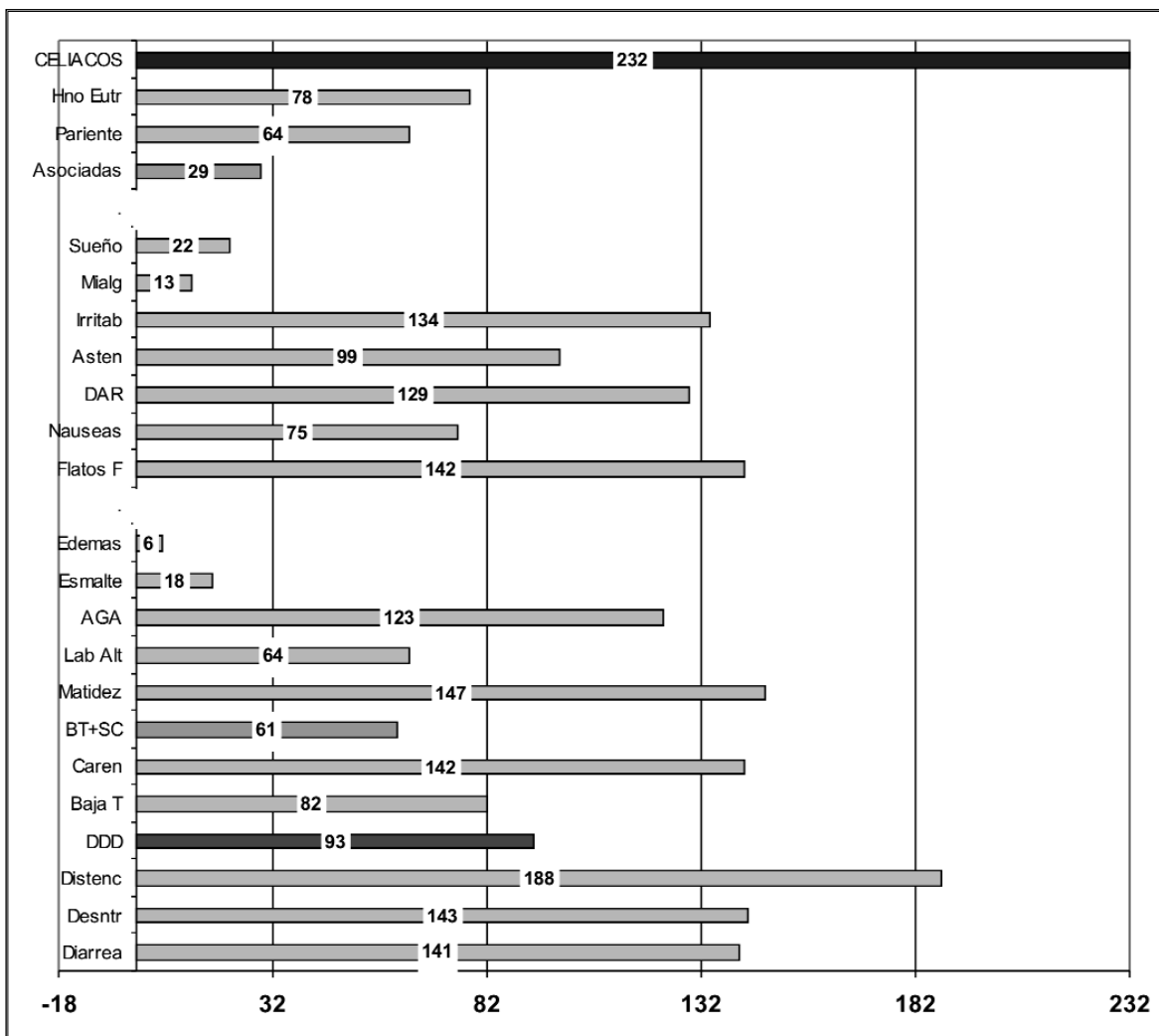


Gráfico 1

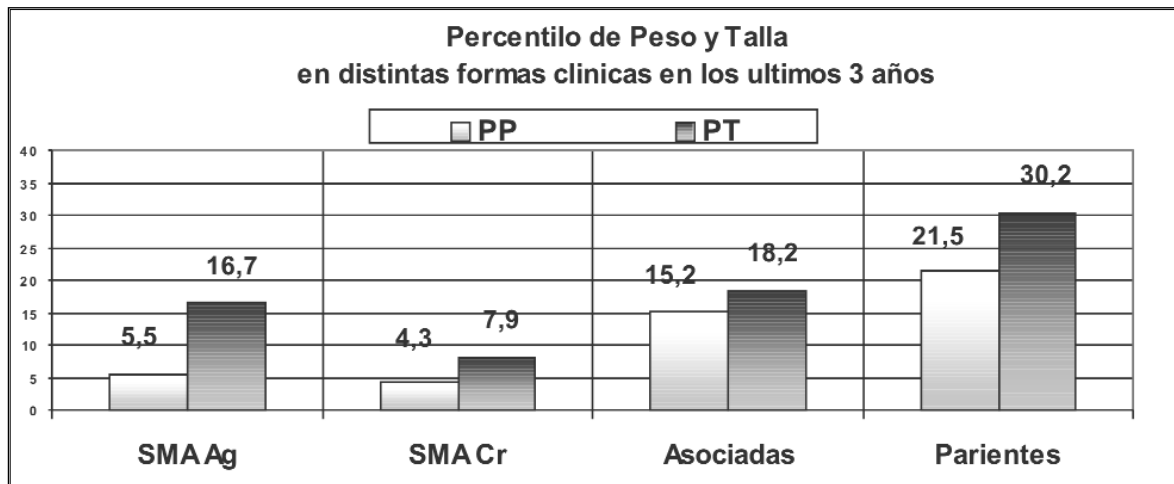


Gráfico 2

y/o áspera, seca y fina. Estos signos clínicos denuncian una malabsorción vitamínica y, ante la observación de los mismos, siempre debe sospecharse EC.

enfermedades asociadas

Este grupo especial, cada vez más numeroso, ha sido estudiado en pacientes que originariamente presentaron inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y del colágeno, y luego en el grupo de pacientes con Diabetes tipo I, Síndrome de Down, enfermedad de Dühring, hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica autoinmune, artritis, epilepsia y autismo.

Estos pacientes tienen una media de edad de 7 años.

Los Servicios de Endocrinología, Inmunología, Reumatología, Hematología, Nefrología, Neuropsiquiatría y Genética que atienden estos pacientes derivan a Gastroenterología estos niños con determinación previa de autoanticuerpos (tTG y EmA). Llama la atención que este grupo puede no presentar signos de malabsorción aguda o crónica. Nuestro grupo los registra y diagnostica preferentemente mediante biopsias endoscópicas múltiples. "De este modo podemos seleccionar el área adecuadamente

o destacar mediante la cromoendoscopia el sitio ideal de la toma" (94, 95). Este grupo de pacientes representa sólo el 11 % del universo.

Nuestra estrategia. Propusimos establecer la sospecha de la celiaquía en todas las enfermedades asociadas cargando las tintas en las enfermedades de carácter autoinmune. Un capítulo especial mereció el estudio de esta forma de presentación. El diagnóstico de este grupo de pacientes suele presentarse sin el clásico cuadro de malabsorción, no obstante su tratamiento mejora la calidad de vida y la evolución de la enfermedad primaria (¿inicial?) o secundaria (y agravada) que padece (96). Como se mencionó, vínculos genéticos e inmunológicos determinan estas asociaciones. Este grupo representa en nuestra casuística de los últimos lustros el 11% de los pacientes diagnosticados.

Inicialmente reconocimos los pacientes con inmunodeficiencia de IgA asociada a esta enfermedad. Luego el grupo de los pacientes con dermatitis herpetiforme (65), y más tarde, los niños con *Diabetes Tipo 1, Síndrome de Down, y Epilepsia con o sin calcificaciones cerebrales occipitales*; posteriormente el resto de las *enfermedades autoinmunes* y, recientemente, *enfermedades del colágeno* (97-104). En los últimos 3 años diagnosticamos un 12,5% de pacientes celíacos con estas enfermedades: 10 niños con diabetes, 7 con deficiencia de IgA, 4 con Síndrome de Down, otros 4 con colagenopatías, 3 con tiroiditis y 1 niño con calcificaciones cerebrales.

En el Gráfico 2 vemos que los pacientes no presentan un grado de desnutrición preocupante, más bien corresponden a parámetros de la población normal.

oligosintomática

Es frecuentemente observada en adolescentes mayores o adultos jóvenes, o en parientes de celíacos en primer grado pesquisados por serología. Gran cantidad de personas consultan por haberse "familiarizado" con la celiaquía y sus variados signos o síntomas de poco o ningún impacto en la vida cotidiana, pero de carácter crónico tales como dolor abdominal recurrente, anemia, pelo ralo, sueño alterado, irritabilidad, diarreas intermitentes, abortos, decaimiento, astenia, etc. Representan en nuestra serie sólo el 1%.

En el Gráfico 2 vemos que los parientes en primer grado (en nuestro caso hermanos de caso índice) son eutróficos, y se han diagnosticado por haber presentado marcadores positivos en una prueba de búsqueda en grupos de riesgo. En el adulto en la cuarta década de la vida se presenta nuevamente al igual que en pediatría, con su nueva forma florida. Aproximadamente sólo el 50% de pacientes tienen diarrea clínica significativa. La anemia por deficiencia de hierro es ahora la presentación clínica más común. Otras anormalidades del laboratorio incluyen anemia macrocítica debido déficit de absorción de folatos (o, raramente, vitamina B12), coagulopatía que resulta de deficiencia de vitamina K, o hipocalcemia y niveles elevados de fosfatasa alcalina resultantes de deficiencia de vitamina D. Otras manifestaciones reconocidas incluyen *abortos espontáneos, infertilidad, fracturas, síndromes psiquiátricos, autismo*, así como variados cuadros neurológicos como *neuropatía periférica y ataxia* ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁹⁾. Nos han consultado adultos (registro Data Med) sólo en pocas oportunidades. Los pacientes referían abortos reiterados, SC en piel mucosas y faneras (cabello y uñas) o adelgazamiento y diarrea crónica, y también mujeres jóvenes que hasta llegar al diagnóstico de EC habían sido estudiadas y tratadas como anorexia nerviosa y/o bulimia ^(110, 111).

Del análisis de los criterios clínicos para indicación de BID surge que cuando hay 24 puntos hay una posibilidad entre dos de que el paciente tenga una atrofia severa de intestino. Nosotros indicamos la biopsia sin ningún otro análisis cuando el paciente llega a este score.

Cuando llega a la consulta un paciente con autoanticuerpos positivos, cualquiera sea el puntaje clínico y aún sin ningún signo o síntoma se hace la biopsia de intestino (silente). El valor que tendemos a atribuirle al dato de Autoanticuerpos EmA y/o tTG positivos estaría en el orden de los 36 puntos, ya que con este guarismos, la incidencia de atrofia vellositaria es del 87% similar a EmA+ (89%) y tTG+ (82%) ^(112, 113).

Concluimos esta actualización recordando que "de poco sirve tener una persona sana, eutrófica y físicamente íntegra que cree que padece una enfermedad genética de carácter crónico que lo condiciona o limita" y agregamos: "Tan importante es lo que se pone en la boca de estos pacientes como lo que se pone en la cabeza al momento de construir el modo de ser celíaco".

bibliografía

- Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 2005; 35: 46-55.
- Chirido F, Garrote J, Arranz E. Nuevas perspectivas terapéuticas, basadas en un mejor conocimiento de su patogenia molecular. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 2005; 35: 183-9.
- Amantea G, Gammarano M, Zefferino L, et al. Molecular mechanisms responsible for the involvement of tissue transglutaminase in human diseases: Celiac Disease. *Front Biosci* 2006; 11:249-55.
- Leon AL, Garrote JA, Arranz E. Cytokines in the pathogeny of celiac disease. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 508-16.
- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev* 2002; 2:647-55.
- Schuppan D, Hahn EG. Gluten and the gut - lessons for immune regulation. *Science* 2002; 297:2218-20.
- Drut R, Cueto Rua E. "Análisis cuantitativos e inmunohistoquímico de la mucosa yeyunal de niños con enfermedad celíaca y con dieta libre de gluten. *Arch Arg Pediatr* 1985; 83: 20-24. www.e-gastroped.com.br/sept97/index.htm
- Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, et al. The intestinal T-cell response to a-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000; 191:603-12.
- Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, et al. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as a dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000; 6:337-42.
- Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, et al. Antigen presentation to celiac lesion-derived T-cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. *J Immunol* 2004; 173:1757-62.
- Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, Jung G, Fleckenstein B, Sollid LM. Refining the rules of gliadin T cell epitope binding to the disease-associated DQ2 molecule in celiac disease: importance of proline spacing and glutamine deamidation. *J Immunol* 2005; 175:254-61.
- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T-cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:30-7.
- Londei M, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Quarantino S, Maiuri L. Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol Immunol* 2005; 42:913-8.
- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 129:1400-13.
- Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004; 21:367-77.
- Allegretti Y, Cueto Rua E, Nanfito G, et al. MIC An expression in normal and coeliac intestinal mucosa. Poster 343. Abstract book p.91. VII Latin American Congress of Immunology. ALAI. 2-6/10, 2005. Córdoba, Argentina.
- Gómez JC, Selvaggio G, 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.
- Marchison S. Anticuerpos tTG en pacientes asintomáticos con riesgo genético para EC. Congreso de la SLAGNP. Córdoba, Junio 2001, 113, p. 60.
- Auricchio S, Casaca G, Tosi R, Visakorpi J, Maki M, Polanco I. Coeliac disease as a familial condition: identification of asymptomatic coeliac patients within family groups. *Gastroenterology international* 1988; 1:25-31.
- Nistico L, Fagnani C, Coto I, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006 Jan 24; (en prensa).
- Tursi A, Inchingolo CD, Rella G. Identical endoscopic and histological fin-

- ding on two monozygotic twins affected by coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38:65-7.
21. Mearin M L, Biedmont I, Pena S, et al. HLA DR phenotype in spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetic of the disease. *Gut* 1983; 24:532-7.
22. Bunawan T, Angelini G, Larrick J, et al. A combination of a particular HLA DP beta allele and an HLA DQ heterodimer confers susceptibility to coeliac disease. *Nature* 1989; 339:470-3.
23. Sollid L, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of a coeliac disease to a particular HLA DQ alpha / beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169:345-50.
24. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355:1518-9.
25. Smecuol E, Shugai E, Niveloni S, et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:335-41.
26. Watson RG, Johnston SD. Intra-epithelial T-cells in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 961-8.
27. Falchuk ZM, Nelson DL, Bernardin JE, Kasarda CC, Hague NE, Strober W. Gluten-sensitive enteropathy. Influence of histocompatibility type on gluten sensitivity in vitro. *J Clin Invest* 1980; 66:227-33.
28. Falchuk ZM. Update on gluten-sensitive enteropathy. *Am J Med* 1979; 67:1085-96.
29. Katz AJ, Falchuk ZM. Definitive diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. Use of an in vitro organ culture model. *Gastroenterology* 1978; 75:695-700.
30. Ciclitira PJ, Ellis HJ. In vivo gluten ingestion in coeliac disease. *Dig Dis Sci* 1998; 16:337-40.
31. Ellis HJ, Pollock EC, Engel W, et al. Investigation of the putative immunodominant T-cell epitopes in coeliac disease. *Gut* 2003; 52:212-17.
32. Fraser JS, Engel W, Ellis HJ, et al. Coeliac disease: in vivo toxicity of the putative immunodominant epitope. *Gut* 2003; 52:1698-702.
33. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, et al. Detoxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:483-91.
34. Ciclitira PJ, Jonson W, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26:421-58.
35. Ellis HJ, Ciclitira PJ. Natural variation in toxicity of wheat. *Gastroenterology* 2005; 129:2129.
36. Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg O, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology* 2002; 123:803-9.
37. Shan I, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in coeliac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-9.
38. Molberg O, Uhlen AK, Jensen T et al. Mapping of gluten T cell epitopes in the bread wheat ancestors, implications for coeliac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:393-401.
39. Vader LW, Stpniak DT, Bunnik EM, et al. Characterization of cereal toxicity for coeliac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003; 125:1105-13.
40. Koning F, Vader W. Gluten peptides and coeliac disease. *Science* 2003; 299:513-5.
41. Molberg O, Mc Adam SN, Korner R, et al. Tissue Transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in coeliac disease. *Nat Med* 1998; 4:713-17.
42. Van de Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, et al. Selective deamination by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T-cell reactivity. *J Immunol* 1998; 161:1585-8.
43. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, et al. The gluten response in children with coeliac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology* 2002; 122:1729-37.
44. Vader W, Stpniak D, Kooy Y, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in coeliac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:12390-5.
45. Verbeke S, Gotteland M, Fernández M, Brunser O. The role of connective tissue in the morphology and function of intestinal mucosa. Its participation in the pathogenesis of coeliac diseases. *Rev Med Chil* 2001; 129:1333-42.
46. Verbeke S, Gotteland M, Fernández M, Bremer J, Rios G, Brunser O. Basement membrane and connective tissue proteins in intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2002; 55:440-5.
47. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, et al. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in coeliac disease. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:4175-9.
48. Costantini S, Rossi M, Colonna G and Facchiano AM. Modelling of HLA-DQ2 and its interaction with gluten peptides to explain molecular recognition in coeliac disease. *J Mol Graph Model* 2005; 23:419-31.
49. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with coeliac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:551-63.
50. Troncone R, Gianfrani C, Mazzarella G, et al. The majority of gliadin-specific T-cell clones from the coeliac small intestinal mucosa produce both interferon gamma and IL-4. *Dig Dis Sci* 1998; 43:156-61.
51. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical co-expression of pro-inflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T-cells in childhood coeliac disease. *Gastroenterology* 2002; 123:667-78.
52. Monteleone G, Pender SLF, Alstead E, et al. Role of interferon-gamma in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* 2001; 48:425-9.
53. Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players of T-cell responses. *Immunity* 2003; 19:641-4.
54. Salvati VM, MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, et al. Inter-leukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease. *Gut* 2002; 50:186-90.
55. Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, et al. Interleukin-15 mediates epithelial changes in coeliac disease. *Gastroenterology* 2000; 119:996-1006.
56. Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, et al. Re-combinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T-cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut* 2005; 54:46-53.
57. Beckett CG, Dell'Olio D, Kontakou M, et al. Analysis of interleukin -4 and interleukin-10 and their association with the lymphatic infiltrate in the small intestine of patients with coeliac disease. *Gut* 1996; 39:818-23.
58. Lionetti P, Pazzaglia A, Moriondo M, et al. Differing patterns of TGF-beta expression in normal intestinal mucosa and in active coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:308-13.
59. Chirido FG, Millington OR, Beacock-Sharp H and Mcl Mowat A. Immunomodulatory Dendritic Cells in Intestinal Lamina Propria. *Eur. J Immunol* 2005; 35:1831-40.
60. Gee S J. On the coeliac affection. *St. Bartholomew's Hospital Reports*, 1888; 24:17-20.
61. Dick W K. Coeliac disease. investigation of harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. *MD Thesis Univ Utrecht*.
62. Dicke W K, Weijers H A, Van de Kamer J H. Coeliac disease presence in wheat of a factor having deleterious effects in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42; 34-42.
63. Polanco Allue I. Enfermedad Celíaca. Estudios Sanitarios Ministerio de Sanidad y Consumo. Apéndice II, Las Asociaciones de Celíacos, 99-100. Madrid 1991.
64. Cueto Rua E, Pecotche G. La enfermedad celíaca y su entorno. Creación del Club de Madres. XI Congreso Argentino de Pediatría. Mar del Plata. Sesión de Temas Libres 1981. www.celiaco.org.ar
65. Chovzelski T P, Beutney E H, Tchorzwska et al. IgA antiendomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis. *Br J Derm* 1984; 111:395-402.
66. Cueto Rua E, Menna M E, Morales V, Pecotche G. Enfermedad celíaca y anticuerpos antimúsculo liso. *Arch Arg Pediatr* 1986; 84:269-273. (www.e-gastroped.com.br) Diciembre.
67. Cueto Rua E, Menna M E, Morales V, Drut R. Anticuerpos antimúsculo liso en la detección y seguimiento del enfermo celíaco. *Acta Gastroent Latinoamer* 1987; 3:227-234. (www.e-gastroped.com.br) Junio.
68. Toccalino H y col. Diarrea en la Infancia 1° y 2° parte. *Pediatría Panamericana* 1974; 3:2-3.
69. Cueto Rua E y Balcarce NE. Criterios mayores y menores e indicación de biopsia yeyunal. XXXI Congreso Argentino de Pediatría Mendoza 1997. Resumenes, p.133.
70. Cueto Rua E y Pecotche G. El niño celíaco en edad escolar. Comunicación Científica N°4 "NESTLE" 1983 y publicado en *Acta Gastroent Latinoamer* 1984; 3:235-242.
71. Cueto Rua E A. The clinical spectrum of diseases associated with coeliac disease in children. An experience from Argentina J. 1er Congreso Mundial Boston 2000. *Pediatric Gastroenterol and Nutr* 31: 2000 S62.
72. Cueto Rua E, Nanfíto G. La Enfermedad Celíaca. *Revista Nestlé Nutrición* 2002; 6:5-13. www.intramed.net/UserFiles/Files/Malabsorción.
73. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for

- autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
74. Otlej C, Hall RP 3rd. Dermatitis Herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990; 8:759-769.
75. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35:844-846.
76. Troncone R, Grecco L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10-4.
77. Cueto Rua E. Tesis Doctoral. Valores normales de sodio, potasio, residuo seco agua, grasas, nitrógeno en heces de niños normales menores de dos años y medio. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Aprobada 1977.
78. Holmes GKT, Hill PG. Do we still need to measure fecal fat? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:1552-3.
79. Uil JJ, van Elburg RM, Mulder CJ, Heymans HS. The value of the d-xylose test compared with the differential sugar absorption test in recognizing coeliac disease. *Neth J Med* 1996; 49:68-72.
80. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG. Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy. *Adv Intern Med* 1990; 35:341-363.
81. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample: high prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2034-7.
82. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234-42.
83. Iltanen S, Holm K, Ashorn M, Ruuska T, Laippala P, Maki M. Changing jejunal gamma delta T-cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:51-5.
84. Arato A, Hacsek G, Savilahti E. Immunohistochemical findings in the jejunal mucosa of patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 228:3-10.
85. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713-7. [Erratum, *Nat Med* 1998;4:974].
86. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38:28-49.
87. Carroccio A, Iacono G, Ippolito S, et al. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:500-4.
88. Carroccio A, Iacono G, Lerro P, et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1839-44.
89. Ben R, Nanfita G, Kosubsky L, et al. Estudio preliminar sobre la correlación de la función pancreática exócrina e histología intestinal. XIV Congreso SLAGPN. Córdoba, junio 2001. Resumen 295 p.12.
90. Nanfita G, Cueto Rua E. Descenso o desaparición de títulos de autoanticuerpos en niños celíacos sometidos a dieta SIN TACC. 1° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica. Buenos Aires. Septiembre 1999, Resúmenes p. 43.
91. Cueto Rua E.: Celiaquía. Asistencia, Investigación, Docencia y Participación Comunitaria. Premio Profesor Fernando Schweitzer. Ministerio de Salud Pcia. de Buenos Aires. 1988.
92. Cueto Rua E y Balcarce N E. Criterios Mayores y Menores e indicación de biopsia yeyunal. XXXI Congreso Argentino de Pediatría. Mendoza 1997. Resúmenes p.133.
93. Cueto Rua E y Balcarce N. Atrofia severa vs. intestino delgado normal. Porcentajes de diagnósticos siguiendo los Criterios Mayores, Menores e Incluyentes en la indicación de la biopsia yeyunal. 1° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica. Buenos Aires. Septiembre 1999. Resúmenes p. 44.
94. Achkar E, Carey WD, Petras R, Sivak MV, Revta R. Comparison of suction capsule and endoscopic biopsy of small bowel mucosa. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:278-81.
95. Donatone J et al. Patrón endoscópico de vellosidades y atrofia intestinal. ISBN N° 987-43-35246. Imprenta Gessa. Argentina La Plata. Endoscopia Pediátrica. 2001, p.93-8.
96. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297-303.
97. Catassi C, Fabiani E. The spectrum of coeliac disease in children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:485-507.
98. Otlej C, Hall RP III. Dermatitis Herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990; 8:759-769.
99. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac Disease And Autoimmune Thyroid Disease. *Gut* 1994; 35:844-846.
100. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:283-8.
101. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340:439-43.
102. Cueto Rua E. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Celíaca: un desafío cotidiano. *The Elect J Ped Gast Nut Liv Dis*, 1(3), September 1997.
103. Nanfita G, Bettiol N et al. La serología y las formas clínicas oligosintomáticas de hermanos de celíacos índices. XIV Congreso SLAGPN. Córdoba 2001. Resúmenes: 118 p. 63.
104. Sdepanian V L, Faaandez Neto U, Morais MB. Aumento de la frecuencia de las formas no clásicas y tardías de la Enfermedad Celíaca. XIV Congreso SLAGPN. Córdoba 2001. Resúmenes: 108 p.57.
105. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000; 355:806.
106. Vásquez H, Mazure R, González D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:183-9.
107. Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39:382-384.
108. De Santis A, Addolorato G, Romito A, et al. Schizophrenic symptoms and spect abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 1997; 242:421-3.
109. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347:369-71.
110. Eberman LE, Cleary MA. Celiac disease in an elite female collegiate volleyball athlete: a case report. *J Athl Train*. 2005; 40:360-4.
111. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40:950-7.
112. Cueto Rua E, Nanfita G, Balcarce N. Criterios para la indicación de biopsia de intestino delgado (BD): su ponderación para la sospecha de enfermedad celíaca. XL Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica. Pina-mar, octubre de 2002. Resumen 112, p. 136.
113. Cueto Rua E, De Rosa S, Nanfita G, Bottero A, Marchison S, Tocca M. Ponderación de criterios clínicos para la indicación de biopsias de intestino delgado. Mar del Plata. Octubre 2003. Actas XXXIII CONARPE p. 75.