

Actualizaciones

Abordaje serológico de la enfermedad celíaca

J. Vergara Hernández

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Polígono Norte. Sevilla. Asesor Médico de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España. Sevilla. España.

Puntos clave

- Los marcadores serológicos han permitido conocer mejor la historia natural de la enfermedad celíaca y sus diferentes formas de presentación.
- La prevalencia estimada de la enfermedad celíaca en los países europeos se sitúa en torno al 1%.
- Los anticuerpos más utilizados son los anti gliadinas IgA e IgG, anti endomisio IgA y anti transglutaminasa tisular IgA.
- Están indicados en la identificación de nuevos pacientes, el seguimiento de la dieta sin gluten, la búsqueda de casos en grupos de riesgo, la selección del momento en el que realizar la biopsia durante la provocación con gluten y el seguimiento de las personas con HLA-DQ2 y DQ8.
- Cuando exista sospecha de enfermedad celíaca se solicitarán los anti gliadinas IgA e IgG y anti transglutaminasa tisular IgA, si éstos son positivos se realizarán los anti endomisio IgA; para la monitorización de la dieta los más recomendables son los anti gliadinas IgA y durante la provocación con gluten, los anti gliadinas IgA y los anti transglutaminasa tisular IgA.

Palabras clave: Enfermedad celíaca • Diagnóstico • Marcadores serológicos.

El desarrollo de los marcadores serológicos ha permitido identificar formas clínicas de la enfermedad celíaca (EC), que hasta hace poco no eran diagnosticadas. En la actualidad, se considera el trastorno intestinal inflamatorio más frecuente en la población europea y americana descendiente de ella, con una prevalencia estimada del 1% (tabla 1), aunque más del 60% de los casos permanecen sin diagnosticar¹⁻⁵.

La gran validez de los anticuerpos específicos y su repercusión sobre el diagnóstico pueden quedar contrarrestados en el adulto, si no se mantiene un alto grado de sospecha basado, fundamentalmente en el conocimiento de las distintas formas clínicas de presentación:

– EC clínica (40%). Se debe diferenciar la forma clásica cuyas manifestaciones vienen determinadas por el síndrome de malabsorción, de las atípicas mono u oligosintomáticas, en las que los síntomas pueden ser gastrointestinales no malabsortivos o extraintestinales; en ambas situaciones la serología, estudio genético y biopsia intestinal son positivas.

– EC subclínica (50%). No existen síntomas aunque la serología, genética y biopsia intestinal son compatibles.

– EC latente (10%). Son personas predispuestas genéticamente, con o sin síntomas, que consumiendo gluten tienen una biopsia intestinal normal o con aumento de linfocitos intraepiteliales. Se distinguen 2 variantes: a) pacientes diagnosticados de EC en la infancia que, tras la supresión del gluten, se recuperan completamente, y permanecen después asintomáticos, aunque lo consuman, y b) pacientes que ingiriendo gluten presentan una biopsia intestinal normal, pero que posteriormente desarrollarán la EC.

Marcadores serológicos

¿Cuáles?

Los más utilizados son los anticuerpos anti gliadinas, anti reticulinas, anti yeyuno, anti endomisio y anti transglutaminasa

TABLA 1. Prevalencia de enfermedad celíaca no diagnosticada

Población origen	Año publicación	Autor	N.º de casos	Rango de edad	Prevalencia de enfermedad celíaca por mil	Prevalencia 1/población
Italia	1994	Catassi	3.351	11-15	3,28	1/305
Italia	1996	Catassi	17.201	6-15	4,77	1/210
Hungría	1999	Korponay	427	3-6	11,7	1/85
Suecia	2001	Carlsoon	690	2-3	13	1/77
España	2002	Cilleruelo	3.378	10-12	3,55	1/281
Portugal	2002	Antunes	536	13-14	7,46	1/134
Israel	2002	Shamir	1.571	Población general	6	1/157
Estados Unidos	2003	Fasano	4.126	Población general	7,5	1/133
Finlandia	2004	Mäki	3.654	7-16	10,1	1/99

Modificada de Sierra¹.

tisular. Los primeros están dirigidos contra la fracción tóxica del gluten, es decir, la gliadina, mientras que los demás son los mismos autoanticuerpos contra la transglutaminasa tisular, principal autoantígeno de la EC (tabla 2).

Anticuerpos antigliadinas

Descubiertos a finales de la década de los setenta, su determinación se lleva a cabo por método ELISA⁶. La fracción IgG, más sensible, se mantiene elevada entre 6 y 12 meses. En cambio, la IgA, más específica, es detectable entre 3 y 6 meses. Su principal ventaja radica en la excelente sensibilidad que aporta la medición simultánea de ambas, dado que pocos casos de EC no tratadas muestran valores normales.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que sus valores se correlacionan bien con la intensidad de las lesiones intestinales en niños menores de 3 años, no ocurre igual a medida que avanza la edad. Se ha comprobado que, en pacientes celíacos que consumen gluten, con el paso del tiempo los anticuerpos antigliadinas (AAG) van descendiendo y perdiendo, por tanto, valor diagnóstico⁷. A su vez, se ha observado, que en personas sanas estos valores pueden incrementarse a medida que aumenta la edad⁸.

Es muy posible que detrás de estos inconvenientes se encuentre, por una parte, la falta de ensayos homologados que sirvan de referencia y, por otra, la diversidad de las preparaciones antigénicas empleadas en estas pruebas. Con respecto al primer punto, recientemente se ha comercializado el primer método que permite expresar los resultados de forma cuantitativa, al referir los valores de AAG a una curva estándar de IgA o IgG, calibrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), expresando los resultados en mg/l⁹. En relación con las variantes antigénicas, actualmente está disponible una *referencia europea de gliadina* (IRMM-480) establecida por el Instituto de Materiales y Medidas de Referencia de la Unión Europea, cuya certificación ha tenido lugar a mediados de 2004¹⁰. Está constituida por 28 tipos distintos de trigo, con mayor contenido proteico y variedad de gliadinas que las utilizadas hasta ahora. A pesar de los inconvenientes citados, los AAG IgA son los recomendados para controlar el seguimiento de la dieta sin gluten.

Anticuerpos antiendomiso

Su descubrimiento, en 1984, está relacionado con el estudio serológico de la dermatitis herpetiforme. La determinación se realiza mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), en

TABLA 2. Validez diagnóstica serológica en pacientes celíacos no tratados

Tipo de anticuerpo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Anticuerpos antigliadina IgG	69-85	73-90	20-95	41-88
Anticuerpos antigliadina IgA	75-90	82-95	28-100	65-100
Anticuerpos antiendomiso IgA	85-98	97-100	98-100	89-95
Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (hc)	95-98	94-95	91-95	96-98
Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (rh)	93	99	99	93

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; hc: antígeno transglutaminasa de extracto purificado de hígado de cobaya; rh: antígeno transglutaminasa recombinante humana.
Modificada de Farell y Kelly²⁰.

sustrato de porción distal de esófago de mono verde¹¹ o cordón umbilical humano¹², con diluciones seriadas de los antisueros para obtener una valoración semicuantitativa (positivos a partir de 1/5). Los valores en sangre persisten durante períodos que oscilan entre los 6 y los 18 meses. Son de clase IgA y, hasta ahora, se han considerado el “patrón oro” entre los marcadores séricos de la EC, debido a la elevada especificidad alcanzada en la mayoría de los estudios publicados.

Sin embargo, su uso no está exento de inconvenientes, entre los que se encuentran: menor sensibilidad en niños de 1 a 3 años; variaciones en su validez, según el nivel de dilución de corte; interpretación subjetiva del analista; falsos negativos en pacientes con lesiones vellositarias leves-moderadas; poca o nula utilidad para la detección de transgresiones de gluten, y técnica más cara que el ELISA.

No obstante, los anticuerpos antiendomiso (AAE) son considerados los de mayor rentabilidad diagnóstica, dado que sus valores no son modificados por la existencia de otras enfermedades autoinmunes y su determinación no se ve alterada por la presencia de anticuerpos, como los antinucleares o antimúsculo liso¹³.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular

La identificación de la transglutaminasa tisular¹⁴, en 1997, como el principal autoantígeno de la EC con la que interactúan los fragmentos tóxicos del gluten, ha permitido mediante técnicas de ELISA encontrar valores elevados de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA. Éstos se mantienen altos durante períodos similares a los anticuerpos antiendomiso (AEM). Aunque los estudios sobre su validez son más recientes que los de marcadores previos, y la experiencia, menor, se ha puesto de manifiesto que tienen una sensibilidad similar a los AAG, y una especificidad menor que los AAE¹⁵.

Los resultados han ido mejorando a medida que se ha modificado el antígeno utilizado para el estudio. Inicialmente se empleó la transglutaminasa tisular procedente de extractos de hígado de cobaya, actualmente en desuso dado el alto valor de proteínas contaminantes que poseían y los falsos positivos que originaban. Hoy se recomienda el uso de extractos purificados de hígado de cobaya (precisan de la estandarización de cada nuevo lote), de resultados similares a los obtenidos mediante la transglutaminasa recombinante humana¹⁶. Sin embargo, al ser una enzima muy ubicua, sus valores pueden incrementarse en otras enfermedades inflamatorias; de esta manera se explica la menor especificidad¹⁷.

Su validez, su bajo coste, la facilidad de obtención y la ausencia de interferencias con otros anticuerpos hace que previsiblemente puedan convertirse en el marcador más utilizado en el estudio de la EC^{18,19}.

La determinación de los anticuerpos antirreticulinas o antiyeyuno carecen de interés práctico.

¿Cuándo?

La serología ha permitido que la participación de los médicos de atención primaria sea más activa en el control de los pacientes celíacos. En la actualidad, los marcadores pueden solicitarse en la mayoría de los centros de salud en caso de sospecha clínica, grupos de riesgo, o bien si se trata de pacientes diagnosticados, para obtener información sobre el grado de cumplimiento de la dieta sin gluten.

Identificación de nuevos pacientes

Cuando la enfermedad se presenta bajo la forma clásica malabsortiva, como suele ocurrir en los niños, la decisión de solicitar los anticuerpos no planteará dudas; en cambio, cuando se muestra con formas mono u oligosintomáticas en la adolescencia, la edad adulta o la vejez, la clínica no es tan característica²⁰. En estas edades se ha de tener en cuenta que la EC puede manifestarse como anemias²¹, síndrome de intestino irritable²², fatiga crónica²³, dispepsia²⁴, osteoporosis²⁵, artralgias, depresión²⁶, hipertransaminemias²⁷ e incluso en un 20% de los casos con estreñimiento²⁸ (tabla 3).

A veces, la EC en adultos y ancianos puede presentarse con alguna de sus complicaciones, la mayoría de las cuales mejora una vez que el gluten se elimina de la dieta (tabla 4).

Adherencia a la dieta sin gluten

El único tratamiento disponible es la dieta exenta de gluten. No existe un límite conocido por debajo del cual éste sea considerado atóxico, por lo que hay que ser muy riguroso en su exclusión suprimiendo los cereales con gluten y una gran variedad de productos manufacturados. Aproximadamente, el 70% de éstos contienen gluten al incorporarlo como sustancia vehiculizante de conservantes, aromas, espesantes, colorantes, aditivos, antihumectantes, etc. En general, tras el inicio de la dieta los síntomas mejoran; no obstante, ha de comprobarse la normalización de los anticuerpos para confirmar que la dieta se está siguiendo correctamente. En caso contrario, la persistencia de valores altos, una vez transcurridos los períodos de vida media en sangre, advertirán sobre la posibilidad de que el gluten se esté consumiendo consciente o inconscientemente²⁹.

Búsqueda de casos en grupos de riesgo

Se realizará en los familiares de primer grado de pacientes celíacos³⁰, o en las personas diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, síndrome de Down y déficit selectivos de IgA, en los que la probabilidad de presentar la EC es de un 5-10% superior a la población general⁴.

Como recientemente han demostrado Polanco et al³¹, no sólo existe una elevada prevalencia de enfermedades autoinmunes entre los celíacos adultos (8,62-14%), sino que esta asociación se incrementa a medida que lo hace la exposición al gluten y se retrasa el diagnóstico. Dicho estudio concluye

TABLA 3. Manifestaciones clínicas según la edad de presentación

Síntomas	Signos
<i>Niños</i>	
Deposiciones blandas y abundantes	Distensión abdominal
Anorexia	Malnutrición
Vómitos	Hipotrofia muscular: glúteos, cuádriceps
Dolor abdominal	Retraso pondoestatural
Irritabilidad	Anemia, hematomas, raquitismo
Apatía, introversión	Dislexia, autismo, hiperactividad
<i>Adolescentes</i>	
Frecuentemente asintomáticos	Glositis, aftas orales
Ausencia de diarrea	Hipoplasia del esmalte
Dolor abdominal	Distensión abdominal
Cefaleas	Debilidad muscular
Artralgias	Baja talla
Retraso puberal	Artritis, osteopenia
Irregularidades menstruales	Queratosis folicular
Estreñimiento	Anemia por déficit de hierro
<i>Adultos</i>	
Dispepsia	Glositis, úlceras aftosas
Diarrea crónica	Malnutrición con o sin pérdida de peso
Dolor abdominal	Edemas periféricos
Síndrome intestino irritable	Baja talla
Ansiedad, depresión	Neuropatía periférica
Infertilidad, abortos recurrentes	Miopatía proximal
Parestesias, tetania	Anemia ferropénica
Dolores óseos	Hipertransaminasemia
Epilepsia, ataxia	Hipoesplenismo
Modificada de Polanco et al ²⁹ .	

recomendando la revisión anual de estos pacientes para el seguimiento de la enfermedad y la investigación de las enfermedades asociadas cuando las circunstancias clínicas lo sugieran (tabla 4). Además, coincide con diferentes autores en la necesidad de llevar a cabo el cribado de la EC en pacientes afectados de otras enfermedades autoinmunes que cursan con alto riesgo de desarrollarla, ya que, en los celíacos, estos otros procesos autoinmunitarios suelen detectarse antes que la propia EC³².

Determinar en qué momento, una vez iniciada la provocación con gluten, debe realizarse la biopsia

Con los cambios introducidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN), en 1989, sobre los criterios necesarios para el diagnóstico de la

TABLA 4. Complicaciones y enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca

Complicaciones	Enfermedades asociadas
Ataxia sensorial progresiva	Establecidas Dermatitis herpetiforme
Crisis celíacas	Diabetes mellitus tipo 1
Yeyunoileítis ulcerativa crónica no granulomatosa	Síndrome de Down
Esprúe colágeno	Déficit de IgA
Esprúe refractario	Tiroiditis autoinmunes
Linfomas intestinales	Nefropatía por IgA Síndrome Sjögren
Adenocarcinomas digestivos	Posibles Enfermedad inflamatoria intestinal
Lengua	Lupus eritematoso sistémico
Faringe	Enfermedad de Addison
Esófago	Psoriasis
Estómago	Vitíligo, alopecia areata
Recto	Anemia perniciosa

EC³³, la provocación con gluten sólo debe realizarse en los siguientes casos:

- Pacientes biopsiados y diagnosticados de EC antes de los 2 años de edad.
- En dudas diagnósticas, con la realización de una o 2 biopsias, es decir, la primera durante el diagnóstico inicial y la segunda 2 años después de mantener una dieta sin gluten.
- Evolución clínica o serológica inadecuada después de excluir el gluten.
- Inicio de la dieta sin biopsia diagnóstica previa.
- Adolescentes que deseen abandonar la dieta sin gluten por considerarse erróneamente curados.

La positividad de los marcadores indica cuándo realizar la biopsia intestinal, aunque también puede llevarse a cabo si reaparecen los síntomas, o bien si transcurridos 2 años desde el inicio de la provocación no se dan ninguna de estas dos circunstancias.

Cribado en la población general

A medida que aparecen trabajos que sitúan la prevalencia de la EC en torno al 1%, se establecen comparaciones con otras enfermedades de menor frecuencia en las que sí se realizan cribados en los recién nacidos, como hipotiroidismos congénitos (1/2.873) y fenilcetonuria (1/6.000). El objetivo, por tanto, sería detectar pacientes con EC subclínica o latente, dada la incidencia relativamente alta en éstos de linfomas no hodgkinianos, osteoporosis, infertilidad, abortos, niños de bajo peso al nacer, complicaciones y enfermedades asociadas³⁴.

La elevada prevalencia de la EC; la mayor identificación de casos con formas clínicamente atípicas, asintomáticas, o

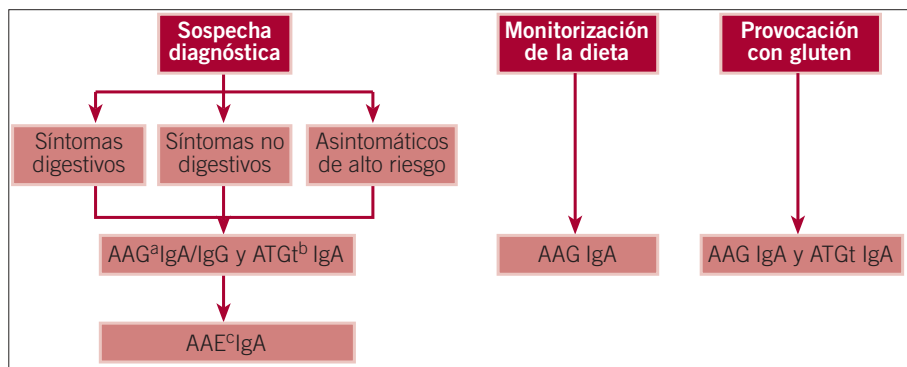


Figura 1. Marcadores serológicos según objetivo. ^aAnticuerpos antigliadinas. ^bAnticuerpos anti-transglutaminasa tisular. ^cAnticuerpos antiendomiso.

en grupos de riesgo; los marcadores serológicos de bajo coste, y la posibilidad de instaurar un tratamiento útil que mejore la calidad de vida del paciente celíaco y prevenga la aparición de complicaciones y enfermedades asociadas, aconsejan establecer un programa de cribado en población asintomática³⁵.

No obstante, como actualmente no existen estudios de coste-efectividad que avalen esta iniciativa, hasta que no se disponga de métodos serológicos o genéticos más económicos, sencillos y validados³⁶, se recomienda mantener extrema cautela en el diagnóstico de las formas oligo y monosintomáticas, y aplicar estudios sistemáticos para el diagnóstico temprano en los colectivos de riesgo elevado.

Seguimiento de personas con HLA-DQ2 y DQ8

Ambos heterodímeros están relacionados con la predisposición a desarrollar la EC; el primero se encuentra en el 95% y el segundo en el 3% de los pacientes³⁷. El 25% de la población general es portadora de sus alelos (DQA1*0501,DQB1*0201), pero solamente 1 de cada 5 desarrollará la EC. Por tanto, la existencia de un HLA compatible se deberá usar para seleccionar a los individuos con riesgo elevado (familiares de primer grado, enfermedades asociadas, sospecha diagnóstica con biopsia negativa, imposibilidad de realizar la biopsia intestinal con clínica y/o serología compatible), a los que periódicamente se les realizarán controles clínicos y serológicos.

¿Cómo?

Aunque, por cuestiones prácticas, suelen solicitarse varios marcadores simultáneamente, es conveniente conocer en qué circunstancias se deben valorar unos más que otros. Las estrategias variarán en función del objetivo perseguido (fig. 1):

Sospecha diagnóstica

Se recomienda solicitar los AAG IgA y ATGt IgA junto con la IgA sérica total. Si la IgA es deficitaria se solicitarán las fracciones IgG de los mismos anticuerpos³⁸. Tanto si unas como otras son positivas, se determinarán los AAE IgA y en aquellos casos en los que sean positivos, estará indicada la

derivación al gastroenterólogo para que, mediante biopsia intestinal, establezca el diagnóstico definitivo de EC. En los pacientes asintomáticos, pero con riesgo elevado de EC, es recomendable la utilización de AAG IgG e IgA junto con la ATGt IgA, además de la IgA sérica. No obstante, siempre que exista una alta probabilidad de padecer la EC, se debe realizar la biopsia intestinal, con independencia del resultado de la serología³⁹.

En general, los marcadores son de gran utilidad como indicadores de EC, pero no pueden utilizarse como criterio

único para el diagnóstico. La sensibilidad y la especificidad de éstos variarán según la edad, los factores genéticos, la prevalencia de la enfermedad, los métodos empleados, los centros de estudios, la asociación con otras enfermedades autoinmunes, etc. Pueden observarse falsos negativos en pacientes con déficit de IgA⁴⁰ o, por el contrario, falsos positivos en enfermedades gastrointestinales diferentes de la EC, como en las gastroenteritis agudas, los síndromes posgastroenteríticos, la giardiasis, la enfermedad de Crohn, el sobrecrecimiento bacteriano y la intolerancia a las proteínas alimentarias, etc.; en enfermedades no gastrointestinales, como el pénfigo y el pénfigoide, el eccema atópico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, etc., así como en familiares de primer grado de pacientes celíacos que no presentan alteraciones intestinales.

Monitorización de la dieta

Los anticuerpos más adecuados son aquellos que se elevan con la menor ingesta de gluten y descienden más rápidamente después de suprimirlo de la dieta. Recientemente Polo et al⁴¹ han demostrado que los AAG IgA pueden desaparecer o disminuir a cifras inferiores a las iniciales después de un mes de dieta sin gluten. Por tanto, el seguimiento seriado de estos marcadores permitirá no sólo confirmar el incumplimiento habitual de la dieta, sino también la existencia de pequeñas transgresiones voluntarias o no. Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (ATGt) y los AAE, debido a sus valores prolongadamente altos, no son útiles para valorar el seguimiento de la dieta^{42,43}.

Provocación con gluten

En este caso, y dado el efecto nocivo del gluten administrado incluso en períodos cortos⁴⁴, se pretende que el marcador utilizado sea aquel que experimente elevaciones más tempranas, después de iniciada la provocación. Los AAG IgA aumentan sus valores entre las 8 y las 12 semanas después de la reintroducción del gluten, incluso antes de que se haya originado daño en la mucosa intestinal⁴⁵. Los ATGt IgA que han mostrado elevaciones a las 4 semanas, a veces lo hacen acompañados de lesiones histológicas^{41,46}.

La mayor difusión y utilización de los marcadores serológicos permitirán aumentar el número de pacientes actualmente diagnosticados, así como mejorar el seguimiento de los ya conocidos. Los médicos de atención primaria disponen de herramientas diagnósticas de indudable valor para mejorar la calidad asistencial de los pacientes celíacos adultos en los centros de salud.

Bibliografía

- Sierra E. Epidemiología de la enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2003; 4:141-4.
- Troncone R, Greco L, Auricchio S. The controversial epidemiology of coeliac disease. *Acta Paediatr* 2000;89:140-1.
- Shamir R, Lerner A, Shinar E, Labat N. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am Gastroenterol* 2002;97:2589-94.
- Fasano A, Berti I, Gararduzi T, Not T. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
- Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.
- McNeish AS, Harms HK, Rey J. The diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1979;54:783-6.
- Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
- Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Mäki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-7.
- Catassi C, Fabiani E, Gasparin M, Troncone R. Quantitative antigliadin antibody measurement in clinical practice: an Italian multicenter study. SIGEP Working Group on Quantitative AGA Standardization. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:366-70.
- Van Ecker R. The PWG gliadin, a new reference material. En: Stern M, editor. Proceedings of the 16th Meeting, Working Group Prolamin Analysis and Toxicity. November 8-11, 2001, Sitges, Spain. Verlag Wissenschaftliche Scripten, Zwickau, Alemania; p. 25-7.
- Chorzelski TP, Beutner AE, Sulej J. IgA antiendomysium antibody: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111:395-402.
- Volta U, Nicolino M, Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. *Dig Dis Sci* 1995;40:1902-5.
- Carroccio A, Di Prima L, Falci C, Le Moli C, Soresi M, Montalbo G, et al. Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease. *Ann Ital Med Int* 2002;17:102-7.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 1997;7:797-801.
- Johnston SD, McMillan SA, Collins JS, Tham TC, McDougall NI, Murphy P. A comparison of antibodies to tissue transglutaminase with conventional serological tests in the diagnosis of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1001-4.
- León F, Camarero C, Pena R, Eiras P, Sánchez L, Baragaños M, et al. Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:849-53.
- Dahele AV, Aldhous MC, Humphreys K, Ghosh S. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease and other gastrointestinal diseases. *QJM* 2001;94:195-205.
- Bürgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ. Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:685-91.
- Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002;9:1546-50.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;3:180-8.
- Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999;318:164-7.
- Shahbakhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:231-5.
- Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:407-13.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:519-23.
- Nelsen DA Jr. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician* 2002;66:2259-66.
- Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002;53:789-93.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
- Pruessner HT. Detecting celiac disease in your patients. *Am Fam Physician* 1998;57:1023-34.
- Polanco I, Martín M. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2003;4:26-9.
- Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
- Polanco I, Ruiz AI, Molina M, Sarría J, Prieto G. Enfermedades autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2003;4:40-5.
- Sategna C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk of autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502-5.
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of ESPGAN. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
- Mearin ML, Kommer CAS, Czismadia CGDS, Brodin H, Verkerk PH, Verloove-Vanhorick SP. Costs and benefits of mass screening for coeliac disease. 10th International Symposium on Coeliac Disease. Oral Presentations 014. Paris; 2002, 2-5 June.
- Catassi C, Ratsch I-M, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
- Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet* 2002;359:945-6.
- Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:53-81.
- Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin A deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1295-300.
- Donat E, Polo B, Ribes-Koninckx C. Marcadores serológicos de enfermedad celíaca. *Acta Paediatr* 2003;1:24-32.
- Sardi J, Casellas F, De Torres I, Malagelada JR. Prevalencia y repercusión clínica de la deficiencia de inmunoglobulina A en la enfermedad celíaca. *Med Clin (Barc)* 2000;115:687-9.
- Polo B, Vázquez RM, Dahlbom I, Petersson CJ, Genovés I, Pereda A, et al. Dinámica de los anticuerpos antitransglutaminasa en la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 2001;54(Supl 3):54.
- Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberente JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1079-87.
- Tonutti E, Visentini D, Bizarro N, Caradonna M, Cerni L, Villalta D, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol* 2003;56:389-93.
- Ruiz A, Polanco I. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2002;9:311-9.
- Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
- Polanco I, Martín M, Larrauri J. Relación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2001;2:43-54.