

ARTÍCULOS ORIGINALES

Enfermedad Celiaca: Estudio Descriptivo en la Clínica Anglo Americana

O. Llanos⁽¹⁾, M. Matzumura⁽¹⁾, M. Tagle⁽²⁾, J. Huerta-Mercado⁽²⁾, H. Cedrón⁽²⁾ Y. Scavino⁽³⁾, E. Luna⁽³⁾

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad celiaca (EC) es una condición en la que la ingesta de gluten desencadena una respuesta de autoinmunidad que genera aplanamiento de las vellosidades intestinales causando malabsorción. La prevalencia mundial es de aproximadamente 1%. En nuestro país no es conocida

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional realizado en la Clínica Angloamericana entre Septiembre del 2004 y Febrero 2012. Se revisaron las historias clínicas, reportes endoscópicos y reportes de biopsias duodenales de los pacientes con anti Transglutaminasa tisular (TTG) positiva, mayores de 18 años.

Resultados: Se estudiaron 39 casos, siendo 26 (66.7%) mujeres y 13 (33.3%) varones. La edad media de diagnóstico fue 61.25 años. Los síntomas fueron diarrea crónica en 32 (82.1%), dolor abdominal en 22 (56.4%), distensión abdominal en 14 (35.9%) y otros en menor frecuencia. Ocho (20.5%) pacientes presentaron anemia. Solo 5 (12.8%) pacientes presentaron hallazgos endoscópicos compatibles con EC. La clasificación Marsh de las biopsias duodenales fueron 0: 5 (12.7%), I: 1 (2.6%), II: 0 (0%), III A: 20 (51.3%), III B: 12 (30.8%) y III C: 1 (2.6%).

CONCLUSIONES: La EC debe ser considerada como diagnóstico diferencial de pacientes con síntomas gastrointestinales inespecíficos de larga data, teniendo en cuenta también sus manifestaciones extraintestinales. Para el diagnóstico debe utilizarse la anti TTG como prueba inicial y posteriormente realizar una biopsia duodenal para estadiaje.

PALABRAS CLAVE: enfermedad celiaca, anti TTG, gluten.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-2: 134-140

ABSTRACT

BACKGROUND: Celiac disease (CD) is a condition in which gluten intake develops an autoimmune response generating intestinal villous atrophy, causing malabsorption. Prevalence worldwide is approximately 1%, in our country it is not known.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective, descriptive, observational study in Anglo American Clinic between September 2004 and February 2012. We reviewed the medical charts, upper GI endoscopy reports and duodenal biopsy reports of all patients with positive anti TTG results, who were older than 18 years of age.

RESULTS: We studied 39 cases, 26 (66.7%) women and 13 (33.3%) men. Mean age was 61.25 years. The symptoms were chronic diarrhea in 32 (82.1%), abdominal pain in 22 (56.4%), abdominal distention in 14 (35.9%), and others in lower frequency. Eight (20.5%) patients had anemia. Just 5 (12.8%) had upper endoscopy findings consistent with CD, and Marsh classification was: 0: 5 (12.7%), I: 1 (2.6%), II: 0 (0%), III A: 20 (51.3%), III B: 12 (30.8%) y III C: 1 (2.6%).

CONCLUSIONS: CD should be considered as a differential diagnosis of patients with non-specific long-term gastrointestinal symptoms, extraintestinal symptoms should also be taken into account. Diagnosis should be made with anti TTG as the initial test and posteriorly with a duodenal biopsy for staging.

KEY WORDS: celiac disease, anti TTG, gluten

1. Médico Asistente del Servicio de Medicina Interna de la Clínica Anglo Americana
2. Gastroenterólogo Titular de la Clínica Anglo Americana
3. Médico Patólogo de la Clínica Anglo Americana

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es la causa más común de intolerancia alimentaria en países occidentales. Esta es una patología crónica del intestino delgado de tipo autoinmune, que se desarrolla en personas genéticamente susceptibles, desencadenada por la ingesta de proteínas de gluten¹. La EC puede generar síntomas de malabsorción debido al aplanamiento de las vellosidades en el intestino delgado, especialmente a nivel del duodeno.

La prevalencia estimada de la EC es 1% en la población de Europa y Estados Unidos, sin embargo estudios recientes muestran un incremento de esta tasa, no sólo por el aumento en su detección, sino también por un aumento real de su incidencia^{2,4}. Su prevalencia no es conocida en nuestro país debido a que no se han realizado estudios previos que la describan.

El diagnóstico de EC se realiza mediante la combinación de los hallazgos histológicos en la biopsia duodenal y las pruebas serológicas en pacientes que pueden presentar o no síntomas gastrointestinales^{5,6}.

Las manifestaciones de la EC son variables e inespecíficas. Se puede presentar con síntomas clásicos como diarrea crónica, dolor abdominal o baja ponderal, los cuales son característicos de un cuadro de malabsorción. Pero también puede ser un hallazgo durante el estudio de pacientes con alteraciones de transaminasas o con problemas asociados a la malabsorción generada por la EC como son la anemia ferropénica, deficiencias vitamínicas, osteoporosis o síntomas neurológicos^{3,7,8}.

En la EC es importante realizar un diagnóstico temprano^{4,9,10} porque ello favorece a la disminución en la aparición de complicaciones como el adenocarcinoma de intestino delgado y el linfoma de células T^{11,12}. También es importante reconocer enfermedades autoinmunes que pueden presentarse concomitantemente como hepatitis autoinmune^{13,14}. Las pruebas de tamizaje para la EC son la detección en suero de anticuerpos: anti Transglutaminasa tisular (anti TTG) y anti endomisio (anti EMA), siendo la primera muy sensible y específica, y la segunda menos sensible pero con especificidad de 100%^{13,15,16}. La biopsia duodenal es el "gold standard" para el diagnóstico, siendo el aumento de linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades los hallazgos característicos. Sin embargo, estos son no específicos debido a que pueden presentarse en otras patologías^{1,2}. Debe tenerse en consideración que en algunos pacientes la biopsia intestinal puede ser normal debido a una fase latente de la enfermedad¹⁷.

La EC no tiene ningún tratamiento farmacológico, el único tratamiento disponible es la dieta libre de gluten (DLG), con la cual la mayoría de pacientes presenta mejoría de los síntomas, negativización de las pruebas serológicas y normalización del epitelio duodenal^{1,15,16}. Sin embargo, es difícil lograr una DLG permanente, habiendo

además EC refractaria a la DLG. Por ello, el uso de enzimas orales, capaces de degradar el gluten ingerido, es una estrategia aún en estudio pero prometedora^{2,16,18}.

El presente es un estudio descriptivo de todos los pacientes evaluados durante 8 años en nuestra institución, diagnosticados de EC.

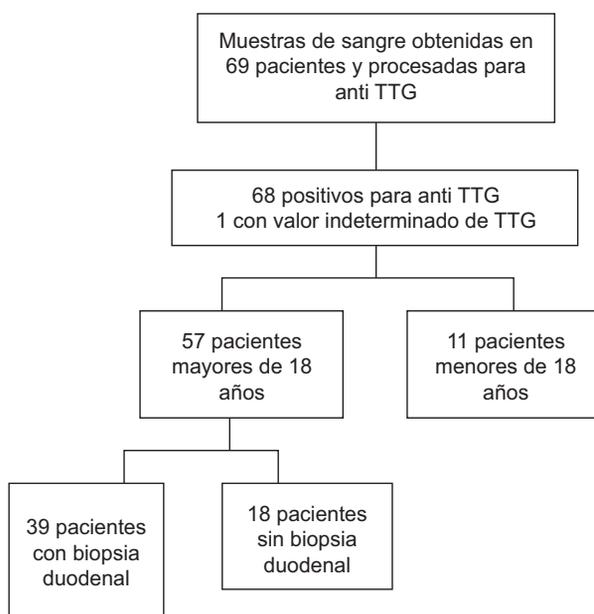
MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional realizado en la Clínica Angloamericana durante el periodo comprendido entre Septiembre del 2004 y Febrero 2012.

La búsqueda de casos se realizó mediante la revisión de resultados positivos de anti TTG. Luego se procedió a la revisión de las historias clínicas, reportes endoscópicos y reportes histopatológicos de las biopsias duodenales de estos pacientes.

Se excluyó a todos los pacientes menores de 18 años y solo se incluyó a todos los pacientes con prueba anti TTG positiva y con resultado de biopsia duodenal. (Gráfico 1).

Gráfico 1: Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes



Se registraron los datos en fichas consignándose edad, género, antecedentes personales y familiares, sintomatología clínica, hallazgos endoscópicos, hallazgos colonoscópicos, hallazgos de laboratorio y el estudio histopatológico de biopsia duodenal.

Los estudios serológicos se cuantificaron mediante la técnica de ELISA. El resultado de anticuerpo anti TTG IgA se consideró positivo cuando era mayor de 12 UI/ml, de anti EMA IgA mayor de 1/5 y de anti gliadina IgA (AGA) mayor a 12 UI/ml.

Dentro de los estudios de laboratorio, se consideró anemia como hemoglobina menor a 13 g/dL en los varones mayores de 15 años, y menor a 12 gr/dL en mujeres no gestantes mayores de 15 años ¹⁹.

Las biopsias duodenales fueron distribuidas según la clasificación de Marsh ²⁰. (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación de Marsh

MARSH	LIE	Vellosidades	Criptas
0	<40	Normal	Normal
1	>40	Normal	Normal
2	>40	Normal	Hipertrofia
3 ^a	>40	Atrofia leve	Hipertrofia
3B	>40	Atrofia marcada	Hipertrofia
3C	>40	Atrofia total	Hipertrofia
4		Hipoplasia	

LIE: linfocitos intra epiteliales

RESULTADOS

Se revisaron 76 historias con resultados sugerentes, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se confirmaron 39 pacientes con diagnóstico definitivo de EC.

De ellos, 26 (66.7%) fueron mujeres y 13 (33.3%) varones. La edad media de diagnóstico fue de 61.25 años (26-90 años)

Los síntomas más frecuentes fueron diarrea crónica en 32 (82.1%), dolor abdominal en 22 (56.4%), distensión abdominal en 14 (35.9%) y baja ponderal en 9 (23.1%) de los casos (Tabla 2).

Tabla 2: Frecuencia de síntomas en pacientes con EC.

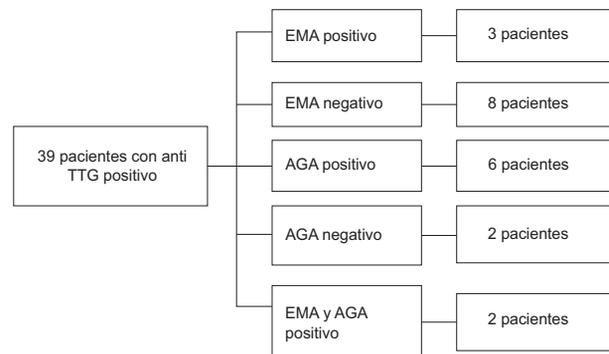
Síntoma	Nro/39px	Porcentaje
Diarrea Crónica	32	82.1%
Dolor abdominal	22	56.4%
Distensión abdominal	14	35.9%
Baja ponderal	9	23.1%
Meteorismo	4	10.2%
Fatiga	2	5.1%
Artralgias	2	5.1%
Llenura precoz	1	2.6%
Mareos	1	2.6%

La alteración de laboratorio que se registró con mayor frecuencia fue anemia en 8 (20,5%) de los casos, de los cuales 6 eran leves y 2 moderados. De los pacientes con anemia, 1 presentaba bajo nivel de hierro sérico, 1 presentaba déficit de vitamina B12 y ninguno presentaba déficit de ácido fólico. Los demás pacientes que presentaron déficit de estos nutrientes no presentaron anemia. Las transaminasas se veían alteradas, la TGO en 6 de 16

pacientes, con un valor medio de 66.67 U/L y un rango de 42 a 168 U/L y la TGP en 5 de 17 pacientes, con un valor medio de 117.8 UL y un rango de 39 a 327 U/L. Sin embargo, no todos los pacientes tenían todos los exámenes auxiliares completos para completar la evaluación.

Todos los pacientes (100%) presentaban anti TTG mayor a 12 mg/dL. En 9 pacientes se tomó anti EMA, de los cuales 3 fueron positivos. A 8 pacientes se les solicitó AGA, siendo positivos en 6 de ellos. (Gráfico 2)

Gráfico 2: Serología de los pacientes con EC



A todos los pacientes (100%) se les realizó endoscopia alta, solo en 5 (12.8%) casos los hallazgos endoscópicos fueron sugerentes de EC. Estos hallazgos fueron "scalloping" en 3 casos y disminución de los pliegues duodenales en 2. (Figura 1) Las endoscopias altas de los 34 pacientes (87.2%) restantes fueron informadas en algunos casos como normales, y en otras hubo hallazgos de hernia hiatal, esofagitis y gastritis.

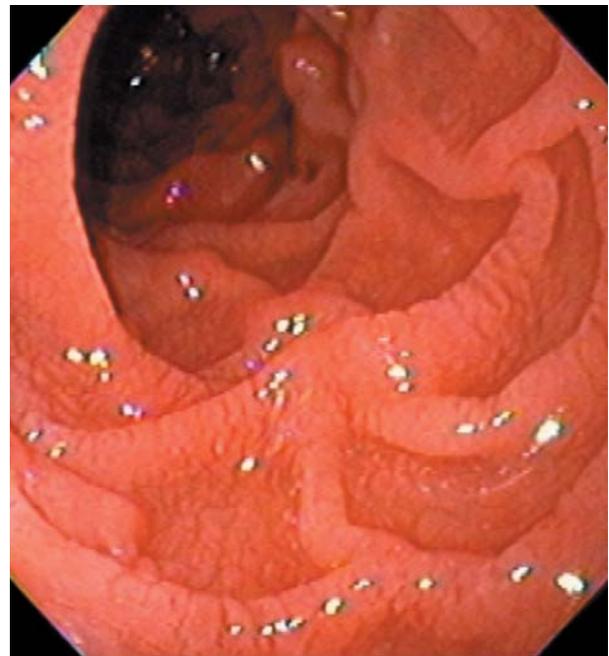


Figura 1: Se aprecia hallazgo de scalloping en duodeno de paciente con EC en endoscopia digestiva alta.

Los resultados de las biopsias duodenales fueron clasificados según la clasificación de Marsh en: Marsh 0: 5 (12.7%), Marsh I: 1 (2.6%), Marsh II: 0 (0%), Marsh III A: 20 (51.3%), III B: 12 (30.8%) y III C: 1 (2.6%) de los casos. (Figura 2 y 3).

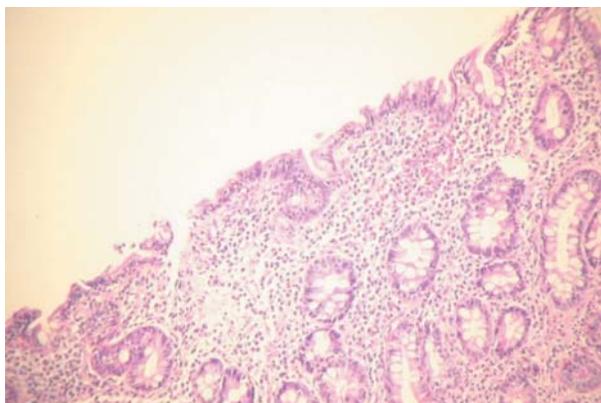


Figura 2: Se aprecia un aplanamiento severo de vellosidades intestinales, clasificado como Marsh III C (Hematoxilina-Eosina 10x)

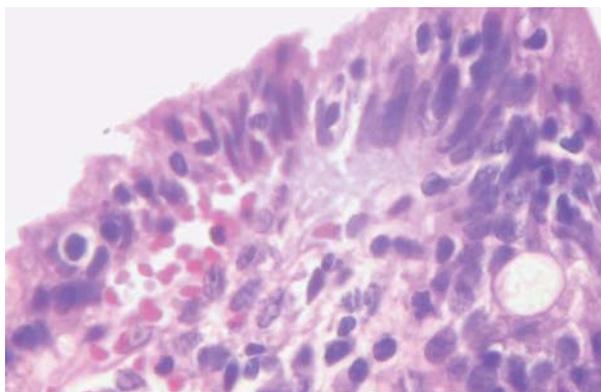
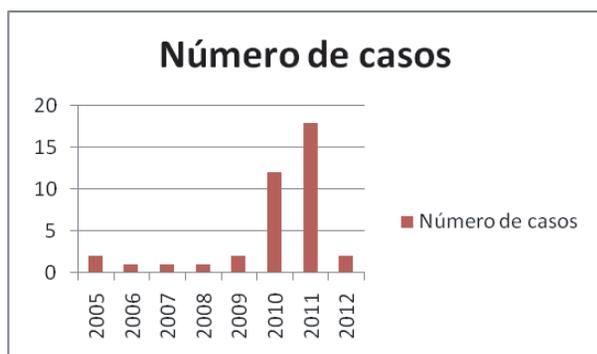


Figura 3: Se aprecia un incremento de leucocitos intra epiteliales a nivel de mucosa Duodenal (Hematoxilina-Eosina 40x)

Ningún paciente tenía antecedente personal o familiar de alguna enfermedad autoinmune, incluida EC. El número de casos diagnosticados tuvo una tendencia al aumento desde el año 2005 hasta el 2011. (Gráfico 3).

Gráfico 3: Número de casos de pacientes con EC según el año de diagnóstico *.



*Los casos diagnosticados en el 2012 fueron hasta el mes de Febrero

DISCUSIÓN

La epidemiología de la EC ha variado en los últimos años. Se estima que la prevalencia de esta afección es entre el 0.5%-1% de la población a nivel internacional ^{21,22}. Inicialmente se pensaba que la EC era más frecuente en países occidentales, sin embargo, estudios recientes demuestran que la prevalencia es similar en otras regiones incluyendo Estados Unidos y Latinoamérica ^{1,17}.

En los pacientes con EC se produce una respuesta inmune contra la gliadina, caracterizada por infiltración de la lámina propia y la atrofia de vellosidades. La respuesta adaptativa esta mediada por células T CD4+ que reconocen los péptidos de gliadina, produciendo citoquinas inflamatorias, principalmente interferon- γ . La transglutaminasa tisular es una enzima que deamina los péptidos de gliadina, incrementando su inmunogenicidad ^{1,2,17}. Bajo este concepto, las pruebas diagnósticas han cambiado en los últimos años, dejándose de lado el uso de la anti gliadina (IgA e IgG) como screening debido a su baja sensibilidad y especificidad, (80% y 85% respectivamente). En su lugar, se debe de utilizar el dosaje de IgA antitransglutaminasa (sensibilidad 90-98%, especificidad 95-97%) e IgA antiendomiso. (sensibilidad 85-98%, especificidad 97-100%) ^{1,17,23}.

En nuestra serie se encontró una relación de 2:1 entre mujeres y hombres. Esta diferencia de géneros ha sido mostrada en diversas revisiones, como la de Freeman y col. quienes sustentan que esta diferencia se debe a que los haplotipos HLA DQ2 y DQ8, presentes en casi todos los casos de EC, están presentes en mayor proporción en mujeres ¹⁶. Otra posible causa es la mayor frecuencia de anemia y osteoporosis en mujeres, los cuales son el motivo de la atención médica temprana ^{1,16}.

Se ha descrito que la EC tiene una distribución bimodal, siendo el primer pico entre los 8 y 12 meses de vida y el segundo entre la tercera y cuarta década ¹⁶. En nuestra serie la edad media de diagnóstico fue mayor, pudiendo deberse a la demora del paciente en buscar atención médica.

Estudios recientes sobre de la demora en el diagnóstico de EC, como el realizado por Norstrom en Suecia, demuestra un incremento en la mediana de edad de diagnóstico de 2 a 46 años ²⁴. Esto probablemente se deba al incremento en la búsqueda de esta enfermedad en los adultos con síntomas sugerentes. Además, la mediana de la demora entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue de 4 años y la media de 9.7 años. Estudios similares se realizaron en Estados Unidos e Inglaterra mostrando medianas de 11 y 13.2 años respectivamente ^{25,26}. Esta demora tiene impacto negativo en la calidad de vida del paciente y podría reflejar la dificultad en identificar a pacientes con altas probabilidades de presentar EC debido a la gran variabilidad de los síntomas y sus muchas manifestaciones extraintestinales ²⁷.

En nuestra serie la mayoría de los pacientes fueron identificados por síntomas gastrointestinales, siendo la diarrea crónica la más frecuente. La mayoría de pacientes

presentaron múltiples síntomas durante su enfermedad, sin embargo 14 pacientes (35.9%) presentaron distensión abdominal y/o meteorismo como síntoma principal. Tanto la dispepsia como el meteorismo son probablemente los síntomas más comunes en la práctica del gastroenterólogo general, siendo usualmente considerados como síntomas "funcionales" (síndrome del intestino irritable, dispepsia no ulcerosa). Por ello es importante considerar a la EC como diagnóstico diferencial en todo paciente con sintomatología catalogada como "funcional", debiendo como especialistas tener un alto índice de sospecha para esta enfermedad ²⁸.

Muchos pacientes con EC solo presentan síntomas extra intestinales. Esta es la base de la teoría del "iceberg", en la que muchos pacientes no son diagnosticados por no presentar los llamados síntomas típicos de la enfermedad. Series recientes mencionan que probablemente la presentación atípica sea la más frecuente, lo cual eleva el reto diagnóstico de esta entidad ^{7,29}. Dentro de las manifestaciones extra intestinales encontradas en nuestra revisión, la más frecuente fue anemia, la cual ha sido reportada como la manifestación de laboratorio más frecuente debido a la malabsorción de hierro en el intestino delgado ¹¹.

Los resultados encontrados en nuestro estudio son similares a los encontrados en estudios Latinoamericanos como Chile y Argentina ^{17,30,31}. Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes tienen una presentación "clásica" de la enfermedad, por lo que probablemente se este subdiagnosticando la EC en aquellos con manifestaciones extraintestinales.

Sin embargo, tampoco se debe caer en el error común de sobrediagnosticar de celíaco a aquel paciente que presenta diarrea o meteorismo cuando ingiere productos que contienen gluten. Existe otra condición llamada *sensibilidad al gluten*, antes llamada intolerancia al gluten, que presenta síntomas similares a la EC pero sin una respuesta inmune, por lo que el anti TTG y el anti endomisio son negativos ^{32,33}. Cabe mencionar que la antigliadina presenta una positividad de hasta el 50% en esta entidad, por lo que podría inducir a error al diferenciar entre ambas entidades ³⁴.

Un estudio realizado en nuestro país en pacientes con biopsia duodenal compatible con EC, demostró una baja seroprevalencia de la misma. Esto podría ser explicado por la baja especificidad de la biopsia duodenal en el diagnóstico ya que se puede presentar aplanamiento de vellosidades e incremento de linfocitos intra epiteliales en múltiples pa-

tologías ⁶. Este sesgo fue evitado en nuestra serie ya que nuestros pacientes fueron sometidos a biopsia duodenal luego de un resultado positivo de anti TTG. Cabe resaltar que entre 2% y 3% de los pacientes celíacos tiene deficiencia de IgA, por lo que en ellos los estudios serológicos son negativos ¹³. Por este motivo, en casos de duda se debe solicitar una cuantificación serológica de niveles de IgA.

Los pacientes incluidos en este reporte no presentaron enfermedades autoinmunes concomitantes. Sin embargo, hay un caso reportado por nuestra institución de una paciente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico y EC fuera de nuestra institución, quien posteriormente presentó anomalías en el perfil hepático y fue posteriormente diagnosticada de hepatitis autoinmune ¹³.

La EC está asociada a mayor mortalidad por cualquier causa, así como a mayor incidencia de linfomas no Hodgkin, por lo que su diagnóstico y tratamiento con una DLG es de crucial importancia ³⁵. Estudios observacionales indican mejoría en la calidad de vida en los pacientes con EC que siguen esta dieta ^{36,37}, así como mejora en la densidad ósea y valores de hemoglobina, vitamina B12, vitamina D y ácido fólico ³⁸.

CONCLUSIONES

A pesar que la frecuencia de la EC en nuestra serie ha sido baja, esta debe de ser considerada como diagnóstico diferencial dentro de los trastornos funcionales gastrointestinales. Para su diagnóstico debe de realizarse biopsia duodenal y anti TTG, además de solicitar los exámenes de laboratorio que pueden verse afectados en un síndrome de malabsorción.

Los resultados encontrados no varían con las series presentadas por otros países de América y Europa. La prevalencia mayor en mujeres, la diarrea crónica como síntoma con mayor frecuencia en pacientes con EC. Es por ello que creemos que la EC está siendo subdiagnosticada. Creemos conveniente la realización de más estudios para conocer la prevalencia de la EC en nuestro país y reconocer los síntomas típicos y atípicos que puede presentar.

COAUTORES:

Oscar Llanos Ulloa racsollanos@hotmail.com
Melissa Matzumura Kuan melimatzu@yahoo.com

REFERENCIAS

1. GREEN P, CELLIER C. CELIAC DISEASE. *N ENG J Med* 2007; 357: 1731-43
2. GUANDALINI S, SETTY M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 707-12.
3. MAHADEV S, GREEN P. Celiac Disease: A challenge for all physicians. *Gastroenterology & Hepatology* 2011; 7: 554-56.
4. GRECO L, TIMPONE L, ABKARI A et al. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4971-78.
5. World Gastroenterology Organization (WGO-OMGE). WGO-OMGE practice guideline: Celiac Disease. 2007; 18p.
6. ARÉVALO F, ROE E, ARIAS-ESTELA-CASTILLO J et al. Baja frecuencia de positividad serológica en pacientes con biopsias serologicamente compatibles con enfermedad celiaca en el Perú. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 372-75.
7. FERNÁNDEZ A, GONZÁLEZ L, DE LA FUENTE J. Coeliac disease: clinical features in adult population. *Rev Esp Dig* 2010; 8: 466-71.
8. ASAMOAH V, VON COELLN R, SAVITT J, LEE L. The many faces of Celiac Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2011; 7: 549-54.
9. AGGARWAL S, LEBWOHL B, GREEN P. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk population. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5: 37-47.
10. RUBIO-TAPIA A, KYLE R, KAPLAN E et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed Celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88-93.
11. NELSEN D. Gluten-sensitive enteropathy (Celiac Disease) More common than you think. *American Family Physician* 2002; 66: 2259-66.
12. VERA A, FRISANCHO O, YÁBAR A, CARRASCO W. Enfermedad celiaca y obstrucción intestinal por Linfoma de Células T. *Rev Gastroenterol Perú* 2011; 31: 278-81.
13. TAGLE M, NOLTE C, LUNA E, SCAVINO Y. Coexistencia de Enfermedad Celiaca y Hepatitis Autoinmune. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Gastroenterol Perú* 2006; 26: 80-83.
14. REZA M, ROSTAMI M, ROSTAMI K, MOAYED S. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon* 2011; 11: 333-41.
15. Compilato D, Campisi G, Pastore L, Corroccio A. The production of the Oral mucosa of Antiendomysial and Anti-Tissue transglutaminase Antibodies in patients with Celiac Disease: A review. *The Scientific World Journal* 2010; 10: 2385-94.
16. FREEMAN H, CHOPRA A, CLANDININ T, THOMSON A. Recent advance in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259-72.
17. MANCILLA C, MADRID AM, VALENZUELA J et al. Enfermedad Celiaca del adulto: Experiencia clínica. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1317-21.
18. CAPUTO I, LEPRETTI M, MARTUCCIELLO S, ESPOSITO C. Enzymatic strategies to detoxify gluten: Implications for Celiac Disease. SAGE-Hindawe Access to Research Enzyme Research 2010; Article ID 174354: 9 pages.
19. World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005. Geneva. World Health Organization 2008.
20. BHATNAGAR S, TANDON N. Diagnosis of celiac disease. *Indian Journal of Pediatrics* 2006; 73: 65-72.
21. FASANO A, BERTI I. Prevalence of celiac disease in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 200; 163: 286-92.
22. WEST J, LOGAN R, HILL P. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-65.
23. HOPPER AD, HADJIVASSILIOU M, HURLSTONE DP et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 314-20.
24. NORSTROM F, LINDHOLM L, SANDSTROM O et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 118
25. GRAY A, Papanicolas I. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of celiac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Services Research* 2010; 10: 105-12
26. GREEN P, STAVROPOULOS S. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterology* 2001; 96: 126-31.
27. NORSTROM F, LINDHOLM L, SANDSTROM O et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implication for health-related quality of life. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 18.
28. KATZ K, RASHTAK S, LAHR B et al. Screening for celiac disease in a North America population: Sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1333-39.
29. FASANO A, CATCOSI C. Current approaches to diagnosis and treatment of CD: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.

30. ESPINO A, CASTILLO C, GUIRALDES E et al. Encuesta nacional online aplicada en pacientes con enfermedad celiaca en Chile. *Rev Med Chile* 2011; 139: 841-47.
31. GOMEZ J, SELVAGGIO G, VIOLA M et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 2700-04.
32. TRONCONE R, JABRI B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582-90.
33. SIMPSON S, LEBWOHL B, DI GIACOMO D et al. Awareness of celiac disease and gluten sensitivity in the United States. *Gastroenterology* 2011;140:S443.
34. SAPONE A, LAMMERS KM, MAZZARELLA G et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 75-80.
35. TIO M, COX MR, ESLICK GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 540-51.
36. TONTINI GE, RONDONOTTI E, SALADINO V et al. Impact of gluten withdrawal on health-related quality of life in celiac subjects: an observational case-control study. *Digestion* 2010; 82: 221-28.
37. NACHMAN F, MAURIÑO E, VÁZQUEZ H 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.
38. VILPPULA A, KAUKINEN K, LUOSTARINEN L et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 136.