

DOENÇA CELÍACA: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais

Vera Lucia SDEPANIAN*, Mauro Batista de MORAIS** e Ulysses FAGUNDES-NETO***

RESUMO - Nos últimos anos, alguns aspectos da doença celíaca têm sido discutidos na literatura, especialmente relacionados à predisposição genética, patogênese, formas de apresentação clínica e critérios diagnósticos. Inúmeros estudos demonstraram anormalidades imunológicas características da doença como a presença de anticorpos circulantes e de linfócitos com receptores gama/delta presentes em grande número a nível intraepitelial da mucosa intestinal. Outras formas de apresentação clínica, além da forma clássica, têm merecido destaque como baixa estatura, anemia resistente à ferroterapia oral, hipoplasia do esmalte dentário, constipação intestinal, manifestações neurológicas e osteoporose, dentre outras. A forma assintomática foi reconhecida especialmente nas duas últimas décadas após o desenvolvimento de marcadores sorológicos como anticorpo anti gliadina, anti-reticulina e antiendomísio. Até o presente momento, a biopsia de intestino delgado continua sendo imprescindível para o diagnóstico da doença celíaca. No Brasil, fatos marcantes ocorreram nos últimos anos, como a promulgação da Lei Federal que dispõe sobre a obrigatoriedade dos rótulos dos produtos industrializados informarem sobre a presença de glúten. Houve, também, aumento do número de portadores de doença celíaca cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil.

DESCRITORES - Doença celíaca. Glúten.

Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

* Doutora em Pediatria. Médica chefe do Ambulatório de Gastroenterologia da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM.

** Professor Associado. Livre-Docente, Chefe da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM.

*** Professor Titular, Chefe do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM.

Endereço para correspondência: Dra. Vera Lucia Sdepanian - Rua dos Otonis, 880 - apto. 102 - 04025-002 - São Paulo, SP, Brasil. e-mail: depanian@nw.com.br

A clássica descrição da doença celíaca (DC) foi feita há mais de 100 anos por Samuel Gee, em 1888, sob a denominação de “afecção celíaca”, relatando as seguintes características: “indigestão crônica encontrada em pessoas de todas as idades, especialmente em crianças entre 1 e 5 anos”^(8, 74).

No entanto, foi durante o período da Segunda Guerra Mundial que se associou os efeitos deletérios de certos tipos de cereais à doença celíaca. Neste período, Dicke, um pediatra holandês, observou que durante o período de racionamento de trigo na segunda Guerra Mundial, a incidência do “sprue celíaco” havia diminuído muito. Posteriormente, quando os aviões suecos trouxeram pão para a Holanda, as crianças com doença celíaca voltaram rapidamente a apresentar sintomas, confirmando a importância do trigo na gênese da doença⁽¹¹⁾.

Poucos anos depois, com o advento da biopsia do intestino delgado peroral, comprovaram-se as características histopatológicas da mucosa intestinal na doença celíaca⁽⁸⁶⁾.

A DC é uma intolerância permanente ao glúten, caracterizada por atrofia total ou subtotal da mucosa do intestino delgado proximal e conseqüente má absorção de alimentos, em indivíduos geneticamente susceptíveis^(69, 108).

EPIDEMIOLOGIA

A possibilidade atual de realização de rastreamento sorológico com os anticorpos antigliadina e antiendomísio permitiu a identificação de outras formas de manifestação clínica da doença, além da digestiva. Alguns estudos realizados na Grã-Bretanha e Irlanda^(22, 28, 53, 95), observaram decréscimo da incidência da DC quando o glúten era introduzido tardiamente na dieta. Porém, estudo subsequente⁽³⁹⁾ demonstrou que a introdução tardia do glúten na dieta retarda o

início da sintomatologia, com redução das formas típicas e proporcional aumento das formas atípicas da doença tanto na criança, quanto no indivíduo adulto. Recentemente, estudos de rastreamento têm demonstrado alta prevalência da doença em crianças^(20, 21, 66) e adultos⁽⁴⁰⁾ aparentemente saudáveis. Um estudo epidemiológico realizado numa província italiana⁽²¹⁾, publicado em 1994, demonstrou que a prevalência de DC no grupo em que foi realizado o rastreamento sorológico foi de 1 para cada 300 indivíduos estudados. Posteriormente, um estudo multicêntrico italiano observou que prevalência de doença celíaca na população pesquisada foi de 1 para cada 184 indivíduos estudados⁽¹⁸⁾.

O fenômeno epidemiológico da Dinamarca é interessante, pois há alguns anos a DC era considerada rara naquele país, com incidência de 1/10.000 nascidos vivos⁽¹⁰⁹⁾, enquanto que em países vizinhos, como Suécia e Finlândia, que apresentam herança genética similar, observava-se aumento da incidência, a qual foi atribuída à diminuição da prática da amamentação e aumento do consumo de alimentos contendo glúten entre os lactentes⁽⁵⁾. Entretanto, estudo sorológico posterior evidenciou que a incidência de DC na Dinamarca é semelhante a da Suécia (1/300)⁽⁶⁾. Assim, é possível postular-se que, anteriormente, a maioria dos casos não era diagnosticada, provavelmente devido à diminuição dos casos típicos.

Um grande estudo multicêntrico promovido pela Sociedade Européia de Gastroenterologia e Nutrição (ESPGAN) envolvendo 36 centros de 22 países, forneceu importante informação epidemiológica⁽¹⁰⁰⁾. A incidência média encontrada foi de 1 caso para cada 1000 nascidos vivos. Considerando o intervalo de confiança de 95% das frequências observadas em cada região, verificou-se que não há diferença significativa entre os diferentes países estudados. Incidência comparável foi verificada na América do Sul⁽⁷⁶⁾.

Ainda não se sabe com certeza a razão da baixa incidência da DC nos EUA, mesmo nas populações caucasianas, que têm ancestrais comuns aos indivíduos que vivem na Europa. A experiência européia demonstra que a apresentação clínica pode divergir em países vizinhos devido a fatores como: tipo de fórmula láctea, amamentação, idade de introdução do glúten na dieta, quantidade e qualidade dos cereais, quantidade de ingestão de trigo, etc. Seria possível que estes fatores ocorram nos EUA e sejam responsáveis por formas atípicas da doença, dificultando sua identificação na prática clínica⁽³⁴⁾. A comunidade científica americana considera que a DC é rara nos EUA, o que reflete o limitado número de publicações científicas nos últimos 30 anos. Uma pesquisa no Medline mostrou que de 6276 publicações a respeito da DC entre 1966 e 1996, somente 48 (0,8%) foram originadas dos EUA⁽³⁴⁾. Resultados preliminares de um rastreamento com anticorpos antigliadina e antiendomísio em 2000 americanos doadores de sangue, sugere que a incidência da doença não difere dos estudos similares de rastreamento realizados na Europa⁽³⁴⁾. Portanto, a dimensão do “iceberg” da DC dos americanos é semelhante a dos europeus; no entanto, a porção visível do mesmo parece ser menor, pois a maior parte parece estar submersa. A razão para esta divergência até o presente momento é desconhecida. É interessante observar que, baseado na experiência de LLOYD-STILL⁽⁵⁴⁾, no Children’s Memorial Hospital de Chicago, até 1978, 70% das crianças encaminhadas com diarreia crônica, foram tratadas sintomaticamente com dieta isenta de trigo, muito embora não se tivesse estabelecido um diagnóstico de certeza. Nos EUA é prática comum prescrever dieta isenta de leite, ovo e trigo para o tratamento de diarreia recorrente em crianças, o que pode ter causado impacto tanto na apresentação clínica, quanto na idade de início da DC⁽³⁴⁾.

Estudos envolvendo populações que emigraram da Europa para países não

Europeus, como a Nova Zelândia, por exemplo, revelaram baixa incidência da doença, quatro vezes menor na população pediátrica, se comparada com a população européia. Os investigadores concluíram que, como os fatores genéticos não poderiam explicar estas diferenças, as possibilidades mais prováveis para entender a discrepância de incidência, seriam as diferenças dietéticas e a subestimação diagnóstica⁽³⁴⁾.

ETIOPATOGENIA

Para que ocorra a expressão da DC, além do uso do glúten na dieta, é também necessária a presença de outros fatores, tais como: genéticos, imunológicos e ambientais.

O glúten é uma proteína que está presente no trigo, centeio, cevada e aveia.

Os cereais que pertencem à família *Gramineae* podem ser divididos em quatro subfamílias, a saber: *Bambusoidea*, *Pooideae*, *Panicoideae* e *Chloridoideae*. A subfamília *Pooideae* compreende dois subgrupos: *Triticeae* que contém a maioria dos cereais: trigo (*triticum*), centeio (*secale*), e cevada (*hordeum*); e *Aveneae* que contém a aveia (*avena*)⁽⁴⁾.

Os fragmentos polipeptídicos do glúten, que constituem a fração do glúten solúvel em álcool, são denominados de prolaminas. Estas, em geral, representam 50% da quantidade total do glúten e diferem de acordo com o tipo de cereal: gliadina no trigo, secalina no centeio, hordeína na cevada e avenina na aveia. Atualmente está comprovada a toxicidade da gliadina, assim como da secalina na DC. Quanto à hordeína e avenina ainda existem controvérsias⁽⁴⁾.

A DC é precipitada em indivíduos geneticamente susceptíveis. Sua ocorrência em mais de um membro da família foi descrita há

mais de 50 anos⁽⁹⁷⁾. Estudos posteriores de amostras de biópsia de intestino delgado de parentes de primeiro grau^(57,72) corroboraram a evidência de que fatores genéticos podem influenciar na susceptibilidade desta doença. A prevalência da DC em parentes de primeiro grau varia de 2%⁽⁹³⁾ a 20 %⁽⁹⁶⁾ com média de 8 % a 12 % na maioria dos estudos^(57,72), sendo igual a 70% em gêmeos monozigóticos.

Fatores Genéticos

Há forte associação entre DC e antígeno de histocompatibilidade (HLA), de classe II, HLA-DR3 e HLA-DQ2 (DQA1*0501 e DQB1*0201)⁽⁹²⁾. A grande maioria dos pacientes com DC DR3 negativos são DR5/DR7 heterozigotos⁽⁹²⁾. Os genes DQA1*0501 e DQB1*0201 estão locados em cis (no mesmo cromossomo) em indivíduos DR3, enquanto estão locados em trans (em cromossomos opostos) em indivíduos heterozigotos DR5/DR7. Assim, a susceptibilidade primária na maioria dos pacientes, aproximadamente 90%, é devida ao heterodímero DQ (A1*0501 e B1*0201), isto é, DQ2, enquanto que 2% a 10% dos que não levam o DQ (A1*0501 e B1*0201), apresentam diferentes variantes de DR4 e DQ (A1*0301 e B1*0302), isto é, DQ8⁽⁹¹⁾. Assim, a DC parece estar associada, principalmente, ao DQ2 e menos freqüentemente ao DQ8.

Fatores Imunológicos

O mecanismo pelo qual o glúten exerce sua ação tóxica ainda permanece obscuro. A presença de células T produtoras de citocina na lesão celíaca ativa e a estreita associação com o antígeno de histocompatibilidade - HLA, sugerem que o sistema imunológico celular tem papel importante no desenvolvimento da doença^(91, 98).

Especula-se sobre a possibilidade de que os linfócitos T, portadores de receptores

gama/delta, presentes em grande número a nível intraepitelial - linfócitos intraepiteliais - (LIE)⁽⁵⁹⁾ em pacientes celíacos (tanto em atividade, como em remissão com dieta isenta de glúten) poderiam constituir um marcador precoce da DC, o que permitiria identificar inclusive as formas latentes⁽⁸¹⁾. Observa-se que tanto familiares de primeiro grau de pacientes celíacos, quanto alguns pacientes com dermatite herpetiforme, podem apresentar importante infiltrado de LIE, sem manifestações digestivas, tampouco atrofia vilositária. No entanto, a especificidade destas células, assim como sua importância na etiopatogenia da DC, não foram, até o momento, suficientemente comprovadas⁽⁸¹⁾. As células T CD4+ glúten-específicas da lâmina própria da mucosa do intestino delgado de pacientes com DC, reconhecem os peptídios derivados do glúten, principalmente quando apresentados por heterodímeros associados à DC, isto é, DQ (A1*0501, B1*0201) ou DQ (A1*0301, B*0302)⁽⁵⁶⁾. Todos os clones de células T secretam interferon-gama em altas concentrações, e alguns deles também secretam uma ou várias das citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral. Portanto, é possível que o interferon-gama e outras citocinas produzidas pelas células T ativadas da mucosa do intestino delgado, estejam envolvidos no desenvolvimento da lesão celíaca⁽⁷³⁾. Recentemente, SOLLID et al.⁽⁹²⁾, assim como outros pesquisadores^(46, 103, 104), caracterizaram o peptídio de ligação principal do DQ2.

A associação da DC com outras doenças de base imunológica apoia a teoria etiopatogênica de uma resposta imunológica alterada, tanto da imunidade celular, quanto da humoral.

Fatores Ambientais

Além dos fatores genéticos e imunológicos, foram estudados outros fatores ambientais além do glúten para explicar a patogênese da DC. KAGNOFF et al.⁽⁴⁷⁾

descreveram alto grau de equivalência entre uma seqüência de aminoácidos alfa-gliadina (fragmento 12-amino ácido alfa-gliadina) e o adenovírus sorotipo 12 (fragmento E1b proteína tipo 12 do adenovírus), determinando reação de anticorpos cruzada à proteína do vírus e à gliadina. Alguns anos mais tarde, encontraram anticorpos contra o adenovírus tipo 12, no soro de portadores de doença celíaca não tratada, com frequência significativamente maior do que nos controles⁽⁴⁸⁾. Por outro lado, dados contraditórios revelam que o adenovírus 12 não seria elemento importante no desencadeamento da doença⁽⁴⁴⁾.

QUADRO CLÍNICO

Após a descrição clássica de Samuel Gee em 1888^(8, 74), novas formas de apresentação da doença ainda estão sendo descritas. Em 1991, Richard Logan comparou a distribuição das várias formas da DC a um “iceberg” devido a existência de casos de apresentação sintomática, que corresponderiam à porção visível do mesmo, e os de apresentação assintomática, que corresponderiam à porção submersa do “iceberg”⁽¹⁹⁾.

Assim, a DC pode ter as seguintes formas clínicas de apresentação: clássica, não-clássica, latente e assintomática⁽⁸¹⁾.

A mais freqüente é a forma clássica que se inicia nos primeiros anos de vida, manifestando-se com quadro de diarreia crônica, vômitos, irritabilidade, falta de apetite, déficit de crescimento, distensão abdominal, diminuição do tecido celular subcutâneo e atrofia da musculatura glútea. Após semanas ou meses da introdução de glúten na dieta, as fezes tornam-se fétidas, gordurosas e volumosas, e o abdome distendido. Esta forma de apresentação foi a mais freqüente nos dois estudos realizados na cidade de São Paulo na década de 80. KODA e BARBIERI⁽⁵⁰⁾ estudaram 27 crianças com DC e observaram distensão em 100%, diarreia e déficit ponderal

em 93% dos casos. ROSALES et al.⁽⁸⁵⁾ acompanharam 72 crianças com DC e relataram que as principais queixas no momento do diagnóstico foram diarreia crônica (84,4%), distensão abdominal (81,1%) e perda de peso (70,2%). Um inquérito nacional brasileiro sobre DC, realizado em 1989⁽¹⁰⁾, que registrou 886 casos em 24 instituições, constatou que a forma clássica (78% dos casos) foi mais freqüente que a forma não-clássica (22% dos casos).

Poucos pacientes apresentam-se gravemente enfermos com diarreia levando à desidratação e choque (crise celíaca).

As formas não-clássicas caracterizam-se por quadro mono ou paucisintomático, no qual as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Esta forma apresenta-se mais tardiamente na infância. Os pacientes deste grupo podem apresentar manifestações isoladas, como por exemplo: baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à ferroterapia oral, artralgia ou artrite, constipação intestinal, hipoplasia do esmalte dentário, osteoporose e esterilidade.

Aproximadamente 10% dos indivíduos com baixa estatura isoladamente submetidas a biopsia de intestino delgado, apresentaram atrofia vilositária total⁽¹⁵⁾.

A hipoplasia do esmalte dentário, embora pouco assinalada na literatura, é um sinal freqüente em crianças e adolescentes celíacos não tratados. É definida como um defeito do esmalte da dentição permanente, distribuído simétrica e cronologicamente em todas as quatro secções da dentição. Estudos demonstraram que a hipoplasia do esmalte dentário estava presente em 96% das crianças e 83% a 100% dos adultos com DC, comparados com 4% da população controle^(1, 3, 58). Estas alterações também estiveram presentes de forma estatisticamente significativa em pacientes adultos com dermatite herpetiforme,

quando comparados com uma população controle, sugerindo que estes pacientes já apresentavam uma enteropatia glúten-induzida subclínica, no momento do desenvolvimento da dentição permanente⁽²⁾. A hipoplasia do esmalte dentário na DC também foi analisada quanto a sua correlação com o antígeno de histocompatibilidade em 82 crianças italianas. As alterações foram significativamente menores no grupo controle, sendo que a presença de HLA-DR3 aumentou significativamente o risco de lesão, enquanto que HLA-DR5/DR7 parecia proteger dos defeitos do esmalte. A análise de regressão logística mostrou que apenas os antígenos DR discriminavam pacientes com DC daqueles sem defeito de esmalte dentário⁽⁶²⁾. BALLINGER et al.⁽⁹⁾, comparando 45 pacientes adultos com DC com 18 controles, concluíram que a hipoplasia do esmalte dentário é pouco freqüente em pacientes adultos com DC (9,5%), sendo de baixa sensibilidade para teste de rastreamento. No entanto, o defeito foi significativamente mais freqüente naqueles indivíduos que apresentaram sintomas gastrointestinais antes dos dois primeiros anos de vida. Estes achados reforçam a teoria de que a DC pode se desenvolver em diferentes épocas da vida, sugerindo que os indivíduos que manifestam a doença na vida adulta não devem ter tido enteropatia glúten-sensível na infância, posto que o desenvolvimento do esmalte dentário mostrou-se normal.

Descreveu-se a tríade epilepsia, calcificação intracraniana occipital bilateral e DC⁽³⁸⁾. Também, propôs-se a associação de hepatite crônica “criptogenética” e DC⁽¹⁰²⁾.

A DC assintomática, comprovada fundamentalmente entre familiares de primeiro grau de pacientes celíacos, vem sendo reconhecida com maior freqüência nas últimas duas décadas após o desenvolvimento de marcadores séricos específicos, especialmente, os anticorpos antigliadina, antiendomísio e anti-reticulina^(16, 17).

Portanto, pacientes com DC ativa, quer seja com manifestações da forma clássica, quer seja não-clássica, assim como os portadores da forma assintomática, caracterizam-se por apresentar mucosa jejunal com alterações características, com atrofia subtotal das vilosidades intestinais, que revertem à normalidade com a introdução de dieta isenta de glúten.

Nos últimos anos novas terminologias foram introduzidas como as definições de DC latente e DC potencial, para melhor compreensão da enteropatia glúten-sensível⁽³⁵⁾. Ambas condições são caracterizadas por ausência de anormalidades morfológicas da mucosa, enquanto o indivíduo faz uso de dieta com glúten.

Apresentam DC latente, aqueles pacientes com biopsia jejunal normal consumindo glúten, sendo que, em outro período de tempo, que pode ser anterior^(61, 90) ou posterior⁽⁶⁰⁾, apresentam atrofia subtotal das vilosidades intestinais, que reverte à normalidade com a utilização dieta sem glúten^(35, 101).

A Sociedade de Gastroenterologia Pediátrica da Itália revisou 10 anos prévios de 25 centros e agrupou os indivíduos em dois grupos: 19 pacientes no primeiro grupo, que apresentavam mucosa intestinal normal com dieta normal e que posteriormente apresentaram alteração grave da arquitetura da vilosidade intestinal, e cinco pacientes no segundo grupo, que haviam preenchido os critério da ESPGAN de 1970, mas que apresentavam biopsia jejunal normal após o mínimo de dois anos de dieta com glúten. Do ponto de vista clínico, os pacientes do primeiro grupo apresentavam sintomas sugestivos de DC, exceto três assintomáticos, todos com diabetes mellitus insulino-dependente. Este fato sugere que os indivíduos pertencentes a grupos de risco devem realizar mais de uma vez análise sorológica e biopsia jejunal. Em quatro de nove pacientes

a sorologia apresentava títulos altos, porém com biopsia normal, sendo em dois casos positivos para anticorpo antiendomísio⁽¹⁰¹⁾.

Apesar da maioria dos pacientes com DC apresentarem recorrência das anormalidades histopatológicas no período de dois anos após a reintrodução do glúten, o diagnóstico da mesma não deve ser descartado se, dentro deste período de tempo, o indivíduo continuar apresentando mucosa intestinal normal. POLANCO e LARRAURI⁽⁷⁷⁾ descreveram cinco casos em que a mucosa intestinal permanecia normal após quatro anos da reintrodução do glúten na dieta, observando-se alteração histopatológica após cinco, seis, sete e nove anos do início do desencadeamento com glúten.

Demonstrou-se uma seqüência de lesões da mucosa induzidas pelo glúten: fase inicial mostrando um padrão infiltrativo, posteriormente lesão hiperplásica e, finalmente, um quadro destrutivo de mucosa totalmente atrofiada⁽⁶⁴⁾. Na fase inicial, a mucosa caracteriza-se por apresentar vilosidade normal, sendo o epitélio preenchido por numerosos linfócitos pequenos e não mitóticos. Esta alteração pode ocorrer em pacientes que foram desencadeados com baixas doses de gliadina, em parentes de primeiro grau de pacientes celíacos e, em muitos casos, de dermatite herpetiforme. A fase seguinte caracteriza-se essencialmente por hiperplasia criptica. A fase final apresenta a clássica lesão de atrofia vilositária, hiperplasia criptica e grandes linfócitos intraepiteliais em mitose.

WEINSTEIN⁽¹¹⁰⁾ sugeriu a existência de um estado pré-celiaco e descreveu dois pacientes com dermatite herpetiforme e biopsia jejunal normal em que a típica lesão celíaca se desenvolveu algumas semanas após 20 g de glúten que foi adicionada a sua dieta que já continha glúten.

Segundo FERGUSON et al.⁽³⁵⁾ a descrição anatomopatológica da DC deveria ser revista

e o tratamento com dieta sem glúten (cuidadosamente monitorado) orientado para pacientes com mínimas formas de enteropatia. Um novo termo deveria ser proposto para descrever indivíduos que devem ter diagnóstico de DC latente ou considerados como DC de baixo grau de comprometimento - como aqueles com aumento da contagem de linfócitos intraepiteliais, anticorpos intestinais positivos para o padrão celíaco, linfócitos intraepiteliais com alta expressão gama-delta, parentes de celíacos e pacientes com deficiência de IgA.

O termo DC potencial⁽³⁵⁾ foi proposto para aqueles indivíduos que não apresentam e que jamais apresentaram biopsia jejunal característica de DC, e que já têm anormalidades imunológicas similares àqueles encontrados nos pacientes celíacos. Os prováveis marcadores da DC potencial⁽¹⁰¹⁾ são: presença de anticorpo antiendomísio; grande quantidade de linfócitos intraepiteliais nas vilosidades; aumento da densidade de linfócitos intraepiteliais expressando receptor gama delta da célula T; sinais de atividade da imunidade celular da mucosa como a expressão de CD25 e B7 pelas células mononucleares da lâmina própria; expressão aumentada de moléculas MHC classe II no epitélio e adesão de moléculas na lâmina própria. Todos estes fatores estarão alterados no desencadeamento realizado in vitro, padrão anticorpo intestinal "coeliac-like" e desencadeamento retal com glúten positivo.

O significado do número aumentado de linfócitos intraepiteliais gama-delta positivos como marcador de DC potencial não está claro. Até 41% dos parentes de primeiro grau de pacientes celíacos têm níveis altos de gama-delta relacionados com HLA. Até o presente momento, não está estabelecido se a presença de gama-delta positivo representa apenas um marcador genético ou se é um sinal de enteropatia glúten induzida⁽¹⁰¹⁾.

Doenças Associadas

A dermatite herpetiforme pode ser considerada uma variante da DC. Apresenta-se comumente como erupção pruriginosa, papulovesicular em crianças e adolescentes, sendo que a diferenciação com outras doenças bolhosas da infância pode ser difícil⁽⁶⁷⁾. McGOVERN e BENNION⁽⁶⁷⁾ descreveram uma apresentação não usual em um adolescente com púrpura macular e papular, palmar, pruriginosa como manifestação da dermatite herpetiforme. Posteriormente, este paciente desenvolveu as lesões extensoras vesicobolhosas típicas e sintomas da enteropatia glúten-sensível. Todas as lesões regrediram com dapsona e dieta isenta de glúten.

Embora o termo dermatite herpetiforme tenha sido utilizado pela primeira vez em 1884 por Duhring, foi MARKS et al., em 1966⁽⁶³⁾, que descobriram que a maioria dos pacientes com dermatite herpetiforme apresentavam lesões intestinais similares à DC.

Estudando a existência de enteropatia em 29 pacientes com dermatite herpetiforme que recebiam dieta com glúten, CUARTERO et al.⁽²⁶⁾ observaram que em 71% dos casos, existia lesão intestinal grave, indistinguível da DC, com pouca expressão clínica, sendo que somente três crianças apresentavam peso e estatura abaixo ou no percentil 3. Aproximadamente 18% apresentavam atrofia moderada e 10% apresentavam mucosa normal ou com mínima alteração. Com o emprego de dieta isenta de glúten, todas as lesões intestinais regrediram e as dermatológicas desapareceram em 17 pacientes ou regrediram em 8, persistindo brotes em outros 3 que transgrediam a dieta. Quanto ao antígeno de histocompatibilidade (HLA) de classe II houve associação total com DQw2 e de 85% com DR3, idêntico ao grupo controle com DC. Estes achados conduzem à consideração de que dermatite herpetiforme e DC são distintas expressões clínicas de uma mesma sensibi-

lidade ao glúten, associada a uma disfunção imunológica e com base genética comum ligada a determinadas moléculas HLA.

Várias doenças auto-imunes estão associadas com a DC, tais como: doenças tiroideanas⁽⁷¹⁾, doença de Addison⁽⁸³⁾, trombocitopenia auto-imune⁽⁹⁴⁾, sarcoidose⁽²⁹⁾, nefropatia por IgA⁽⁴¹⁾ e deficiência seletiva de IgA⁽⁸⁸⁾. Aproximadamente 2% a 4% dos pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente apresentam DC⁽⁸⁹⁾.

DIAGNÓSTICO

Anamnese detalhada associada a exame físico cuidadoso permitem estabelecer o diagnóstico de suspeita naqueles casos que cursam com sintomatologia clássica. No entanto, o conhecimento atual de diferentes formas de apresentação da DC demonstram que o diagnóstico clínico é uma utopia^(80,81).

Sua investigação diagnóstica pode ser dividida nos seguintes estudos: função digestivo/absortiva, sorológico e histopatológico do intestino delgado.

Estudos da função digestivo/absortiva

Os testes de absorção intestinal, como a prova de absorção da D-xilose, dosagem de gordura nas fezes e estudos hematológicos como determinação de folatos nos glóbulos vermelhos, têm valor somente nas crianças que apresentam quadro clínico florido de síndrome de má absorção. Recentemente, dois fatores reduziram a importância dos estudos da função intestinal como testes de rastreamento para a DC: primeiro, os testes sorológicos, segundo, o reconhecimento de que pacientes com DC podem ser assintomáticos, podendo não apresentar síndrome de má absorção⁽⁷⁰⁾. Não há alterações específicas da função digestivo/absortiva na DC. O teste da

D-xilose, por exemplo, além de apresentar limitações dependentes do tempo de esvaziamento gástrico e da função renal, pode ser anormal em outras doenças como intolerância à proteína do leite de vaca, enteropatia ambiental e diarreia protraída⁽⁶⁸⁾.

Estudos de rastreamento sorológico

Nestes últimos anos, com o objetivo de selecionar os pacientes que deverão se submeter a biopsia de intestino delgado, foram desenvolvidos testes sorológicos que representam os marcadores imunológicos de atividade da doença, sendo importante destacar que nenhum destes testes é patognômico para o diagnóstico^(70,106).

Há grande número de artigos publicados com respeito a sensibilidade e especificidade dos anticorpos anti gliadina. Duas classes de anticorpos, imunoglobulinas G e A, têm sido analisadas, sendo em geral, os marcadores IgG mais sensíveis, enquanto que os IgA mais específicos⁽¹⁰⁶⁾. Cerca de 2% de pacientes celíacos têm deficiência isolada de IgA, portanto a determinação de rotina de anticorpo anti gliadina da classe IgG reduz a possibilidade de não se detectar estes pacientes durante o rastreamento sorológico. Assim, para o rastreamento devem ser determinadas ambas classes IgG e IgA. De acordo com a literatura mais recente a sensibilidade de anticorpos anti gliadina da classe IgG varia entre 62% a 96%⁽¹⁰⁶⁾. Anticorpos anti gliadina da classe IgG também foram encontrados em crianças normais; com doença auto-imune, como artrite reumatóide, síndrome de Sjögrens, sarcoidose, eczema atópico, pênfigo⁽⁹⁹⁾; intolerância à proteína do leite de vaca; diarreia aguda e crônica e parasitose⁽¹²⁾; e em pacientes com hepatopatias, como cirrose biliar primária, hepatite não-A, não-B⁽³⁷⁾. A especificidade de anticorpos anti gliadina da classe IgG varia entre 63% a 97%⁽¹⁰⁶⁾. Com relação ao AGA

da classe IgA a especificidade apresenta valores mais altos de 83% a 100% enquanto a sensibilidade de 46% a 92%⁽¹⁰⁶⁾.

MEDEIROS et al.⁽⁶⁸⁾ estudaram 236 crianças com síndrome de má absorção, concluindo que os anticorpos antigliadina foram úteis no diagnóstico diferencial entre DC e outras enteropatias, sendo o da classe IgG mais sensível e o da classe IgA mais específico no diagnóstico. No seguimento dos pacientes com DC os títulos dos anticorpos foram significativamente mais altos na vigência do emprego do glúten na dieta do que na fase de restrição, demonstrando ser um bom indicador da presença de lesão intestinal nesses pacientes.

ROMALDINI e BARBIERI⁽⁶⁴⁾ também demonstraram utilidade dos anticorpos séricos antigliadina IgA para o diagnóstico diferencial entre DC e hipersensibilidade alimentar, assim como no acompanhamento dos pacientes com DC em relação à adesão à dieta sem glúten.

Além de anticorpos para antígenos exógenos como a gliadina, foram detectados auto-anticorpos no soro de pacientes celíacos que reagem com elementos das camadas musculares do intestino, reticulina (ARA) e endomísio (EmA). Além destes, auto-anticorpos para jejuno humano normal (JAB) foram demonstrados. Todos estes três auto-anticorpos, anticorpo anti-reticulina (ARA), anticorpo antiendomísio (EmA) e anticorpo antijejunal (JAB), são analisados por imunofluorescência indireta. Para isto, são utilizados estômago, rim e fígado de camundongo para determinação de anticorpo anti-reticulina; esôfago de macaco, e mais recentemente, cordão umbilical humano para determinação de anticorpo antiendomísio; e jejuno de feto humano para avaliação do anticorpo antijejunal. Apesar do auto-anticorpo IgG ser detectável, são o auto-anticorpo da classe IgA do anticorpo anti-reticulina, anticorpo antiendomísio e anticorpo

antijejunal que refletem a lesão da mucosa na DC⁽¹⁰⁶⁾.

Anticorpo anti-reticulina da classe IgG apresenta baixa sensibilidade e especificidade. Anticorpo anti-reticulina da classe IgA é mais útil com sensibilidade de 43 a 90% e especificidade de 99 a 100%⁽⁷⁰⁾.

A sensibilidade e especificidade do anticorpo antiendomísio IgA, como também do anticorpo antijejunal IgA, geralmente é maior se comparada com anticorpo anti-reticulina IgA e anticorpo antigliadina IgA e IgG. No entanto, a sensibilidade é dependente da idade; assim, crianças menores de 2 anos apresentam anticorpo antiendomísio e anticorpo antijejunal com sensibilidade inferior ao anticorpo antigliadina⁽⁴⁹⁾.

A sensibilidade do anticorpo antiendomísio IgA variou entre 83% a 100%, enquanto a especificidade de 98 a 100%⁽¹⁰⁶⁾. Anticorpo antiendomísio foi positivo no soro de algumas crianças normais e com intolerância à proteína do leite de vaca⁽²³⁾. Com o advento do conceito de DC latente é difícil comentar se alguns destes pacientes apresentam doença subclínica que irá se manifestar posteriormente.

Com relação aos auto-anticorpos para jejuno há poucos estudos no momento, encontrando-se sensibilidade de 93 a 96%^(49, 105) e especificidade de 100%⁽⁴⁹⁾.

Se levarmos em conta apenas um teste sorológico, o anticorpo antiendomísio deve ser considerado o mais preciso, porém apresenta duas limitações: primeira, cerca de 2% dos pacientes com DC têm deficiência de IgA, assim, anticorpo antiendomísio sendo da classe IgA, não será positivo nesse grupo de pacientes; segunda, é a relativa baixa sensibilidade nas crianças menores de 2 anos de idade⁽⁷⁰⁾. Considerando estes fatores, a combinação destes marcadores proporcionará

melhor valor diagnóstico desses testes. Num estudo em que AGA-IgG, AGA-IgA e EmA-IgA foram positivos, o valor preditivo positivo foi de 99,3% e quando todos os três foram negativos, o valor preditivo negativo foi 99,6%⁽¹⁴⁾.

Estudos recentes têm utilizado os marcadores sorológicos para rastreamento populacional. CATASSI et al. publicaram, em 1994⁽²¹⁾, estudo realizado numa província no centro da Itália, comparando a DC a um “iceberg”, analisando 3351 estudantes de 11 a 15 anos de idade. No primeiro nível de investigação realizou AGA-IgG e AGA-IgA por punção digital. Os 71 estudantes (2%) que apresentaram pelo menos um desses exames positivos, foram convocados para um segundo nível de investigação em que no sangue venoso foram dosados AGA-IgG, AGA-IgA, EmA-IgA e IgA sérica. Dezoito indivíduos foram convocados para um terceiro nível de investigação que correspondia à realização de biopsia de intestino delgado, 11 destes apresentaram alteração compatível com DC. A prevalência de DC subclínica no grupo em que foi realizado o rastreamento sorológico foi de 1 para cada 305 indivíduos estudados. Em 1996, CATASSI et al.⁽¹⁸⁾ deram continuidade ao estudo piloto publicado em 1994, realizando estudo multicêntrico na Itália para caracterizar a prevalência da DC naquele país. Foram analisados AGA-IgG e AGA-IgA, em amostras de sangue capilar ou venoso, de 17.201 estudantes de 6 a 15 anos de idade. Mil duzentos e oitenta e nove (7,5%) apresentaram AGA IgG e/ou IgA positivos e foram convocados para um segundo plano de investigação, que consistia na dosagem de AGA-IgG e IgA, EmA-IgA, e dosagem sérica de imunoglobulina A. Cento e onze indivíduos com AGA-IgA positivo e/ou EmA positivo ou AGA-IgG positivo com deficiência sérica de IgA foram convocados para um terceiro plano de análise caracterizada pela biopsia de intestino delgado. Dos 111 indivíduos, 98 realizaram a biopsia de intestino delgado e 82 destes foram considerados afetados pela DC.

Sua prevalência no grupo analisado, incluindo os casos já diagnosticados, foi de 1 para cada 184 indivíduos estudados. A razão de casos já diagnosticados em relação aos casos não diagnosticados de DC antes da realização do rastreamento populacional, foi de 1 para 7, confirmando que a maioria dos indivíduos com DC não são diagnosticados, a não ser que se realize uma pesquisa ativa.

Estudos histopatológicos do intestino delgado

Para o diagnóstico da DC é imprescindível a realização da biopsia de intestino delgado, sendo a amostra obtida, preferentemente, da junção duodeno-jejunal⁽¹⁰⁷⁾.

As amostras de intestino delgado podem ser obtidas mediante cápsulas perorais, durante a duodenoscopia ou mediante a utilização de uma cápsula de biopsia de intestino delgado endoscopicamente dirigida⁽⁸¹⁾. Apesar de a endoscopia gastrointestinal apresentar a vantagem de analisar visualmente a mucosa, havendo também oportunidade de examinar o esôfago e o estômago, além de possibilitar a realização de múltiplas biopsias do intestino delgado com mínimo risco de complicações, as amostras obtidas resultam pequenas, apresentam artefatos por esmagamento e estão limitadas ao duodeno proximal. Em geral, as vilosidades duodenais são mais largas e curtas do que as do jejuno, tendendo a ramificar-se e, ocasionalmente, a se fundir nos extremos. Os critérios mínimos que se podem aceitar como adequados para a interpretação de uma biopsia de intestino delgado são a presença de muscularis mucosa e a ausência de artefatos tangenciais devido a uma orientação inadequada. A maioria das biopsias duodenais que se realizam com fórceps endoscópico, não chega a alcançar a muscularis mucosa, além do que não está orientada antes de ser introduzida no fixador correspondente⁽⁸¹⁾. Estas são algumas das razões porque a ESPGAN continua acon-

selhando que as biopsias de intestino delgado obtidas para o diagnóstico de DC sejam realizadas mediante cápsula⁽¹⁰⁷⁾.

Há uma tendência progressiva de substituição da biopsia intestinal com cápsula pela biopsia endoscópica com pinça. Esta tendência se iniciou na Gastroenterologia de adultos e está se estendendo na Gastroenterologia pediátrica. Comparando a informação obtida de cada uma dessas biopsias, o fragmento obtido com cápsula permite informações mais confiáveis porque a biopsia endoscópica é habitualmente mais proximal do que a com cápsula e as dimensões do fragmento de mucosa obtido com cápsula são quase sempre maiores que os obtidos por pinça endoscópica⁽⁸⁷⁾.

Classicamente, o estudo histológico da biopsia de intestino delgado obtida de pacientes com DC que estão em dieta com glúten, evidencia mucosa cujas vilosidades intestinais desapareceram na sua totalidade, atrofia total, ou que estão reduzidas a pequenos esboços que não se destacam da superfície da mucosa. Devido a altura da vilosidade não ser superior a 50 micras, a relação vilosidade/crípta é menor do que 1. No entanto, a espessura total da mucosa está ligeiramente diminuída, apresentando-se com hiperplasia críptica com aumento da atividade mitótica. O epitélio de superfície tem aspecto cubóide, de baixa altura, com citoplasma basofílico e com núcleos hiper cromáticos que mostram pseudoestratificação e borramento ou perda de seu rebordo na porção apical. A celularidade da lâmina própria está evidentemente aumentada, às custas de uma população celular polimorfa, composta por linfócitos, macrófagos e alguns eosinófilos, destacando-se a quantidade de células plasmáticas^(80, 81).

Apesar de característica, a aparência histológica da mucosa não é específica. Pode ser impossível distinguir a lesão mucosa da

DC de lesões que ocorrem em alguns pacientes com enteropatia ambiental⁽³²⁾, sobre crescimento bacteriano intestinal⁽³³⁾, enterite eosinofílica, gastroenterite viral, linfoma primário de intestino delgado ou hipersecreção gástrica grave causada por gastrinoma⁽⁹⁸⁾.

Em 1969, a ESPGAN recomendava três biopsias intestinais para o diagnóstico de DC: a primeira no momento do diagnóstico, a segunda durante a dieta isenta de glúten para avaliar a normalização da biopsia intestinal, e a terceira após a reintrodução do glúten na dieta para verificar se ocorria reaparecimento da atrofia vilositária⁽⁶⁹⁾.

Após 20 anos, um grupo de trabalho da ESPGAN⁽¹⁰⁷⁾ reconsiderou os critérios, sendo fundamental para o diagnóstico da DC: 1) presença de atrofia vilositária com hipertrofia críptica e superfície anormal do epitélio, quando há ingestão de quantidades normais de glúten; 2) recuperação clínica total após a retirada do glúten da dieta. A presença de anticorpos antigliadina, anti-reticulina e antiendomísio da classe IgA no momento do diagnóstico, e seu desaparecimento com a dieta sem glúten, confere maior peso ao diagnóstico. A biopsia de controle para verificar as conseqüências na arquitetura da mucosa intestinal da dieta sem glúten é mandatória somente em pacientes com resposta clínica duvidosa e naqueles com formas assintomáticas de apresentação, como parentes de primeiro grau de pacientes celíacos e pacientes diagnosticados em programas de rastreamento. A prova de desencadeamento com glúten não é considerada imprescindível, porém deve ser considerada em certas circunstâncias, como quando há alguma dúvida com relação ao diagnóstico inicial, por exemplo, quando não foi realizada a biopsia inicial ou quando esta amostra de biopsia foi inadequada ou não típica de DC. Também é necessário o desencadeamento com glúten para excluir outras doenças que podem ser responsáveis pela atrofia vilositária, como intolerância à proteína do leite de vaca, síndrome pós-enterite e

giardíase. Como a maioria dessas doenças ocorre nos dois primeiros anos de vida, o desencadeamento com glúten é recomendado em todos os pacientes diagnosticados com idade inferior a 2 anos. Quanto à idade, aconselha-se realizar o desencadeamento com glúten após pelo menos dois anos de dieta sem glúten, de preferência não antes dos 6 anos de idade, devido às alterações do esmalte dentário de caráter permanente, sendo também desaconselhável sua realização durante o estirão puberal.

Segundo POLANCO^(80, 81), a razão principal para a realização da segunda biópsia de intestino, após um período de dieta sem glúten, é a de assegurar a normalização histológica da mucosa intestinal.

Uma vez decidida a realização do desencadeamento com glúten, este deve ser feito sob supervisão médica, precedido por avaliação histológica da mucosa, utilizando uma dose padrão de, no mínimo, 10 g de glúten por dia, sem interromper a dieta habitual⁽¹⁰⁰⁾. A biópsia deve ser obtida quando houver quadro clínico evidente ou de qualquer modo após três a seis meses do início do desencadeamento. Testes laboratoriais como, anticorpos anti gliadina, reticulina e endomísio da classe IgA e testes de permeabilidade de mucosa podem auxiliar para reduzir o tempo de duração do desencadeamento⁽¹⁰⁰⁾. Se não houver alteração característica da arquitetura da mucosa, o paciente deverá continuar com dieta com glúten e uma nova biópsia deve ser obtida, na ausência de sintomas ou alteração de testes laboratoriais, após dois anos. Se a arquitetura vilositária permanecer inalterada, este paciente deverá ser acompanhado e outras biópsias obtidas se houver sintomatologia ou se os testes dos anticorpos forem anormais⁽¹⁰⁰⁾.

Segundo POLANCO^(78, 80, 81), a proposta de modificar os critérios diagnósticos clássicos da DC pode, por um lado, diagnosticar a doença em indivíduos não-celíacos mantendo

dieta desnecessariamente por toda a vida ou, o que é mais perigoso, descartar a existência de DC latente em indivíduos geneticamente predispostos, cuja primeira biópsia de intestino durante ingestão de glúten tenha sido normal. Desta forma, considera que as três biópsias intestinais são necessárias para o diagnóstico de certeza de DC, enquanto não dispomos de marcadores tão confiáveis como a biópsia.

O desencadeamento não será necessário quando pela história clínica, primeira e segunda biópsias (antes e depois de dieta sem glúten), risco genético comprovado (HLA de classe II, DR3 e DQ2) e antecedentes de um familiar de primeiro grau com diagnóstico de certeza de DC, não existirem dúvidas diagnósticas⁽⁸⁰⁾.

A provocação com glúten está contraindicada naqueles indivíduos com doença autoimune concomitante ou com processos crônicos graves⁽⁸⁰⁾.

TRATAMENTO

Os princípios do tratamento da DC não mudaram substancialmente desde os estudos pioneiros de Dicke e colaboradores, que se iniciaram na década de 30 e que permanecem até o presente momento⁽¹¹⁾.

Dicke⁽¹¹⁾ pode ser considerado o pioneiro da dieta sem glúten no tratamento da DC. Em 1934-36 iniciou experimentos com dieta sem trigo, publicando, em 1941, *A simple diet for Gee-Herter's syndrome*. Neste artigo comenta que, embora a literatura recomendasse a dieta de Haas a base de banana, e a dieta de Fanconi a base de frutas e vegetais, para o tratamento da DC, naquele momento em que acontecia a Segunda Guerra Mundial, estes alimentos não eram facilmente encontrados. Por este motivo, esse autor utilizou uma dieta simples que consistia na exclusão de pão e biscoitos, observando vantagens desta dieta naquele

período de racionamento. No final da Segunda Guerra Mundial, quando os aviões suecos trouxeram pão para a Holanda, as crianças com DC voltaram a apresentar sintomas, o que o convenceu do papel do trigo na gênese da mesma. Em 1950 escreveu seu trabalho de tese, um estudo metucioso que se iniciou em 1936 e que durou vários anos, onde relatou o caso de uma paciente que, quando hospitalizada, recebendo dieta estritamente isenta de glúten, apresentou desaparecimento dos sintomas, com ganho de peso e estatura. Entretanto, após alta hospitalar, como não conseguia manter a dieta sem glúten, observou-se declínio na curva de crescimento. Durante quatro admissões hospitalares foi verificado restabelecimento da velocidade de crescimento. Desta forma Dicke concluiu que, se certos tipos de cereais como o trigo e o centeio, fossem substituídos na dieta diária, a paciente apresentava evolução satisfatória e os episódios de diarreia desapareciam; porém, após um período de latência variável, posterior à reintrodução do glúten, havia reaparecimento dos episódios de diarreia e deterioração do estado geral do paciente.

O tratamento da DC é basicamente dietético, devendo-se excluir o glúten da dieta durante toda a vida, tanto nos indivíduos sintomáticos, quanto assintomáticos⁽⁷⁹⁾.

Quanto à aveia, em 1995, um estudo⁽⁴⁵⁾ concluiu que à maioria dos pacientes com DC, em remissão ou diagnosticada recentemente, poder-se-ia adicionar quantidades moderadas de aveia na dieta sem glúten. Este trabalho recebeu críticas, principalmente quanto à conclusão prematura, pois o tempo de acompanhamento foi de apenas 12 meses⁽¹³⁾. Apesar destas controvérsias, praticamente a totalidade dos serviços especializados preconiza dieta sem trigo, centeio, cevada e aveia para o tratamento da DC^(75, 82, 108).

A dieta destes indivíduos com DC deverá atender às necessidades nutricionais, de

acordo com a idade. São considerados alimentos permitidos: arroz, grãos (feijão, lentilha, soja, ervilha, grão de bico), gorduras, óleos e azeites, legumes, hortaliças, frutas, ovos, carnes (de vaca, frango, porco, peixe) e leite. O glúten poderá ser substituído pelo milho (farinha de milho, amido de milho, fubá), arroz (farinha de arroz), batata (fêcula de batata), e mandioca (farinha de mandioca e polvilho).

Após a retirada do glúten da dieta a resposta clínica é rápida, havendo desaparecimento dos sintomas gastrointestinais dentro de dias ou semanas⁽⁷⁹⁾, observando-se notável incremento da velocidade de crescimento depois de pouco tempo de dieta⁽¹⁰⁰⁾. A média do peso para estatura, em geral, retorna a valores normais após 15 meses de tratamento, sendo que o “catch-up” de peso e estatura é completo nos pacientes diagnosticados antes dos 9 anos de idade⁽²⁷⁾. Segundo FAGUNDES-NETO et al.⁽³¹⁾, embora nenhuma criança se encontrasse eutrófica no momento do diagnóstico, 9 dos 11 pacientes alcançaram total recuperação de seu estado nutricional em relação ao peso, enquanto que somente seis crianças recuperaram totalmente a estatura durante o período de seguimento médio de 3,4 anos. De acordo com os resultados obtidos por KODA e BARBIERI, o tempo para normalização do peso variou de 2 a 16 meses e para normalização da estatura, de 3 a 36 meses⁽⁵¹⁾.

Embora seguir uma dieta estritamente isenta de glúten a princípio possa parecer simples, na prática evidencia-se uma série de dificuldades na manutenção desta dieta não somente por parte do paciente, como também de seus familiares, pois consiste em uma mudança radical do hábito alimentar, principalmente no mundo ocidental.

A adesão à dieta isenta de glúten é variável e difícil, especialmente durante a adolescência^(7, 30, 52, 65). Menor motivação para segui-la ocorre em pacientes paucisintomáticos no momento do diagnóstico⁽³⁰⁾.

Justamente com o objetivo de minimizar as dificuldades para seguir uma dieta isenta de glúten, é que surgiram as Associações de celíacos. Em São Paulo, em 1985, a Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) criou o *Clube dos Celíacos*, organizando reuniões com grupos de mães destes pacientes, para intercâmbio de informações, especialmente para a troca de receitas de alimentos sem glúten e para que uma equipe pudesse esclarecer dúvidas a respeito da doença.

Em fevereiro de 1994, estimulados pelo sucesso inicial do empreendimento e contando com a consultoria técnico-científico daquela Disciplina, os pais dos celíacos fundaram a *ACELBRA (Associação dos Celíacos do Brasil - Seção São Paulo)*. Esta associação objetiva, principalmente, a orientação dos pacientes quanto à doença e quanto à dieta sem glúten, por meio de palestras e envio de manuais de orientação alimentar, assim como, divulgar a doença, alertando os médicos e a população em geral.

No Brasil, em virtude das dificuldades para garantir a prática da dieta isenta de glúten, foi promulgada, em 1992, a Lei Federal número 8.543, que determina a impressão da advertência *contém glúten* nos rótulos e embalagens de alimentos industrializados que apresentem em sua composição derivados do trigo, centeio, cevada e aveia. Assim, os portadores de DC podem identificar os alimentos que não devem consumir. No entanto, as embalagens dos produtos que não o contenham, não necessitam, segundo a mesma Lei, virem acompanhadas dos dizeres *não contém glúten* e, obviamente, podem ser consumidos pelos celíacos.

Na Europa e nos Estados Unidos da América, os produtos industrializados que não contêm glúten, ou contêm uma quantidade mínima (<10 mg de prolamina/100 g),

permitida segundo o *Codex Alimentarius* da FAO/WHO^(24, 25) para consumo por portadores da DC, apresentam em sua embalagem o símbolo internacional representado por um trigo “cortado”, à semelhança do símbolo de trânsito “proibido estacionar”, caracterizando-o como alimento isento de glúten.

PROGNÓSTICO

Existem poucos estudos com relação ao prognóstico a muito longo prazo para a DC. Entretanto, há relatos de uma série de complicações não-malignas da mesma, como por exemplo, esterilidade, osteoporose, distúrbios neurológicos e psiquiátricos⁽⁴³⁾.

HOLMES et al.⁽⁴²⁾ demonstrou que o cumprimento de dieta restrita isenta de glúten, reduz o risco de linfoma e de outras doenças malignas. O risco de malignidade foi maior no grupo de pacientes que seguiam dieta normal ou com quantidade reduzida de glúten, quando comparado a pacientes que seguiram dieta restrita isenta de glúten durante cinco anos ou mais. Neste último grupo, o risco de desenvolver malignidade a qualquer nível do trato gastrointestinal, não estava aumentado, quando se comparava à população geral.

A taxa de mortalidade de pacientes com DC na Escócia foi 1,9 vezes a da população geral. O aumento da taxa de mortalidade não foi devido à má absorção e sim a doenças linfoproliferativas e a outras doenças malignas⁽⁵⁵⁾.

Quando comparados à população geral, os pacientes com DC têm risco aumentado de desenvolver enteropatia associada a linfoma de célula T, carcinoma de esôfago e faringe, e adenocarcinoma de intestino delgado⁽³⁶⁾.

Estes dados permitem um inquestionável suporte para aconselhar a todos os pacientes com DC a adesão à dieta restrita isenta de glúten por toda a vida.

Sdepanian VL, Morais MB de, Fagundes-Neto U. Celiac disease: evolution in knowledge since its original centennial description up to the present days. *Arq Gastroenterol*, São Paulo, **36**(4):244-258, 1999.

ABSTRACT - In the recent past, some celiac disease features have been discussed in literature specially related to genetic susceptibility, pathogenesis, clinical presentation and diagnostic criteria. Immunological abnormalities characteristic of celiac disease, such as circulating antibodies and increased numbers of intra-epithelial lymphocytes containing a high percentage of gamma-delta T cells have been demonstrated. Other pictures of clinical presentation besides the classical one deserve attention namely short stature, iron-resistant anaemia, enamel hypoplasia, constipation, neurological manifestation and osteoporosis, among others. Asymptomatic presentation has been recognized since development of serological markers such as anti-gliadin, anti-reticulín and anti-endomysium antibodies. Up to now, small intestinal biopsy is the only decisive diagnostic approach. A Federal law has recently imposed food manufactures to place labels informing the presence of gluten in industrialized foods in Brazil. Lately there has been an increase in celiac disease patients registered in the Brazilian Celiac Association.

HEADINGS - Celiac disease. Gluten.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in coeliac disease. *J Oral Pathol Med*, **19**:241, 1990.
2. Aine L, Mäki M, Reunala T. Coeliac-type dental enamel defects in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* (Stockh), **72**:25, 1992.
3. Aine L. Dental enamel defects and dental maturity in children and adolescents with coeliac disease. *Proc Finn Dent Soc*, **82**(3):1, 1986.
4. Anand BS, Piris J, Truelove SC. The role of various cereals in coeliac disease. *Q J Med*, **47**:101, 1978.
5. Asher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child*, **66**:608, 1991.
6. Asher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet*, **344**:340, 1994.
7. Assumpção IR, Barbieri D. Estudo clínico e psicossocial de adolescentes portadores de doença celíaca em remissão. *Pediatria* (São Paulo), **3**:226, 1981.
8. Auricchio S, Troncone R. History of coeliac disease. *Eur J Pediatr*, **155**:427, 1996.
9. Ballinger A, Hughes C, Kumar P, Hutchinson I, Clark M. Dental enamel defects in coeliac disease. *Lancet*, **343**:230-1, 1994.
10. Barbieri D, Koda YKL, Rodrigues M, Romaldini C. Inquérito Nacional Brasileiro sobre doença celíaca – 1989. *SPGPN Boletim Informativo*, **1**(2):6, 1993.
11. Berge-Henegouwen GP, Mulder CJJ. Pioneer in the gluten free diet: Wille-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*, **34**:1473, 1993.
12. Bottaro G, Failla R, Rotolo N. The predictive value of antigliadin antibodies (AGA) in the diagnosis of non-coeliac gastrointestinal disease in children. *Minerva Pediatr*, **45**:93, 1993.
13. Branski D, Shine M. Oats in celiac disease. *N Engl J Med*, **334**:865, 1996.

14. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselomovic F. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. **Arch Dis Child**, **66**:941, 1991.
15. Cacciari E, Salardi S, Lazzari R. Short stature and coeliac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. **J Pediatr**, **103**:708, 1983.
16. Catalabuig M, Torregrossa R, Polo P, Varea V. Serological markers and coeliac disease: a new diagnostic approach? **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, **10**:435, 1990.
17. Cataldo F, Ventura A, Lazzari R, Balli F, Nassimberri G, Marino V. Antiendomysium antibodies and coeliac disease: solved and unsolved questions. An Italian multicenter study. **Acta Paediatr**, **84**:1125, 1995.
18. Catassi C, Fabiani E, Rättsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, Iwanejko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M, Bottaro G, Spina M, Dotti M, Montanelli A, Barbato M, Viola F, Lazzari R, Vallini M, Guariso G, Plebani M, Cataldo F, Traverso G, Ughi C, Chiaravalloti M, Baldassarre M, Scarcella P, Bascietto F, Ceglie L, Valenti A, Paolucci P, Caradonna M, Bravi E, Ventura A. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. **Acta Paediatr**, **85**(412):29, 1996.
19. Catassi C, Giorgi PL. Beyond the iceberg: The present and future of coeliac screening (Preface) **Acta Paediatr**, **85**(412):1, 1996.
20. Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by anti gliadin antibodies. **Acta Paediatr**, **84**:572, 1995.
21. Catassi C, Rättsch I-M, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. **Lancet**, **343**:200, 1994.
22. Challacombe DN, Baylis JM. Childhood coeliac disease is disappearing. **Lancet**, **2**:1360, 1980.
23. Chan KN, Philips AD, Miraskian R. Endomysial antibody screening in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, **18**:316, 1994.
24. Codex Alimentarius Commission. **Alinorm** 95/26; p.7, 21-24, 1995.
25. Codex Alimentarius Commission. World Health Organization/Food and Agriculture Organization, Standard 1981. 118p.
26. Cuartero BG, Santamaría MJ, Quirós MDA, Gómez JM, Portilla MR, Giner CP, Pérez B, Vicario JL, García Novo MD. Dermatitis herpetiforme versus celiac disease. **An Esp Pediatr**, **37**:307, 1992.
27. Damen GM, Boersma B, Wit JM, Heymans HSA. Catch-up growth in 60 children with celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, **19**:394, 1994.
28. Dossetor JFB, Gibson AAM, McNeish AS. Childhood coeliac disease is disappearing. **Lancet**, **1**:322, 1981.
29. Douglas JD, Gillon J, Logan RFA. Sarcoidosis and coeliac disease: an association. **Lancet**, **2**:13-4, 1984.
30. Fabiani E, Catassi C, Villari A, Gismondi P, Pierdomenico R, Rättsch IM, Coppa GV, Giorgi PL. Dietary compliance in screening-detected coeliac disease adolescents. **Acta Paediatr**, **85**(412):65, 1996.
31. Fagundes-Neto U, Stump MV, Wehba J. Catch-up growth after the introduction of a gluten-free diet in children with celiac disease. **Arq Gastroenterol**, **18**:30, 1981.
32. Fagundes-Neto U. Alterações funcionais e morfológicas do intestino delgado na enteropatia ambiental. In: Fagundes-Neto U. **Enteropatia ambiental - Uma consequência do fracasso das políticas sociais e de saúde pública**. Rio de Janeiro, Revinter, 1996. p.127-55.
33. Fagundes-Neto U. Enteropatia ambiental: uma síndrome decorrente da contaminação ambiental. In: Fagundes-Neto U. **Enteropatia ambiental - Uma consequência do fracasso das políticas sociais e de saúde pública**. Rio de Janeiro, Revinter, 1996. 75-95.
34. Fasano A. Where have all the American celiacs gone? **Acta Paediatr**, **85**(412):20, 1996.
35. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease - active, silent, latent, potential. **Gut**, **34**:150, 1993.
36. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. **Acta Paediatr**, **85**(412):78, 1996.
37. Florcani A, Chiaromonte M, Venturini R. Anti-gliadin antibody classes in chronic liver disease. **Italian J Gastroenterol**, **24**:457, 1992.
38. Gobbi G, Bouquet F, Greco L. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. **Lancet**, **340**:439, 1992.
39. Greco L, Maki M, DiDonato F, Visakorpi JK. Epidemiology of coeliac disease. **Dyn Nutr Res**, **2**:25, 1992.
40. Grodzinsky E, Franzen L, Hed J, Strom M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by anti gliadin antibodies. **Ann Allergy**, **69**:66, 1992.
41. Helin H, Mustonen J, Reunala T. IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. **Arch Pathol Lab Med**, **107**:324, 1983.
42. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope RN, Allan RN. Malignancy in coeliac disease - effects of a gluten-free diet. **Gut**, **30**:333, 1989.
43. Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. **Acta Paediatr**, **85**(412):68, 1996.
44. Howdle PD, Blair Zajdel ME, Smart CJ, Trejdosiewicz LK, Blair GE, Losowky MS. Lack of a serologic response to an E1B protein of adenovirus 12 in coeliac disease. **Scand J Gastroenterol**, **24**:282, 1989.
45. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. **N Engl J Med**, **333**:1033, 1995.

46. Johansen BH, Vartdal F, Eriksen JA, Thorsby E, Sollid LM. Identification of a putative motif for binding of peptides to HLA-DQ2. **Int Immunol**, **8**:177, 1996.
47. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. **J Exp Med**, **160**:1544, 1984.
48. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. **Gut**, **28**:995, 1987.
49. Karpati S, Bürgin-Wolff, Krieg T, Meurer M, Stolz W, Braun-Falco O. Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with coeliac disease. **Lancet**, **336**:1335, 1990.
50. Koda YK, Barbieri D. Doença celíaca. Estudo clínico em 27 crianças: problemas no retardo diagnóstico. **Pediatria** (São Paulo), **5**(1):38, 1983.
51. Koda YKL, Barbieri D. Análise da evolução de peso e estatura e da idade óssea em 27 crianças celíacas. **Pediatria** (São Paulo), **5**(2):111, 1983.
52. Kumar PJ, Walker-Smith J, Milla P, Harris G, Colyer J, Halliday R. The teenage coeliac: follow-up study of 102 patients. **Arch Dis Child**, **63**:916, 1988.
53. Littlewood JM, Crollick AJ, Richards IDG. Childhood coeliac disease is disappearing. **Lancet**, **2**:1359, 1980.
54. Lloyd-Still J. Where have all the celiacs gone? **Pediatrics**, **61**:929, 1978.
55. Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. **Gastroenterology**, **97**:265, 1989.
56. Lundin KEA, Scott H, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin presented by DQ8. **Human Immunol**, **41**:285, 1994.
57. MacDonald WC, Dobbins WO, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. **N Engl J Med**, **272**:448, 1965.
58. Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. **Lancet**, **337**:763, 1991.
59. Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. **Gut**, **32**:1412, 1991.
60. Mäki M, Holm K, Koskimies S, Hallstrom O, Viakorpi JK. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. **Arch Dis Child**, **65**:1137, 1990.
61. Mäki M, Lahdeaho M-L, Hallstrom O, Viander M, Visakorpi JK. Postpubertal gluten challenge in coeliac disease. **Arch Dis Child**, **64**:604, 1989.
62. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, Lionetti P, Triglione P, Petronzelli F, Ferrante E, Bonamico M. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. **Acta Paediatr**, **83**:1272, 1994.
63. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small bowel changes in dermatitis herpetiforme. **Lancet**, **2**:1280, 1966.
64. Marsh MN, Loft DE, Garner VG, Gordon D. Time-dose responses of coeliac mucosae to graded oral challenges with Frazer's Fraction III (FF3) of gliadin. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, **4**:667, 1992.
65. Mayer M, Greco L, Troncone R, Auricchio S, Marsh MN. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten-free diet. **Gut**, **32**:881, 1991.
66. Mazzeotti di Pietralata M, Giorgetti GM, Gregori M. Subclinical coeliac disease. **Ital J Gastroenterol**, **24**:352, 1992.
67. McGovern TW, Bennion SD. Palmar purpura: an atypical presentation of childhood dermatitis herpetiformis. **Pediatr Dermatol**, **4**:319, 1994.
68. Medeiros EHGR, Patrício FRS, Morais MB, Leser PG, Wehba J. Anticorpo sérico e antigliadina no diagnóstico e seguimento da doença celíaca. **Arq Gastroenterol**, **31**:154, 1994.
69. Meewisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. **Acta Paediatr Scand**, **59**:461, 1970.
70. Misra S, Ament ME. Diagnosis of coeliac sprue in 1994. **Gastroenterol Clin North Am**, **24**:133, 1995.
71. Mulder CJJ, Tytgat GNJ, Groenland F. Combined coeliac disease and thyroid disease: a study of 17 cases. **J Clin Nutr Gastroenterol**, **3**:89, 1988.
72. Mylotte M, Egan-Mitchell B, Fottrell PF, McNicholl B, McCarthy CF. Family studies in coeliac disease. **Q J Med**, **43**:359, 1974.
73. Nilsen EM, Lundin KEA, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brantzaeg P. Gluten-specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. **Gut**, **37**:766, 1995.
74. Paveley WF. From Arateus to Crosby: a history of coeliac disease. **Br Med J**, **297**:1646, 1989.
75. Penna FJ, Mota JAC, Fagundes-Neto U. Doença celíaca. In: Fagundes-Neto U, Wehba J, Penna FJ, ed. **Gastroenterologia pediátrica**. 2.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1991. p.227-35.
76. Polanco I, Jasinski C, de Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. **Dyn Nutr Res**, **2**:57, 1992.
77. Polanco I, Larrauri J. Does transient intolerance exist? In: Kumar PJ, Walker-Smith JA, ed. **Coeliac disease: one hundred years**. Middlesex, Leeds University Press, 1990. p.226-30.

78. Polanco I, Mearin ML, Krasilnikoff PA. The diagnosis of coeliac disease: one, two or three biopsies? **Pediátrika**, **16**:350, 1996.
79. Polanco I, Prieto G, Molina M, Carrasco S, Lama R. Nutritional management of coeliac disease. **Pediátrika**, **16**:386, 1996.
80. Polanco I. Enfermedad celíaca. In: Argüelles F, Polanco I, ed. **Manual de gastroenterología pediátrica**. Granada, Copartgraf, 1996. p.261-8.
81. Polanco I. Enfermedad celíaca. **Pediatría Integral**, **1**(2):124, 1995.
82. Polanco I. Enfermedad celíaca y nutrición. **Acta Paediatr Esp**, **46**:370, 1988.
83. Reunala T, Salmi J, Karvonen J. Dermatitis hepatoformis and coeliac disease associate with Addison's disease. **Arch Dermatol**, **123**:930, 1987.
84. Romaldini CC, Barbieri D. Estudo do anticorpo sérico antigliadina da classe imunoglobulina-A na doença celíaca. **Arq Gastroenterol**, **34**:254, 1997.
85. Rosales JP, Wehba J, Fagundes-Neto, U. Doença celíaca: aspectos diagnósticos e evolução clínica. **Rev Paul Paediatr**, **6**(22):110, 1988.
86. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC. Studies of celiac disease. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. **Gastroenterology**, **38**:28, 1960.
87. Salazar de Sousa J. Diagnóstico endoscópico: permite igual seguridad que la biopsia intestinal? In: Polanco I, ed. Enfermedad celíaca: veinte años despues. **Acta Paediatr Esp**, **48**:142, 1990.
88. Savilahti E, Pelkonen P, Visakorpi JK. IgA deficiency in children: a clinical study with special reference to intestinal findings. **Arch Dis Child**, **46**:665, 1971.
89. Savilahti E, Simell O, Koskimes S. Coeliac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. **J Paediatr**, **108**:690, 1986.
90. Schmitz J, Arnaud-Battandier F, Jos J, Rey J. Long term follow-up of childhood coeliac disease. Is there a natural recovery? **Pediatr Res**, **18**:1054, 1984.
91. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. **Gastroenterology**, **105**:910, 1993.
92. Sollid LM. HLA genes and T cells in coeliac disease. **Pediátrika**, **16**(390):51, 1996.
93. Stenhammar L, Brandt A, Wagermark J. A family study of coeliac disease. **Acta Paediatr Scand**, **71**:625, 1982.
94. Stenhammar L, Ljunggren CG. Trombocytopenic purpura and coeliac disease. **Acta Paediatr Scand**, **77**:764, 1988.
95. Stevens FM, Egar-Mitchell B, Cryan E, McCarthy CF, McNicholl B. Decreasing incidence of coeliac disease. **Arch Dis Child**, **62**:465, 1987.
96. Stokes PL, Ferguson R, Holmes GKT, Cooke WT. Familial aspects of coeliac disease. **Q J Med**, **45**:567, 1976.
97. Thaysen TEH. Ten cases of idiopathic steatorrhea. **Q J Med**, **4**:359, 1935.
98. Trier JS. Celiac sprue. **N Engl J Med**, **325**:1709, 1991.
99. Troncone R, Ferguson A. Anti-gliadin antibodies. **J Paediatr Gastroenterol Nutr**, **12**:152, 1991.
100. Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten-sensitive enteropathy. **Pediatr Clin North Am**, **43**:355, 1996.
101. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, Mugione P, Auricchio S. Latent and potential coeliac disease. **Acta Paediatr**, **85**(412):10, 1996.
102. Vajro P, Fontanella A, Mayer M. Elevated serum aminotransferase activity as a presentation of glute-sensitive enteropathy. **J Paediatr**, **122**:416, 1993.
103. Van de Wal Y, Koning F. A molecular approach to coeliac disease: prediction of potential immunogenic gliadin derived peptides on the basis of a DQ2 peptide binding motif. **Pediátrika**, **16**:395, 1996.
104. Van de Wal Y, Kooy YMC, Drijfhout JW, Amons R, Koning F. Peptide binding characteristics of the coeliac disease-associated DQ (A1*0501, B1*0201) molecule. **Immunogenetics**, **44**:246, 1996.
105. Volta U, Molinro N, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA antibodies to jejun - specific immunity directed against target organ of gluten-sensitive enteropathy. **Dig Dis Sci**, **39**:1924, 1994.
106. von Blomberg BME, Mearin ML, Houwen RHJ, Peña AS. Serological assays for diagnosing coeliac disease. **Pediátrika**, **16**:367, 1996.
107. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. **Arch Dis Child**, **65**:909, 1990.
108. Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, ed. **Pediatric gastrointestinal disease**. 2.ed. St. Louis, Missouri, Mosby, 1996. p.840-61.
109. Weile B, Krasilnikoff PA. Extremely low incidence rate of celiac disease in the Danish population of children. **J Clin Epidemiol**, **46**:661, 1993.
110. Weinstein WM. Studies of intestinal lymphoid tissue. XI. The immunopathology of cell-mediate reactions in gluten sensitivity and other enteropathies. **Scanning Microsc**, **2**:1663, 1988.