

## GLUTENSKA ENTEROPATIJA

*Miodrag Krstić, Rada Ješić, Ivan Jovanović*

---

**S a ` e t a k:** Glutenska enteropatija je zapaljensko oboljenje gornjeg dela tankog creva koje se javlja u genetski predisponiranih osoba kao posledica unošenja glutena ishranom. Ova bolest je mnogo češća nego što se ranije mislilo. Većina obolelih je bez tegoba, tako da postavljanje pravovremene dijagnoze predstavlja veliki izazov. Patogeneza bolesti nije do kraja razjašnjena iako je pokazana važna uloga genetskih i imunoloških faktora. Serološki testovi imaju veliku ulogu u testiranju asimptomatske populacije. Konačna dijagnoza se postavlja tek nakon biopsije mukoze tankog creva i povoljnog kliničkog i histološkog odgovora godinu dana od započinjanja terapije. Subtotalna atrofija crevnih resica je karakterističan znak bolesti. Dijeta bez glutena je kamen temeljac terapije.

**K l j u č n e r e č i:** glutenska enteropatija, gliadini.

**S u m m a r y:** Gluten sensitive enteropathy is inflammatory disease of the proximal small intestine which affects genetically predisposed persons as a consequence of taking glutens in food. It is far more common than previously supposed. Vast majority of patients are symptom-free and establishing correct diagnosis is thus challenging. Genetic and immunologic factors are key elements in immunopathogenesis although the full concept is not yet understood completely. Serological tests are important in identifying symptom-free individuals. Final diagnosis is established after the small intestine biopsy and clinical and histological recovery a year after the institution of the therapy. Subtotal villous atrophy is characteristic feature of the disease. Gluten-free diet is the corner stone of the therapy.

**K e y w o r d s:** gluten sensitive enteropathy, gliadins.

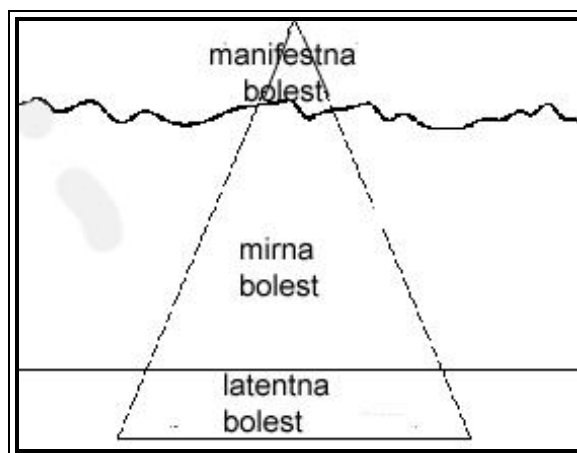
**Definicija** – Glutenska enteropatija (celijačni spru, celijakija, netropski spru, primarna malapsorpcija) je zapaljenjsko oboljenje gornjeg dela tankog creva, koje se javlja u genetski predisponiranih osoba kao posledica unošenja glutena ishranom (1,2). Bolest karakteriše (a) malapsorpcija važnih, nutritivnih materija; (b) karakteristična ali ne i specifična lezija sluznice tankog creva, kao i (c) brz klinički oporavak i potpuna restitucija sluznice po uvođenju dijeta bez glutena (3). Glutenska enteropatija obavezno postoji i u svih pacijenata sa Dermatitis herpetiformis-om mada najveći broj obolelih od celijačne bolesti nema nikakve kožne promene (4).

---

Klinički Centar Srbije, Beograd  
Institut za bolesti digestivnog sistema  
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju  
E-mail: miodragkristic@kes.ac.yu

**Epidemiologija** – Do pre desetak godina celijakija se smatrala retkom bolešću, sa prevalencom od oko 1:1000, pa čak i ni`om (5,6). Nekoliko opse`nih, epidemioloških studija publikovanih poslednjih par godina, ukazale su međutim, da je glutenska enteropatija znatno češća, i da se javlja kod 1:250-300 osoba (7,8). Vrh ledenog brega predstavlja dobar model za objašnjenje epidemiologije ove bolesti - slika 1 (9). Mali broj pacijenata ima klinički manifestnu bolest. Većina obolelih je asimptomatska, te stoga ostaju nedijagnostikovani. Tek je masovna upotreba seroloških skrining testova, kojima se određuju antiglijadinska i endomizijalna antitela, ukazala na ovu pojavu (10).

Slika 1. – Epidemiologija celijakije – model ledenog brega

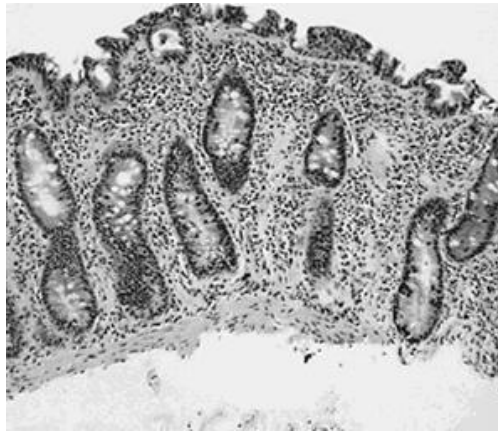


Bolest se mo`e javiti u bilo kom uzrastu. Najviša incidenca kod odraslih je u petoj dekadi `ivota. Celijakija se tri puta češće javlja kod `ena nego kod muškaraca (10). Danas se ova bolest retko javlja u detinjstvu (9).

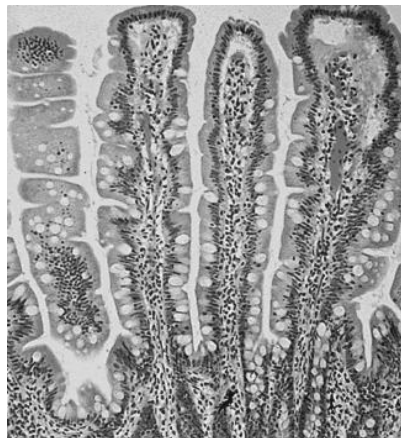
**Istorijat** - Iako se godišnje objavi između 250-400 radova o celijačnoj bolesti, svega nekoliko studija je, u poslednjih 100 godina, dalo konceptualni doprinos razumevanju prirode ove još uvek, po mnogo čemu, tajanstvene bolesti. Prvi klinički opis bolesti kod dece i odraslih su dali Gee 1888. i Thaysen 1932. g. (11,12). Dicke i koautori su 1953. g uočili patogenetsku ulogu glutena u nastanku celijakije (13). Paulles (14) je 1954. g prvi dao tačan histološki opis oštećenja sluznice, dok je Rubin dokazao da su celijakija kod dece i netropski spru odraslih iste bolesti(15). Solid je 1989.g uočio jasnu vezu celijačne bolesti sa specifičnim HLA II DQ haplotipovima (16). Konačno, Ludin je pokazao da produkti DQ gena imaju najvažniju ulogu u prezentaciji glutenskih peptida T limfocitima mukoze tankog creva, čime je jasno dokazana važna uloga genetskih i imunoloških mehanizama u patogenezi bolesti (17).

**Patologija** - Celijačna bolest zahvata mukožu pre svega proksimalnog dela tankog creva, mada se u zapuštenim slučajevima lezije mogu proširiti na ceo ileum, pa čak i na `eludac i kolon (18). U klasičnim slučajevima dolazi do zaravnjenja mukoze i subtotalne atrofije crevnih resica (u daljem tekstu - vili intestinales). Kod pacijenata se gubi normalna vilusna arhitektura. Promene mogu varirati od blagog zaravnjenja mukoze, preko parcijalne atrofije sve do potpunog gubitka resica. S druge strane, ukupna debljina sluznice se uvećava zbog kriptalne hiperplazije i izra`enog zapaljenskog infiltrata u lamini propriji ,koji se dominantno sastoji od limfocita i plazma ćelija. U značajnoj meri se povećava i broj intraepitelijalnih limfocita u odnosu na površinske enterocite - slike 2 i 3.

*Slika 2. - Celijakija: subtotalna vilusna atorfija*



*Slika 3. - Normalna sluznica jejunuma*



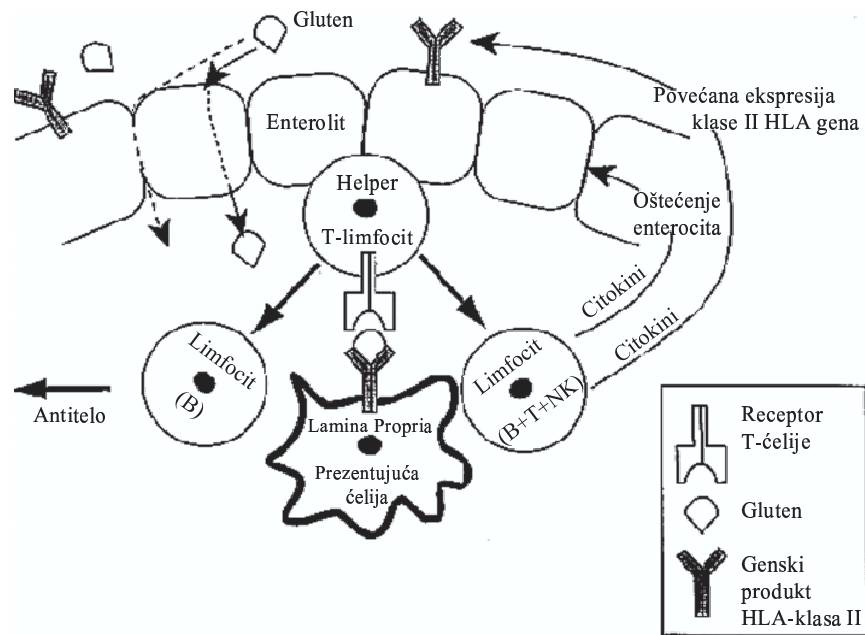
Svi pacijenti sa dermatitis herpetiformis-om imaju promene na jejunumu, iako se simptomi i znaci malapsorpcije javljaju retko (19,20).

**Biohemija `itarica** - Zrno `itarica se sastoji od tri dela: ljuske, klice i endosperma. Endosperm pšenice je osnovni sastojak zrna i od njega nastaje belo brašno (zauzima oko 75% zapremine i te`ine zrna). Endosperm je sačinjen od skroba i skladišnih proteina. Skladišni proteini se dele na četiri grupe: albumini, globulini, **glutenini** i **glijadini-prolamini**, koji predstavljaju frakciju koja je delimično rastvorljiva u etanolu. Prolamini ječma se nazivaju *hordeini*, ra`i - *sekalini* i ovsas - *avenini*, dok se netoksični prolamini kukuruza nazivaju - *zeini*. Pod terminom **glutena** podrazumevaju se i **glutenini** i **glijadini**. U celijačnoj bolesti, toksični gluteni su iz pšenice, ječma i ra`i, dok o ovsenim glutenima vladaju kontraverzna mišljenja. Gluteni su inače ti koji daju brašnu osnovna svojstva (bubrenje i narastanje testa). Glijadini se dalje mogu elektroforetski subklasifikovati na četiri frakcije:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\omega$ . Molekularna masa glijadina raste od  $\alpha$  prema  $\omega$  frakciji (32-58 KD). Precizna struktura glijadinskog proteina, koji dovodi do nastanka celijačne bolesti je nepoznata iako je načinjen značajan napredak u toj oblasti. Sve četiri frakcije, *in vitro*, mogu da izazovu bolest (21,22).

**Imunopatogeneza celijačne bolesti** – Danas se smatra da je primarni poremećaj u celijačnoj bolesti nenormalan imunološki odgovor na glutene, i da on uzrokuje prateće alergijske fenomene. Brojni dokazi govore u prilog ove hipoteze:

1. Kod nelečenih bolesnika sa glutenskom enteropatijom redovno se javlja gust limfo-plazmocitni infiltrat u lamini propriji sluznice jejunuma.
2. U značajnoj meri se uvećava broj intraepitelijalnih limfocita u odnosu na broj površinskih enterocita. Većina ovih limfocita pokazuju supresorsko/citotoksični CD8 fenotip i ekspresiju  $\gamma/\beta$  receptora (23).
3. U celijačnoj bolesti često se javlja i atrofija slezine (24).
4. Kod većine obolelih (preko 90%) prisutan je HLA-DQ2 haplotip, koji je redovni pratilac autoimunih poremećaja.
5. Visok titar cirkulišućih autoantitela na glutene, retikulin i endomizium jasno ukazuje na ulogu imunoloških činioca u nastanku bolesti (25). Za sada, međutim, nije dokazana direktna uloga ovih antitela u patogenezi celijakije.
6. Kod nelečenih pacijenata postoji povećan broj ćelija koje luče proinflamatorne citokine: interferon-  $\gamma$  (IF-  $\gamma$ ) i tumor necrosing factor-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) (26).
7. Najsnaj`niji dokaz imunološke teorije patogeneze predstavlja otkriće klonova glijadin-senzibilisanih T limfocita i u perifernoj krvi i u jejunalnoj mukozni obolelih (27,8). Ovi limfociti u kontaktu sa glutenima luče proinflamatorne citokine (29). Jedan glijadinski epitop izolovan je i odgovara peptidu aminokiselinske sekvence 31-49 na molekulu A glijadina.

Predloženi mehanizam imunopatogeneze celijačne bolesti je prikazan na slici 4: Gluteni se primarno apsorbiraju kroz ili između enterocita i dolaze do dendritičnih, antigen-prezentujućih ćelija u lamini proprij. Ove ćelije prezentuju senzibilisanim T limfocitima kompleks koji se sastoji od glutenskog antigena i HLA-DQ2 molekula (afarentni krak). Ovi limfociti potom stvaraju imune produkte koji oštećuju epitelne ćelije (eferentni krak). Produkti T limfocita - **IF- $\gamma$**  i **TNF- $\alpha$**  indukuju ekspresiju HLA-DQ2 na površini enterocita, čime oni postaju novi antigeni za gliadin-senzibilisane T limfocite.



Slika 4. - Imunopatogeneza glutenske enteropatije

**Celijačna bolest i nasleđe** - Nasledni faktori imaju ulogu u nastanku bolesti jer blizu 15% bliskih rođaka pacijenata boluje od latentne ili manifestne celijakije(30). Genetski faktor, sam za sebe, ipak ne može u potpunosti da objasni nastanak oboljenja jer se ono istovremeno javlja u svega 60% jednojajčanih blizanaca(30). Blizu 98% pacijenata iz Severne Evrope i SAD pokazuju HLA-DQ2 haplotip. Prevalenca ovog haplotipa u opštoj populaciji tih zemalja je oko 25%, a incidenca celijakije je svega 1:200-300(0,3-0,5%). Shodno svemu napomenutom, neophodno je delovanje dodatnih faktora za nastanak bolesti. Segregacione analize ukazuju na oligogenski model nasleđivanja koji podrazumeva pored HLA-DQ2 alela i učešće drugih gena različitih lokacija(31,32). S druge strane, moguće je i delovanje faktora spoljašnje sredine, nekog za sada neidentifikovanog infektivnog agensa ili hormonski dizbalans.

**Klinička slika** - Odmakli stadijum celijačne bolesti nije teško prepoznati. Radi se o klasičnoj slici malapsorpcionog sindroma. Pacijenti se `ale na uporni, hronični proliv (3-4 obilne, masne stolice na dan), mršavljenje, gubitak apetita, opštu slabost, mialgije, artralgije, bolove i nadutost u truhu, kao i na depresiju ili anksioznost. U fizikalnom nalazu su prisutni u različitoj meri znaci anemije, hipoalbuminemije (edemi, hipotrofija muskulature, ascites) i malapsorpcije liposolubilnih vitamina (K- spontani hematomi zbog sni`enog protrombinskog kompleksa; D- bolovi u kostima, osteopenija, rahitis kod dece; E-promene na epitelu - glositis, aftozni stomatitis, itd). Do pre desetak godina jedino se i znalo za ovakvu manifestaciju bolesti koja je zbog toga i nazivana primarnim malapsorpcionim sindromom.

Danas se kod odraslih pacijenata ovakva klinička slika veoma retko sreće. Daleko su prisutniji oligo- i mono-simptomatski oblici celijakije. Utvrđivanje pravovremene dijagnoze moguće je samo ako se stalno ima na umu činjenica da su simptomi i znaci bolesti skoro uvek nespecifični i neredovni. Nekada je povremena dijareja jedini simptom koji traje godinama. Bolest se mo`e ispoljiti samo recidivantnim aftoznim stomatitisom ili sideropenijskom anemijom nepoznatog porekla (33). Osteoporoza takođe mo`e biti jedina manifestacija bolesti. U fertilnih `ena celijačna bolest se mo`e ispoljiti amenorejom ili sklonošću ka spontanim pobačajima, a u muškaraca samo sa impotencijom (34). Prva manifestacija bolesti mo`e biti i depresivna ili anksiozna neuroza. Celijačna bolest prisutna je i kod oko 10% pacijenata sa povišenim vrednostima serumskih transaminaza nepoznatog porekla (35). U svim ovakvim slučajevima utvrđivanje dijagnoze bolesti predstavlja veliki klinički izazov.

Pomenuto je, u prethodnom tekstu, da se kod većine obolelih, dijagnoza, na `alost, nikada i ne postavi. Danas se u Zapadnoj Evropi i u SAD, celijakija najčešće otkriva u centrima za dobrovoljno davanje krvi, nakon testiranja svih potencijalnih davalaca visoko osetljivim serološkim testovima sa endomizijalnim antitelima (7,8).

Kod dece se simptomi mogu javiti odmah nakon uvođenja `itarica u ishranu. Vodeći simptomi su: proliv, usporeno napredovanje, distenzija truha, povraćanje i gubitak apetita. Celijakija dečijeg uzrasta se, ipak, najčešće javlja u četvrtoj godini `ivota i tada su simptomi mnogo manje alarmantni. Obično se radi o oslabljenom apetitu i lakom psihomotornom zaostatku.

**Udru`enost celijakije sa drugim autoimunim poremećajima** - U više studija je pokazana povećana incidenca celijakije u drugim autoimunim poremećajima – tabela 1. Glutenska enteropatija se naročito često javlja kod pacijenata sa tipom 1 diabetes mellitus-a (36); kao i kod bolesnika sa autoimunim tiroideopatijama (37) i Sjogren-ovim sindromom (38). Neobjašnjivo loš tok šećerne bolesti često je uzrokovana konkomitantnom celijakijom, čije pravovremeno prepoznavanje i lečenje u velikoj meri doprinosi boljoj glikoregulaciji. Posebno je interesantna udru`ena pojava primarne bilijarne ciroze i glutenske enteropatije (39,40). Po nekim autorima radi se o zajedničkoj sklonosti bilijarnog i intestinalnog epitela da bude napadnut autoimu-

Tabela 1. - Prevalenca celijakije u autoimunih bolestima

BOLEST	OČEKIVANA UČESTALOST(%)
Diabetes mellitus tip 1	2-8
Tireotoksikoza	5-5,8
Deficit IgA	2-2,6
Sjogren-ov sindrom	3,3
Primarna bilijarna ciroza	3
Osteoporoza	3,3
Epilepsija	2,3
Neurološki poremećaji	1,7

nim procesom. Iako skeptici smatraju da se radi o retkoj kombinaciji retkih bolesti, ova veza nije samo od akademskog značaja. Kliničko biokemijske posledice neprepoznate celijačne bolesti mogu se pogrešno protumačiti kao progresija osnovne bolesti jetre (40). Dešava se u kliničkoj praksi da takvi pacijenti dospeju i do centara za transplantaciju jetre i da se tek tamo utvrdi celijakija. Po uvođenju adekvatne dijeta, po pravilu, dolazi do dramatičnog poboljšanja toka bolesti jetre, te se transplantacija i ne izvodi.

**Laboratorijski nalazi** – U celijačnoj bolesti se javlja karakteristična, hipohromna i makrocitna anemija, bla`eg oblika, koja odra`ava istovremeni deficit gvo`da i folata (41-2). Teška anemija se retko registruje. U perifernom razmazu se po pravilu nalaze Howell-Jolley-eva i Heinz-ova telašca, siderociti i akantociti kao posledica atrofije slezine (43). Analiza koštane sr`i kod skoro svih pacijenata ukazuje na megaloblastnu eritropoezu, pri čemu je u oko 55% slučajeva prisutan i deficit gvo`da. Serumske koncentracije folata, vitamina B12, gvo`da, kalcijuma, magnezijuma, cinka i bakra po pravilu su značajno sni`ene zbog malapsorpcije tih makro i mikro elemenata. Albumin, holesterol i trigliceridi su kod više od trećine pacijenata takođe sni`eni. Povišene vrednosti serumskih transaminaza nalaze se kod oko 50% odraslih bolesnika sa celijakijom (44).

**Serološki testovi** – Serološki testovi ne mogu da zamene biopsiju tankog creva u finalnoj dijagnozi bolesti!!! Za sada, takođe, nije utvrđeno da antitela koja se javljaju u celijačnoj bolesti imaju ulogu u patogenezi crevnog oštećenja. Uprkos ovim značajnim ograničenjima, serološki testovi imaju ogroman značaj u ranom otkrivanju i praćenju toka bolesti. Uvođenje ovih testova je dramatično izmenilo medicinsku misao o glutenskoj enteropatiji! Postalo je jasno da većina obolelih nema nikakvih tegoba ili su one beznačajne (45). Masivni skrining testovi dece i potencijalnih davalaca krvi omogućili su otkrivanje velikih populacija subkliničkih pacijenata. Savremeni testovi sa korišćenjem endomizijalnih autoantitela imaju specifičnost od blizu 100%, tako da omogućuju preciznu selekciju kandidata za biopsiju creva (46). Testovi su se pokazali dragoceni i u praćenju pridr`avanja dijeta bez glutena.

Danas se u svetu određuju: antiglijadinska (IgA i IgG), retikulinska (IgA) i endomizijalna (IgA) antitela (47). Za sada, kao najbolja, pokazala su se endomizijalna antitela, sa senzitivnošću od 89- 93%, u zavisnosti da li se kao substrat koristi majmunski jednjak ili ljudska pupčana vrpca (48). Obzirom da blizu 10% pacijenata sa celijakijom ima i pridru`eni IgA deficit, nalaz endomizijalnih antitela treba upotpuniti određivanjem IgG antiglijadinskih antitela (49).

U poslednjih nekoliko godina, učinjen je značajan napredak u identifikovanju epitopa-antigena protiv kojih su uperena antitela u celijakiji. Tkivna transglutaminaza (tTg) predstavlja epitop za endomizijalno antitelo (50). Kalretikulin je epitop za antiglijadinska antitela (51). Radi se o začuđujućem otkriću, obzirom da je kalretikulin ubikvitarni kalcijum-vezujući protein koji se nalazi u endoplazmatskom retikulumu svih ćelija viših organizama. U svakom slučaju, otkrivanje epitopa anticelijačnih antitela, za sada, nije doprinelo razumevanju patogeneze bolesti. Obzirom da senzitivnost najboljeg antitela, ne prelazi 90%, biopsija creva je nezamenljiva u dijagnostici bolesti. Određivanje antitela veoma je korisna dopuna biopsiji i ništa više od toga. Osnovni značaj se, pre svega, ogleda u skrining studijama i selektiranju suspektnih jedinki. U našoj zemlji, mogu se jedino odrediti IgG i IgA antiglijadinska antitela (Zavod za transfuziju krvi-Beograd).

**Dijagnoza** – Kod svih ispitanika, kod kojih se sumnja na celijačnu bolest, na osnovu sumnjive kliničke slike ili pozitivnog serološkog screening testa, neophodno je uraditi biopsiju tankog creva. Biopsija je neophodna i kod svih pacijenata sa dermatitis herpetiformis-om, kao i u bliskih rođaka obolelih (52). Biopsija se može uzeti prilikom endoskopskog pregleda ili sa sukcionom Crosby-evom biopsijskom kapsulom. U eri moderne endoskopije Crosby-eva sonda je ipak samo od istorijskog značaja.

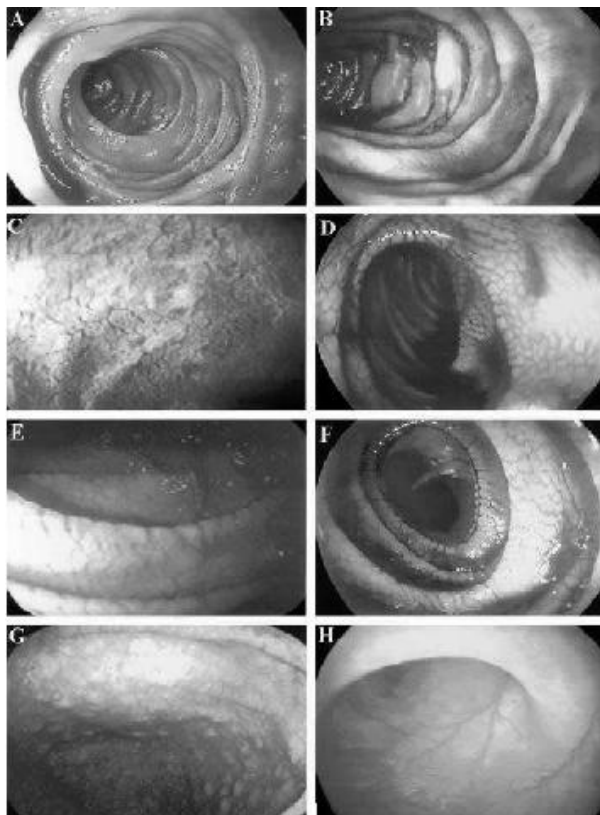
Pre pregleda, neophodno je odrediti protrombinsko vreme i u slučaju potrebe izvršiti korekciju parenteralnim davanjem K vitamina. Endoskopska biopsija se uzima ili iz III dela duodenuma, ako se radi o klasičnoj gastrokopiji, ili iz jejunuma ako se pregled izvodi dugim enteroskopom.

Makroskopski izgled mukoze je karakterističan, ali ne i patognomoničan. Kod većine pacijenata uočava se smanjenje broja Kerkringovih nabora i mozaični izgled sluznice (53). Ove promene se još bolje zapa`aju pri prebojavanju sluznice metilenskim plavim – slika 5. Suptilni makroskopski znaci su izrekanost, i u vidu `leba nepravilan izgled sluznice, koji se uočavaju pri tangencijalnoj inspekciji mukoze (54). Pozitivna prediktivna vrednost ovih endoskopskih znaka u dokazivanju subtotalne vilusne atrofije je blizu 100% (54). Makroskopski znaci veoma su značajni i treba da uka`u endoskopisti da obavezno uzme multiple biopsije (najmanje 3), sa takve sluznice, čak ako je pregled rađen iz sasvim drugih indikacija. Biopsije treba uvek uzimati pod pravim uglom u odnosu na ravan prostiranja creva jer je interpretacija tangencijalno uzetih isečaka teška (55).

Histološki nalaz subtotalne vilusne atrofije je najvažniji dijagnostički kriterijum bolesti. Povoljni klinički odgovor na dijetu bez glutena i potpuna restitucija mu-



Slika 5. – Endoskopski izgled sluznice jejunuma u celijakiji



koze godinu dana od uvođenja dijete su dodatni kriterijumi. Dijagnoza je sigurna tek ako se sva tri kriterijuma ispune.

**Terapija** – Osnov terapije je dijeta bez glutena, koja podrazumeva izbegavanje namirnica koje sadr`e pšenično brašno, ječam, ra` i ovas (56). Postoje nedoumice kada je u pitanju toksičnost ovsa, obzirom da je mišljenje jednog broja eksperata da on nije štetan (57). Terapija treba da bude striktna, do`ivotna i neophodna je čak i kod asimptomatskih bolesnika jer je dokazano da dijeta bez glutena u velikoj meri sprečava nastanak T-celularnog limfoma creva, koji je najte`a komplikacija celijakije (58). Kod oko 80% pacijenata, u roku od dve nedelje od započinjanja terapije, dolazi do dramatičnog kliničkog poboljšanja (59). Kod ostalih pacijenata radi se ili o usporenom kliničkom oporavku ili o rezistentnom tipu bolesti koji zahteva kratko-

trajnu, sistemsku kortikosteroidnu terapiju (60). Kontrolne biopsije se rade na 4 i 12 meseci od započinjanja terapije. Kod odraslih, ne tako retko, uprkos kliničkom poboljšanju ne dolazi do potpune histološke restitucije. T-celularni limfom se javlja veoma retko i ima lošu prognozu. Terapija je hirurška.

### Literatura

1. Cooke W. T., Holmes G. K. T. Coeliac disease. London. Churchill Livingstone, 1991.
2. Marsh M. N. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh M. N., ed. Coeliac Disease. Oxford: Blackwell Scientific, 1992:136–91.
3. Trier S. Celiac sprue. In: Sleisenger and Fordtrans: Gastrointestinal and liver disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1557–1573.
4. Fry L. Dermatitis herpetiformis: from gut to skin, contributions to the nature of celiac disease. In: Maki M., Colin P., Viskorpi J. K., eds. Coeliac disease. Proceedings of the seventh international symposium on coeliac disease. Tampare, Finland: Coeliac disease study group, 1997:67–71.
5. Kelly C. P., Feighery C. E. The diagnosis and the treatment of gluten sensitive enteropathy/ Ann. Int. Med. 1990; 35:341–361.
6. Logan RFA. Epidemiology of coeliac disease. In: March MN, ed. Coeliac disease. Oxford: Backwell Scientific 1992:192–4.
7. Catassi C. Screening of coeliac disease. In: Maki M., Colin P., Viskorpi J. K., eds. Coeliac disease. Proceedings of the seventh international symposium on coeliac disease. Tampare, Finland: Coeliac disease study group; 1997:23–34.
8. McMillan S. A., Watson R. P. G., Evans A. E. Factors associated with serum antibodies to reticulin, endomysium and gliadin in adult population. Gut 1996; 39:43–7.
9. Viskorpi J. K. Changing features of coeliac disease. In: Maki M., Colin P., Viskorpi J. K., eds. Coeliac disease. Proceedings of the seventh international symposium on coeliac disease. Tampare, Finland: Coeliac disease study group; 1997:1–8.
10. Feighery C., Weir D. C., Lunnchs S., et al. Diagnosis of gluten sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998;10:919–25.
11. Gee S. On the celiac affection. St Bartholomevs hosp Rep 1888; 24:17–24.
12. Thaysen T. Non-tropical sprue. Copenhagen. Levin and Munksgaard, 1932.
13. Van deKamer J. H., Weijers H. and Dicke W. Coleliac disease: IV. An investigation in the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta paediatrica 1953; 42:223–8.
14. Paulley L. Observation on the aetiology of idiopathic steathorrhoea. BMJ 1954; 2:1318–27.

15. Rubin C. E., Brandborg L. L., Phelps P. C., et al. Studies of celiac disease: The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38:28–40.
16. Solid L, Markhausen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of coeliac disease to a particular HLA-DQ heterodimer. *J. Exp. Med.* 1989; 169:345–54.
17. Lundin K., Scott H., Fausa T. et al. T cells from the small intestine mucosa of DR4,DQ7/DR4,DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum. Immunol.* 1994; 41:285–96.
18. Paul Ciclitira: Celiac disease. In: Yamada: Textbook of gastroenterology. 3<sup>rd</sup> Ed. London. Lippincott Williams and Wilkins; 1999; Chap 74.
19. Fry L., Keir P., McMinn R. M. H., et al. Small intestinal structure and haemotological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1967; 2:729.
20. Scott B. B., Losowsky M. S. Patchiness and duodenal-jejunal variation of the mucosal abnormalities in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1976; 17:984.
21. Howdle P. D., Ciclitira P. J., Simpson F. G., Losowsky M. S. Are all gliadins toxic in coeliac disease? An in vitro study of gliadins. *Scand. J. Gastroenterol.* 1984; 19:41.
22. Jos J., Charbonnier L., Mosse J., et al. The toxic fraction of gliadin digests in coeliac disease: isolation by chromatography in Biogel P10. *Clin. Chem. Acta.* 1982; 119:263.
23. Marsh M. N., Immunocytes, enterocytes and the lamina propria: an immuno-pathological framework of coeliac disease. *J. R. Coll. Physicians. Lond.* 1983; 17:205–8.
24. Blumgart H. L. Three fatal cases of malabsorption of fat with emaciation and anaemia and in two acidosis and tetany. *Arch. Intern. Med.* 1923; 32:113–9.
25. Yiannakou J. Y., Dell'Olio D., Saaka M. Detection and characterisation of anti -endomysial antibody in coeliac disease using human umbilical cord. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 112:140–6.
26. Beckett C.G., Dell'Olio D., Nelufer J. M., Ciclitira P. J. Increased inducible nitric oxide synthase mRNA and protein in the small intestine of patients with untreated coeliac disease. *Gut* 1996;38:A30.
27. Gjertsen H. A., Lundin K. E. A., Sollid L. M., et al. A T-cell clone recognising a peptide derived from -gliadin when presented by the coeliac disease associated HLA-DQ (A1\*0501, B1\*0201) molecule. *Scand. J. Immunol.* 1994;39:567.
28. Lundin K. E. A., Scott H., Hansen T., et al. Gliadin specific, HLA-DQ 1\*0501, 1\*0201) restricted T-cells isolated from the small intestinal mucosa of coeliac disease patients. *J. Exp. Med.* 1993;178:187.
29. Przemioslo R. T., Lundin K. E. A., Sollid L. M., et al. Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive-T-lymphocytes can be blocked by anti-interferon – antibody. *Gut* 1995;36:874.

30. Logan R. F. A. Epidemiology in celiac disease. In: March N. N., ed. Celia disease. Oxford. Blackwell scientific 1992:192-1.
31. Pena A. S., Mann D. L., Hague N. E., et al. Genetic basis of gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterology* 1978;75:230
32. Greenberg D. A., Lange K. L. A maximum likelihood test of the two locus model for coeliac disease. *Am. J. Med. Genet.* 1982;12:75.
33. Krstic M., Tomic D., Milosavljevic T., Micev M., Jesic R., Jankovic G., Grbic R. Monosymptomatic celiac disease presenting as iron-deficiency anemia. *Gastroenterolohepatol. Arh.* 1994; 12: 99–102.
34. Molteni N., Bardella M., Bianchi P. Obstetric and gynaecological problems in women with untreated celiac sprue. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990;12:337.
35. Bardela T. M., Vecchi M., Ninno E. D., et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654–7.
36. Cronnin C., Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and occult coeliac disease. *Lancet.* 1997; 319: 1096–7.
37. Midhagen G., Jarrerot G., Kraz W. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweeden. A study of prevalence and associated diseases. *Scand J. Gastroenterol.* 1998; 23: 1000–1.
38. Colin P., Reunala P., Pukkala E., et al. Coeliac disease-associated disease and survival. *Gut* 1994;35: 1215–8.
39. Sorensen H. T., Thulstrup A. M., Blomquist P., et al. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort. *Gut* 1999;44;736–8.
40. Neuberger H. PBC and the gut: the villi atrophy, the plot thickens. *Gut* 2999; 44: 594.
41. Stahlberg M. R., Scirlahti E., Siimes M. A. Iron deficiency in coeliac disease is mild and is detected and corrected by gluten-free diet. *Acta Paediatr. Scand.* 1991;80:190.
42. Depla A. C., Bartelsman G. H., Mulder C. J., Tytgat G. N. Anemia: monosymptomatic celiac disease: a report of 3 cases. *Hepatogastroenterology* 1990;37:90.
43. Grady J. G., Stevens F. M., Harding B., et al. Hyposplenism and gluten-sensitive enteropathy. Natural history, incidence, and relationships to diet and small bowel morphology. *Gastroenterology* 1984;87:1326.
44. Volta V., De Franceschi L., Molinaro N., et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet.* 1998; 352: 26–9.
45. Murray A. It is not time to put away biopsy forceps. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;4: 869–71.
46. Roy M. Serological diagnosis of sprue – incremental progress. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;4: 876–7.

47. Ciclitira P. J., Ellis H. J., Evans D. J. A solid phase radioimmunoassay for measurement of circulating antibody titres to wheat gliadin and its subfractions in patients with adult coeliac disease. *J. Immunol. Methods.* 1983;62:231.
48. Yiannakou J. Y., Dell'Olio D., Saaka M., et al. Detection and characterisation of anti-endomysial antibody in coeliac disease using human umbilical cord. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997;112:140.
49. Feighery C., Whelan A., Weit D. G. Endomysium: autoantigen in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997;9:655.
50. Dietrich W., Ehnis T., Bauer M., et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.* 1997;3: 797–801.
51. Krupičkova S., Tučkova L., Michalak M., et al. Identification of common epitopes of gliadin, enterocytes, and calreticulin recognized by antigliadin antibodies of patients with coeliac disease. *Gut* 1999; 44: 168–73.
52. Picarrelli A., Maiuri L., Mazzilli M. C., et al. Gluten-sensitive disease with mild enteropathy. *Gastroenterology* 1996;111:608.
53. Niveloni S., Florini A., Dezi R., et al. Usefulness of videoendoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of intraobserver agreement. *Gastrointestinal. Endoscopy* 1998;47: 223–9.
54. Smith A., Biol B., Graham I., et al. A prospective endoscopic study of scalloped folds and grooves in the mucosa of the duodenum as signs of villous atrophy. *Gastrointestinal Endoscopy* 1998; 47:461–5.
55. Shidrawi R. G., Przemioslo R., Davies D. R., et al. Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J. Clin. Pathol.* 1994;47:693.
56. Dicke W. K., Weijers N. A., Van Der Kamer J. H. Coeliac disease: the presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953;42:34.
57. Esko K., Janatuinen M. D., Pekka H., et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1033.
58. Holmes G. K. T., Prior P., Lane M. R., et al. Malignancy in coeliac disease-effect of a gluten-free diet. *Gut* 1989; 30:333.
59. Pink I. J., Creamer B., Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967;1:300.
60. Von Krainick H. G., Debatin F., Gautier E., et al. Additional research on the injurious effect of wheat flour in coeliac disease. Acute gliadin reactions (gliadin shock). *Helv. Paediatr. Acta* 1958;13:432.