

# CELIJAKIJA

## COELIAC DISEASE

**Vedran Tomašić<sup>1</sup>, Ivan Lerotić<sup>1</sup>**

Vedran Tomašić<sup>1</sup>, dr. med. internist, Ivan Lerotić<sup>1</sup>, dr. med. internist

<sup>1</sup>Ustanova: Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

## SAŽETAK

Donedavno se celijakija smatrala rijetkom bolešću djece bijele rase, obilježena primarno tegobama gastrointestinalnoga trakta. Današnje spoznaje su poprilično izmijenjene – celijakija je izrazito učestala, autoimuna, sistemna i oligosimptomatska bolest koja se može javiti u osoba svih dobnih/rasnih/etničkih skupina. Razvojem odličnih seroloških testova otkrivanje je celijakije postalo jednostavno i dostupno. Određivanje protutijela IgA klase na tkivnu transglutaminazu (IgA anti-tTG) je metoda prvoga izbora za postavljanje dijagnoze celijakije u kombinaciji s eventualnim dodatnim serološkim testiranjem i patohistološkom analizom sluznice dvanaesnika. Kod bolesnika s postavljnom dijagnozom celijakije osnova terapije je striktna i doživotna bezglutenska dijeta uz korekciju nutritivnih deficijencija. Rano postavljanje dijagnoze i pridržavanje bezglutenskoj dijeti u konačnici reducira razvoj mnogih potencijalnih komplikacija neliječene bolesti. Obavezno je redovito praćenje bolesnika.

Ključne riječi: celijakija, gluten, glutenska enteropatija, IgA anti tTG, bezglutenska dijeta

## ABSTRACT

Up until recently coeliac disease was thought of as a disease of children of a Caucasian descent with primarily gastrointestinal symptoms. Recently gained knowledge has shed some new light. Coeliac disease is a common systemic immune-mediated disorder with wide spectrum of symptoms which affects persons of different ages, races, and ethnic groups. With recent development of specific screening test diagnosis of coeliac disease has become much simpler and easier for family practitioners. Initial screening test for coeliac disease is measurement of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies with eventual further work up which includes other serologic tests and a biopsy of the small intestine. The implementation of a strict and lifelong gluten-free diet is cornerstone of therapy with correction of nutritional deficiencies. Early diagnosis and strict adherence to the gluten-free diet are beneficial for risk reduction of many unwanted long term complications of the untreated disease. Therefore patients should be followed regularly for life.

Key words: coeliac disease, gluten, gluten enteropathy, IgA anti tTG, gluten-free diet

## UVOD

Celijakija (glutenska enteropatija, intolerancija glutena, netropska sprue, endemska sprue) je jedna od najčešćih kroničnih gastroenteroloških, pedijatrijskih pa i sistemnih bolesti danas. Prema recentno objavljenim podacima prevalencija se celijakije među stanovništvom zapadne Europe i SAD-a kreće oko 1:150. Stoga se može pretpostaviti kako bi u skrbi liječnika obiteljske medicine, s prosječno 2000 osoba u svojoj ordinaciji, trebalo biti 10-20 bolesnika s celijakijom. No činjenica je da su usprkos dostupnim serološkim testovima većina njih i danas neprepoznati. Jednako se tako zbog naizgled "jednostavne" terapije dobar dio tih bolesnika i ne smatra "ozbiljno" bolesnima te se nažalost nerijetko ignoriraju njihovi simptomi i ne vrše adekvatne kontrole. Iako prvi opisi celijakije datiraju iz vremena Stare Grčke (Aretaeus iz Kapadokije, 2 stoljeće PK) bolest i njezina uzročno-posljedična veza s unosom kruha, peciva odnosno žitarica je po prvi puta jasno opisana u vremenu oko drugoga svjetskoga rata (1-4). Naime, tada je u razdobljima čestih nestašica hrane jasno primijećen nestanak odnosno ponovna pojava tegoba (primarno proljeva) u do tada nejasnih skupina bolesnika. Nešto kasnije je empirijskim izbacivanjem i ponovnim uvođenjem pšenice, ječma, raži i rijetko zobi u prehranu tih bolesnika jasno definirana grupa žitarica odgovornih za sindrom malapsorpcije (5). Daljnjim je istraživanjem otkriven biljni protein gluten kao uzrok bolesti proksimalnog dijela tankoga crijeva s tipičnom kliničkom slikom i patohistološkim nalazom (6-7).

## PATOGENEZA

Celijakija je multisistemna i doživotna bolest načelno autoimune etiologije koja se javlja u genetski predisponiranih osoba. Nastaje kao kompleksni (humoralni i stanični) autoimuni poremećaj na razini sluznice proksimalnoga dijela tankoga crijeva (dvanaesnika i jejunuma) uzrokovan okolišnim uzročnikom (glijadinska komponenta glutena pšenice odnosno srodnih prolamina ječma i raži) s razvojem sindroma malapsorpcije i posljedičnim sistemnim komplikacijama.

## GENETSKI FAKTORI

Nedvojbeno je nasljedna predispozicija za razvoj celijakije. Najveći broj bolesnika ima HLA DQ2 (DQA1\*0501; DQB1\*0201) i HLA DQ8 (DQA1\*0301; DQB1\*0302) izoforme, a istražuje se i sve veći broj ne HLA alela (kromosomi 15q26, 5q i 11q) čije prisustvu ukazuje na povišen rizik od razvoja celijakije. Prema današnjim spoznajama celijakija se razvija u do 30-36% rođaka s prisutnim izoformama HLA do čak u 70% monozigotnih blizanaca (8-10).

## OKOLIŠNI ČIMBENICI

Proteini uneseni hranom odgovorni za razvoj celijakije se nazivaju prolamini. Srodni se prolamini nalaze u žitaricama roda Triticeae, a uključuju glijadin (pšenica), hordein (ječam), sekalin (raž) i avenin (zob). Iako je uloga glijadina u razvoju celijakije najbolje istražena, hordein i sekalin jednako mogu uzrokovati bolest dok je mjesto avenina kontroverzna (11). Postoje i teorije o ulozi infekcije crijevne sluznice s rotavirusima odnosno adenovirusima kao svojevrsnoga okidača u razvoju bolesti kod genetski predeterminiranih osoba (12-13). Prema rezultatima nekih istraživanja postoji mogućnost protektivnog učinka pušenja na razvoj celijakije u osoba odrasle dobi (14). Rezultati prospektivne i opservacijske studije iz 2005. godine su pokazali kako rano uvođenje žitarica u prehranu djece dojenačke dobi (u prva tri mjeseca života) peterostruko povisuje rizik od razvoja celijakije u odnosu na djecu kod kojih je ista uvedena kasnije (u dobi 4-6 mjeseca) (15). Detektiran je i mogući protektivni efekt dojenja na smanjenje rizika od razvoja celijakije (16).

## EPIDEMIOLOGIJA

Celijakija je primarno bolest osoba bijele rase, najčešće sjeverno europskog podrijetla. Prema prvim epidemiološkim podacima prevalencija celijakije se je kretala između 1:4000-1:8000 osoba, no radilo se je primarno o bolesnicima s klinički manifestnom bolešću i pratećim simptomima malapsorpcije. No s vremenom je došlo do razvoja visoko osjetljivih i senzitivnih seroloških testova kojima je prepoznat veliki broj oligosimptomatskih formi bolesti. Prema rezultatima velikih epidemioloških studija koje su koristile serološke metode otkrivanja u kombinaciju s patohistološkom potvrdom se prevalencija celijakije kreće između 1:96-1:1:184 (17-18). Ono što zabrinjava je činjenica kako na jednog dijagnosticiranog postoji sedam nedijagnosticiranih bolesnika s celijakijom, da je vremenski interval potreban za prepoznavanje odnosno otkrivanje bolesnika u odrasloj dobi prosječno  $11 \pm 19$  godina i da je samo 5% bolesnika uključeno u rad potpunih stručnih društava (18-19). Zanimljiv je podatak kako i stanovnici Engleske indijskoga podrijetla (koji nemaju genetsku predispoziciju) imaju 2.7x povišen rizik razvoja celijakije ako unose hranu s glutenom (20).

## KLASIFIKACIJA BOLESTI

### KLASIČNI OBLIK

U ovoj skupini bolesnika bolest je okarakterizirana viloznom atrofijom sluznice tankoga crijeva s posljedičnim razvojem malapsorpcije (masni proljev – steatoreja, nadutost, pothranjenost/mršavljenje, atrofija mišića – sarkopenija, hipoproteinemija – ascites/periferni edemi, amenoreja, umor, deficijencija vitamina – osteopenija/osteoporoza, helioza, glositis, hematomi, parestezije/tetanija), rezolucijom promjena i oporavkom sluznice te nestankom

sistemnih simptoma i znakova kod uklanjanja glutena iz prehrane (u periodu par tjedana do 2-3 mjeseca).

### **ATIPičNA BOLEST**

Kod ovih su bolesnika simptomi gastrointestinalnoga trakta većinom minimalno izraženi (primarno nadutost i flatulencija), a najčešće se obrađuju zbog sideropenične anemije, oštećenja zubala, osteoporoze, artritisa, povišenih vrijednosti transaminaza, neuroloških simptoma i neplodnosti. Kao što vidimo, radi se o velikom i šarolikom broju bolesnika u čiju obradu diferencijalno dijagnostički moramo uključiti i celijakiju.

### **ASIMPTOMATSKA (TIHA) BOLEST**

Ova skupina bolesnika ima tipične serološke i patohistološke promjene tipične za celijakiju te se najčešće otkrivaju slučajnim rutinskim testiranjem kod sistematskih pregleda. Oni nemaju gotovo nikakvih simptoma bolesti no vrlo često opisuju rezoluciju kroničnoga umora po uvođenju bezglutenske dijetae.

### **LATENTNA BOLEST**

Ovdje se radi o dvije skupine bolesnika. Prvoj koju čine bolesnici kod kojih su bile prisutne tipične promjene kao i simptomi bolesti u djetinjstvu no isti su regresirali odnosno su se normalizirali uz bezglutensku dijetu, a i dalje su asimptomatski uz naknadno ponovno uvođenje dijetae s glutenom; i drugoj s bolesnicima kod kojih će se bolest razviti kasnije u odrasloj dobi iako na nekom ranijem testiranju imaju urednu sluznicu tankoga crijeva uz dijetu s glutenom.

## **KLINIČKE MANIFESTACIJE BOLESTI**

Postoji čitav spektar raznolikih sistemnih simptoma bolesti.

### **SIMPTOMI U DJEČJOJ DOBI**

U dječjoj se dobi bolest najčešće manifestira klasičnim oblikom, gotovo uvijek u dojenačkoj dobi u fazi postupnog uvođenja namirnica s glutenom u svakodnevnu prehranu (faza dohrane). Manifestira se:

- kroničnim proljevom
- povećanje obujma trbuha

- obilnim, sjajnim, zaudarajućim stolicama
- povraćanjem
- flatulencijom
- mršavljenjem
- usporenim rastom/tjelesnim razvojem
- razdražljivošću, mrzovoljnošću
- umorom
- mlitavom muskulaturom

## SIMPTOMI U ODRASLOJ DOBI

Danas se celijakija može prepoznati u osoba svih dobnih skupina (u dobi od 10-14 godina pa sve do starije životne dobi) s čitavim nizom različitih atipičnih simptoma i znakova. Primarno se radi o bolesnicima s blagim i dugotrajnim tegobama kao što su kronični umor, blaža sideropenija/anemija, nadutost ili povišene vrijednosti transaminaza. Vrlo je bitno postaviti ispravnu dijagnozu zbog četiri razloga: 1) opasnosti od razvoja malignoma kod neliječene bolesti 2) potencijalnoga prisustva nutritivne deficijencije 3) opasnosti od rađanja djece niske porođajne mase od strane majki s nedijagnosticiranom celijakijom 4) popratne pojave drugih mogućih autoimunih bolesti (dijabetes melitus tipa 1, autoimuni tireoiditis). Bolest se može manifestirati slijedećim simptomima i znakovima:

- **Opći:** gubitak na tjelesnoj masi, slabost, nizak krvni tlak, glavobolja
- **Gastrointestinalni:** glositis, aftozne ulceracije, proljev, anoreksija, mučnina i povraćanje, abdominalna distenzija/nadutost, bolovi u truhu, flatulencija
- **Metabolički i endokrini:** anemija, sklonost krvarenju, hipoproteinemijski edemi, parestezije
- **Mišićno-koštani:** miopatija, bolovi u kostima, artritis, atraumatski prijelomi
- **Neurološki/psihijatrijski:** glavobolja, periferna neuropatija, anksioznost, depresija, epilepsija
- **Reprodukcijski:** smetnje menstrualnog ciklusa, smanjena plodnost
- **Kožni:** osipi, patološke pigmentacije, crvenilo, petehije, hematomi

## PRATEĆE BOLESTI

Da bi stvar bila još više kompleksa postoji čitav niz drugih bolesti koje se često javljaju paralelno uz celijakiju.

- **Bolesti kože**
  - dermatitis herpetiformis, atopijski dermatitis
- **Bolesti žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem**
  - tip 1 dijabetes, autoimuna bolest štitnjače, Adisonova bolest

- **Bolesti živčanog sustava**
  - cerebelarna ataksija, neuropatija, epilepsija, migrena
- **Bolesti srca**
  - Idiopatska dilatativna kardiomiopatija, autoimuni miokarditis
- **Bolesti jetre**
  - PBC, autoimuni hepatitis, autoimuni kolangitis
- **Ostale**
  - Sjogren sy, Down sy, Turner sy, IgA deficijencija, alopecija, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, mikroskopski kolitis, osteoporoza, artritis

## POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Za početak se postavlja pitanje kod kojih bolesnika treba posumnjati na postojanje celijakije (21):

- GI simptomi: proljev, malapsorpcija, mršavljenje, abdominalna distenzija/nadutost, afte
- nejasna sideropenijska anemija, deficijencija vitamina B12 ili folata, nejasna elevacija aminotransferaza, nizak rast, odgođen pubertet, rekurentni pobačaji, smetnje začeća, hipoplazija cakline, idiopatska periferna neuropatija, cerebelarna ataksija, ponavljajuće migrene, dermatitis herpetiformis
- simptomi + visok rizik popratne celijakije (DM typus 1, druge autoimune bolesti, rođaci u prvom koljenu, Turner, Down, ili Williamsov sindrom, osteoporoza)

Provođenje rutinskoga testiranja sveopće populacije se za sada ne preporuča.

Nakon što smo identificirali bolesnika kod kojega postoji klinička sumnja na celijakiju savjetuju se slijedeće:

- a) inicijalno testiranje svakako treba provesti kod bolesnika koji koristi namirnice s glutenom u svakodnevnoj prehrani
- b) ponekad nije dovoljan rezultat samo jedne metode već kombinacija kliničke slike s više dijagnostičkih metoda za ispravno postavljenje dijagnoze

Inicijalno testiranje se provodi serološkim metodama. Test prvoga izbora za osobe starije od 2 godine je određivanje imunoglobulin A (IgA) protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG).

Ukoliko dobijemo pozitivan rezultat savjetuje se ne uvoditi odmah bezglutensku prehranu već uputiti bolesnika na pregled pedijatru/gastroenterologu ili ukoliko je moguće na ezofagogastroduodenoskopiju (EGD) s uzimanjem bioptičkih uzoraka sluznice dvanaesnika za patohistološku analizu.

Ukoliko je nalaz IgA tTG blago povišen (do 2x), dvojbena ili negativna svakako ponoviti serološko testiranje u kombinaciji s određivanjem IgG tTG, ukupnih vrijednosti IgA, paralelno IgA antiendomizijskih protutijela (EMA) ili IgG protutijela na deamidirane peptide glijadina (DGP) – isto učiniti nakon 2-8 tjedana svakodnevnoga konzumiranja namirnica bogatih glutenom. Ukoliko nalaz i dalje ostane dvojbena odnosno negativna, bolesnika s visoko suspektnom kliničkom slikom svakako uputiti bolesnika na pregled gastroenterologu.

Ukoliko planiramo inicijalno testiranje bolesnika koji već koriste bezglutensku dijetu savjetuje se određivanje IgA tTG u kombinaciji s IgA EMA ili IgG DGP; ukoliko nalazi serološkoga testiranje budu iznad gornje granice normale savjetuje se učiniti biopsiju sluznice dvanaesnika. Ukoliko su nalazi negativni može se ponoviti serološko testiranje nakon dvomjesečnog konzumiranja glutenske dijetete ili odmah učiniti određivanje prisustva izomera HLA-DQ2/DQ8 – negativan nalaz HLA tipizacije isključuje postojanje celijakije.

Testiranje IgA i IgG antiglijadinskih protutijela se zbog niske dijagnostičke točnosti više ne preporuča.

EGD s biopsijom sluznice dvanaesnika se preporuča učiniti svim bolesnicima s pozitivnom serologijom odnosno kod svih bolesnika s prisutnom visokom kliničkom sumnjom na celijakiju bez obzira na rezultate serološkoga testiranja (iznimku čine bolesnici kod kojih je biopsijom kože dokazan dermatitis herpetiformis što je u kombinaciji sa pozitivnom serologijom dovoljno za postavljanje dijagnoze). Histološki se celijakija progresivno gradira po Marsh-Oberhuber klasifikaciji; stupanj 0 odgovara urednoj sluznici dok stupanj 4 totalnoj viloznoj atrofiji s hipoplazijom (najteži oblik destruktivnih/atrofičnih promjena). Treba naglasiti kako su promjene sluznice duodenuma žarišne i variraju u težini – jedno mjesto može imati totalnu atrofiju, a susjedno uredan nalaz.

Potrebno je naglasiti i činjenicu kako se prema recentnim smjernicama EGD s biopsijom sluznice tankoga crijeva više ne preporuča u djece s tipičnim simptomima, visokim titrom IgA tTG (>10x) i prisutnim tipičnim HLA genotipom (22).

Konačna dijagnoza celijakije se postavlja kombinacijom kliničke slike, seroloških testova, nalaza histologije i pozitivnoga odgovora na uvođenje bezglutenske dijetete.

## POZITIVAN NALAZ

Svim novootkrivenim bolesnicima s celijakijom treba:

1. savjetovati doživotnu bezglutensku dijetu
2. tražiti i liječiti popratne nutritivne deficijencije (BMI, KKS, Fe, UIBC, TIBC, vitamin B12, folna kiselina u serumu, PV, kalcij, ukupni proteini i albumin u serumu, denzitometrija)
3. pružiti edukaciju o bolesti i njenim komplikacijama
4. omogućiti praćenje multidisciplinarnog tima (liječnik obiteljske medicine, pedijatar, gastroenterolog, nutricionist)



## 5. savjetovati uključivanje u rad potpornih/stručnih društva

Svim bolesnicima s klasičnim, atipičnim i asimptomatskim (tihim) oblikom bolesti se mora savjetovati doživotna bezglutenska dijeta. U pravilu to znači da se sve namirnice koje sadrže pšenicu, raž i ječam trebaju doživotno i u potpunosti izbjegavati. S druge strane kukuruz, riža, kvinoja, amarant, proso, heljda, soja, slanutak i krumpir te proizvodi (brašna) od istih se mogu slobodno koristiti. Prolamin iz zobi (avenin) se ne smatra odgovornim za razvoj celijakije no često je u fazi proizvodnje zob kontaminiran drugim žitaricama pa se savjetuje eventualno uključivanje istoga u prehranu vrlo oprezno i u malim količinama. Od alkoholnih pića treba izbjegavati pivo, viski, i određene vrste votke. Vino, ocat i žestoka alkoholna pića na bazi vinove loze se mogu konzumirati. Kod inicijalnog uvođenja bezglutenske prehrane treba isključiti i mlijeko s mliječnim proizvodima (zbog česte popratne sekundarne intolerancije laktoze) koji se naknadno (nakon cca 2 mjeseca) mogu ponovno uvesti u prehranu.

Svakako je nužno strogo i doživotno pridržavanje bezglutenskoj dijeti zbog sprečavanja popratnih nutritivnih deficijencija (anemija/osteoporoza) i posljedičnih razvoja malignoma (limfom tankoga crijeva).

Potencijalno prisustvo mikro koncentracija glutena u industrijskim proizvodima koji nose oznaku „gluten-free“ ne utječe na pogoršanje bolesti.

Ne treba zaboraviti kako novonastala situacija s uvođenjem „stroge“ bezglutenske dijetete predstavlja veliki životni zaokret za bolesnika s mnogim nutritivnim i socijalnim problemima. Stoga je potrebna dosljedna edukacija i bolesnika i medicinskoga osoblja na ovu temu.

Svakako je potrebna nutritivna potpora pratećih nutritivnih deficijencija (enteralni pripravci prehrani, nadoknada željeza, vitamina B12 i folne kiseline, nadoknada kalcija i vitamina D, pojačana tjelesna aktivnost).

## PRAĆENJE BOLESNIKA

Već nakon 2 tjedna bezglutenske dijetete može se detektirati subjektivno poboljšanje bolesnika. Nakon 6-8 tjedana mogu se vidjeti znakovi poboljšanja u KKS-u, vrijednostima željeza, vitamina B12 i folata u serumu bolesnika koji se drže bezglutenske dijetete. U pravilu se simptomi bolesti brže oporavljaju u odnosu na serologiju ili patohistološki nalaz. Učestala je pojava povećane osjetljivosti dojka u žena u prva tri mjeseca nakon uvođenja bezglutenske dijetete. Vrijednosti IgA tTG se postepeno normaliziraju kroz 3-12 mjeseci po uvođenju bezglutenske dijetete – u osnovi se savjetuje prva kontrola nakon 6 mjeseci, a zatim svakih godinu dana. Kontrolna EGD s biopsijom se više rutinski ne savjetuje već služi za evaluaciju bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom na bezglutensku dijetetu. U slučaju detekcije

osteopenije/osteoporoze vrijede standardne preporuke za prevenciju, liječenje i praćenje ovih stanja.

## REFRAKTORNA BOLEST

Bolesnike koji imaju trajne simptome, pozitivnu serologiju i/ili patohistološki nalaz nakon dvije godine bezglutenske dijeta nazivamo „nonresponderima“. Ovo se stanja javlja u <5% bolesnika i može biti posljedica:

- nepridržavanju bezglutenske dijeta (najčešće)
- nenamjernom izlaganju glutenu
- alternativne/preklapajuće dijagnoze
  - intolerancija laktoze
  - sindrom iritabilnoga crijeva
  - sindrom bakterijskog prerastanja crijeva
  - egzokrina insuficijencija gušterače
  - mikroskopski kolitis
- refraktorni sprue
- ulcerativni jejunitis/limfom (EATL)

Sve ove bolesnika svakako treba uputiti na pregled pedijatru/gastroenterologu.

## ZAKLJUČAK

Celijakija je puno češća bolest nego što smo mislili i učili. Javnozdravstveni je problem širokih razmjera, ali većina slučajeva još uvijek ostaje nedijagnosticirana. Nепрепозnavanje učestalih nespecifičnih simptoma bolesti odgađa dijagnozu, a rana dijagnoza može spriječiti komplikacije. Bezglutenska dijeta je jedina terapija, a u otkrivanju i liječenju bolesnika s celijakijom svakako ulogu mora imati multidisciplinarni tim.

## REFERENCE

1. Losowsky MS. "A history of coeliac disease". *Dig Dis* 2008; 26(2):112–20.
2. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527.
3. Haas SV. Celiac disease, its specific treatment and cure without nutritional relapse. *JAMA* 1932; 99:448.
4. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941; 85:1715.
5. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:34.
6. Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:223.
7. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954; 2:1318.
8. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1997; 61:307.
9. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:315.
10. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:966.
11. Shan L, Qiao SW, Arentz-Hansen H, et al. "Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue". *J. Proteome Res.*(2005)4 (5):1732–41
12. Stene L, Honeyman M, Hoffenberg E, Haas J, Sokol R, Emery L, Taki I, Norris J, Erlich H, Eisenbarth G, Rewers M (2006). "Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study". *Am J Gastroenterol* 101 (10): 2333–40.
13. Kagnoff M, Paterson Y, Kumar P, Kasarda D, Carbone F, Unsworth D, Austin R (1987). "Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease". *Gut* 28(8):995–1001.
14. Suman S, Williams E, Thomas P, Surgenor S, Snook J (2003). "Is the risk of adult coeliac disease causally related to cigarette exposure?". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15(9):995–1000.
15. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. (2005). "Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease". *JAMA* 293(19):2343–2351.

16. Akobeng A, Ramanan A, Buchan I, Heller R (2006). "Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies". *Arch Dis Child* 91(1):39–43.
17. Grodzinsky E. Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:36.
18. Greco L, Percopo S. The coeliac disease task force "Free from Gluten," "Improved knowledge to cure coeliac disease". *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:25.
19. Patel D, Kalkat P, Baisch D, Zipser R. Celiac disease in the elderly. *Gerontology* 2005; 51:213.
20. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF. High risk of coeliac disease in Punjabis. Epidemiological study in the south Asian and European populations of Leicestershire. *Digestion* 1993; 54:178.
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656.
22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160