

Enfermedad celíaca. Análisis de los cambios epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos producidos en los últimos veinticinco años

Gaixotasun zeliakoa. Azken hogeita bost urteetako klinika, epidemiologia, diagnostiko eta terapeutikan izan diren aldaketan analisia

J.C. Vitoria Cormenzana¹, P. Zubillaga
Huici², A. Sojo², L. Ortiz²,

¹Hospital de Cruces. Universidad del País
Vasco / EHU, Barakaldo-Bizkaia.

²Hospital Aránzazu, San Sebastián.

RESUMEN

Se describen las modificaciones que la enfermedad celíaca ha experimentado durante los últimos 25 años y cual es su situación actual.

Para ello se examinan los datos de 429 pacientes celíacos, diagnosticados según las normas de gastroenterología y Nutrición Pediátricas, procedentes de dos hospitales de nuestra Comunidad.

Los datos más llamativos son el aumento del número de casos diagnosticados a partir de 1990 y el cambio en la expresión clínica de la enfermedad.

En ambos casos, junto a posibles intolerancias permanentes hoy por hoy desconocidas, la posibilidad de emplear los marcadores serológicos ha tenido una influencia decisiva. De esta forma han podido sentarse las bases para explorar poblaciones de riesgo, tales como los familiares de los enfermos celíacos y los portadores de algunas enfermedades, tales como la diabetes mellitus, dermatitis herpetiforme, síndrome de Down y déficit aislado de IgA.

Como resumen, puede decirse que la enfermedad celíaca es frecuente entre nosotros, relativamente fácil de diagnosticar y tiene un pronóstico si el tratamiento es llevado a cabo de forma correcta.

LABURPENA

Gaixotasun Zeliakoaz dugun ezagutzat aldaketa azken urteetan izan ditun eta zein den gaur egungo egoera aztertzen dira. Horretarako gure lurralde bi ospitaleko 429 gaixo, Gastroenterologiako eta Nutrizio Pediatrikoko Europako Elkartean emandako irizpideen arabera diagnostikatu direnak aztertzen dira.

1990etik aurrera diagnostikatutako kasuen kopurua gehitzea eta aurkezpen klinikoaren itxura aldatzea dira daturik azpimarragarrienak. Bi datu horiek, gaur egun ondo ezagutzen ez diren faktoreek eragina izateaz gain, markatzailer serologikoak erabiltzearekin erlazio daukate. Horiei esker, arrisku taldea bezela agertu dira bai familiarrekoen taldeak eta zenbait gaitz: diabetesa, dermatitis herpetiformea,

Down sindromea eta A immunoglobulina.

Bukatzeko esan liteke Gaixotasun Zeliakoa gure artean maiz gertatzen, nahi-errez diagnostikatzeko, tratamendu eraginkorra eta pronostiko ona daukan egoera dela.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten del trigo, cebada, centeno y avena que hace que emplear los marcadores serológicos ha tenido una influencia decisiva. De esta forma han podido sentarse las bases para explorar poblaciones de riesgo, tales como las familiares de los enfermos celíacos y los portadores de algunas enfermedades, tales como la diabetes mellitus, dermatitis herpetiforme, síndrome de Down y déficit aislado de IgA.

Como resumen, puede decirse que la enfermedad celíaca es frecuente entre nosotros, relativamente fácil de diagnosticar y tiene un pronóstico si el tratamiento es llevado a cabo de forma correcta. La enfermedad también puede ser totalmente asintomática. Tanto los síntomas, si los hubiere, como las lesiones intestinales desaparecen al suprimir de la dieta los cereales nocivos. En el momento actual se acepta que la EC debe ser incluida en el capítulo de las enfermedades autoinmunes⁽¹⁾.

Esta enfermedad ha sufrido numerosas variaciones a lo largo de los últimos veinticinco años. Ha pasado de ser un proceso de diarrea crónica y malabsorción, poco conocido y de diagnóstico casi excepcional fuera de la pediatría, a constituir una de las entidades autoinmunes que con mayor frecuencia se diagnostica a cualquier edad. Los estudios de cribado realizados en donantes de sangre sanos y en población general, hablan de prevalencias, sobre todo de formas asintomáticas, que en algún caso podrían llegar a ser tan alta como 1 por cada 100⁽²⁾. Es obvio que el diagnóstico de la forma sintomática de la enfermedad constituye tan

solo la punta de lo que hoy se conoce como el «iceberg» de la EC.

El objetivo de este trabajo es conocer la evolución que ha sufrido la EC a lo largo de este último cuarto de siglo y su estado actual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 429 pacientes diagnosticados de EC procedentes de las Unidades de Gastroenterología Infantil de los Hospitales de Cruces-Barakaldo, y de Aránzazu-San Sebastián. Hemos incluido en la lista a todos los pacientes diagnosticados en edad pediátrica que cumplen los criterios diagnósticos establecidos por la *European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition* (ESPGAN 1990)⁽²⁾.

1. Datos recogidos: hemos valorado la historia clínica, las exploraciones complementarias, la evolución, las enfermedades asociadas y estudio familiar. La duración de la alimentación materna se ha definido como el tiempo que el niño toma pecho, independientemente de que tome al mismo tiempo otro tipo de alimentos. Hemos llamado EC clásica a aquella que presenta la sintomatología más típica: deposiciones anormales y/o vómitos, anorexia, tristeza, irritabilidad y distensión abdominal. Hemos llamado EC atípica a aquella que no presenta los síntomas clásicos de la enfermedad o que son especialmente leves. El estudio familiar se ha limitado, en un principio a los de primer grado. Pero se ha extendido a otros miembros de la familia si así lo han solicitado.

2. Técnicas empleadas y valoración de resultados: para los pesos y tallas se han utilizado como referencia las tablas de Hernández⁽³⁾. La valoración nutricional se ha hecho mediante dos índices: a) el porcentaje de peso para la talla como indicativo de desnutrición aguda, b) el porcentaje de talla pa-

TABLA I

Nº de Casos	429
Bizkaia	317 (74%)
Guipúzcoa	112 (26%)
Sexo (V/M)	113/316
Edad de diagnóstico	
(X ± ds)	3,0 ± 3,3 años
Rango	0,4-18,9 años

ra la edad, como indicativo de desnutrición crónica.

La biopsia ha sido siempre peroral con cápsula de Kilby, salvo en dos ocasiones en las que se hizo mediante endoscopia. Los marcadores serológicos se han realizado mediante las siguientes técnicas: los AAG de la clase IgA por medio de un método de la clase IgA por medio de un método Nu-ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) en sandwich y los AAE mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta descrita por Chorzelski⁽⁴⁾.

3. Análisis estadístico: para estudiar las diferencias entre grupos de variables cuantitativas de distribución normal se ha empleado, como método estadístico, el análisis de varianza y para la relación entre dos variables cuantitativas el coeficiente y las curvas de regresión. Se dan como estadísticamente significativos los valores de «p»

iguales o inferiores a 0,05. Los programas utilizados ha sido el Stat View 4,5 y Delta Graph Professional, ambos para ordenador Macintosh de Apple. Los datos referentes al número de nacidos vivos han sido los proporcionados EUSTAT para los años anteriores a 1996, y por las Unidades de Metabolopatías de los respectivos Hospitales para los años 1997 y 1998.

RESULTADOS

En la tabla I podemos ver el nº de pacientes, su distribución por territorios históricos, el sexo y la edad de diagnóstico. En la figura 1 podemos ver la incidencia anual por 1.000 recién nacidos vivos (RNV) y el número de casos distribuidos por quinquenios. En la tabla II podemos ver la edad media de diagnóstico, así como el tiempo que han recibido lactancia materna y la edad en la que se introdujo el gluten en la dieta distribuido por quinquenios. Como se puede observar la duración de la lactancia materna se ha incrementado y la edad de introducción del gluten en la dieta y de diagnóstico se han retrasado conforme avanzan los años de nuestro estudio. Existen unas correlaciones positivas entre la edad

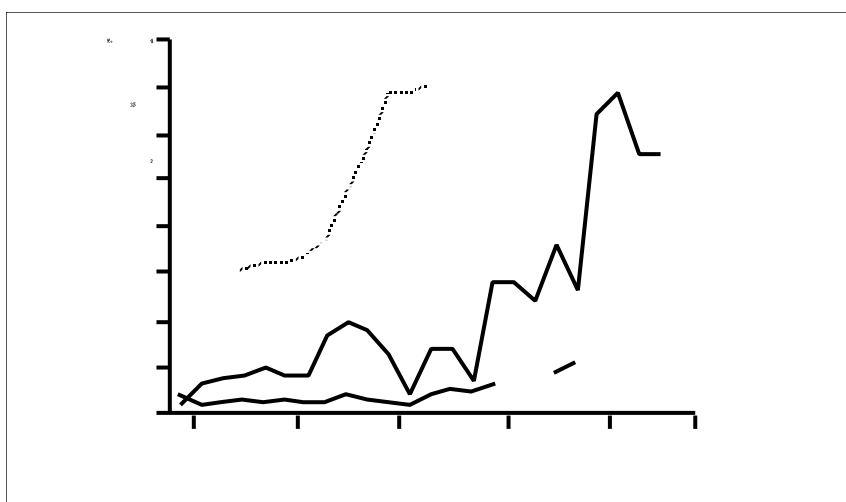


Figura 1. Incidencia de la E. celíaca por 1.000 RNV, comparada con datos procedentes de Suecia y Holanda.

TABLA II

	Duración de la lactancia materna (meses)	Edad de introducción del gluten en la dieta (años)	Edad de diagnóstico (años)
	X±ds	X±ds	X±ds
Antes de 1980	2,2 ± 1,6	3,2 ± 1,4	1,5 ± 1,0
1980 - 1984	2,2 ± 1,6	4,4 ± 1,7	2,0 ± 2,0
1985 - 1989	3,6 ± 3,4	6,3 ± 2,2	2,7 ± 2,8
1990 - 1994	3,5 ± 2,5	7,4 ± 2,3	3,6 ± 3,8
1994 - 1998	4,2 ± 2,9	7,6 ± 1,8	3,6 ± 3,8

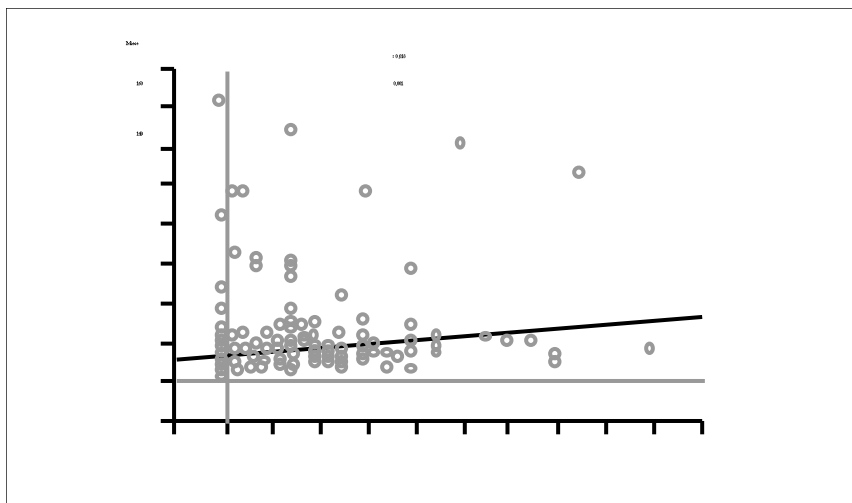


Figura 2. Relación entre la duración de la lactancia y la edad en la que comienzan los síntomas.

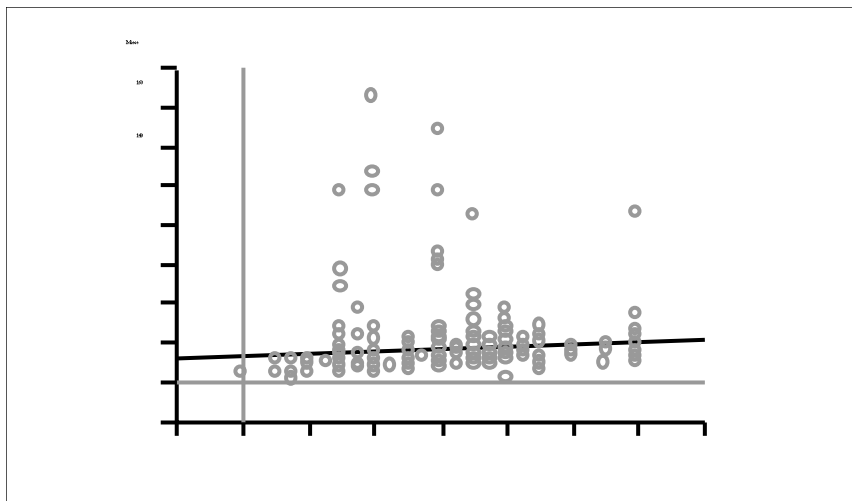


Figura 3. Relación entre la edad de introducción del gluten en la dieta y la edad en la que comienzan los síntomas.

de comienzo de los síntomas y la duración de la lactancia materna ($r^2: 0,018$; $p < 0,0001$) (Fig. 2), así como con la edad de introduc-

ción del gluten en la dieta ($r^2: 0,006$; $p < 0,0001$) (Fig. 3).

El motivo por el que se llegó al diag-

nóstico fue: a través del cuadro clínico clásico 271 (63%); por un cuadro clínico atípico 116 (27%); por medio del estudio familiar 19 (4,5%) (uno de ellos realizado por padecer el padre una dermatitis herpetiforme); a partir de enfermedades asociadas 23 (5,5%). En la figura 4 se muestra la evolución a lo largo de los años de las circunstancias a partir de las cuales se ha llegado al diagnóstico. Los síntomas que motivan la primera consulta se ven en la figura 5. Las enfermedades asociadas han sido: diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) 14 casos, déficit de IgA 6 casos, síndrome de Down (SD) 5 casos, dermatitis herpetiforme (DH) 4 casos, vitiligo 2 casos, intolerancia a las proteínas de leche de vaca (IPLV) 2 casos, aftas recurrentes 2 casos, fibrosis quística 1 caso, síndrome de de Sotos 1 caso, púrpura trombocitopénica 1 caso, artrogriposis congénita 1 caso. Entre 1.266 familiares estudiados en orden a diagnosticar EC, se han encontrado: 43 hermanos o hermanas, 13 madres o padres (12 madres y 1 padre), 8 tíos o tías, 5 primas o primos y 1 abuelo. Hay cuatro parejas de gemelos concordantes para la enfermedad, y una en las que uno tiene la enfermedad y el otro no.

La valoración del estado nutricional expresado como porcentaje de peso para la talla y de talla para la edad y su evolución a lo largo del período estudiado pueden verse en la figura 6. Las biopsias intestinales han presentado los siguientes resultados: 357 (83%) han sido atrofas subtotales, 55 (13%) han sido atrofas parciales graves y 16 (4%) atrofas parciales moderadas de las vellosidades intestinales. Los AAG y los AAE en el momento del diagnóstico inicial fueron positivos en el 91% (249 de 273 y 188 de 207 respectivamente). Los dos fueron positivos en 83% (168 de 203) y uno de los dos en 98% (199 de 203). Los dos fueron negativos en 4 (2%) casos.

Todos los pacientes, a partir del mo-

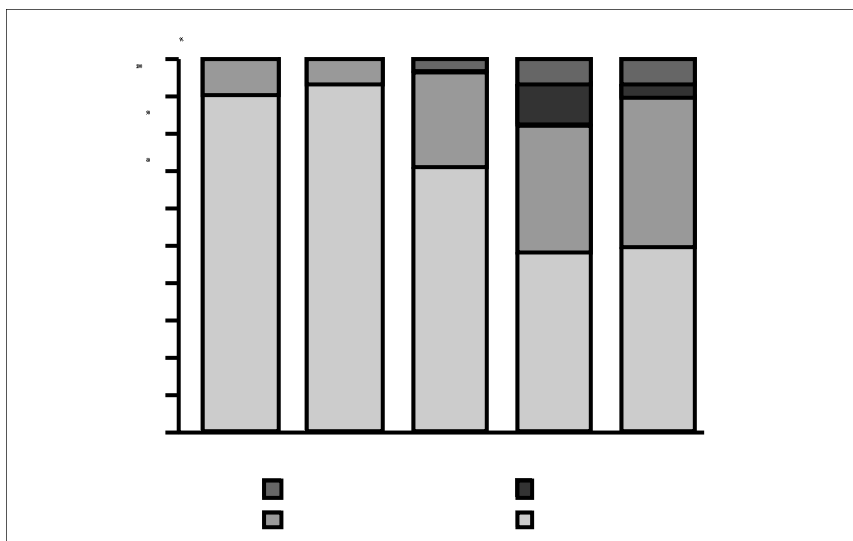


Figura 4. Evolución de las formas de presentación clínica.

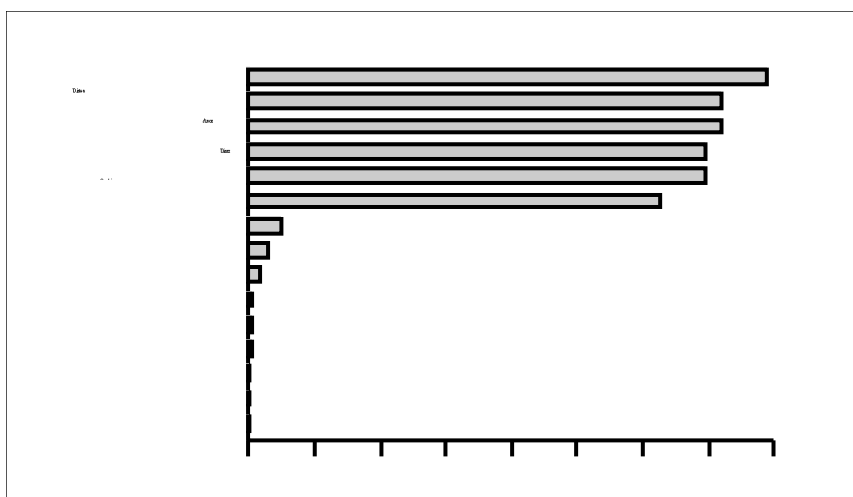


Figura 5. Frecuencia de los síntomas en el cuadro clínico inicial.

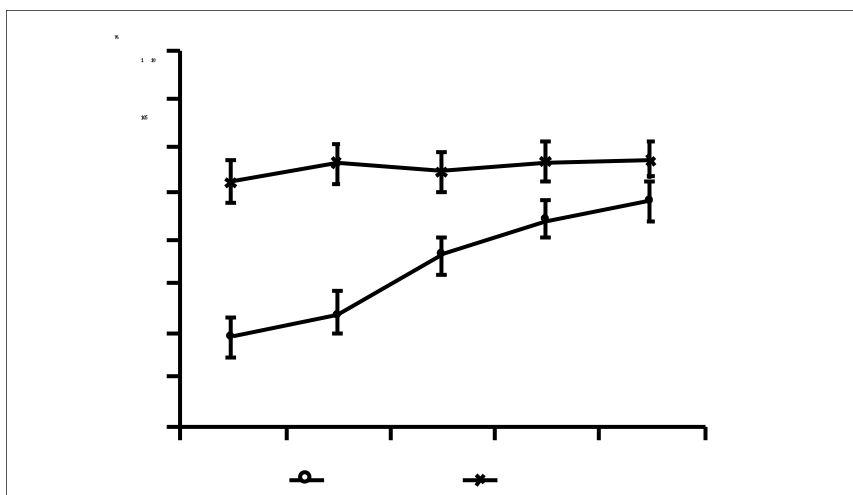


Figura 6. Evolución de los índices peso/talla ($p < 0,0001$) y talla/edad.

mento del diagnóstico y una vez hecha la biopsia intestinal, han seguido dieta exenta de gluten. En algunos casos, en los que había una intolerancia clara a la lactosa, ésta fue suprimida de la dieta durante un corto período de tiempo. La evolución ha sido favorable en todos los casos, con desaparición de los síntomas, normalización del estado nutricional, así como de los marcadores serológicos y de la biopsia intestinal. El tratamiento ha sido bien aceptado y un 4,6% de pacientes hacían transgresiones dietéticas esporádicas confesadas. Dos pacientes abandonaron la dieta por voluntad propia, estando completamente asintomáticos desde el punto de vista digestivo, aunque con marcadores positivos. Uno de ellos que a los 8 años de edad presentaba una biopsia con atrofia subtotal, debutó a los 12 años, tras ocho años de dieta conteniendo gluten, con una diabetes tipo I.

DISCUSIÓN

La historia moderna de la EC está ligada a la práctica de la biopsia intestinal. En Euzkadi comienza a hacerse de forma sistemática en 1975 en el Hospital de Cruces-Barakaldo y en 1986 el Hospital de Aránzazu, en San Sebastián. Utilizando las mismas técnicas, los mismos criterios de selección y recogiendo de forma sistemática los mismos datos, los dos Servicios trabajan de forma coordinada, de tal forma que el grupo formado por la suma de los pacientes de ambos hospitales puede considerarse como un conjunto uniforme para los propósitos de este estudio.

En nuestra casuística hay un predominio del sexo femenino (74%) tal y como se describe en la mayoría de los trabajos publicados⁽⁵⁻⁷⁾. La incidencia aumenta progresivamente los primeros años del estudio para estabilizarse en los años ochenta y sufrir un aumento muy significativo a partir de

los noventa, con una incidencia de 2,77 por 1.000 RNV en 1998 o lo que es lo mismo un caso por cada 360 RNV. Estos datos son similares a los encontrados por autores suecos y holandeses^(8, 9) aunque nuestra incidencia es más alta que en Holanda (Fig. 1). Aunque la incidencia en los distintos países, está sometida a una serie de variaciones y diferencias difíciles de explicar, nos parece evidente, que el aumento del número de casos diagnosticados, se debe al empleo de los marcadores serológicos que permiten detectar casos poco o nada sintomáticos y a la búsqueda activa de la enfermedad en las poblaciones de riesgo. Esta actitud, nos ha permitido acercarnos a cotas de diagnóstico similares a las encontradas en los estudios de cribaje poblacional.

La EC está sufriendo cambios muy importantes, algo que ha sido ya puesto de manifiesto por diferentes autores^(10, 11). Las circunstancias que llevan a hacer el diagnóstico han variado claramente durante el período de tiempo estudiado (Fig. 4). En la última década las formas de presentación clásica representa menos del 50% de los casos diagnosticados. Paralelamente, el fenotipo de los enfermos han variado siendo pocos los pacientes que se presentan con un habito celíaco clásico, lo que dificulta el diagnóstico si no se tiene un alto grado de sospecha clínica. En los primeros años del estudio todos los pacientes tenían un cierto grado de desnutrición, algo que se ve excepcionalmente en los últimos años. Existe una clara mejoría del estado nutricional al diagnóstico de los pacientes a lo largo de los años del estudio, lo que se traduce en cambios en el fenotipo celíaco clásico. La edad en la que se hizo el diagnóstico de la enfermedad ha ido desplazándose a edades cada vez mayores. Hallazgos similares se han puesto de manifiesto en otras series⁽¹²⁾. Las razones por las que la enfermedad comienza más tarde están sometidas a discusión. Se ha atribuido a una mayor preva-

lencia y duración de la lactancia materna y a una tardía introducción del gluten en la dieta, factores ambos que hemos podido comprobar en nuestra serie (Tabla II).

La atrofia subtotal de las vellosidades intestinales ha sido el hallazgo histológico que durante muchos años se ha considerado como una condición casi imprescindible para diagnosticar la enfermedad. Esta forma de pensar está cambiando conforme una búsqueda activa nos permite diagnosticar pacientes en fases más precoces de su enfermedad. De hecho, en nuestra serie sigue existiendo un predominio de las atrofas subtotales de las vellosidades intestinales, pero a partir de 1990 aparecen las atrofas parciales moderadas de las vellosidades intestinales con mayor frecuencia. Hoy sabemos que la lesión de la mucosa surge gradualmente y evoluciona desde la normalidad hasta una atrofia evidente con hiperplasia de las criptas. La lesión inicial sólo presenta infiltración linfocitaria en el epitelio y en la lámina propia⁽¹³⁾.

La presencia de varios casos de EC en la misma familia se conoce desde la publicación de Thyssen⁽¹⁴⁾ hace ya 64 años. En nuestra serie entre 1.266 familiares en primer grado estudiados hay 56 casos (4,4%), 43 hermanos y 13 padres. El grupo total de familiares diagnosticados es de 69 personas lo que supone un 5,4% de la población estudiada. Cifra que es similar a la de otros estudios y a la publicada por nosotros anteriormente⁽¹⁵⁾. Dentro del grupo hay cuatro pares de gemelos en los que ambos son celíacos, y un paciente celíaco que tiene un hermano gemelo que por ahora no está afectado y al que seguimos controlando.

Es conocido desde hace muchos años que la EC se asocia a otras entidades. En nuestra serie son 36 los casos (8%) que, además de la EC tenían otra enfermedad. En los primeros lugares de la lista figuran la DMID y el SD. Esto es algo que la diferencia de otras publicadas y ello es debido a

que en ambos casos esos datos son el resultado de una búsqueda activa de la EC en ambos procesos. Se conoce desde hace muchos años la existencia de una asociación entre la EC y la DMID. En un estudio previo realizado por nosotros⁽¹⁶⁾ llamábamos la atención sobre el papel que el gluten puede jugar como desencadenante de la DMID en pacientes predispuestos genéticamente a padecer ambas enfermedades. El segundo lugar de la lista, está ocupado por el déficit aislado de IgA con 6 (1,4%) casos. Esta cifra es inferior a la del 2,6% que se encuentra en un estudio multicéntrico realizado en Italia y que investiga, de forma retrospectiva la historia de 2.098 pacientes de EC⁽¹⁷⁾. Esta asociación tiene gran trascendencia, ya que, tanto los AAG, como los AAE son de la clase IgA, por lo que el déficit aislado de esta, los invalida como medio diagnóstico.

La asociación de SD y EC ha sido objeto de algunas comunicaciones en la literatura médica desde hace más de 20 años. De los 5 (1,2%) pacientes de nuestra serie sólo uno acudió a la consulta, porque presentaba problemas digestivos compatibles con EC. Los otros 4 se descubrieron en un estudio realizado en un grupo de 70 niños y niñas con SD que acudían a la consulta para controles rutinarios de sus necesidades especiales de salud⁽¹⁸⁾. El porcentaje de AAG falsos positivos es mayor que en la población general, por lo que se prefieren los AAE. La determinación rutinaria de los marcadores serológicos ha sido incluido recientemente en los programas de salud de las personas con SD. La frecuencia con que se encuentra la DH en la lista de celíacos es variable, la mayor parte de los autores consideran que se trata de la misma enfermedad con diferentes lugares de expresión⁽¹⁹⁾. Nosotros hemos visto 5 casos de DH, de los que 4 tenían una lesión intestinal evidente y están incluidos en este estudio; en el quinto el intestino era normal. Uno de nuestros

pacientes con EC se diagnosticó a raíz del diagnóstico de DH en el padre a pesar de que éste no tenía lesiones intestinales aparentes. Creemos que el estudio familiar de EC debe hacerse extensivo a los familiares de pacientes diagnosticados de DH.

Todos mejoraron con la dieta sin gluten y solamente cuando se hacían transgresiones, hubo reaparición de las lesiones cutáneas. El síndrome de Sotos y la artrogriposis congénita no han sido citadas en asociación con la EC fuera de nuestra serie⁽²⁰⁾, probablemente ello sea fruto de la casualidad. Otros procesos, tales como el vitíligo, la púrpura trombocitopénica, aftas recurrentes, IPLV, otras enfermedades autoinmunes y la fibrosis quística se encuentran también en otras series⁽²¹⁾.

El único tratamiento eficaz en la EC es la retirada de la dieta de todos los alimentos que incluyen gluten (trigo, cebada, centeno y avena). En esto la cosas han cambiado poco desde que DICKE publicó sus observaciones hace cerca de 50 años. Esto que aparentemente es muy sencillo, tropieza con la dificultad de que en las dietas actuales los alimentos manufacturados ocupan un lugar importante y su composición, en términos de si contienen gluten o no, es desconocida en la inmensa mayoría de los casos. En esta situación, la única alternativa razonable es utilizar única y exclusivamente los alimentos manufacturados que figuran en las listas de alimentos sin gluten y que publiquen periódicamente las Asociaciones de Celíacos. El papel tóxico de la avena en estos pacientes, ha sido objeto de discusión en la literatura de los últimos años⁽²²⁾, aunque este problema no tiene gran trascendencia en nuestro medio, dado el escaso uso de este cereal. La evolución ha sido favorable en todos nuestros casos. En el transcurso de pocas semanas los síntomas desaparecen y la exploración y los datos de laboratorio se normalizan. El grado de adhesión a la dieta es variable, y en nuestra serie hay un 4,6%

de casos que hicieron transgresiones confesadas, la mayor parte en la adolescencia. Por lo general, son los factores de tipo socio-cultural y la edad, los que más influyen en la correcta adhesión a la dieta. Una forma indirecta de saber si el tratamiento se está haciendo bien o no, es valorar su respuesta en términos de buena evolución clínica, negativización de los marcadores serológicos y normalización de la mucosa intestinal. En ningún caso debe de aceptarse como único criterio, el hecho de que haya o no síntomas, ya que la respuesta a la ingestión de gluten varía enormemente, tanto en el plazo en el que se presentan los síntomas, como en su clase e intensidad⁽²³⁾. Dos de nuestros pacientes han abandonado la dieta por voluntad propia uno está asintomático después de más de diez años y el otro ha desarrollado una DMID. Numerosos trabajos ponen de manifiesto⁽²⁴⁾ un mayor riesgo, de las personas con EC no tratada, de padecer cánceres de aparato digestivo, y ese mayor riesgo desaparece tras 5 años con la dieta sin gluten⁽²⁵⁾.

CONCLUSIONES

- La EC es, hoy día, un problema importante y frecuente en Euskadi, mientras que hace 25 años era una enfermedad cuyo diagnóstico se hacía sólo excepcionalmente.
- Durante este tiempo la EC ha experimentado cambios sustanciales en su forma de presentación predominando actualmente las formas atípicas o paucisintomáticas.
- El diagnóstico de la EC ha estado y está basado en la biopsia intestinal. Los marcadores serológicos que hoy disponemos no la sustituyen, pero nos permiten seleccionar a qué pacientes debe realizarse, en los cuadros clínicos dudosos.

- Estos marcadores han permitido hacer estudios de poblaciones de riesgo, familiares de los pacientes con EC, en enfermedades relacionadas con ella: DMID, SD, etc. De esta manera, se ha puesto de manifiesto que la enfermedad, en su forma asintomática, es mucho más frecuente de lo que podía pensarse.
- La gran relevancia del diagnóstico correcto de la EC, que además no presenta dificultades, se pone de manifiesto por la rápida mejoría clínica que presentan los pacientes con normalización de todos los parámetros de la enfermedad, y el buen pronóstico que a corto y largo plazo tiene cuando es correctamente tratada.

BIBLIOGRAFÍA

- Vitoria JC, Zubillaga P, Sojo A. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Esp Ped*1999;**51**:602-608.
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JA. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Archiv Dis Child* 1990;**65**:909-911.
- Hernández M. *Curvas y tablas de crecimiento*. Fundación Orbegozo. Bilbao, 1988.
- Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J. IGA anti-endomysium antibody: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*1984;**111**:395-402.
- Greco L, Tozzi AE, Mayer M, Grimaldi M, Silano G, Aurichio S. Unchanging clinical picture of coeliac disease presentation in Campania, Italy. *Eur J Pediatr*1989;**148**:610-613.
- Sánchez Valverde F, Iceta A, Olivera JE, et al. 20 years of pediatric celiac disease in the North of Spain. 6983 consecutive cases (1975-1994). Clinical aspects. In Lohiniemi S, Collin P, Mäki M (eds). *Changing Features in Coeliac disease*. Tampere: The Finnish Coeliac Society, 1998, p. 130.
- Polanco I, Jasinski C, de la Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. In Aurichio S, Visakorpi JK (eds). *Common food intolerances 1: Epidemiology of coeliac disease*. Nutr Res Basel. Karger, 1993; 2: 57-63.

8. Cavell B, Stenhammar L, Ascher H, et al. Increasing incidence of childhood coeliac disease in Sweden. Results of a national study. *Acta Paediatr* 1992;**81**:589-592.
9. George EK, Mearin ML, Franken HCM, Houwen RHJ, Hirasing RA, Vandenbroucke JP. Twenty years of childhood coeliac disease in The Netherlands: a rapid increase in incidence? *Gut* 1997;**40**:61-66.
10. Mäki M. Changing Features of Coeliac Disease. In: Lohiniemi S, Collin P, Mäki M (eds). *Changing Features in Coeliac disease*. Tampere: The Finnish Coeliac Society, 1998, 1-6.
11. Vitoria Cormenzana JC, Sojo Aguirre A, Core-ra Sánchez M, et al. Enfermedad celíaca. ¿Está cambiando su forma de presentación? *An Esp Pediatr* 1991;**35**:173-178.
12. Mäki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing Pattern of Childhood Coeliac Disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**: 408-412.
13. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity («celiac sprue»). *Gastroenterology* 1992;**102**:330-354.
14. Thyssen TEH. Ten cases of idiopathic steatorrhea. *Q J Med* 1935;**4**:359-95.
15. Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, García-Masdevall D, Rodríguez Soriano J. Serological markers as screening test in family members of patients with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;**19**:304-309.
16. Vitoria JC, Castaño L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, García-Masdecalla MD. Association of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Coeliac Disease: A Study Based on Serologic Markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;**27**:47-52.
17. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR, Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and «Club del Tenue» Working Groups on Coeliac Disease. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentric study. *Gut* 1998;**42**:3625.
18. Zubillaga P, Vitoria JC, Arrieta A, Echániz P, García-Masdevall MD. Down's Syndrome and Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;**16**:168-171.
19. Reunala T. Dermatitis herpetiformis: from gut to skin. In Lohiniemi S, Collin P, Mäki M (eds). *Changing Features in Coeliac disease*. Tampere: The Finnish Coeliac Society, 1998; p. 13-17.
20. Quintanilla Sánchez MI, Garaizar Axpe C, Vitoria Cormenzana JC, Prats Viñas JM. Síndrome de Sotos asociado a enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 1992;**37**:517-519.
21. Polanco I. Enfermedad celíaca. In: Chantar C, Rodés J (eds). *Actualidades en Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: J.R. Prous, 1986; p. 1-37.
22. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease. *New England Journal of Medicine* 1995;**333**:1033-7.
23. Mäki M, Ladeaho KL, Hällström O, Viander M, Visakorpi JK. Postpuberal gluten challenge in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1989;**64**:1604-7.
24. Holmes GKT. Malignancy in Coeliac Disease. In: Lohiniemi S, Collin P, Mäki M (eds). *Changing Features in Coeliac disease*. Tampere: The Finnish Coeliac Society, 1998; p. 55-59.
25. Holmes GKT, Prior P, Lane MR. Malignancy in coeliac disease. Effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;**30**:333-338.