

Çölyak Hastalığı

CELIAC DISEASE

Uz.Dr.Aydan KANSU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, Pediatrik Gastroenteroloji BD, ANKARA

ÖZET

Çölyak Hastalığı, duyarlı kişilerde ciddi ince barsak mukoza lezyonlarına neden olan gliadin'e karşı kalıcı barsak intoleransı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Genetik, immünolojik ve çevresel etmenler duyarlılığı belirler. En önemli özelliği ağırlık alımı ve lineer büyüme hızında azalmadır. Bunlar belirgin gastrointestinal semptomlar olmaksızın görülen tek klinik bulgu olabilir. Tanı karakteristik duodenal ya da jejunal mukoza lezyonunun görülmesi ve glutensiz diet ile sağlanan klinik ve laboratuvar cevaba dayanmaktadır. Buğday, arpa ve çavdarın kaldırılacağı bir dietin yaşam boyu uygulanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Malabsorbsiyon

TKlin Pediatri 1994, 3:1-5

Eşanlamılar

Non-tropikal Sprue, Glütene Duyarlı Entelopati, Çölyak Sendromu, Primer Malabsorbtif Hastalık, Çölyak Sprue

TANIM

Çölyak hastalığı, spesifik olmayan, ancak karakteristik ince barsak mukoza lezyonu sonucu çeşitli gıdaların malabsorbsiyonu ile seyreden; buğday gliadinlerinin ve arpa, çavdar ve yulaf proteinlerinin dietden çıkartılmasıyla intestinal mukoza lezyonunda ve malabsorbsiyonda düzelenin görülmesi ile karakterize kronik bir hastalıktır (1).

Geliş Tarihi: 08.12.1992

Kabul Tarihi: 25.11.1993

Yazışma Adresi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Pediatrik Gastroenteroloji BD
ANKARA

SUMMARY

Celiac disease is a chronic disease characterized by a permanent intestinal intolerance to gliadin that causes severe small intestinal mucosal lesions in susceptible individuals. Genetic, immunologic, and environmental factors determine susceptibility. The most constant features are decreased rates of weightgain and linear growth which may be the only clinical manifestation without obvious gastrointestinal symptoms. Diagnosis is based on both finding the characteristic duodenal or jejunal mucosal lesion, and a clinical and laboratory response to gluten-free diet. Lifelong dietary treatment with the elimination of wheat, rye, and barley is recommended.

Keywords: Celiac disease, Malabsorbtion

Anatolian J Pediatr 1994, 3:1-5

INSIDANS

Çölyak hastalığı esas olarak beyaz ırkda görülür.

İrlanda'da 1/300(2)

İsveç'de 1/1000 (3)

Avrupa genelinde 1/300 -1/6000 olarak bildirilmektedir (1).

Latent hastalık (atipik/asemptomatik olgular) hiç tanı alamayabileceğinden oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (4). Yıldan yıla da insidans değişebilmektedir, bu da çevresel faktörlerin de patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (5,6).

Birinci derece akrabalarda %2-20 (7,8)

Kardeşlerde %10-20 (9)

İdantik ikizlerde %70 (10)

HLA idantik kardeşlerde %30 (11) oranında görüldüğü bildirilmekte, bu oranlar da multifaktörel etiyolojiyi desteklemektedir.

ETİYOLOJİ

Çölyak hastalığının bugün otoimmün zeminde gelişen bir hastalık olduğu düşünülmektedir (12,13). Patogenezde genetik, immünolojik ve çevresel etmenler rol oynamaktadır. İlk defa 1888'de Samuel Gee, gıda alımıyla hastalık arasında tahıllı gıdaların zararlı etkisini göstermiştir. Semptomları esas olarak buğday proteinleri oluşturur. Buğdayın yanı sıra arpa, çavdar ve muhtemelen yulaf da toksiktir. Mısır ve pirinç zararsızdır. Bebeklik döneminde erkenden tahıllı gıda ile beslenmeye başlamanın ve emzirme süresinin az olmasının Çölyak hastalığına zemin oluşturduğu vurgulanmaktadır (14,15).

Buğday ununun toksik bölümü glüten adı verilen heterojen bir grup proteindir. Bu grup içinde toksik olan glütenin gliadin adı verilen bölümüdür. Gliadinler de kompleks bir gruptur, yaklaşık 40 kadar suda erimeyen protein içerirler; İçeriklerinde yüksek miktarda glutamin ve prolin vardır. Bunlar buğday tanesindeki depo proteinlerdir ve buğday ununun karakteristik pişme özelliğinden esas olarak sorumludurlar.

Glütenin ince barsak mukozası üzerine olan toksik etkisi açısından öne sürülen bir takım teoriler vardır:

1. intestinal mukozada peptidaz eksikliğine bağlı olarak glütenin sindiriminin yetersiz olabildiği ve zararlı peptidlerin biriktiği öne sürülmektedir. Ancak glutensiz diyet ile mukozaya düzelmekte ve bununla birlikte spesifik enzim eksikliği de ortadan kalkmaktadır.

2. Glütenin bitki lektinlerine benzer birleşme özelliklerinin olduğu ve gliadinin absorbtif hücrelere bağlandığı öne sürülmekle birlikte şu anda bu görüş destek görmemektedir (16).

3. Etiyolojide Adenovirüs 12'nin (Ad12) rolü olduğu öne sürülmektedir (16). Ad12 ile gliadin arasında aminoasit dizilimlerinin belirli bir bölgede aynı olması nedeniyle immünolojik çapraz reaksiyon olduğu, böylece antikor yapımının başladığı ileri sürülmektedir.

4. İmmünolojik etmenler:

* Çölyak hastalığı, HLA B8, DR3, DR7 ve DQW2 ile yüksek oranda birliktelik göstermektedir (17,18). Ancak Çölyak hastalığını kodlayan spesifik bir genin varlığı gösterilememiştir ve bu birlikteliğin nasıl Çölyak hastalığına zemin yarattığı bilinmemektedir.

* Çölyak hastalarında serum IgA yüksek olabilir (19). Ayrıca ince barsak lamina propriasında IgA, M ve G oluşturan immünoisitlerin sayısı 2 ila 6 katı kadar artmıştır (20,21).

Hastaların çoğunluğunda serumda dolaşan IgA ve IgG anti gliadin antikorları vardır (1). Bunların esas olarak barsak mukozasından köken aldığı gösterilmiştir. Ancak ciddi glutensiz diyetle yıllardır tedavi olan Çölyak hastalarında ve sağlıklı normal bireylerde de düşük titrede anti gliadin antikorları bulunabilmektedir. Çölyak hastalarında, diğer gıda antijenlerine karşı da yüksek titrede antikor vardır. Retikulin ve gastrointestinal düz kaslarının endomysiumuna karşı da antikor olduğu göz-

terilmiştir (22). Ayrıca antikorlar gliadin peptidleri ile immün kompleks yaparak lamina propria inflamasyon hücrelerini çekerler.

Çölyak hastalığındaki barsak lezyonu ile "graft versus host disease" (GVHD) arasındaki benzerlik dikkati çekmiştir. T hücreleri ile kript epiteli arasındaki etkileşimin barsak mukozasında lezyona neden olduğu öne sürülmektedir (23). Mukozaya lezyonunun esas olarak lokal hücre immünite yoluyla olduğuna inanılmaktadır.

* Ayrıca, aktif Çölyak hastalığı olan çocukların barsak mukozalarında Prostaglandin E2, Tromboxane B2, Leukotriene B4, C4, D4 ve E4 içeriğinin yüksek olduğu gösterilerek artmış araşidonatik asit metabolitlerinin diarede ve mukozal hasarlanma patogenezinde rol oynayabileceği de ileri sürülmektedir (24,25).

PATOLOJİ

Normal barsak mukozasında parmağa benzer villuslar vardır. Çölyak hastalarında ise bunlarda değişiklikler görülür; tamamen düz olabilirler. Mukozaya histolojik olarak subtotal villöz atrofi gösterir (26,27). Daha az etkilenmiş ve iyileşmekte olan hastalarda parsiyel villöz atrofi görülür. Subtotal villöz atrofide kriptler uzamıştır; villi yoktur; lamina propria da yüksek oranda inflamatuvar hücreler vardır. Kriptlerin uzaması ve villusların kısalması sonucunda muskularis mukozaya ile villus ucu arası mesafe olarak belirtilen kalınlık değişmemiştir.

Mukozada endokrin hücrelerinin sayısında da değişiklikler olur. Lamina propria mast hücreleri, eozinofil ve bazofiller de artmıştır. Bu hücrelerin Çölyak hastalığında lezyon oluşturmada etkin hücreler olduklarına inanılmaktadır. Diyetle bu hücrelerin sayısı da normale döner.

Duedenojejunal flexura daima tutulmuştur; bazılarında tek anormal bölge olabilir; anormallik ileuma kadar uzar. Genellikle 1/3 üst ince barsak tutulmuştur; 1/3 orta kısmından itibaren mukozaya normale döner. Tutulum lezyonun ciddiyeti ile yakından ilişkilidir.

Normalde ince barsak mukozasının devamlılığı, kriptlerde yeni epitelyal hücrelerin oluşturulması, bunların villuslara göçü ve 48-72 saat sonra villus ucundan atılmalarıyla sağlanır. Çölyak hastalığında ise mukozaya hiperrejeneratif; villuslardaki epitel hücreleri gluten ile hasarlanır ve ölür; bu nedenle turnover normalden hızlıdır. Bunu sağlayabilmek için kriptler uzar ve sonuçta mukozanın total kalınlığı kadar olurlar.

Histolojik, histokimyasal ve elektronmikroskopik çalışmalar ile glutensiz diyet sonucunda yüzey epitelinde düzelmelerin 3-10 günde başladığı görülmüştür. Önce yüzey hücre boyu uzar. Villus uzunluğundaki değişiklikler ve mikroskopik görünümdeki düzelleme altı haftadan daha uzun sürede görülür. Normal villus bir yıl içinde görülür. Ancak mukozasının tamamen normale dönmesi pek olağan değildir. Glutensiz diyet ile düzelen hastanın gluten alması ile histolojik rölaps saatler içinde başlar ve iki haftada subtotal villöz atrofi yeniden yerleşir.

KLİNİK

Çölyak hastalığı, genellikle iki yaşın altında ortaya çıkar; ancak daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde de görülür. %90 olguda tanı iki yaş altında konur.

Kronik ishal en sık görülen semptomdur. 6-12 ayda başlar. Bebekde hastalık tipik olarak subkutan yağ dokusunda azalma, karında gerginlik ve solukluk ile başlar. Ayrıca hasta iştahsızlık, kusma, periferik ödem, çomak parmak, kabızlık, rektal prolapsus ve ciddi olgularda hipokalsemik tetani ile de karşımıza çıkabilir.

ishal, malnütrisyon ve gelişme geriliği ile gelen çocuklarda mutlaka Çölyak hastalığı düşünülmelidir. Tanı sırasında çoğu çocukta boy kısalığı vardır.

Bazı olgularda gastrointestinal semptom yoktur. Hastada sadece demir eksikliği anemisi, osteomalazi ya da rikets ya da gecikmiş puberte olabilir. Son yıllarda Çölyak hastalığının tek başına boy kısalığı ile kendini gösterdiğine dair yayınlar dikkati çekmektedir (28,29).

Çölyak hastaları pica ile de başvuruabilirler (30). Malabsorbsiyonun demir eksikliği anemisine yol açtığı, bunun da picaya neden olduğu düşünülmektedir. Pica ile birlikte gelişme geriliği ve demir eksikliği anemisi varsa gastrointestinal semptomlar belirsiz bile olsa Çölyak hastalığı akla getirilmelidir (30).

Anguler stomatit, glossit, jeneralize ya da fasiyal pigmentasyon görülebilir. Protein malnütrisyonuna bağlı olarak cilt kuru ve çatlaktır.

Dışkı pis kokuludur, çoktur, bazen sulu ya da yumuşak olabilir ve bunu hasta normal olarak yorumlayabilir. Bazen süt ve şekerlere karşı dikkati çeken bir intolerans olabilir, ishal sıklıkla intermittandır. Ancak bazı olgularda dışkılama alışkanlığı ve dışkı tamamen normal bile olabilir. Distansiyon. gaz ve kolik tanımlanabilir.

Vitamin D eksikliğine bağlı olarak kemik ağrıları, kırıklar, parestezi ve tetani ortaya çıkabilir. Periferik nöropati semptomları görülebilir.

Çölyak hastalığı ile bazı hastalıklar arasında birliktelik olduğu bildirilmektedir. Bunlar dermatitis herpetiformis (31), Tip I Diabetes Mellitus (32,33), selektif IgA eksikliği (34), romatoïd artritdir (35). IgA nefropatisi (36), ülseratif kolit (37), Crohn hastalığı (38), şizofreni (39) ve parsiyel lipodistrofi (40) ile de birliktelik olduğu düşünülmektedir.

TANI

1989'da Budapeşte'de ESPGAN tarafından düzenlenen Çölyak Hastalığı Sempozyumunda belirtilen diagnostik kriterler şunlardır (41):

1. Tanıda ilkin karakteristik ince barsak mukoza anomalisinin biopsi ile gösterilmesi gerekmektedir.

2. İkinci olarak ciddi bir biçimde uygulanan glutensiz diet ile belirgin klinik remisyon görülmesi gerekmektedir; hastalığın tüm klinik semptomları ortadan kalkmalıdır. Bu yanıt aylar değil haftalar gibi kısa sürede olmalıdır.

Bu iki kriter tanı için yeterlidir.

Bu sempozyum öncesi tanı için önerilen gluten provokasyonu ve bunu izleyen biyopsinin mutlak gerekli olmadığı kabul edilmiştir.

Son yıllarda, dolaşan IgA antigiadin, IgA antiretikülin ve IgA antiendomysium antikollarının Çölyak hastalığı tanısında yüksek derecede sensitivite ve spesifite gösterdikleri belirlenmiştir (22,42,43,44). Ancak sadece bu antikolların gösterilmesi ile Çölyak hastalığı tanısına varılamaz; çünkü yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar çıkabilmektedir. Ancak biyopsi yapılamayan durumlarda bu antikolların anormal düzeylerde bulunması ve glutensiz diet ile antikolların ortadan kalkması Çölyak hastalığı tanısını desteklemelidir.

Bazı durumlarda gluten provokasyonu gerekmektedir:

— ilk tanı şüpheli ise (tanıda biyopsi yapılmamışsa, biyopsi materyali yetersizse ya da Çölyak hastalığı için karakteristik değilse)

— Diğer enteropati nedenleri o toplumda sıklıkla görülüyorsa (inek sütüne duyarlı enteropati, postenterit sendromu, giardiazis)

— Büyük çocuklar ve adolesanların kendiliklerinden dieti bırakmaları söz konusu olabileceğinden bunun kontrollü bir şekilde yapılması ve biyopsi alınması uygundur.

Absorbsiyon (abs.) çalışmaları, Çölyak hastalığı açısından spesifik olmamakla birlikte barsağın fonksiyonel etkilenme derecesinin saptanması açısından yararlıdır (45).

Test	Yararlılığı
Dışkıda yağ	Yağ malabsorbsiyonu %75 olguda mevcut
Serum karoten düzeyi	%90 olguda anormal
Protrombin Zamanı	Bazen anormal
Xylose abs. testi	Hemen daima anormal
Glukoz tolerans testi	Genellikle anormal
Laktoz tolerans testi	Sıklıkla anormal
Kan proteinleri	Bazen düşük
Ig (serum)	IgA bazen yüksek
Folat (serum)	Sıklıkla düşük
Folik asit abs.	Hemen daima normal
VitB12abs.	1/3 olguda anormal
Elektrolitler	Ciddi olgularda K ve Mg düşük
Ca	Ciddi olgularda düşük
Serum Fe	Sıklıkla düşük

Endoskopik olarak duodenal kıvrımların görülmemesi halinde Çölyak hastalığı düşünülerek biyopsi yapılması önerilmektedir (46).

* Çölyak hastalarında manitol, rhamnoz gibi küçük molekülü şekerler daha az emilirken sellobioz ve laktuloz gibi büyük molekülü şekerler daha iyi emi-

lirler. Buradan yola çıkarak tarama testi olarak laktuloz/mannitol ya da laktuloz/rhamnoz testinin kullanılabileceği önerilmektedir (47,48).

* Radyolojik bulgular nonspesifiktir ama hastalığa yönelik dikkat çekici bulgular olabilir. Direkt karın grafisinde gaz bölgelerinde artış ve ince barsakta sıvı seviyeleri görülebilir. Baryumlu grafide ince barsakta genişleme dikkati çeker. Genişlemenin derecesi hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verir. Mukozanın düzleşmesine bağlı jejunum tübuler yapıda görülür; bazen ileumda mukozada katlanmalar dikkat çekicidir. Çoğu olguda propulsif hareket azaldığından transit zaman uzamıştır.

Serum kalsiyumlu düşük, alkalin fosfataz yüksek ise iskelet sistemi grafileri çekilmelidir. Kemikler radyolüsent görülebilir, pseudofraktürler olabilir.

TEDAVİ

Tedavi glutensiz diet ile yapılır (49,50). Başta buğday olmak üzere arpa, çavdar ve yulaf diyetten çıkarılır. Gluten diyetten tamamen çıkarılmalıdır. Glütinin çok az miktarları bile cevabın tam olmamasına neden olur. Glutensiz diete yanıt ve kullanımı denetlemek amacıyla hasta sık aralıklarla görülmelidir.

Glutensiz diete başlanmasıyla 2-3 hafta içinde hasta kendini daha iyi hissetmeye başlar, abdominal yakınmalar geçer ve kilo alımı başlar.

Başlangıçta demir parenteral olarak verilir, folik asit eklenebilir. Kemik hastalığı ile başvurmuş olgulara, kalsiyum ve D vitamini verilir. Glutensiz diyetin etkileri görülmeye başladıktan sonra kalsiyum ve D vitamini kesilebilir. Hastaların çoğunda tedavi ile absorpsiyon normale döner ve bu nedenle replasman tedavisine gerek yoktur.

Hastalığın tutulumunun ileri derece olduğu olgularda süt ürünlerinin alınması ile ikincil laktaz eksikliğine bağlı olarak gastrointestinal semptomlar artabilir. Ancak primer laktaz eksikliği yoksa glutensiz diete başlanmasıyla hastalar süt ürünlerini iyi tolere etmeye başlarlar.

Glutensiz diyet ile genel sağlık durumu iyileşir, büyüme hızı ve kemik maturasyonu hızlanır (51), fertilité önlenir, malabsorpsiyon düzelir, kemik hastalığı ve intestinal lenfomadan (52) korunmuş olunur.

İlk kez 1951'de Adlesberg, kortikosteroidlerin Çölyak hastalarında histolojik ve klinik düzelmeyi sağladığını göstermiştir. Ancak etki mekanizması bilinmemektedir. Çok ciddi Çölyak hastalarında ya da glutensiz diete yanıt alınamayan olgularda ve daha çok erişkinlerde denenebilir. Sistemik absorpsiyonunun çok zayıf, biyoyararlılığı az olan yeni bir glukokortikoidin (fluticasone propionate) erişkinlerde denendiği ve başarılı olduğu öne sürülmektedir (53).

KOMPLİKASYONLAR

Yapılan çalışmalar, %7 olguda 5.-6. dekadta intestinal lenfomanın geliştiğini göstermiştir (54). Yerleşim yeri, köken aldığı hücreler ve yayılımı açısından primer

lenfomadan farklıdır; prognozu kötüdür. Lenfoma dışında farenks, özafagus, ince barsak ve meme kanseri bu hastalarda normal topluma göre daha sıktır (54). Aminoasit malabsorpsiyonu sonucu pankreatik atrofi gelişebilir. Nadir olarak üveit, toksik hepatit, artrit de görülebilir.

PROGNOZ

İyi tedavi edilen olgularda, prognoz çok iyidir. Bazı olgularda adolesan çağda spontan remisyon görülmektedir. Glutensiz diyetin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği bildirilmektedir (49,50,55).

KAYNAKLAR

1. Auricchio S, Greco L. Gluten sensitive enteropathy in child-hood. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:157-87.
2. Mylotte M, Egan-Mitchael B. Incidence of Celiac disease in the West of Ireland. *BMJ* 1973; 1:703-5.
3. Stenhammar L, Ansved P. The incidence of childhood Celiac disease in Sweden. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 3:707-9.
4. Mann JG, Brown WR. The subtle and variable clinical expressions of gluten-induced enteropathy (Adult Celiac disease, nontropical sprue): an analysis of twenty-one cases. *Am J Med* 1970; 48:357-66.
5. Ascher H, Krantz I. Increasing incidence of Celiac disease in Sweden. *Arch Dis Child* 1991; 66:608-11.
6. Stevens FM, Egan-Mitchael B, Cryan E, McCarthy CF, McNichall B. Decreasing incidence of Celiac disease. *Arch Dis Child* 1987; 62:465-8.
7. Stenhammer L, Brandt A, Wagermark J. A family study of Celiac disease. *Acta Pediatr Scand* 1982; 71:625-8.
8. Stokes PL, Ferguson R, Holmes GKT, Cooke WT. Familial aspects of Celiac disease. *Q J Med* 1976; 45:567-82.
9. Strober W. Gluten-sensitive enteropathy. *Clin Gastroenterol* 1976; 5:429.
10. Polanco I, Biemond I. Gluten-sensitive enteropathy in Spain. In: McConnell RD, ed. *Genetics of Celiac disease: Proceedings of International Symposium*. Lancaster: MTP Press, 1981:211-31.
11. Mearin ML, Pera AS. Clinical indications of HLA typing and measurement of gliadin antibodies in Celiac disease. *Neth J Med* 1987; 31:279-85.
12. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, UUnsworth DJ, Austin RK. Understanding the molecular basis of Celiac disease. *Gut* 1990; 31:497-9.
13. Strober W. Gluten-sensitive enteropathy: a non-allergic immune hypersensitivity of the gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:202-11.
14. Challacombe DN. The incidence of Celiac disease and early weaning. *Arch Dis Child* 1983; 58:326.

15. Greco L, Mayer M. The effect of early feeding on the onset of symptoms in Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:52-5.
16. Kagnoff MF, Paterson YJ. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of Celiac diseases. *Gut* 1987; 28:995-1001.
17. Bonamico M, Mazzilli MC. Expression of class II MHC antigens in the intestinal epithelium of pediatric Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9:269-75.
18. Tosi R, Vismara D. Evidence that Celiac disease is primarily associated with a DQ locus allelic specificity. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 28:395-404.
19. Baklien K, Brandzaek P. Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult Celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:149-59.
20. Colombel JF, Mascart-Lemone F. Jejunal immunoglobulin and antigliadin antibody secretion in adult Celiac disease. *Gut* 1990; 34:1345-9.
21. Kett K, Scott H. Secretory immunity in Celiac disease. Cellular expression of immunoglobulin A subclass and joining Chain. *Gastroenterol* 1990; 99:386-92.
22. Burgin-Wolff A, Gaze H. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for Celiac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7
23. Marsh MN. Studies of intestinal lymphoid tissue. *Scanning Microsc* 1988; 2:1663-84.
24. Branski D, Karnelli F, Gross-Kieselstein E, Arahamow A, Rachmellewitz D. Prostaglandins in small intestinal mucosa of children with Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:672-5.
25. Branski D, Hurvitz H, Halevi A, Klar A, Navon P, Weidenfeld J. Eicosanoids content in small intestinal mucosa of children with Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14:173-6.
26. Stenling RF. Surface ultrastructure of the small intestine mucosa in children with Celiac disease. *Ultrastructural Pathol* 1984; 6:295-305.
27. Perera DR, Weinstein WF. Small intestinal biopsy. *Human Pathol* 1975; 6:157-217.
28. Radzikowski T, Zalewski TK. Short stature due to unrecognized Celiac disease. *Eur J Pediatr* 1988; 147/3:334-5.
29. Rosenbach Y, Dinari G. Short stature as the major manifestation of Celiac disease in older children. *Clinical Pediatr* 1986; 25/1:13-6.
30. Korman SH. Pica as a presenting symptom in childhood Celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:139-41.
31. Shuster S, Watson AJ. Celiac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1968; 1:1101-6.
32. Barera G, Bianchi C. Screening of diabetic children for Celiac disease with antigliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child* 1991; 66:491-4.
33. Savilahti E, Simell O. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1986; 108:690-3.
34. Crabbe PA, Heremans JF. Selective IgA deficiency with steatorrhea: a new syndrome. *Am J Med* 1967; 42:319-26.
35. Maki M, Hallstrom O. Reticulin antibody, arthritis and Celiac disease in children. *Lancet* 1988; 1:479-80.
36. Fornasieri A, Sinico RA. IgA-Antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *BMJ* 1987; 295:78-80.
37. Shan A, Mayberry JF. Epidemiological survey of Celiac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of Coeliac patients. *Q J Med* 1990; 74:283-8.
39. Perisic V, Lopovic Z. Celiac disease and schizophrenia: family occurrence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:279-87,
40. O'Mahony D, O'Mahony S. Partial lipodystrophy in Celiac disease. *Gut* 1990; 31:717-8.
41. Walker-Smith JA, et al. Revised criteria for diagnosis of Celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
42. Burgin-Wolff A, et al. Ig G, Ig A and Ig E gliadin antibody determinations as screening test for untreated Celiac disease in children: a multicentre study. *Eur J Pediatr* 1989; 148:496-502.
43. Calaiburg M, et al. Serological markers and Celiac disease: a new diagnostic approach? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 10:435-41.
44. Scott H, Ek J. Serum antibodies to dietary antigens: a prospective study of the diagnostic usefulness in Celiac disease of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11/2:215-20.
45. Greco L, Troncore R. Discriminant analysis for the diagnosis of childhood Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:538-42.
46. Brocchi E, Corazza G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of Celiac disease. *NEJM* 1988; 319/12:741-4.
47. Greco L, D'Adamo G. Intestinal permeability after single dose gluten challenge in Celiac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:870-2.
48. Juby LD, Rothwell J. Lactulose/Mannitol test: an ideal screen for Celiac disease. *Gastroenterol* 1989; 96:79-85.
49. Sheldon W. Prognosis in early adult life of Celiac children treated with a gluten-free diet. *BMJ* 1969; 11:401-4.
50. Young WF, Pringie EM. 110 children with Celiac disease, 1950-1969. *Arch Dis Child* 1971; 46:421-36.
51. Bosio L, Barera G. Growth acceleration and final height after treatment for delayed diagnosis of Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:324-9.
52. Holmes GKT, Prior P. Malignancy in Celiac disease: effect of a gluten-free diet. *Gut* 1989; 30:333-8.
53. Mitchison HC, Al Mardini H. A pilot study of fluticasone propionate in untreated Celiac disease. *Gut* 1991; 32:260-5.
54. Swinson CM, Slavin G. Celiac disease and malignancy. *Lancet* 1983; 1:111-5.
55. Mayer M, Greco L. Compliance of adolescent with Celiac disease with a gluten-free diet. *Gut* 1991; 32:881-5.