



ENFERMEDAD CELIACA. EL ALIMENTO ESPERADO: TOPI MAMBUR.

ACTUALIZACIONES RELEVANTES PARA EL PACIENTE ANTE SU DIAGNÓSTICO CENTRO DE ESTUDIOS DE BIOARRAYANES; ASOCIACION DE CELIACOS BIOARRAYANES: "ACEBIO"

AUTORES: ANDREA HEISSER (LICENCIADA EU); YAZMIN GIDI (NUTRICIONISTA); DRA. KEYKO KAWAGUCHI; MARIA JOSE AVENDAÑO (PSICOLOGA); SR EUGENIO ALVAREZ (ACEBIO); SRA DORITA MADSEN (ACEBIO), SRTA. MARCELA MONTECINOS (ACEBIO); SRA TATIANA SILVA (ACEBIO); SR ALEJANDRO SEPULVEDA (INGENIERO COORDINADOR PROYECTO) ROGUER CAAMAÑO (ASESOR PROYECTO); PAOLA VALDES (ASESORA ACEBIO ARRAYANES); TAMARA PEREZ (INTERNA MEDICINA UNIVERSIDAD CONCEPCIÓN); RESPONSABILIDAD LEGAL PROYECTO (SR JORGE IBARRA, SR YOVAN SAAVEDRA):

INTRODUCCION

La Enfermedad Celíaca (EC) corresponde a un diagnóstico cuya incidencia ha presentado un aumento inusitado dentro de nuestra Octava Región, Concepción Chile, en este contexto, investigadores angelinos han logrado elaborar harina de esta papa, la cual carece de gluten, por lo que es apta para enfermos celíacos. Esta harina tiene gran demanda en Alemania, debido a que puede incorporarse en la preparación de alimentos como galletas y sopas.

La historia de la Enfermedad Celíaca presenta ciertos factores que la han modificado en la apreciación clínica y pronóstica, como es la intervención de Samuel Gee, definiendo por primera vez esta patología con la característica presentación del SMA (1), pasando por Dicke y Vande Kamer quienes hace 56 años lograron determinar los alimentos causantes (trigo, avena y Centeno), permitiendo mejorar de su patología al paciente que presentaba esta sintomatología (2,3), logrando a través de la formación de asociaciones como el de la Sociedad de Inglaterra (4), Argentino (5), hasta el gran encuentro con la inmunología demostrando que los anticuerpos permitían no sólo el diagnóstico sino que además su seguimiento (7), logrando determinar al paciente que tomaba conciencia de su enfermedad, como también a aquel que se diagnosticaba ya en etapa de linfoma (8). Su prevalencia es mayor en la mujer que en el hombre, con una prevalencia de estudios argentinos que la muestran de 1/840 (9) a 1/167 (10,11,12,13,14), El incremento del número de diagnósticos en la actualidad, se debe especialmente a la sospecha precoz en poblaciones con riesgo genético (familiares de celíacos), además por la determinación de autoanticuerpos como Ac antiendomiso (EmA) y Ac Anti Transglutaminasa tisular (tTG). (15, 16, 17, 18, 19).

La prevalencia de 1 cada 200 en la población general y la existencia de un 10 a 12 % de celíacos en familiares de los casos índices, hablan de un componente genético indiscutible (19, 20). Lo confirma además la existencia de un patrón característico de los antígenos de histocompatibilidad (HLA). Entre los alelos del locus DQ, el DQw2 se encuentra presente casi en el 100% de los pacientes. De los alelos DR (3-



7), están presentes con gran frecuencia (Estudio de Citometría de Flujo, Concepción . Bioarrayanes.cl). Las diferentes combinaciones entre una cadena alfa y otra

cadena beta? de los alelos DQ asociados a determinados alelos DR daría lugar a los distintos fenotipos presentes en los celíacos. (23 24 25). También se han observado que las enfermedades autoinmunes se dan con mayor frecuencia en la población celíaca que en la población general y en aquellos se detectan mayor número de casos en adultos que en niño, 19 y 11% respectivamente. (19, 21,47).

La EC tradicional se caracteriza por presentar un cuadro clínico denominado Síndrome de Malabsorción (SMA), caracterizada anatómicamente por (Clasificación Marsch):

- 1) Aquellos casos en que es posible evaluar el daño de los enterocitos evidenciable tanto en la microscopía óptica como electrónica.
- 2) importante proceso inflamatorio inespecífico linfoplasmocitarios.
- 3) atrofia vellositaria progresiva, con aplanamiento FOCAL O DIFUSO de la mucosa yeyunal.
- 4) hipertrofia compensadora.

Los determinantes que determinan la Enfermedad Celíaca son Constantes y Variables a conocer:

- 1) La condición constante genética.
- 2) Las características constantes del gluten.
- 3) La variabilidad de la respuesta inmune.



ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

Se acepta universalmente a la gliadina del gluten del trigo como la causante inicial de este proceso no obstante la patogenia no está debidamente aclarada. La existencia de toxicidad propia de esta molécula en un individuo predispuesto genéticamente, así como la deficiencia de una enzima celular y/o una respuesta inmune anómala, corresponden a las teorías que reconoce todos los pasos de las enfermedades autoinmunes, pero que a diferencia de ellas, retrograda absolutamente, cuando se retira el elemento desencadenante. (27, 28). La proteína tóxica se encuentra en el gluten del trigo, avena, cebada y centeno. Esta fracción proteica, rica en glutaminas, sería capaz de unirse a una enzima como la transglutaminasa tisular (tTG) conformando un hapteno capaz de desencadenar una respuesta tóxico-inflamatoria mediada por linfocitos T, iniciándose así el proceso de destrucción y muerte del enterocito. (29, 30, 31, 33). Las lesiones producidas en el epitelio duodeno-yeyunal se caracterizan por una importante respuesta inflamatoria celular linfoplasmocitaria inespecífica y un incremento de los linfocitos. (33a, 33b). Este proceso inflamatorio es seguido de una progresiva atrofia y posterior desaparición con aplanamiento de las vellosidades intestinales y una hipertrofia críptica compensatoria del daño ocurrido. Este fenómeno es más intenso cuanto más proximal, describiéndose clásicamente como universal. (26, 30, 32). Para entender debidamente la fisiopatología recordemos que el intestino delgado cumple funciones finales digestivas (disacáridos y polipéptidos) y absorbivas (ácidos grasos, monoglicéridos, monosacáridos, aminoácidos y dipéptidos, además de vitaminas minerales y oligoelementos.

Los aminoácidos, a diferencia de los hidratos de carbono y lípidos, se absorben tanto en el yeyuno como en el íleon. Recordemos que un adulto normal pierde de su tracto digestivo, aproximadamente 100 gr. de células/día, que deben ser digeridas y reabsorbidas donde quiera que esto ocurra. Las proteínas, se absorben plenamente y el excedente se pierde casi exclusivamente por orina. (34). La primeras porciones del duodeno y del yeyuno son además los sintetizadores de las hormonas digestivas (colecistoquinina, pancreozimina, secretina y enterogastrina) las que son responsables de la inducción, síntesis y secreción enzimático-digestiva (lipasas, proteasas y amilasas). De este modo una atrofia vellositaria con destrucción de los enterocitos alteraría el fenómeno hormonal-enzimático, agregándose ahora un fenómeno de mala digestión, a un proceso inicialmente de malabsorción. (34-a, 34-b).

Los alimentos ingeridos se ven en materia fecal aproximadamente a las 72-96hs, atribuible al mecanismo neurohormonal. Esto predispondría la fetidez de la materia fecal y del meteorismo y flatulencia (35, 36).



FORMAS CLINICAS

En la actualidad podemos reconocer cuatro formas de presentación Clínica; siendo una de ellas:

asintomática.

- 1.- Forma Activa Grado I: Diarrea, Distensión, Desnutrición, (37, 38)
- 2.-Forma Activa Grado II: Talla baja , Signos Carenciales en piel, mucosas y fanéreoss. (39)
- 3.-Forma Activa Grado III: Inmunodeficiencias, enfermedades auto inmunes, del colágeno

Y genéticas.(22, 50, 65)

4.- Formas Asintomáticas:

4a: Asintomáticos. Familiares directos y hallazgos por seguimiento.

4b: Cuadros latentes confirmado mediante biopsias previas y pruebas terapéuticas pero

con el desafío de no presentar en la actualidad atrofia vellositaria con la ingesta regular de gluten, manteniendo integridad del epitelio intestinal y buen estado general.

4c: Son cuadros clínicamente potenciales, tienen la genética y el ambiente pero no Presentan la clínica habitual de esta Patología.



Topinambur el Nuevo Alimento para Pacientes Celíacos

Una nueva harina (según artículo que hoy resalta el DIARIO EL SUR, pagina Economía 5. Martes 26 Diciembre 2006), podría revolucionar la industria de la panificación . Las propiedades de este tubérculo se investigan en la Universidad de Concepción , según los docentes, Lorena Duarte y Erna Conejeros, quienes encabezan la investigación de este tubérculo , aprovechándose la papa y su follaje. No existen reportes de harina de Topinambur aquí en Chile , por lo que se presenta la gran oportunidad de que se tenga el valor agregado de la exportación.

Una nueva muestra de esta harina esta en estudio en Alemania con el objeto de interesar a los agricultores de la región para que exista un impulso adicional en esta área de la economía regional, gracias a la biotecnología aplicada.

El grupo del Centro de Bioarrayanes, se prepara a su vez para que a través de la Coordinadora del área nutricional Sra Yazmín Gidi y la enfermera Andrea Heisser, junto al grupo de mayor representación de pacientes celíacos: ACEBIO, que coordinan los pacientes y miembros del Directorio Sres Eugenio Alvarez, Dorita Madsen, Tatiana Silva y Marcela Montecinos, logren obtener el apoyo a través del Grupo Coordinador Bioarrayanes Sr Alejandro Sepúlveda, Roguer Caamaño, Sr Jorge Ibarra y Sr Yovan Saavedra; se pueda traducir en un Proyecto que se incorpore rápidamente a la Comunidad Penquista a través de un Estudio Cooperativo con Europa.

La harina de Topinambur carece de gluten , es ideal para el consumo de los pacientes celíacos y también para los diabéticos. Los desafíos son grandes debido a que falta volumen para cumplir con las expectativas de exportación . Un Grupo de Los Angeles del Peral, apoyados por la Municipalidad y la Universidad de Concepción, cultivan este alimento para la elaboración de harina , siendo el rendimiento de un 10% del peso que tiene la papa, por lo que se necesitaría un volumen considerable. Existe interés según señala el Diario del Sur, un interés de algunas empresas como Molinos BioBio, para analizar su posible industrialización.



Detección mediante Análisis Clásico de Laboratorio. Otros Métodos de Innovación

El laboratorio de absorción intestinal ha sido clásicamente la determinación de grasas en materia fecal, por métodos cuantitativos como el Van de Kamer (VN: < de 2,5gr por 24hs) y Esteatocrito (VN: < de 3%) o cualitativos (Químico Funcional) como la observación directa de glóbulos de grasa en el examen microscópico de materia fecal o puestos en evidencia con Sudan IV. (3, 40, 34). Otras determinaciones clásicas del laboratorio de absorción ha sido la D-Xilosa (VN: > de 30 mg 1ra y 2da hs), pero esta prueba ha quedado en la actualidad rezagada o sólo utilizada para documentar la absorción de hidratos de carbono en los trabajos de investigación clínica. (41, 42).

El clearance de alfa antripsina es una prueba también muy utilizada. Se trata de la determinación de una proteína circulante que se excreta por el intestino dañado indicando la existencia de una enteropatía perdedora de proteínas, esta molécula es muy estable y resiste la degradación enzimática y bacteriana de la luz del intestino (VN: 12,3 ml/24hs). Otros marcadores de malabsorción son la determinación de Hb que con valores < 10 gr/l debe hacernos sospechar tanto una carencia del aporte como una malabsorción del mismo. Finalmente y similar interpretación puede hacerse con la Albúmina sérica cuyo valor inferior a 2,5 gr/l debe ser siempre un signo de alarma .

Queda por destacar la determinación de IgA (e IgG) antigliadina cuya muy buena sensibilidad, especificidad y costo han sido de mucha utilidad para la pesquisa de Enfermedad Celiaca. (43).



LABORATORIO. AUTOANTICUERPOS.

En la actualidad casi restringida a la IgA (e IgG) EmA y tTG han cambiado la historia de la Enfermedad Celíaca y puede que nos estén mostrando el camino de la etiopatogenia de esta enfermedad. (33, 44, 45, 46, 47, 48, 64). Los autoanticuerpos EmA y tTG han facilitado la sospecha diagnóstica en parientes aparentemente sanos, en enfermedades inmunes y autoinmunes, han permitido el seguimiento de los pacientes y hemos podido precisar el adecuado cumplimiento de la dieta. Esta prueba tiene un sólo limitante que es la deficiencia de IgA sérica, lo que impide su expresión, en este caso la determinación se hace con la IgG anti EmA o anti tTG. (51). Los autoanticuerpos nos han permitido, además, dudar de la calidad de los componente de alimentos naturalmente considerados libres de gluten inicialmente. (62, 63)

CUADROS CLINICOS

Dijimos que había tres formas clínicas Activas, también podemos reconocer al menos una oligo y/o asintomáticas (37, 39) , creando una GUIA DE CRITERIOS PARA ENFERMEDAD CELIACA (38, 49), ordenadas en:

Mayores (signos digestivos, objetivables) valen 4 puntos c/u
Incluyentes (situaciones especiales de riesgo) valen 4 puntos c/u
Menores (síntomas generales y signos extradigestivos) valen 3 puntos c/u
Exclusivos (diagnósticos o pruebas de fuerte asociación con la EC) valen 8 puntos c/u

En nuestra experiencia el porcentaje de diagnósticos correctos (atrofia mucosa), y diagnósticos errados(mucosa normal) esta fuertemente ligado al puntaje final con los siguientes % de aciertos: Con sólo 8 puntos: 9 % de -atrofias severas, entre 9 y 15 puntos: 20 %, entre 16 y 23 puntos: 40 %, entre 24 y 31 puntos:50% y con más de 32 puntos: 80 % de atrofia intestinal.

Queda claro que con mayor puntaje, mayor % de aciertos, pero también queda claro que si hay mayor puntaje, hubo más pérdida de tiempo expresado clínicamente en un estado de mayor gravedad, pudiendo estar ya en etapa de linfoma intestinal (38, 49).

De estos Criterios Mayores, Menores, Incluyentes y Exclusivos, los cuales pueden ser complementarios entre sí, es posible agruparlos en Síndromes:

SMA Agudo: Diarrea, Distensión, Desnutrición; , observable preferentemente en niños de primera infancia (media 2 años). (80% según diferentes autores).



SMA Crónico: Baja Talla Comparativa (BTC) con hermanos y/o padres y Signos Carenciales (SC) en piel mucosas y fanéreos. Población preferentemente de segunda infancia (edad pre escolar y escolar)(39) (10 % de Prevalencia).

Enfermedad Celiaca y Enfermedades Asociadas; corresponde a un grupo especial y cada vez más numeroso ha sido estudiado por inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y del colágeno, Diabetes tipo I, Síndrome de Down, Hipotiroidismo, Sjögren, Hepatitis Crónica autoinmune, Artritis y Epilepsias entre otras. Así presentados, los Servicios de Endocrinología, Inmunología, Reumatología, Hematología, Nefrología y Genética que atienden estos pacientes remiten a Gastroenterología estos niños con determinación previa de autoanticuerpos. Llama la atención que este grupo puede no presentar signos ni agudos ni crónicos de malabsorción. La relevancia del estudio Endoscópico cobra aquí gran valor, realizándose en ciertos pacientes muy particulares como es el de Fibrosis Quística un análisis de biopsias in biopsia, acompañado de un estudio inmunológico de Citometría de Flujo, e incluso recurriendo a la tinción con cromoendoscopia como es lo que realiza actualmente el Grupo de Estudio de Fibrosis Quística y Enfermedad Celiaca del Grupo Bioarrayanes, en estos pacientes (52).(10-15%).

La Forma Mono u Oligosintomática; se encuentra preferentemente en adolescentes mayores o adultos, habitualmente relacionados genéticamente, presentando habitualmente signos o síntomas de poco impacto en su calidad de vida, pero de carácter crónicos tales como dolor abdominal recurrente, anemia, pelo ralo, sueño alterado, irritabilidad, diarreas intermitentes, decaimiento,astenia y Patologías del Area Neuro Otorrinolaringológica(Estudio llevado a cabo por la Dra Keyko Kawaguchi, otorrino del Grupo Bioarrayanes.(representan al grupo de menor frecuencia entre 1 a 3%).

La Forma del Adulto, en la 4ta década de la vida se presenta nuevamente al igual que en pediatría con su nueva forma activa . Aproximadamente sólo el 50% por ciento de pacientes tienen una diarrea clínica significativa. La anemia por deficiencia de hierro es ahora la presentación clínica más común en los adultos celíacos. Otras anomalías del laboratorio incluyen la anemia macrocítica debido déficit de absorción de folatos (o, raramente, vitamina B12). Coagulopatías que resultan de la deficiencia de vitamina K, o deficiencia de vitamina D, que conduce a hipocalcemia y niveles elevados de fosfatasa alcalina.

Otras manifestaciones que es posible encontrar en esta forma del adulto incluye la existencia de abortos espontáneos, infertilidad, fracturas, patologías psiquiátricas(motivo por el cual es imprescindible que el Equipo de Enfermedad Celiaca cuente con un Psicólogo, pues pueden llegar hasta el autismo, así como variados cuadros neurológicos como neuropatía periférica y Ataxia y aquellos cuadros de anorexia y/o bulimia más rebeldes y que resultan de mayor desafío para el Psicólogo y Psiquiatra(En nuestro Grupo esta área esta coordinada por la Srta Maria José Avendaño). (53, 54, 55, 56. 57).



Pacientes en los que se debería realizar seguimientos:

En todo aquel niño con Diarrea, Desnutrición y Distensión Abdominal, que ha sido sometido por la Nutricionista a una dieta sin residuos más antibióticos como el metronidazol o tinidazol, y persiste el Cuadro Clínico descrito, la sospecha se eleva a un 80%(Media de percentil p3 y talla percentil15).

El SMA Crónico se caracteriza por presentar lo que podríamos definir como un niño de talla baja junto a lesiones de piel ; mucosas y fanéreos. (39), con lengua repapilada, la queilitis angular en la comisura de los labios , piel pálida áspera, seca , pelo seco, fragmentación de las uñas. (50) Estos niños pueden no presentar la sintomatología típica del Síndrome de Malabsorción, pero mejoran notablemente con la suspensión del gluten y lactosa(Su prevalencia alcanza en algunas casuísticas entre un 10 a un 15%). Las Patologías asociadas a este Síndrome van desde el Síndrome de Down, inmunodeficiencia de IgA, Dermatitis Herpetiforme (65), Diabéticos Tipo I, Epilepsias y aquellos pacientes con Calcificaciones(Fibrosis) Cerebrales, que inducen a sospechar una patología autoinmunes o del colágeno. (64, 66, 67, 70, 71).

HISTOPATOLOGIA.

La evaluación de la muestra de biopsia con cápsula de Watson (26, 35, 36), o mediante la vía endoscópica genera dificultades en la interpretación final, aunque el incremento de casos así estudiados últimamente ha mejorado (52, 58, 59).

La relación vellosidad/cripta de 0 a 4 grados, validada el año 1986- (60), es utilizada aún por ser práctica y de aplicación universal. (61).

Tabla I

Grado Normal	I	II	III	IV
Vellosidad/cripta	< 2,5	< 2	< 1	< 0,5



TRATAMIENTO

El tratamiento que tiene la Enfermedad Celiaca es una dieta sin Trigo, Avena, Cebada ni Zenteno (5, 69). La experiencia de nuestro Grupo junto a nuestra Nutricionista Sra Yazmín GIDI, es que estamos en la punta del iceberg siendo esta patología muchas veces desconocida por muchos médicos tratantes durante años, hasta que gracias a las técnicas mencionadas, incluida la Clasificación de Marsch con la presencia de linfocitosis intraepitelial y la hipertrofia de esta mucosa ya no es necesario esperar la presencia de la atrofia difusa o el Linfoma a este nivel (72, 73, 74).

Resumiendo todo lo anterior y regresando al *helanthius tuberosus* nombre científico del Topinmbur, tiene un futuro promisorio para la Agricultura, debido a que los costos de su siembra son bajos, dado que es una planta perenne y de la cual es posible aprovechar tanto su follaje como el tubérculo, resistente a las heladas.

Rico en hidratos de carbono y azúcar, al fermentar permite la obtención del alcohol etanol. La variedad que se da en esta zona : Bianca Cr(-), pareciera tener las condiciones que tanto habían esperado los celíacos de nuestra ciudad(74).



BIBLIOGRAFÍA

- 1- Gee S J; "ON THE COELIAC AFFECTION". St. Bartholomew's Hospital Reports, 1888; 24: 17-20.
- 2- Dick W K; "COELIAC DISEASE. INVESTIGATION OF HARMFUL EFFECTS OF CERTAIN TYPES OF CEREAL ON PATIENTS WITH COELIAC DISEASE". MD Thesis Univ Utrecht.
- 3- Dicke W K, Weijers H A, Van de Kamer J H; "COELIAC DISEASE PRESENCE EN IN WEATH OF A FACTORS HAVING DELETERIUS EFFECTS IN CASES OF COELIAC DISEASE". Acta Paediat 1953; 42; 34-42.
- 4- Polanco Allue I. y col. "ENFERMEDAD CELIACA". Estudios Sanitarios Ministerio de Sanidad y Consumo. Apéndice II, Las Asociaciones de Celíacos, 99-100. Madrid 1991.
- 5- Cueto Rua E y Pecotche G. "LA ENFERMEDAD CELIACA Y SU ENTORNO. CREACIÓN DEL CLUB DE MADRES". XI Congreso Argentino de Pediatría. Mar del Plata. Sesión de Temas Libres 1981.
- 6- Chovzelski T P, Beu tney E H, Tchorzwska y col.: "IgA ANTIENDOMYSIUM ANTI BODY. A NEW IMMUNOLOGYCAL MARKER OF DERMATITIS HERPETIFORMIS". Br J Derm III 395, 1984.
- 7- Cueto Rua E, Menna M E, Morales V, Pecotche G.: "ENFERMEDAD CELÍACA Y ANTICUERPOS ANTI MÚSCULO LISO". Arch Arg Pediatr 1986; 84; 269-273. (www.e-gastroped.com.br) Diciembre.
- 8- Cueto Rua E, Menna M E, Morales V, Drut R.: "ANTICUERPOS ANTIMUSCULO LISO EN LA DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO DEL ENFERMO CELIACO". Acta Gastroent Latinoamer: 17; 3: 227-234, 1987. (www.e gastroped.com.br) Junio.
- 9- De Rosa S y col. "ESTUDIO MULTICENTRICO PARA DETERMINAR LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN UN AREA DE LA REPUBLICA ARGENTINA". Medicina Infantil 1; 2, 72-5; 1993.
- 10- Mylotte M, Egan-Mitchell B, McCarthy CF, McNicholl B. COELIAC DISEASE IN THE WEST OF IRELAND. Br Med J 1973;3: 498-499.
- 11- Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. COELIAC DISEASE DETECTED BY SCREENING IS NOT SILENT -- SIMPLY UNRECOGNIZED. QJM 1998;91:853-860.12- Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. THE COELIAC ICEBERG IN ITALY: A MULTICENTRE ANTIGLIADIN ANTIBODIES SCREENING FOR COELIAC DISEASE IN SCHOOL-AGE SUBJECTS. Acta Paediatr Suppl 1996;412:29-35.
- 13- Not T, Horvath K, Hill ID, et al. CELIAC DISEASE RISK IN THE USA: HIGH PREVALENC OF ANTIENDOMYSIUM ANTIBODIES IN HEALTHY BLOOD DONORS. Scand J Gastroenterol 1998;33:494-498.
- 14- Gomez J C, Selvaggio G S, y col. "PREVALENC OF CELIACA DISEASE IN ARGENTINA: SCREENING OF AN ADULT POPULATION IN TEH LA PLATA AREA. The American Journal of Gastroenterology; 96;9:2700-4; 2001
- 15- Fasano A, Catassi C. CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE: AN EVOLVING SPECTRUM. Gastroenterology 2001;120:636-651
- 16- Volta U, Molinaro N, de Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IGA ANTI-ENDOMYSIAL ANTIBODIES ON HUMAN UMBILICAL CORD TISSUE FOR CELIAC DISEASE SCREENING: SAVE BOTH MONEY AND MONKEYS. Dig Dis Sci 1995;40:1902-1905.
- 17- Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. ENDOMYSIAL ANTIBODY: IS IT THE BEST SCREENING TEST FOR COELIAC DISEASE? Gut 1992;33:1633-1637.
- 18- Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IGA ANTIENDOMYSIUM ANTIBODIES HAVE A HIGH POSITIVE PREDICTIVE VALUE FOR CELIAC DISEASE IN ASYMPTOMATIC PATIENTS. ALLERGY 1994;49:593-597.



- 19- Marchisone S y Col. ANTICUERPOS tTG EN PACIENTES ASINTOMATICOS CON RIESGO GENETICO PARA EC Congreso de la SLAGNP. Cordoba, Junio del 2001, 113 pag. 60.
- 20- Auricchio S, Casaca G, Tosi R, Visakorpi J, Maki M, Polanco I. COELIAC DISEASE AS A FAMILIAL CONDIIION: IDENTIFICATION OF ASINTOMÁTICO COELIAC PATIENTS WITHIN FAMILY GROUPS. *Gastroenterology international* 1988, 1: 25-31.
- 21- Gomez J.C. y Cueto Rua E. ENFERMEDAD CELIACA ADULTOS Y NIÑOS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS. Informe Preliminar. La Plata Argentina. Julio 2002.
- 22- Cueto Rua E A y col THE CLINICAL SPECTRUM OF DISEASES ASSOCIATED WITH CELIAC DISEASE IN CHILDREN. AN EXPERIENCE FRON ARGENTINA J. 1er Congreso Mundial Boston 2000. *Pediatric Gastroenterol and Nutr.* 31: 2000 S62
- 23- Mearin M L, Biedmont I, Pena S, et al. HLA DR PHENOTYPE IN SPANISH COELIAC CHILDREN: THEIR CONTRIBUTION TO THE UNDERSTANDING OF THE GENETIC OF THE DISEASE. *Gut* 24: 532-7, 1983.
- 24- Bunawan T, Angelini G, Larrick J. et al. A COMBINATION OF A PARTICULAR HLA DP ??ALLELE AND AN HLA DQ HETERODIMER CONFERS SUSCEPTIBILITY TO COLELIAC DISEASE. *Nature* 1989, 339: 470-3.
- 25- Sollid L, Markussen G, Ek J, et al. EVIDENCE FOR A PRIMARY ASSOCIATION OF A CELIAC DISEASE TO A PARTICULAR HLA DQ ???HETERODIMER. *J. Exp. Med.* 1989; 169: 345-50
- 26- Drut R. Cueto Rua E. A 1985: "ANALISIS CUANTITATIVO E INMUNOHISTOQUIMICO DE LA MUCOSA YEYUNAL DE NINOS CON ENFERMEDAD CELIACA Y CON DIETA LIBRE DE GLUTEN. *Arch Argen Pediatr*: 1985; 83; 20-24. 1985 y www.e-gastroped.com.br Junio
- 27- Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. AN HLA-D REGION RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH CELIAC DISEASE. *J Exp Med* 1986;164:333-338.
- 28- Lundin KE, Scott H, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. T CELLS FROM THE SMALL INTESTINAL MUCOSA OF A DR4, DQ7/DR4, DQ8 CELIAC DISEASE PATIENT PREFERENTIALLY RECOGNIZE GLIADIN WHEN PRESENTED BY DQ8. *Hum Immunol* 1994;41:285-291.
- 29- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. IDENTIFICATION OF TISSUE TRANSGLUTAMINASE AS THE AUTOANTIGEN OF CELIAC DISEASE. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
- 30- Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. TISSUE TRANSGLUTAMINASE SELECTIVELY MODIFIES GLIADIN PEPTIDES THAT ARE RECOGNIZED BY GUT-DERIVED T CELLS IN CELIAC DISEASE. *Nat Med* 1998;4: 713-717. [Erratum, *Nat Med* 1998;4: 974]
- 31- Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. IN VIVO ANTIGEN CHALLENGE IN CELIAC DISEASE IDENTIFIES A SINGLE TRANSGLUTAMINASE-MODIFIED PEPTIDE AS THE DOMINANT A-GLIADIN T-CELL EPITOPE. *Nat Med* 2000;6: 337-342.
- 32- Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. STUDIES OF CELIAC DISEASE. I. THE APPARENT IDENTICAL AND SPECIFIC NATURE OF THE DUODENAL AND PROXIMAL JEJUNAL LESION IN CELIAC DISEASE AND IDIOPATHIC SPRUE. *Gastroenterology* 1960;38:28-49.
- 33- Schuppan D. CURRENT CONCEPTS OF CELIAC DISEASE PATHOGENESIS. *Gastroenterology* 2000;119:234-242.
- 33-a- Iltanen S, Holm K, Ashorn M, Ruuska T, Laippala P, Maki M. CHANGING JEJUNAL GAMMA DELTA T CELL RECEPTOR (TCR)-BEARING INTRAEPITHELIAL LYMPHOCYTE DENSITY IN COELIAC DISEASE. *Clin Exp Immunol* 1999 Jul;117(1):51-5



- 33-b- Arato A, Hacsek G, Savilahti E. IMMUNOHISTOCHEMICAL FINDINGS IN THE JEJUNAL MUCOSA OF PATIENTS WITH COELIAC DISEASE. Scand J Gastroenterol Suppl 1998;228:3-10
- 34- Cueto Rúa E.. Tesis Doctoral: "VALORES NORMALES DE SODIO, POTASIO,RESIDUO SECO AGUA, GRASAS NITROGENO EN HECES DE NINOS NORMALES MENORES DE DOS ANOS Y MEDIO. Facultad de Ciencias Medicas UNLP. Aprobada 1977
- 34-a- Carroccio A, Iacono G, Ippolito S, Verghi F, Cavataio F, Soresi M, Giannitrapani L, Notarbartolo A, Montalto G. USEFULNESS OF FAECAL ELASTASE-1 ASSAY IN MONITORING PANCREATIC FUNCTION IN CHILDHOOD COELIAC DISEASE. J Gastroenterol Hepatol 1998 Oct;30(5):500-4
- 34-b- Carroccio A, Iacono G, Lerro P, Cavataio F, Malorgio E, Soresi M, Baldassarre M, Notarbartolo A, Ansaldi N, Montalto G. ROLE OF PANCREATIC IMPAIRMENT IN GROWTH RECOVERY DURING GLUTEN-FREE DIET IN CHILDHOOD CELIAC DISEASE. Gastroenterology 1997 Jun;112 (6): 1839-44
- 34-c- Ben R, Nanfita G, Kosubsky L, Medina F, Miculan S, Gonzalez Villar T, Betancourt A, Donatone J, Cueto Rúa E. ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LA CORRELACION DE LA FUNCION PANCREATICA EXOCRINA E HISTOLOGIA INTESTINAL. XIV Congreso SLAGPN Cordoba Jun 2001Rs 295 Pag 12
- 35- Cueto Rúa E. Drut R, Jones M. "DIARREA CRONICA .METODOLOGIA DIAGNOSTICA" 1er AUTOR: EDUARDO. A. CUETO RUA; Premio Profesor Fernando Schweitzer. Ministerio de Salud Pcia. de Buenos Aires. 1980
- 36- Cueto Rúa E.: "CELIAQUIA. ASISTENCIA INVESTIGACION DOCENCIA Y PARTICIPACION COMUNITARIA". Premio Profesor Fernando Schweitzer. Ministerio de Salud Pcia. de Buenos Aires. 1988
- 37- Toccalino H y col. "DIARREA EN LA INFANCIA" 1º Y 2º parte. Pediatría Panamericana 3; 2 y 3. 1974
- 38- Cueto Rúa E y Balcarce N E. CRITERIOS MAYORES Y MENORES E INDICACIÓN DE BIOPSIA YEYUNAL. XXXI Congreso Argentino de Pediatría Mendoza 1997. Resúmenes pagina 133.
- 39- Cueto Rúa E y Pecotche Graciela : "EL NIÑO CELIACO EN EDAD ESCOLAR". Comunicación Científica N° 4 "NESTLE" 1983 y publicado en Acta Gastroent Laotinoamer 14, 3;235-242. 1984
- 40- Holmes GKT, Hill PG. DO WE STILL NEED TO MEASURE FECAL FAT? Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:1552-1553.
- 41- Uil JJ, van Elburg RM, Mulder CJ, Heymans HS. THE VALUE OF THE D-XYLOSE TEST COMPARED WITH THE DIFFERENTIAL SUGAR ABSORPTION TEST IN RECOGNIZING COELIAC DISEASE. Neth J Med 1996;49:68-72
- 42- Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY. Adv Intern Med 1990;35:341-363.
- 43- Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. SERUM IGA ANTI-GLIADIN ANTIBODIES IN AN ADULT POPULATION SAMPLE: HIGH PREVALENCE WITHOUT CELIAC DISEASE. Dig Dis Sci 1993;38:2034-2037.
- 44- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. SENSITIVITY OF ANTIENDOMYSIUM AND ANTIGLIADIN ANTIBODIES IN UNTREATED CELIAC DISEASE: DISAPPOINTING IN CLINICAL PRACTICE. Am J Gastroenterol 1999;94:888-894.
- 45- Fotoulaki M, Nousia-Arvanitakis S, Augoustidou-Savvopoulou P, Kanakoudi-Tsakalides F, Zaramboukas T, Vlachonikolis J. CLINICAL APPLICATION OF IMMUNOLOGICAL MARKERS AS MONITORING TESTS IN CELIAC DISEASE. Dig Dis Sci 1999;44:2133-2138.
- 46- Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al. AUTOANTIBODIES TO TISSUE TRANSGLUTAMINASE AS PREDICTORS OF CELIAC DISEASE. Gastroenterology 1998;115:1317-1321.
- 47- Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. TISSUE TRANSGLUTAMINASE AUTOANTIBODY ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY IN DETECTING CELIAC DISEASE. Gastroenterology 1998;115:1322-1328.



- 48- Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. DEVELOPMENT OF A NOVEL RAPID NON-INVASIVE SCREENING TEST FOR COELIAC DISEASE. *Gut* 2000;47:628-63
- 49- Cueto Rúa E y Balcarce Norma. ATROFIA SEVERA VS INTESTINO DELGADO NORMAL. PORCENTAJES DE DIAGNOSTICOS SIGUIENDO LOS CRITERIOS MAYORES, MENORES E INCLUYENTES EN LA INDICACION DE LA BIOPSIA YEYUNAL. 1° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica. Buenos Aires. Septiembre, Resúmenes Pag. 44; 1999
- 50- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
- 51- Nanfita Gabriela y Cueto Rúa E. DESCENSO O DESAPARICION DE TITULOS DE AUTOANTICUERPOS EN NIÑOS CELIACOS SOMETIDOS A DIETA SINTACC. 1° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica. Buenos Aires. Septiembre, Resúmenes Pag. 43; 1999
- 52- Donatone J y col. PATRON ENDOSCOPICO DE VELLOSIDADES Y ATROFIA INTESTINAL. ISBN N° 987-43-35246. Imprenta Gessa. Argentina La Plata. Endoscopia Pediátrica Pag. 93-8. 2001
- 53- Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. SEVERE OSTEOPENIA IN SYMPTOM-FREE ADULTS WITH A CHILDHOOD DIAGNOSIS OF COELIAC DISEASE. *Lancet* 2000;355:806-806.
- 54- Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. RISK OF FRACTURES IN CELIAC DISEASE PATIENTS: A CROSSSECTIONAL, CASE-CONTROL STUDY. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183-189.
- 55- Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. INFERTILITY AND COELIAC DISEASE. *Gut* 1996;39:382-384.
- 56- De Santis A, Addolorato G, Romito A, et al. SCHIZOPHRENIC SYMPTOMS AND SPECT ABNORMALITIES IN A COELIAC PATIENT: REGRESSION AFTER A GLUTEN-FREE DIET. *J Intern Med* 1997;242:421-423.
- 57- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. DOES CRYPTIC GLUTEN SENSITIVITY PLAY A PART IN NEUROLOGICAL ILLNESS? *Lancet* 1996;347:369-371.
- 58- Achkar E, Carey WD, Petras R, Sivak MV, Revta R. COMPARISON OF SUCTION CAPSULE AND ENDOSCOPIC BIOPSY OF SMALL BOWEL MUCOSA. *Gastrointest Endosc* 1986;32:278-281.
- 59- Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. ALL THAT SCALLOPS IS NOT CELIAC DISEASE. *Gastrointest Endosc* 2000;51:717-720.
- 60- Grupo de Patólogos Pediatras Argentinos. CLASIFICACION EN GRADOS EN FUNCION DE LA RELACION VELLOSIDAD / CRIPTA. I Jornada de Intestino Delgado, Noviembre 2 de 1985. *Arch Arg Pediatr* 84; 1, 1986
- 61- Drut R Cueto Rúa E. THE HISTOPATHOLOGY OF PEDIATRIC CELIAC DISEASE: ORDER MUST PREVEL OUT OF CHAOS. *International Journal of Surgical Pathology*. 9 (4): 261-64.2001.
- 62- Camafeita E, Alfonso P, Mothes T, Mendez E. MATRIX-ASSISTED LASER DESORPTION / IONIZATION TIMEOF- FLIGHT MASS SPECTROMETRIC MICRO-ANALYSIS: THE FIRST NON-IMMUNOLOGICAL ALTERNATIVE ATTEMPT TO QUANTIFY GLUTEN GLIADINS IN FOOD SAMPLES. : *J Mass Spectrom* 1997 Sep;32(9):940-7
- 63- Rumbo M, Chirido FG, Anon MC, Fossati CA. DETECTION AND CHARACTERIZATION OF ANTIBODIES SPECIFIC TO FOOD ANTIGENS (GLIADIN, OVALBUMIN AND BETA-LACTOGLOBULIN) IN HUMAN SERUM, SALIVA, COLOSTRUM AND MILK. *Clin Exp Immunol* 1998 Jun;112(3):453-8
- 64- Catassi C, Fabiani E. THE SPECTRUM OF COELIAC DISEASE IN CHILDREN. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:485-507.
- 65- Otley C, Hall RP III. DERMATITIS HERPETIFORMIS. *Dermatol Clin* 1990;8:759-769.



- 66- Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. COELIAC DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASE. Gut 1994;35:844-846.
- 67- Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. PREVALENCE AND CLINICAL IMPORTANCE OF HYPERTRANSAMINASAEMIA IN COELIAC DISEASE. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:283-288.
- 68- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. COELIAC DISEASE, EPILEPSY AND CEREBRAL CALCIFICATIONS. Lancet; 340:439-43, 1992
- 69- Cueto Rúa E. - DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA: UN DESAFIO COTIDIANO. The Elect J Ped Gast Nut Liv Dis, 1(3), September 1997.
- 70- Nanfito G, Bettiol N y col. LA SEROLOGIA Y LAS FORMAS CLINICA OLIGOSINTOMATICAS DE HERMANOS DE CELIACOS INDICES. XIV Congreso SLAGPN. Cordoba 2001. Resúmenes: 118 pag. 63.
- 71- Sdepanian V L, Faaundez Neto U, Morais MB. AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE LAS FORMAS NO CLASICAS Y TARDIAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA. XIV Congreso SLAGPN. Cordoba 2001. Resúmenes: 108 pag. 57
- 72- Sorell L, Garrote J A, Acebedo B, Arranz. ENSAYO NOVEDOSO RAPIDO Y SIMPLE PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA. XIV Congreso SLAGPN. Cordoba 2001. Resúmenes: 111 pag. 59
- 73- Sorell L, Garrote J A, Acebedo B, Arranz E, ONE STEP IMMUNOCHROMATOGRAPHIC ASSAY FOR SCREENING OF COELIAC DISEASE. Lancet. 2002; 359:945-46 74- CNN en español.com/Salud. MÉDICOS CUBANOS DISEÑAN ANÁLISIS PARA TRASTORNO INTESTINAL. 15 de marzo, 2002.
- 74- Diario El Sur de Concepción . Martes 26 Diciembre 2006. pagina 5 Economía

CRITERIOS MAYORES 4 Puntos (signos digestivos).

- 1- Diarrea Crónica []
- 2 - Desnutrición []
- 3 - Distensión Abdominal []
- 4 - Signos Carenciales []
- 5 - Baja Talla Comparativa BTC []
- 6 - Abdomen Inferior Mate []
- 7 – Alguna Pruebas del Laboratorio de Absorción alterada []
- 8 - Ac ARA O ASMA []
- 9 – Ac antigliadina (IgG o IgA) []
- 10- Prolapso []
- 11- Alteración del esmalte dental []
- 12 Edemas [] TOTAL:

INCLUYENTES 4 Puntos (situaciones especiales)

- 1- Enfermedades Autoinmunes Mucosas []
- 2- Diabetes Tipo I []
- 3- Síndrome De Down []
- 4- Colagenopatías []
- 5- Hepatitis Crónica Autoinmune []
- 6- Tiroiditis []
- 7- Nefropatía Depósitos De IgA []
- 8- Pariente Ceíaco En 1er grado [] TOTAL:

MENORES 3 Puntos (síntomas)

- 1- flatos fétidos []



- 2- náuseas-vómitos []
- 3- dolor abdominal recurrente []
- 4- astenia-plenitud []
- 5- diarrea intermitente []
- 6- irritabilidad []
- 7- trastornos de conducta []
- 8- autismo [] TOTAL:

MENORES EXTRADIGESTIVOS 3 Puntos (signos).

- 1- Abortos Recurrentes []
- 2- FibroMialgias []
- 3- Sueño Alterado []
- 4- Retraso Puberal []
- 5- Menarquia Tardía []
- 6- Convulsiones []
- 7- Impotencia Sexual [] TOTAL:

EXCLUSIVOS Enfermedades o marcadores fuertemente asociados a EC.Valen por si mismos.

- 1- EmA (+) Anti endomisio* []
- 2- tTG (=) Anti transglutaminasa tisular []
- 3- CALCIFICACIONES(FIBROSIS) CEREBRALES []
- 4- ENFERMEDAD NEURO OTORRINOLARINGOLÓGICA []
- PUNTAJE FINAL TOTAL: []