

Kostní choroba u glutenové enteropatie manifestované v pozdním věku – 2 kazuistiky

H. Ciferská¹, P. Horák¹, M. Tichý²

¹III. Interní klinika FN a UP Olomouc

²Ústav Patologie UP Olomouc

SOUHRN

Ciferská H., Horák P., Tichý M.: **Kostní choroba u glutenové enteropatie manifestované v pozdním věku – 2 kazuistiky**

Glutenová enteropatie, neboli celiakální sprue (CS) je zánětlivé postižení tenkého střeva, především jejunum, které je vyvoláno intolerancí gliadinové frakce glutenu u geneticky predisponovaných jedinců. Vzácněji se setkáváme s prvními projevy CS v dospělosti, zde je pak dvakrát častější u žen. Pozdní manifestace bývá často přehlédnuta vzhledem k neúplně vyjádřenému klinickému obrazu, či záměně manifestací CS za jiné onemocnění. Ve své typické formě se CS v dětském věku manifestuje průjmami, steatoreou a malabsorčním syndromem. V histologickém obraze je charakteristická přítomnost různého stupně atrofie klků tenkého střeva, zvláště pak jejunum, sérologicky pak přítomnost anti-gliadinových, anti-endomyziálních protilátek a protilátek proti tkáňové transglutamináze. Mezi kostní projevy CS patří osteopenie, osteoporóza, osteomalázie či sekundární hyperparathyreóza, které mohou být často prvním zachyceným příznakem CS v dospělosti. Dvě zpracované kazuistiky demonstrují stav, kdy primární manifestací CS bylo postižení skeletu, poukazují na skutečnost, že CS jednoznačně patří do diferenciálně diagnostických úvah při podezření na metabolické kostní onemocnění.

Klíčová slova: celiakální sprue, glutenová enteropatie, osteopenie, osteoporóza

SUMMARY

Ciferská H., Horák P., Tichý M.: **Bone disease at late manifestation of gluten sensitive enteropathy – two case reports**

Gluten sensitive enteropathy also known as coeliac sprue (CS) is an inflammatory disease of the small intestine, mainly jejunum, caused by intolerance of gliadin, a gluten protein, in genetically predisposed individuals. The first manifestation of CS is rare in the adults, more affected are women. The late onset manifestation is often overlooked due to incomplete clinical manifestations or misinterpretation to a different disease. Typical form of CS is manifested in childhood by severe diarrhea, steatorrhea and malabsorption symptoms. There are present various stages of atrophy of small intestine architecture present and serological presences of specific antibodies as are against tissue transglutaminase, anti-gliadin antibodies and anti-endomyxial antibodies. Osteomalacia and secondary hyperparathyroidism, osteopenia, osteoporosis can be first symptoms of late onset CS. Two case reports show the affection of bone as the first manifestation of CS in adulthood and point out the importance of CS as the one of the cause of metabolic bone diseases.

Keywords: coeliac sprue, gluten enteropathy, osteopenia, osteoporosis

Osteologický bulletin 2006;11(4):91–94

Adresa: MUDr. Hana Ciferská, III. interní klinika FN a UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, tel.: 588 443 384, e-mail: hana.ciferska@volny.cz

Došlo do redakce: 29. 8. 2006

Přijato k tisku: 20. 11. 2006

Kazuistika č. 1, Žena 57 let

57letá žena byla odeslána revmatologickou poradnou k hospitalizaci pro přetrvávající bolesti dolních končetin, osteopenii, přetrvávající zvýšenou hladinu parathormonu a elevaci alkalické fosfatasy. Již po několik měsíců měla průjmami (4–7x denně) bez příměsí krve a bez zjevné dietní souvislosti, které byly doprovázeny váhovým úbytkem 10 kg (váha 61 kg, výška 170 cm, BMI 21), prohloubením sideropenické anémie a s rozvojem symetrických otoků dolních končetin prakticky až po třísla. Vztah k potravinovým faktorům nepozorovala.

Při fyzikálním vyšetření astenické nemocné s kolébavou antalgickou chůzí dominovaly otoky dolních končetin hypoalbuminického charakteru dosahující až po třísla. Již v minulosti byla popisována na horních končetinách přítomnost paličkovitých prstů. Kolorit kůže nemocné byl bílý, bez známek cyanózy či ikteru.

Vyšetřovací metody

Laboratorní vyšetření prokázalo sideropenickou anémii (Ery 3,85* 10¹²/l; Hgb 115 g/l; HtK 0,35; MCV 90,1 f/l) s korespondující nízkou hladinou sérového železa (Fe 7,8 μmol/l), ferritinu (4,5 ng/ml) a s vazebnou kapacitou železa na horní hranici normy (76 ng/ml). Byly zjištěny zvýšené hladiny alkalické fosfatázy s elevací její

kostní frakce (ALP 3,06 μkat/l – isoenzymy: střevní 0,0; kostní 2,05, jaterní 0,6), v séru byla rovněž zvýšená hladina parathormonu (PTH 204 ng/l). Naopak nízké sérové hladiny byly přítomny u vápníku (Ca 2,09 mmol/l), albuminu 30 g/l, vitamínu B12 a celkové bílkoviny v séru (53,7 g/l). Koagulační parametry vykazovaly snížení protrombinového času (Quick 31 %, INR 2,5). Fyziologické hodnoty byly zjištěny v případě sérových hladin Na, K, Cl, P, ALT, AST, GMT, LDH, bilirubinu, urey, kreatininu, CRP a u sedimentace erytrocytů. Vybrané onkomarkery a imunologické testy (ANA, revmatoidní faktor, hladiny imunoglobulinů a složek komplementu C3, C4) vykazovaly normální hodnoty. Kostní denzitometrie popsala demineralizaci skeletu s hodnotou BMD u L páteře 0,910 g/cm² a T skóre –2,4 SD, BMD u krčku femuru 0,819 g/cm² a T skóre –0,8 SD, u předloktí T skóre –5,3 SD.

Rentgenové vyšetření srdce a plic bylo bez přítomnosti patologických nálezů, avšak na snímcích krční, hrudní a bederní páteře byla popisována celkově porotická struktura zobrazeného skeletu bez přítomnosti kompresních zlomenin. V rámci pátrání po příčině osteopatie byla provedena trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní a doplněna kostní histomorfometrií s nálezem svědčícím pro osteomalácii (atrofické trámečky kostní spongiózy kryté objemnou vrstvou demineralizované kostní tkáně, osteoidu).

V průběhu hospitalizace došlo u nemocné k subileosnímu stavu s výrazným meteorismem, který spontánně odezněl. Abdominální sonografií nebyly prokázány patologické změny na játrech, žlučových cestách, slezině, pankreatu a ledvinách. Prostý snímek břicha popisoval přítomnost ojedinelých hladinek v hypogastriu. Chirurgické konzílium nepotvrdilo náhlou příhodu břišní. Sonografické a spirální CT vyšetření zaměřené na příštítná tělíska neprokázalo přítomnost adenomu. V laboratorním nálezu byla zjištěna pozitivita anti-endomysialních protilátek (EMA), protilátek proti tkáňové transglutaminase (hladina atTG 181 IU/ml) a anti-gliadinových protilátek v obou třídách IgA a IgG (AGA-A, AGA-G). Následně gastrokopické vyšetření popsalo anemickou žaludeční sliznici a ploché řasy duodena s podezřením na chronickou gastritidu či možnou glutenovou enteropatii. Histologické vyšetření sliznice tenkého střeva kapslí prokázalo nález typický pro celiakii: totální atrofii resorpčního epitelu tenkého střeva s hyperplazií krypt a zvýšenou lymfoplasmocytární celulizací v tela propria s disperzní příměsí eosinofilních leukocytů.

Kazuistika č. 2, žena 64 let

Šedesátitřiletá žena byla přijata pro těžké, úporné a progredující bolesti bederní páteře a dlouhých kostí trvající asi 6 měsíců doprovázené anemizací a s výraznou elevací alkalické fosfatázy. Praktický lékař vyslovil podezření na metastázující nádorové onemocnění neznámé lokalizace. Bolesti skeletu se objevily poměrně náhle bez vyvolávajícího momentu a postupně se zhoršovaly v námaze i v klidu. Úleva nastala po běžných analgetikách. Nemocná rovněž udávala neurčité zažívací potíže charakteru plynatosti a bolesti po jídle, průjem či zácpu však neměla. V rodinné anamnéze nebyla vysledovatelná potravinová intolerance. Dosud byla bez trvalé medikace a při bolestech kostí začala užívat nesteroidní anti-revmatika. Ve 44 letech nastoupila menopauza. Při objektivním vyšetření u této astenické nemocné (hmotnost 54 kg, výška 158 cm, BMI 21) byla přítomná poklepová bolestivost v celé délce páteře a palpačně výrazně bolestivý hrudní koš zejména v oblasti žeberních chrupavek. Chůze nemocné byla kolébavá a výrazně antalgická „kachního“ charakteru.

Vyšetřovací metody

V laboratorním nálezu byl zjištěn nižší hladina hemoglobinu (Hgb 111 g/l), železa (Fe 6,4 μmol/l), ferritinu 3,2 ng/l, B12 177 ng/l, folátu 1,7 μg/l, kalcia (Ca 2,18 mmol/l), vit. D 33,6 ng/l a hypalbuminémie 39 g/l. Zvýšené byly hladiny alkalické fosfatázy (ALP celková 14,13 μkat/l výrazně zvýšená kostní frakce 13,43 μkat/l) a elevována hladina parathormonu (PTH 741,1 ng/l). Normální či negativní laboratorní nálezy byly zaznamenány v případě sérových hladin urey, kreatinu, kyseliny močové, K, Na, Cl, Ca, ALT, GMT, bilirubinu, AST, celkové bílkoviny, CRP, vazebné kapacity železa, Bence Jonesovy bílkoviny, vybraných onkomarkerů, protrombinového času a aPTT.

Při rentgenovém vyšetření hrudníku byl srdeční stín hraniční velikosti a byly popsány drobné infrakce v žebrech. Na snímcích lbi, krční, hrudní, bederní a sakrální páteře, pánve a femurů byla nalezena výrazná difúzní osteoporóza zobrazeného skeletu. Zvláště pát

teř vykazovala změny odpovídající významné až extrémní osteoporóze. Kostní denzitometrie potvrdila těžkou osteoporózu skeletu s hodnotami BMD 0,401 g/cm² u bederní páteře s T skóre -6,7, BMD u krčku femuru 0,315 g/cm² T skóre -4,3 a předloktí T skóre -7,2. Scintigrafické vyšetření prokázalo drobné sériově uložené léze v žebrech axiálního skeletu, charakteristické spíše pro osteomalácií než pro metastatický kostní rozsev. Gastroskopické vyšetření prokázalo axiální hiátovou hernii a refluxní nemoc jícnu I. stupně. Koloskopické, gynekologické vyšetření a sonografie a CT příštítných tělísek nevykazovalo patologický nález. Histomorfometrie z trepanobiopického vyšetření kosti získané z lopaty kosti kyčelní prokázalo osteomalácií (trámček kostní spongiozy s širokou vrstvou osteoidu a intratrabekulární demineralizací). U nemocné byla rovněž prokázána pozitivita anti-endomysialních protilátek (EMA), protilátek proti tkáňové transglutaminaci (atTG 290 IU/ml) a anti-gliadinových protilátek v třídě Ig A, protilátky třídy IgG byly negativní.

Při enterobiopickém vyšetření jejunu kapslí nebyl získán dostatečně reprezentativní vzorek umožňující histologické vyšetření.

Závěry, léčba a její výsledky

U obou žen mohla být na základě laboratorních a klinických nálezů stanovena diagnóza celiakie spojené s aktivní osteomalácií s vysokým kostním obratem. V prvním případě byla diagnóza stanovena histologickým průkazem typických střevních změn, v druhém případě při absenci histologického nálezu pak diferenciálně diagnostickou rozvahou. Pacientky vykazovaly známky celiakie s plně rozvinutým malabsorbním syndromem, se sideropenickou anémií, hypovitaminózou K a B12, a hypokalcemií. Těžká hypalbuminémie byla přítomna v prvním případě, v druhém bylo zaznamenáno pouze mírné snížení hladiny albuminu. U obou žen byly přítomny urputné bolesti skeletu, které vedly při pátrání po jejich etiologii k diagnóze osteomalacie a následně celiakie.

Obě nemocné byly poučeny o dietních opatřeních spočívajících v přísné bezlepkové dietě, kterou důsledně dodržovaly. Byla podána parenterální substituce vitamínu B12 (B12 1 000 ug 1x týdně po dobu měsíce, pak 1x týdně 300 ug další měsíc) a vitamínu D zprvu parenterálně, pak orální cestou (calcitriol 0,5 ug 1 x 1), vitamín K (fytomenadion gtt. 15 kapek denně) a terapie byla obohacena o preparáty železa a vápníku.

Nasazená bezlepková dieta a suplementační terapie vedly v horizontu deseti týdnů k ústupu klinické symptomatologie a úpravě laboratorních hodnot u obou nemocných. Tato dvě kazuistická sdělení upozorňují na celiakii jako často podceňovanou příčinu prudkého rozvoje osteomalacie v dospělém věku. Jedná se o onemocnění, kde relativně jednoduchý léčebný zásah vede ve většině případů k dobré terapeutické odpovědi a výraznému zlepšení kvality života nemocných.

Diskuse

Metabolická osteopatie u dospělých nemocných bývá jedním z možných projevů celiakální sprue (CS) zvané také glutenová enteropatie. CS je celosvětově se vyskytující se onemocnění. Jedná se o celoživotní nesnášenlivost prolaminu obsaženého v obilovi-

Tabulka 1
Celiakální sprue (CS) – „ledovec celiakie“ dle Maki a Collina 1997 [4]

Aktivní CS	vyjádřeny klinické příznaky malnutrice, malabsorbce, laboratorní známky, enterobiopsie pozitivní
Silentní CS	chybí klinické příznaky, pozitivní enterobiopsie a laboratoř
Latentní CS	může být biopicky normální nález, ale v minulosti měli nemocní prokazatelně totální nebo subtotální atrofii sliznice s úpravou na dietě, většinou mají klinické symptomy
Potencionální CS	neměli ani nemají pozitivní biopický nález, ale imunologické abnormality stejné jako u aktivní CS (především příbuzní I. stupně)

nách (gliadin – frakce lepku v pšenici, sekalin v žitě, hordein v ječmeni atd.) [1]. Prevalence tohoto onemocnění kolísá v Evropě od nejvyššího výskytu v Irsku (1 : 300) po incidenci kolísající mezi 0,005–0,2 % v ostatních zemích Evropy. Prevalence CS v České republice se pohybuje okolo 1 : 250 [2]. Tato čísla jsou však zkrácená, neboť mnoho silentních forem celiakie uniká diagnostice (*tabulka 1*) [3,4]. CS je charakterizovaná typickými změnami sliznice proximálního úseku tenkého střeva spojenými s malabsorbčními projevy. Slizniční postižení kolísá od nevýrazné lymfocytární infiltrace až po totální atrofii resorpčního epitelu s rozsáhlou lymfocytární infiltrací. Pro zhodnocení míry postižení střevní sliznice se používají Marshova histologická kritéria hodnotící míru lymfocytární infiltrace, glandulární krypty a klky tenkého střeva (škála od 0–4) [3,5,6].

CS se ve své typické formě vyskytuje v raném dětském věku obvykle mezi 6–18 měsícem života, avšak jeho první klinická manifestace není striktně vázána na dětský věk. CS se ve svých mírnějších, ne plně manifestovaných formách může objevit v kterémkoliv věku. Ve své klasické formě se projevuje frekventními průjmy se známkami steatorey, váhovým úbytkem spojeným s celkovou slabostí a rozvojem anémie (*tabulka 2*). Ojedinele při fyzikálním vyšetření nemocného můžeme zachytit pokleповé zkrácení způsobené stázou střevního obsahu v dilatovaných kličkách tenkého střeva [3,7]. Dobře známou kožní manifestací CS je dermatitis herpetiformis Dühring [8]. CS i přes tyto dobře definované příznaky uniká včasnému odhalení a terapii. Důvody pro zpoždění diagnostiky jsou různé, v první řadě jsou to ne plně vyjádřené příznaky u jednotlivých nemocných, zvláště pak v pozdějším věku, kdy jsou maskovány projevy jiných onemocnění [4]. Jediným zjevným projevem CS může být v mnohých případech plíživě se rozvíjející malabsorbční příznaky v závislosti na rozsahu a intenzitě střevního postižení. Spouštěcím mechanismem v dospělosti bývá často prodělané střevní infekční onemocnění, stresová situace, gravidita či jiná výrazná zátěž organismu. Zvýšená tělesná teplota a bolesti břicha do obrazu CS nepatří, mohou být však prvním varovným projevem střevního lymfomu, jehož incidence je vyšší u nemocných s CS. V literatuře byla popsána asociace CS s autoimunitními endokrinopatiemi, atopickým ekzémem, Downovou chorobou, revmatickými onemocněními či nespecifickými střevními záněty [3,9,10].

U CS byl prokázán rodinný výskyt, rovněž zhruba 10 % příbuzných 1. stupně má toto onemocnění, ať už typickou CS či pouze laboratorní abnormality typické pro toto onemocnění [3,9]. Předpokládá se genetická predispozice ke vzniku onemocnění. U 90 % nemocných s CS se vyskytuje haplotyp HLA-DQ2, jeho výskyt u zdravé populace je ve 20–30 %. Další méně významné haplotypy jsou HLA-B8 a DR3 [4,9]. I přes patrný genetický vliv a protilátkovou aktivitu není přesná patogenese onemocnění dosud plně objasněna. Samotný gliadin je složitá směs různorodě biologicky aktivních polypeptidů, jeho hlavní frakce jsou čtyři: α , β , γ , ω . Předpokládá se, že jednotlivé frakce gliadinu, zvláště pak α , působí u geneticky predisponovaných jedinců jako antigenní podnět s vyvoláním imunitní odpovědi spjaté s tvorbou nespecifických antigliadinových protilátek [9]. V lamíně propria dochází k aktivaci T-lymfocytů, převážně CD8 T-lymfocytů.

U floridní CS dochází k expresi HLA II. třídy na povrchu enterocytů, které se tak stávají antigen prezentujícími buňkami. Produkce cytokinů (TNF, IL-2 atd.) gliadin senzitivními klony T-lymfocytů vyvolává zánětlivou reakci, která vede k hypertrofii krypt a snížení klků, postupně až k jejich konečné atrofii [1,3].

Diagnostika CS se opírá jednak o klinické projevy onemocnění, tak o laboratorní nález doplněný enterobiopsií [11]. Nejlevnější a nejodstupnější screeningovou metodou je stanovení protilátek proti tkáňové transglutaminase (atTG), vhodné je pro větší specifitu doplnit i další sérologické markery CS, jako jsou protilátky proti gliadinu [AGA-IgG, AGA-IgA a protilátky proti endomysiu

(EMA)]. Žádný z uvedených testů není zcela senzitivní. Pozitivní nález protilátek při patřičné klinické symptomatologii představuje indikaci k provedení enterobiopsie tenkého střeva kapslí, případně biotických odběr z distální části duodena při gastroscopickém vyšetření. Je vhodné biopsii opakovat s odstupem času pro monitoraci změn na sliznici, které se mohou objevovat často [4,11,12,10]. Stanovení protilátek v žádném případě nenahrazuje enterobiopsii jako základní diagnostickou metodu. Hladina protilátek v séru je variabilní, výrazně klesá v remisi při bezlepkové dietě, proto se jejich stanovení dá použít k dlouhodobému sledování nemocného a jeho dodržování bezlepkové diety. Negativní AGA u pozitivního biotického nálezu připouští možnost CS rezistentní na bezlepkovou dietu a vedou k podezření na jiné střevní onemocnění. Nejobavnější pozdní komplikací CS je střevní lymfom. Relativní riziko vzniku maligního onemocnění trávicího traktu u nemocných proti zdravé populaci je odhadováno 2–3x vyšší u nádoru ústní dutiny a jícnu, dále pak 30–40x vyšší u střevního T-lymfomu. Z tohoto důvodu je třeba pohlížet na CS jako na prekancerózu [3,13].

Právě metabolická osteopatie představuje u postmenopauzálních žen závažný problém a někdy bývá jedinou klinickou manifestací CS u nemocných [14]. Mechanismus ztráty kostní hmoty u nemocných s CS je multifaktoriální proces složený z komplexní povahy poruchy vstřebávání vápníku, vitamínu D, aminokyselin a stopových prvků z střevní sliznice za spoluúčasti hormonálních vlivů a snížené fyzické aktivity. Nemocní vykazují široké spektrum nálezů od lehkých forem osteopenie až po těžké formy osteomalacie, která se může dále zhoršovat při absorpčním deficitu

Tabulka 2
Orgánové projevy celiakální sprue

Trávicí trakt	- frekventní průjmy, steatorea - váhový úbytek - rekurentní bolesti břicha - zácpa, nadýmání - různý rozsah, kvalitativního kvantitativního postižení sliznice tenkého střeva – různá tíže malabsorbece a malassimilace - zvýšené AST, ALT, ALP
Hematopoéza	- anémie - krvácivé projevy
Muskuloskeletární systém	- slabost, atrofie - osteopenie, osteomalacie, osteoporóza - artralgie - růstové poruchy u dětí
endokrinní systém	- sekundární hyperparathyreóza - opožděná menarché, časná menopauza, amenorea - poruchy potence - neplodnost
nervový systém	- periferní neuropatie - křečové stavy, EEG změny - cerebrální kalcifikace - deprese, celková psychická rozlada
Kožní projevy	- dermatitis herpetiformis Dühring

vápníku vznikem sekundární hyperparatyreózy, jak tomu bylo v referovaných kazuistikách. Osteopatie u CS je charakterizována snížením kostní denzity s různým stupněm demineralizace kosti v závislosti na míře kostního postižení. Biopsie kosti v tomto případě představuje jednu z možných diagnostických metod pro průkaz typu kostního postižení. Osteoporóza je charakterizována normálními hladinami sérového vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy, metabolitu vitamínu D a parathormonu, zatímco u osteomalacie jsou obvyklé vysoké hodnoty ALP a nízké hladiny vápníku, které mohou být doprovázeny elevací hladin parathormonu. Bolesti skeletu a fraktury kosti tvoří jedny z nejzávažnějších komplikací u nemocného. Frekventní zlomeniny jsou často prvním příznakem, se kterým se nemocný obrací na lékaře [15]. Právě postižení skeletu u nemocných s glutenovou enteropatií představuje symptom, se kterým se může setkat ve své praxi praktický lékař, ortoped, revmatolog či osteolog. Tato diagnostická jednotka plným právem patří do diferenciální diagnostiky osteopenie či prudkého, jinak nevysvětlitelného zhoršení osteoporózy. Komplikace glutenové enteropatie představují soubor nálezů, které nejen zatěžují nemocného, ale mohou rovněž ohrozit jeho život, zejména v případě pozdě rozpoznané nemoci s těžkým metabolickým rozvrtem u disponovaných nemocných (riziko arytmií při hypokalcemii, hypokalemii atd.) [3,4]. Včasným rozpoznáním a terapeutickým zásahem v podobě trvalé celoživotní bezlepkové diety lze výrazně zlepšit prognózu nemocných, je třeba na toto onemocnění aktivně pomyšlet a nemocné vyhledávat.

Literatura:

- Mihál V et al: Vybrané kapitoly z pediatrie, VUP Olomouc 2000;75–83.
- Frič P. Celiakální sprue – aktuální přehled. *Vnitř Lék.* 2003;49:465–73.
- Mařatka Z. *Gastroenterologie*, Karolinum 1999;207–212.
- Maki M, Colin P: Coeliac disease, *Lancet* 1997;349:1755–1759.
- Alaedini A, Green PHR: Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a complex autoimmune disorder, *Ann Intern Med* 2005;42:289–298.
- Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M et al.: Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy, *Am J Gastroenterol* 2005;100:177–85.
- Dvořák M. Glutenová enteropatie – výskyt, diagnostika *Čas Lek Česk.* 2005;144 Suppl 1:48–51.
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:13–20.
- Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*, 4th Ed., Harcourt Brace and Company limited 1998;254–256.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:1–19.
- Ciclitira Paul J. AGA Technical review on Celiac sprue, *Gastroenterology* 2001;120:526–40.
- Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V et al.: Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay *Arch Dis Child* 2004;89:512–515.
- Meijer JW, Mulder CJ, Goerres MG, Boot H, Schweizer JJ. Coeliac disease and (extra)intestinal T-cell lymphomas: definition, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2004;78–84.
- Sategna-Guidetti C, Grosso S B, Grosso S et al.: The effect of 1-year withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients, *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:35–43.
- Thomason K, West J, Logan R F A et al: Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey *Gut* 2003;52:518–522.