

# Diagnóstico clínico y cribado de la enfermedad celíaca

JM. Marugán de Miguelsanz

Pediatra. Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil.

Hospital Clínico Universitario Valladolid

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10 Supl 2:S29-38

José Manuel Marugán de Miguelsanz, jmmarugan@telefonica.net

## Resumen

La enfermedad celíaca, que es el trastorno digestivo crónico más prevalente, tiene un origen autoinmune y asienta en sujetos genéticamente predispuestos. Al margen de la sospecha clínica ante la presencia de síntomas digestivos o extradigestivos conocidos, hoy se impone un diagnóstico de despistaje en muchas situaciones para las que existe evidencia de asociación con la misma, como la diabetes tipo 1, síndromes de Down, Turner y Williams, déficit selectivo de IgA, tiroiditis autoinmune y familiares en primer grado de pacientes celíacos. No existe suficiente evidencia para recomendar un cribado poblacional en masa fuera de los grupos de riesgo expuestos. La técnica de elección para la misma es la determinación de IgA anti-transglutaminasa tisular. De otro lado, la determinación de antígenos HLA DQ2/DQ8 puede ser útil en casos dudosos o serología negativa en grupos de riesgo, ya que su valor predictivo negativo es cercano al 100%.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca, Infancia, Diagnóstico, Despistaje, Grupos de riesgo.

## Abstract

Celiac disease is the most prevalent chronic digestive disorder, it has an autoimmune origin and it appears in genetically predisposed persons. Apart from the clinical suspicion, there are many situations with evidence of association with celiac disease (type 1 Diabetes mellitus, Down, Turner and Williams syndromes, IgA selective deficit, autoimmune thyroiditis and first degree relatives of celiac patients) that make compulsory a screening diagnosis. There's not enough evidence to recommend a mass poblational screening. The serologic marker of choice is human tissue transglutaminase IgA. On the other hand, the HLA DQ2/DQ8 antigens determination could be useful in uncertain cases or negative serology results in risk groups, since its negative predictive value is almost 100 percent.

**Key words:** Celiac disease, Childhood, Diagnosis, Screening, Risk groups.

---

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## Introducción

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten, es un trastorno autoinmune caracterizado por una respuesta inmunológica anormal al gluten de la dieta. El único tratamiento reconocido todavía es la realización de una dieta permanente estrictamente exenta de gluten.

Es el trastorno digestivo crónico más frecuente, con una prevalencia estimada en países occidentales en torno al 1% (1/80-1/300 niños, según estudios)<sup>1,2</sup>. A pesar de su elevada frecuencia, en muchos casos hay una importante demora entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, siendo muchas veces infra-diagnosticada. Una razón para ello es que muchos profesionales no reconocen las manifestaciones clínicas variables de la enfermedad ni los tests apropiados para el diagnóstico. Además, algunos individuos con lesiones características en la mucosa intestinal pueden permanecer asintomáticos u oligosintomáticos durante muchos años, incluso posiblemente de por vida. Se estima que en nuestro medio, por cada paciente diagnosticado, existiría una media de 5-10 pacientes sin diagnóstico<sup>3,4</sup>.

El riesgo para desarrollar EC depende de factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Expondremos alguna de las principales novedades sobre los mismos.

## Factores ambientales

Se supone que la EC es producida por una ausencia de tolerancia inmune a la ingesta oral de gluten. Recientes estudios observacionales sugieren que la introducción de pequeñas cantidades de gluten mientras el lactante está todavía siendo alimentado al pecho puede reducir el riesgo de EC. Un metaanálisis mostró que el riesgo de EC fue significativamente menor en lactantes que eran alimentados al pecho en el momento de la introducción de gluten –*odds ratio*: 0,48, con un intervalo de confianza del 95% (CI 95%) de 0,40-0,59– comparados con lactantes que no tomaban lactancia materna en ese periodo. Asimismo, una duración mayor de la lactancia natural se asoció también con un riesgo reducido para el desarrollo de enfermedad celíaca<sup>5</sup>. Sin embargo, todavía no está totalmente claro si la lactancia materna retrasa el debut de los síntomas o si confiere una protección permanente ante la enfermedad.

De otro lado, un estudio basado en una cohorte de riesgo, según el tipaje HLA, para el desarrollo de EC o diabetes mellitus tipo 1, ha revelado también que la introducción de cereales con gluten

de una manera muy precoz (a una edad igual o inferior a 3 meses) o tardía, igual o superior a 7 meses, se asocian a un riesgo aumentado de EC<sup>6</sup>.

Es de gran interés la experiencia vivida en Suecia respecto a la prevalencia del problema, también en relación con la edad de introducción del gluten. Tras el consejo inicial de retrasar la introducción de gluten más allá de los 6 meses, se asistió a un brusco incremento en los casos de EC diagnosticada<sup>7,8</sup>. Posteriormente se sugirió una introducción más precoz, a partir de los 4 meses, con el consiguiente descenso de casos diagnosticados<sup>9</sup>.

Otros estudios epidemiológicos han sugerido que la introducción de gluten en grandes cantidades suponía un mayor riesgo de desarrollo de EC. Finalmente, sobre la base de todos estos datos, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN ha aconsejado muy recientemente comenzar con gluten entre los 4 y 7 meses de edad, e introducir pequeñas cantidades del mismo gradualmente mientras el niño está siendo alimentado al pecho, fomentando la lactancia materna prolongada<sup>10</sup>.

### **Factores genéticos**

La enfermedad celíaca aparece en sujetos genéticamente predispuestos. Dicha susceptibilidad está determinada en parte por la presencia de antígenos HLA

clase II DQ2 (DQA1\*0501-DQB1\*02) y DQ8 (DQA1\*0301-DQB1\*0302). DQ2 está presente en un 86-100% de los casos, y la mayoría de enfermos celíacos DQ2 negativos tienen una molécula DQ8. Aunque la presencia de DQ2 o DQ8 es un componente esencial, el desarrollo de la EC es claramente multigénico. Sin embargo, alrededor del 30% de la población general también es DQ2 positivo<sup>1,11</sup>.

La determinación de estos antígenos tiene, por tanto, una elevada sensibilidad pero una pobre especificidad, un bajo valor predictivo positivo pero un muy alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de EC. Es decir, en el caso de que un individuo sea negativo para ambos (DQ2 y DQ8), es altamente improbable que tenga una EC<sup>12</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

- Síntomas clásicos: diarrea crónica con malnutrición.
- Síntomas gastrointestinales menos típicos, pero persistentes, como dolor abdominal recurrente, anorexia, estreñimiento, vómitos.
- Manifestaciones extradigestivas, con un grado variable de evidencia para la asociación con EC<sup>1</sup>:
  - Con moderada a fuerte evidencia: dermatitis herpetiforme, hi-

poplasia del esmalte dentario de dentición permanente, osteopenia/osteoporosis, talla baja, pubertad retardada, anemia ferropénica que no responde al hierro oral.

- Grado de evidencia débil: hipertransaminasemia, artritis, epilepsia con calcificaciones occipitales.

### **Enfermedades asociadas**

La EC se asocia con un número de trastornos autoinmunes y no autoinmunes. Hay una elevada evidencia de la asociación entre EC y diabetes tipo 1. Alrededor del 8% de niños con diabetes tipo 1 pueden presentar hallazgos característicos de EC, e incluso el porcentaje puede ser mayor, ya que al cabo de años se identifican casos cuya serología inicial fue negativa<sup>13-15</sup>. También hay una moderada evidencia para una asociación entre tiroiditis autoinmune y EC en adultos, pero débil en la edad pediátrica<sup>16</sup>.

Sí existe una fuerte evidencia de asociación entre síndrome de Down y EC. La prevalencia de esta última entre niños con síndrome de Down se sitúa entre un 5-12%<sup>17</sup>, aunque una tercera parte de estos casos no tienen síntomas gastrointestinales. No se han diagnosticado casos de EC por despistaje entre niños con sín-

drome de Down por debajo de los 3 años, pero los casos detectados aumentan con el paso de los años.

Una prevalencia aumentada de EC ha sido publicada en niños con síndrome de Turner (4,1-8,1%)<sup>18</sup>, y con síndrome de Williams (microdelección 7q11.23) (8,2% en un estudio en Italia<sup>19</sup>).

También existe una fuerte evidencia para una asociación entre deficiencia selectiva de IgA y EC. Presentan déficit de IgA alrededor del 2% de los celíacos, aunque no se conoce su prevalencia en celíacos asintomáticos, y al revés, 1,7-7,7% de pacientes europeos con déficit selectivo de IgA presentan EC<sup>20,21</sup>.

Finalmente también existe una fuerte evidencia demostrada de riesgo aumentado de padecer EC entre familiares en primer grado de casos confirmados de EC, con una prevalencia del 4-6% entre los mismos<sup>22-24</sup>.

Sin embargo, no hay suficiente evidencia para afirmar que la EC es más común entre niños con autismo, por lo que no está indicada la búsqueda rutinaria de EC en estos niños<sup>1</sup>.

### **Diagnóstico de la enfermedad celíaca**

#### **Serología**

En la orientación diagnóstica se han utilizado distintos tests serológicos. Hay

pruebas disponibles para anticuerpos IgG e IgA anti gliadina (AGA), IgA anti reticulina, IgA anti endomisio (EMA) e IgA e IgG anti-transglutaminasa tisular. Por la gran variabilidad de las técnicas utilizadas, y validez de las mismas en investigaciones de diferente diseño, tanto en estudios de cribado como clínicos, la seguridad de las técnicas serológicas en la práctica clínica puede no ser tan buena como la aportada en trabajos de investigación.

Si nos basamos en estudios realizados en niños con síntomas, la sensibilidad de la IgA AGA oscila entre 52-100%, y la especificidad entre 92-97%. La IgG AGA es similar en sensibilidad a la IgA AGA, pero su especificidad es mucho menor, en torno al 50%. Esto indica que muchos individuos sanos presentan una IgG AGA positiva. Los Ac AGA no son recomendados en el estudio inicial de la EC como test único<sup>1,25</sup>.

La IgA EMA se estudia por inmunofluorescencia con esófago de mono o cordón umbilical como sustrato, con una seguridad similar para ambos. Su realización lleva más tiempo, es más cara y depende de la interpretación del que la realiza. Su sensibilidad en niños oscila entre 88-100%, y su especificidad entre 91-100%. Puede ser menos segura en niños menores de 2 años<sup>1,25,26</sup>.

Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (Ac tTG) tienen una sensibilidad global entre 92-100%, y especificidad entre 91-100%, aunque las cifras son mayores si se utiliza tTG humana. El valor predictivo positivo (VP+) de la técnica realizada como *screening* en sujetos asintomáticos es más bajo que en pacientes sintomáticos, para la detección de EC. En niños pequeños, con riesgo genético de EC, unos Ac tTG positivos tuvieron un VP+ de 70-83% para demostración de EC<sup>1,25-27</sup>.

Por tanto, tanto los EMA como los Ac tTG son técnicas altamente sensibles y específicas para identificar individuos sospechosos de EC, y tributarios de biopsia intestinal. En niños sintomáticos, el VP+ de ambos se aproxima mucho al 100%. En estudios de despistaje, AGA + EMA, EMA solos y tTG solos tienen unos VP+ entre 60-100%.

La determinación de IgA anti-transglutaminasa tisular humana recombinante (tTG) es por tanto el test recomendado para el estudio inicial de la EC, combinando la evidencia disponible sobre su validez, con el coste de la técnica<sup>26,27</sup>.

Los individuos con EC y déficit de IgA no tendrán niveles elevados de IgA tTG y EMA. La asociación de EC y dé-

ficit de IgA es rara entre individuos asintomáticos (1/8500 entre población general), pero es más frecuente entre niños sintomáticos (2%). Cuando busquemos la EC en niños sintomáticos, parece obligado determinar la IgA sérica total, para interpretar correctamente los casos de tTG bajos. En individuos con deficiencia selectiva de IgA ya conocida y síntomas sugestivos de celíaca, se recomienda estudiarlo con IgG tTG, o incluso en casos que permanezcan dudosos, con biopsia intestinal<sup>21</sup>.

### **Biopsia**

La confirmación del diagnóstico de EC requiere una biopsia intestinal en todos los casos. El sistema convencional de descripción de la lesión incluía 5 grados, normal, atrofia parcial leve, atrofia parcial moderada, atrofia subtotal y atrofia total. Marsh clasificó los cambios histopatológicos en la EC como: grado 0 o normal, tipo 1 o lesión infiltrativa (aumento de linfocitos intraepiteliales), tipo 2 o lesión hiperplásica (1 + hiperplasia de criptas), tipo 3 o lesión destructiva (2 + grado variable de atrofia), y tipo 4 o lesión hipoplásica (atrofia total con hipoplasia críptica)<sup>28</sup>. El tipo 3 fue modificado más tarde para incluir el tipo 3a (atrofia parcial), el 3b (atrofia subtotal) y el 3c (atrofia total).

Como los cambios pueden ser parcheados, se recomienda obtener múltiples biopsias en 2.<sup>a</sup> ó 3.<sup>a</sup> porción del duodeno. Hay buena evidencia de que la atrofia villosa (Marsh tipo 3) es un hecho histopatológico característico de EC. El tipo Marsh 2 (cambios infiltrativos con hiperplasia críptica) es sugestivo de EC pero con evidencia mucho menor, y en estos casos el diagnóstico es reforzado por la existencia de serología positiva (tTG o EMA). La presencia sólo de cambios infiltrativos (Marsh tipo 1) no es específica de EC en niños, aunque asociada a una serología positiva (EMA o tTG) incrementa el riesgo de EC<sup>1</sup>.

En casos dudosos, diversas estrategias pueden ser aconsejables como la determinación del tipaje HLA, biopsias repetidas, o un ensayo terapéutico con una dieta sin gluten, con repetidas serologías y biopsias.

### **Diagnóstico definitivo**

El diagnóstico de EC es definitivo cuando hay completa resolución de los síntomas tras el tratamiento con una dieta estricta exenta de gluten, en un niño previamente sintomático y con lesiones histológicas características en la biopsia intestinal<sup>1</sup>. Un test serológico positivo que se negativiza tras el tratamiento en esos casos apoya el diagnóstico de EC.

## **Cuándo sospechar una enfermedad celíaca**

Se recomienda la realización de tests específicos para el diagnóstico de enfermedad celíaca:

- Ante la sospecha clínica, por presentar manifestaciones digestivas, o bien extradigestivas para las cuales existe una asociación clínica significativa, como se ha comentado con anterioridad.
- En niños asintomáticos: estudios de despistaje. Ya sean:
  - Niños con enfermedades significativamente asociadas a una mayor prevalencia de EC.
  - Niños asintomáticos pertenecientes a otros grupos de riesgo de EC.

## **Estudios de despistaje**

Es recomendable buscar la EC con estudio serológico en niños asintomáticos que pertenezcan a los grupos de riesgo, tratando a los que tengan una lesión intestinal compatible con EC<sup>1,29-35</sup>. Los grupos de riesgo recomendados para estudio de cribado son:

- Diabetes tipo 1.
- Síndrome de Down.
- Familiares de primer grado de casos confirmados con EC.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Williams.

- Deficiencia selectiva de IgA.
- Tiroiditis autoinmune.

Se recomienda en estos niños asintomáticos, pertenecientes a grupos de riesgo, comenzar con test de rutina a partir de los 3 años de edad, siempre que hayan recibido una adecuada ingesta de gluten durante al menos el año previo. En los 3 primeros grupos descritos (diabetes tipo 1, síndrome de Down, familiares), aunque la serología de EC sea negativa en el estudio de despistaje inicial, en unos años puede hacerse positivo en un buen número de casos, presentando entonces biopsias típicas de EC<sup>14,36,37</sup>, recomendándose por tanto, en esos grupos, repeticiones periódicas de la serología.

El estudio se realizará con Ac IgA tTG (con/sin IgA total), a partir de los 3 años<sup>1,15,32,38</sup>:

- A. Si es positivo: estudio biopsico.
  - Lesión típica de EC: tratamiento.
  - Normal: revisar la histopatología, considerar Ac EMA, HLA, biopsias repetidas, etc.
- B. Si es negativo:
  - Realizar estudio HLA DQ2/DQ8:
    - Si es negativo: no precisa nueva valoración.
    - Si es positivo: serologías periódicas.
  - Sin tipaje HLA. En casos de diabetes tipo 1, síndrome de Down y fa-

miliares de primer grado: serologías periódicas cada varios años o ante aparición de síntomas sospechosos.

No existen estudios importantes que evalúen la utilidad de determinar las moléculas HLA DQ2/DQ8 como técnica de despistaje de EC. Sin embargo, dada la fuerte asociación entre los mismos y la EC pueden tener un papel como parte de una estrategia de cribado

en sujetos asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo de EC, ya que un resultado negativo de los mismos hace muy improbable la presencia de la enfermedad, haciendo innecesario el estudio serológico posterior<sup>12</sup>.

Por otra parte, no hay suficiente evidencia para apoyar estudios de despistaje poblacional en masa de EC, excepto en los grupos de riesgo establecidos<sup>1,39-42</sup>.

---

## Bibliografía

1. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:1-19.
2. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consens State Sci Statements. 2004;21:1-23.
3. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:561-6.
4. Ravikumara M, Nootigattu VK, Sandhu BK. Ninety percent of celiac disease is being missed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:497-9.
5. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006;91:39-43.
6. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005;293:2343-51.
7. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000;89:165-71.
8. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:914-21.
9. Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelsson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:553-8.
10. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition. Medical Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:99-110.
11. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. A prospective



study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 2003;143:308-14.

12. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007;147:294-302.

13. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, et al. High prevalence of celiac disease in patient with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:297-301.

14. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109:833-8.

15. Meoro A, Eleno I, Sánchez J, Chinchilla V, Caselles JA, Payá A, et al. Celiac disease in Type 1 diabetic children and adults: IgA class transglutaminase autoantibodies as the best screening marker. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:864-5.

16. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res*. 1999;51:124-7.

17. Book L, Hart A, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down's syndrome in a US study. *Am J Med Genet*. 2001;98:70-4.

18. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5495-8.

19. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:767-8.

20. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immuno-

globulin A deficiency. *J Pediatr*. 1997;131:306-8.

21. Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, et al. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109: 212-20.

22. Fraser JS, King AL, Ellis HJ, Moodie SJ, Bjarnason I, Swift J, et al. An algorithm for family screening for coeliac disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7805-9.

23. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med*. 2003;163:286-92.

24. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:150-4.

25. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128 (4 Suppl 1):S38-46.

26. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:47-54.

27. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child*. 2004;89:512-5.

28. 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;102:330-54.

29. Sanders DS, Hopper AD, Leeds JS. Screening for coeliac disease: But where does it take us? *BMJ*. 2008;336:9.
30. Shamir R, Yehezkel-Schildkraut V, Hartman C, Eliakim R. Population screening for celiac disease: follow up of patients identified by positive serology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:532-5.
31. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievänen H, Mäki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:317-24.
32. Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:80-4.
33. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1454-60.
34. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr*. 2000;136:86-90.
35. Hill ID. Serologic testing for celiac disease: primum non nocere! *J Pediatr*. 2007;150:453-4.
36. Goldberg D, Kryszak D, Fasano A, Green PH. Screening for celiac disease in family members: is follow-up testing necessary? *Dig Dis Sci*. 2007;52:1082-6.
37. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2000;137:756-61.
38. Poddar U, Thapa BR, Nain CK, Singh K. Is tissue transglutaminase autoantibody the best for diagnosing celiac disease in children of developing countries? *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:147-51.
39. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S104-8.
40. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:441-52.
41. Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:687-94.
42. Dorn SD, Matchar DB. Cost-effectiveness Analysis of Strategies for Diagnosing Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53:680-8.

