



Espectro das desordens relacionadas ao glúten: um consenso sobre nova nomenclatura e classificação

A versão eletrônica deste artigo é a completa e pode ser encontrada online em:

<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13>

Publicado em 07 de fevereiro de 2012

Tradução – Google Tradutor

Anna Sapone 1 , 2 , Julio C Bai 3 , Carolina Ciacci 4 , Jernej Dolinsek 5 , Peter HR Green 6 , Marios Hadjivassiliou 7 , Katri Kaukinen 8 , Kamran Rostami 9 , David Sanders S 10 , Michael Schumann 11 , Reiner Ullrich 11 , Danilo Villalta 12 , Umberto Volta 13 , Carlo Catassi 1 , 14 e Alessio Fasano 1 *

* **Autor para correspondência: Alessio Fasano** afasano@mbrc.umaryland.edu

Afiliações :

1 Mucosal Biology Research Center and Center for Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD 21201, USA

2 Department of Internal and Experimental Medicine Magrassi-Lanzara, Second University of Naples, Naples, Italy

3 Department of Medicine, Dr Carlos Bonorino Udaondo Gastroenterology Hospital, Buenos Aires, Argentina

4 Gastroenterology Unit, University of Salerno School of Medicine, Salerno, Italy

5 University Medical Centre Maribor, Ljubljansk, Slovenia

6 Celiac Disease Center, Columbia University, New York, NY 10032, USA

7 Department of Neurology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

8 Department of Gastroenterology and Alimentary Tract Surgery, Tampere University Hospital and School of Medicine, University of Tampere, Finland

9 Dudley Group of Hospitals, University of Birmingham Medical School, Birmingham, UK

10 Department of Gastroenterology and Hepatology, Royal Hallamshire Hospital and University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

11 Department of Gastroenterology, Rheumatology and Infectivology, Charité University Medicine, Berlin, Germany

12 Allergy and Clinical Immunology Unit, DML, AO Santa Maria degli Angeli, Pordenone, Italy

13 Department of Digestive Diseases and Internal Medicine, St Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

14 Department of Pediatrics, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

Resumo:

Uma década atrás, a doença celíaca foi considerada extremamente rara fora da Europa e, portanto, foi quase completamente ignorada pelos profissionais de saúde. Em apenas 10 anos, marcos importantes mudaram a doença celíaca da obscuridade para a ribalta popular do mundo. Agora estamos observando um outro fenômeno interessante que está gerando grande confusão entre os profissionais de saúde. O número de indivíduos que abraçam uma dieta sem glúten (GFD) parece muito maior do que o número previsto de pacientes com doença celíaca, alimentando um mercado global de produtos sem glúten que se aproximam do 2,5 bilhões de dólares (EUA), em vendas globais em 2010. Esta tendência é suportada pela noção de que, junto com a doença celíaca, outras condições relacionadas à ingestão de glúten surgiram como preocupações de saúde. Esta revisão sumariza o conhecimento atual sobre as três principais formas de reações alérgicas ao glúten: (alergia ao trigo), autoimune (doença celíaca, dermatite herpetiforme e ataxia do glúten) e, possivelmente, imunomediada (sensibilidade ao glúten), e também destacar patogênicos, clínicos e diferenças epidemiológicas e propor nova nomenclatura e classificação.

Introdução

Trigo, arroz e milho são os grãos de alimentos mais consumidas no mundo. Trigo, a cultura mais cultivada, é extremamente diversificada, com mais de 25.000 diferentes cultivares produzido por melhoristas de plantas em todo o mundo. Grande parte da produção mundial de trigo é consumida depois de ter sido transformada em pão, outros produtos de panificação, massas e macarrão, e, no Oriente Médio e Norte da África, bulgur e cuscuz. Além disso, a ampla disponibilidade de farinha de trigo e as propriedades funcionais de proteínas do glúten proporcionam os fundamentos para a sua ampla utilização como um ingrediente no processamento de alimentos.

O glúten é a principal proteína estrutural complexa de trigo com equivalentes proteínas tóxicas encontradas em outros cereais, incluindo o centeio e a cevada. As frações de proteína tóxicas de glúten incluem gliadinas e gluteninas, com gliadinas contendo proteínas monoméricas e gluteninas contendo proteínas agregadas. Possivelmente, a introdução de glúten contendo grãos, que ocorreram cerca de 10.000 anos atrás com o advento da agricultura, representou um desafio evolutivo que criou as condições para doenças humanas relacionadas à exposição ao glúten, o mais conhecido dos quais são mediadas pelo sistema imune adaptativo: alergia trigo (WA) e doença celíaca (CD). Em ambas as condições da reação ao glúten é mediada por ativação das células T na mucosa gastrointestinal. No entanto, na alergia ao trigo é a ligação cruzada de imunoglobulina E (Ig) por sequências de repetição em péptidos de glúten (por exemplo, serina-glutamina-glutamina-glutamina-(-glutamina) prolina-L-prolina-fenilalanina) que desencadeia a liberação de produtos químicos mediadores, tais como a histamina, a partir de basófilos e mastócitos [1]. Em contraste, a doença celíaca é uma doença autoimune, como demonstrado pela presença de anticorpos específicos sorológicos, mais notavelmente soro antitransglutaminase (tTG) e antiendomísio (EMA).

Além da doença celíaca e da alergia ao trigo, existem casos de reação ao glúten na qual os nem os mecanismos alérgicos nem autoimunes estão envolvidos. Estes são geralmente definidos como sensibilidade ao glúten (GS) [2 - 5]. Alguns indivíduos que sofrem de angústia quando comem produtos contendo glúten e sentem melhoras com uma dieta sem glúten, podem ter Sensibilidade ao Glúten em vez

de doença celíaca. Na sensibilidade ao glúten os pacientes são incapazes de tolerar o glúten e desenvolvem uma reação adversa ao comer glúten que, geralmente, e diferentemente da doença celíaca, não provocam danos no intestino delgado. Embora os sintomas gastrintestinais na sensibilidade ao glúten assemelhem-se aos associados com doença celíaca, o quadro clínico não é acompanhado pela concordância de autoanticorpos tTG ou outros anticorpos específicos relacionados com a celíaca. Atualmente, o diagnóstico é feito por exclusão, e uma dieta de eliminação e "desafio aberto" (isto é, a reintrodução monitorada de alimentos contendo glúten) são os mais freqüentemente usados para avaliar se a saúde melhora com a eliminação ou a redução de glúten da dieta. No entanto, esta abordagem não tem especificidade e está sujeita ao risco de um efeito placebo da dieta de eliminação na melhoria dos sintomas.

A diversidade de condições glúten-induzidas está em consonância com a noção de que o sistema imunológico reage e lida com o fator desencadeante ambiental, gliadina, de maneiras distintas. Aqui nós revisamos sistematicamente o espectro de transtornos relacionados ao glúten e propomos novas nomenclaturas para preencher as lacunas de classificações atuais (Figura 1).

Figura 1. Sugestão de nova nomenclatura e classificação das desordens relacionadas ao glúten :

http://www.riosemgluten.com/desordens_relacionadas_ao_gluten.htm

Métodos

A fim de desenvolver um consenso sobre nova nomenclatura e classificação das desordens relacionadas ao glúten, um painel de 15 especialistas foi convocado em Londres em fevereiro de 2011. A cada perito foi atribuído um tema específico que foi então discutido coletivamente e um consenso foi alcançado quando cada palestrante concordou com definições específicas e nomenclatura. Com base na discussão e nas evidências atuais da literatura, foi gerado um painel com uma série de definições e criou-se as classificações e algoritmos resumidos abaixo.

Reações alérgicas (início: minutos ou horas após a exposição ao glúten)

Alergia ao trigo: é definida como uma reação imunológica adversa a proteínas de trigo. Dependendo da via de exposição ao alérgeno e os mecanismos imunológicos subjacentes, alergia ao trigo é classificada em alergia alimentar clássica, que afeta a pele, o trato gastrointestinal ou o trato respiratório; trigo-dependente, anafilaxia induzida por exercícios (WDEIA), asma ocupacional e rinite e entre em contato com urticária. Anticorpos IgE desempenham um papel central na patogênese de tais doenças.

Epidemiologia

Em uma corte de nascimentos de base populacional, em Estocolmo, a prevalência de sensibilização ao trigo em 2.336 crianças com quatro anos de idade foi relatada para ser de 4% [6 , 7], diminuindo ao longo do tempo [8]. Outro estudo longitudinal, de 273 crianças de idade de dois a dez anos, levou a conclusões contrárias, mostrando que a prevalência de IgE ao trigo aumentou progressivamente com a idade, a partir de 2% a 9% [9]. Em adultos nos Estados Unidos, uma lista assistida levantamento aleatório-dígito discagem pela Food and Drug Administration EUA encontrou uma prevalência de 0,4% do inicialmente auto-

referido e, mais tarde, médico-diagnóstico de trigo e / ou alergia ao glúten [10]. Em uma revisão sistemática de Zuidmeer et al. [11], dois estudos de base populacional do Reino Unido e um da Alemanha informou testes positivos ao desafio de trigo em crianças, com uma prevalência tão alta quanto 0,5%. Em adultos, a prevalência de sensibilização ao trigo (avaliada por IgE) foi maior (> 3% em vários estudos) do que percebido (<1%). Com relação à hereditariedade, um estudo envolvendo alimentos alergênicos nos EUA revelou que a herdabilidade estimada de alimentação IgE específica foi estatisticamente significativa para todos os nove alérgenos alimentares testados, incluindo o trigo [12].

Apresentações clínicas

Grande parte da pesquisa sobre reações alérgicas adversas ao trigo tem se centrado sobre alergia respiratória, que é uma das alergias mais comuns de trabalho em muitos países. Alergia alimentar ao trigo, que na sua forma extrema pode levar a anafilaxia e morte, é provavelmente menos difundida na população em geral. As proteínas que são responsáveis por uma alergia alimentar em trigo também são menos claramente definidas do que aqueles que contribuem para a asma do padeiro, mas estudos recentes indicam que há semelhanças intrigantes e diferenças entre as duas condições.

Asma Baker (asma do padeiro)

Reconhecida desde a época do Império Romano, asma e rinite estão bem caracterizadas nas respostas alérgicas à inalação de trigo e farinhas de cereais e poeiras [13]. Um estudo polonês descobriu que os sintomas respiratórios atribuídos à asma do padeiro foram observadas em 4,2% dos aprendizes de padaria depois de apenas um ano e em 8,6% após dois anos [14]. Os valores correspondentes para a rinite alérgica foram de 8,4% e 12,5%, respectivamente. O diagnóstico é geralmente baseado em testes cutâneos e a demonstração de anticorpos IgE específicos (por exemplo, anti-trigo, cevada e centeio-farinha-IgE, bem como anti- α -amilase IgE no soro). Pouco se sabia sobre as proteínas responsáveis pela asma do padeiro até que a aplicação da eletroforese combinada com imunológica na década de 1970. Tais estudos iniciais mostraram que estavam presentes múltiplos alérgenos, com as albuminas solúveis em água sendo particularmente reativas com as frações de IgE a partir de soros dos pacientes [13]. Estudos mais recentes têm identificado proteínas individuais, que são reconhecidas por IgE a partir de soros dos pacientes. É evidente que um grupo de proteínas de trigo contém os alérgenos mais importantes, os inibidores de α -amilase. No entanto, um número de outras proteínas presentes no trigo, incluindo germe aglutinina, peroxidase e não-específicos proteínas lipídicos de transferência (LTPs), têm sido relatadas para se ligar a IgE a partir de pacientes com asma do padeiro [13]. É interessante que tanto peroxidase e LTP também foram relatados para ser ativo na alergia alimentar ao trigo [13].

A alergia alimentar

Respostas alérgicas a ingestão de trigo podem ser divididas em dois tipos. WDEIA (anafilaxia induzida por exercício com dependência alimentar – trigo) é uma síndrome bem definida que é causada por um tipo específico de proteína de grãos, ω 5-gliadinas. Outras respostas alérgicas incluem dermatite atópica, urticária e anafilaxia e parecem estar relacionados com uma gama de proteínas de trigo. Estes podem variar entre as populações e ser relacionadas com a idade e os sintomas. Estudos com proteínas purificadas utilizando ensaios de IgE específicas com os soros dos pacientes mostraram que 60% tinha IgE a α -

gliadinas, p-gliadinas e de baixo custo subunidades de peso molecular, 55% para γ -gliadinas, 48% para ω -gliadina, e 26% para molecular elevado peso subunidades [13]. Todos os pacientes com anafilaxia ou WDEIA e 55% daqueles com urticária tinha IgE para ω 5-gliadinas [13].

WDEIA (anafilaxia induzida por exercício com dependência alimentar – trigo)

Os doentes com WDEIA exibem uma gama de sintomas clínicos, a partir de urticária generalizada para reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia. Usando peptídeos sintéticos, os cientistas identificaram sete epítomos (QQIPQQQ, QQLPQQQ, QQFPQQQ, QQSPEQQ, QQSPQQQ, QQYPQQQ e PYPP) dentro da seqüência primária de ômega-gliadina 5 como os principais alérgenos. Quatro desses epítomos foram considerados dominantes: QQIPQQQ, QQFPQQQ, QQSPEQQ e QQSPQQQ. A análise mutacional da QQIPQQQ e péptidos QQFPQQQ indicaram que os aminoácidos nas posições glutamina-1, prolina-4, glutamina-5, 6-glutamina e glutamina-7 foram críticos para IgE de ligação [13].

Diagnóstico

Testes cutâneos e ensaios in vitro de IgE são de primeiro nível de diagnóstico para alergia ao trigo. No entanto, o valor preditivo positivo destes testes seja inferior a 75%, especialmente em adultos, devido à reatividade cruzada com pólen da grama. Além disso, muitos reagentes comerciais para testes cutâneos têm uma baixa sensibilidade, uma vez que são misturas de água-sal e proteínas solúveis em trigo que carecem de alérgenos a partir da fração gliadina insolúvel. Testando picada por meio de punção usando apenas matérias-primas supera parcialmente este problema, e em muitos casos, uma provocação oral é necessária para o diagnóstico definitivo de alergia alimentar. Nos últimos anos, uma grande variedade de proteínas de grãos de trigo foram identificadas e caracterizadas como alérgenos. Alguns deles estão agora disponíveis para o diagnóstico componente resolvido na alergia ao trigo, com um aumento de precisão do diagnóstico de ensaios in vitro de IgE. Não há evidência de que a identificação de soro de IgG de anticorpos para o trigo ou gliadina indica a presença da doença.

Reações autoimunes (início: semanas ou anos após a exposição ao glúten)

A doença celíaca (DC)

DC é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos suscetíveis. O aparecimento de sintomas é geralmente gradual e caracterizado por um intervalo de tempo de meses ou anos após a introdução do glúten. No entanto, em pacientes em tratamento de longo prazo com uma dieta isenta de glúten , a ingestão de glúten pode ocasionalmente causar sintomas imediatos, tais como vômitos e dor abdominal.

Epidemiologia

DC é um dos transtornos mais comuns em países predominantemente povoadas por pessoas de origem europeia (por exemplo, Europa, América do Norte e América do Sul e Austrália) que afeta aproximadamente 1% da população em geral. Curiosamente, estudos recentes indicam uma tendência de aumento da prevalência de DC durante as últimas décadas, por razões que são ainda pouco claras [15 , 16]. Estudos epidemiológicos têm fornecido evidências de que esta doença também é comum em outras partes do

mundo, incluindo o Norte de África, Oriente Médio e parte do continente asiático. A frequência de DC tende a aumentar em muitos países em desenvolvimento, devido à "ocidentalização" progressiva da dieta. Por exemplo, em muitos países asiáticos, está ocorrendo uma diminuição acentuada do consumo de arroz per capita e um aumento paralelo do consumo de produtos à base de trigo. Aumento da renda e a urbanização são forças motrizes no aumento do consumo de trigo. Considerando que o trigo é um alimento comum nas sociedades ocidentais, o trigo está se tornando um alimento preferido em países asiáticos, tradicionais comedores de arroz [15]. Devido a estas tendências alimentares, aumento da incidência de DC em países asiáticos podem ser antecipados em um futuro próximo.

Patogênese

A predisposição genética desempenha um papel chave na DC, e um progresso considerável tem sido feito recentemente na identificação de genes que estão envolvidos [17 - 19]. É bem conhecido que DC é fortemente associada com específico antígeno de leucócito humano (HLA) de classe II, genes conhecidos como HLA-DQ2 e HLA-DQ8, localizado em 6p21 cromossomo. A maioria dos pacientes de DC (aproximadamente 95%) apresenta genes que codificam expressas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II proteína HLA-DQ2. Os demais pacientes são geralmente HLA-DQ8-positivo. O haplótipo HLA-DQ2 é comum e é transportado por aproximadamente 30% dos indivíduos caucasianos, o que implica que a presença de HLA-DQ2 e / ou HLA-DQ8 é necessária para o desenvolvimento da doença, mas não suficiente, por si próprio, seu risco estimado é apenas 36% a 53%. Por outro lado, não-HLA genes coletivamente contribuem mais do que o HLA para o fundo genético da DC. No entanto, esta predisposição depende de uma multiplicidade de genes, cada um deles é a adição de apenas uma modesta contribuição para o desenvolvimento da doença [20].

Gliadina - respostas específicas de células T foram encontrados para ser melhorada pela ação de tTG intestinal. Embora existam pelo menos 50 células-T-estimulatórias epítomos nas proteínas do glúten, uma única 33-mer fragmento gliadina é o peptídeo mais imunogénico [21]. Além disso, é resistente à degradação enzimática por peptidases de fronteira pancreáticas gástrica, e escova. Processamento alterado por enzimas intraluminais, alterações na permeabilidade intestinal e ativação da imunidade inata parecem preceder a ativação da resposta imune adaptativa.

Apresentações clínicas e diagnóstico

O espectro clínico da DC é de largura (Figura 1) e inclui casos sintomáticos com características de manifestação clássica intestinal (por exemplo, diarreia crônica, perda de peso) ou não-clássica extraintestinal (por exemplo, anemia, osteoporose, distúrbios neurológicos) e formas silenciosas que são ocasionalmente descobertos por causa de rastreio sorológico. Além disso, as formas possíveis da doença, em que os autoanticorpos são detectados enquanto o insulto autoimune da mucosa intestinal não está presente, têm sido descritos (Figura 1). A prevalência da DC é maior em condições de risco, como história familiar de DC, doenças autoimunes, deficiência de IgA, algumas síndromes genéticas (Down, Turner e síndromes de William) e, especialmente diabetes tipo 1 e tireoidite. Devido às características atípicas,

muitos casos de DC atualmente escapam do diagnóstico e são expostos ao risco de complicações a longo prazo, por exemplo, infertilidade e linfoma, mesmo que agora seja avaliado que a prevalência destas complicações é menor do que previamente foi descrito.

Testes sorológicos específicos e sensíveis estão disponíveis como um teste inicial para o DC. Medição de anticorpos IgA TTG (anti-tTG) – antitransglutaminase - é recomendado para o teste inicial para DC, enquanto que a IgA anti-EMA – antiendomísio - é considerado como um teste de confirmação. Mais recentemente, peptídeos gliadina desamidados (DGP) anticorpos (especialmente da classe IgG) foram introduzidas com sensibilidade e especificidade comparável ao anti-tTG e anti-EMA, mas possivelmente com um desempenho melhor em indivíduos deficientes em IgA e em crianças menores de três anos [22 , 23]. Um nível elevado de anticorpos anti-tTG (e possivelmente anti-DGP) e anti-anticorpos (EMA 10 × ou superior) é quase invariavelmente associada com uma enteropatia celíaca típica encontrada por biópsia do intestino delgado [24]. Indivíduos com DC que tem deficiência de IgA não terão níveis anormalmente elevados de IgA anti-tTG ou IgA anti-EMA e precisam de ser rastreados com IgG testes baseados. Uma biópsia do intestino delgado é uma investigação importante para o diagnóstico que deve ser realizada em muitos pacientes com suspeita de DC. As alterações características histológicas incluem um aumento do número de linfócitos intraepiteliais (IELS) (> 25 linfócitos por 100 enterócitos), o alongamento das criptas, parcial a atrofia das vilosidades total e uma diminuição das vilosidades: cripta [25]. Em cadeia da polimerase de reação específica da sequência de métodos de tipagem de oligonucleótidos estão agora disponíveis para a determinação dos alelos que codificam HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Uma vez que o HLA predispondo o genótipo é um fator necessário para o desenvolvimento da doença, o valor negativo preditivo de tipagem de HLA é muito elevada, isto é, a grande maioria de indivíduos que são HLA-DQ2 e HLA-DQ8-negativa nunca irá desenvolver DC.

A grande variabilidade da DC - relacionados achados indicam que é difícil conceituar o processo de diagnóstico em algoritmos rígidos, que podem abranger a complexidade clínica dessa doença. Por esta razão, uma abordagem quantitativa pode ser definida como 'quatro das cinco regras' foi proposto recentemente [26]. Usando este método, o diagnóstico de DC é confirmado se, pelo menos, quatro dos cinco seguintes critérios são preenchidos:

1. Os sintomas típicos de DC
2. A positividade dos auto-anticorpos séricos da classe IgA DC em alto título
3. HLA-DQ2 e / ou HLA-DQ8 genótipos
4. Enteropatia celíaca encontrada na biópsia do intestino delgado
5. Resposta a uma Dieta Isenta de Glúten

Dermatite herpetiforme

Dermatite herpetiforme (DH) é uma manifestação da pele da DC, apresentando bolhas e erupções cutâneas, patognômicas depósitos de IgA [27]. DH foi nomeada por Duhring em 1884, embora sua descrição inicial abrangesse várias doenças, incluindo pênfigo multiforme e eritema.

Epidemiologia

DH ocorre mais comumente em indivíduos de origem europeia. A prevalência é de aproximadamente um em cada 10.000 no Reino Unido e é o mesmo nos EUA entre a população branca de ascendência europeia, embora as taxas mais elevadas de quatro e seis por 10.000 foram relatadas a partir de Suécia e Finlândia, respectivamente [27]. DH raramente ocorre em asiáticos ou africanos. DH pode apresentar em qualquer idade, mas é rara nos extremos da vida, a idade média de apresentação é de cerca de 40 anos. Em contraste com DC, DH é mais comum em homens do que nas mulheres (1,5 a 1,9:1). Estudos de famílias indicam que 5% dos parentes de primeiro grau também terá DH e um adicional de 5% terá DC. Ambos DH e DC mostram a mesma prevalência elevada de HLA-DQ2 (90%) e HLA-DQ8 (5%) haplótipos [28].

Patogênese

Não se sabe porque somente alguns pacientes com DC desenvolvem DH e quais os fatores que ligam o intestino e lesões cutâneas. Em DH, IgA está presente na pele, e células inflamatórias e citocinas são encontrados nas lesões. Além disso, os anticorpos anti-EMA e anti-tTG ocorrem no soro, e a erupção é sensível ao glúten. A importância destes fatores e como eles interagem para produzir lesões cutâneas permanece desconhecida, embora recentemente anticorpos dirigidos a transglutaminase epidérmico (TG3) foram identificados em pacientes com DH e este pode ser o auto-antígeno dominante na desordem [29].

As características clínicas e diagnóstico

As anormalidades de pele consistem em uma mácula eritematosa pequena, que se desenvolve rapidamente em uma pápula urticariforme. Aparecem pequenas vesículas que podem romper e formar crostas secas . Os sintomas predominantes são coceira intensa e ardente. A erupção tem uma distribuição característica simétrica. Os cotovelos e antebraços superiores são afetados em mais de 90% dos pacientes. Outros locais comumente envolvidos são as nádegas, joelhos, ombros, sacro, face, couro cabeludo, pescoço e tronco. A erupção pode ser generalizada, mas pode ser limitada a um ou dois locais. Uma vez que a erupção aparece, é um problema constante na maioria dos pacientes, mas pode executar um curso intermitente em 10% dos casos. Apenas uma minoria de pacientes, cerca de 10%, tem sintomas gastrointestinais e estes são geralmente ligeiros. No entanto, é encontrada na mucosa intestinal em 65% a 75% dos pacientes com DH, atrofia das vilosidades típicas da celíaca. Mesmo em pacientes com biópsias aparentemente normais, mudanças sutis na mucosa, como um aumento do número de IELS, indicam sensibilização glúten. Um padrão celíaco-tipo de auto-anticorpos (anti-tTG, anti-EMA e anti-DGP anticorpos) é normalmente encontrado no soro de pacientes com DH. Da mesma forma, pacientes com DH podem apresentar o mesmo conjunto de manifestações, distúrbios associados e complicações como em pacientes com DC (doenças auto-imunes, deficiência de ferro anemia, osteoporose e malignidade).

O diagnóstico de DH repousa sobre a demonstração de IgA em pele não envolvida em biópsias analisadas por coloração de imunofluorescência. O local mais comum é na papila dérmica, onde IgA é detectado como

depósitos granulares ou fibrilar. IgA pode também ser prevista de forma linear granular ao longo da linha da membrana basal. É importante que este padrão seja diferenciada do homogénea deposição de IgA linear encontrada na doença de IgA linear, que não é dependente de glúten. O diagnóstico de DH é baseado em biópsia de pele e evidência sorológica de doença celíaca do tipo auto-imunidade. Uma vez que DH é o homólogo cutânea de DC ('pele DC'), um diagnóstico comprovado de DH em um paciente deve ser tomado como evidência indireta para a presença de danos no intestino delgado. Por conseguinte, uma biópsia duodenal é desnecessária em pacientes de DH [30].

Depois de estabelecer um diagnóstico de DH, a execução da Dieta isenta de Glúten deve ser recomendada, mesmo quando a mucosa do intestino delgado parece normal (como é o caso em DC potencial), porque a erupção da DH é sensível ao glúten.

Ataxia por Glúten

Ataxia Glúten (GA) foi inicialmente definida como outra forma idiopática de ataxia esporádica com marcadores sorológicos positivos para a sensibilização ao glúten [31]. Tal como DC, é uma doença autoimune caracterizada por danos no cerebelo, resultando em ataxia.

Epidemiologia

Uma série de 800 pacientes com ataxia progressiva avaliados durante um período de 15 anos, em Sheffield, Reino Unido, descobriu que 148 de 635 pacientes (23%) com ataxia esporádica tinham evidência sorológica de sensibilização ao glúten (M. Hadjivassiliou, comunicação pessoal). Um número de estudos com vista a prevalência de anticorpos antigliadina (AGA) em ataxias têm sido publicados [32 - 35]. O tema comum na maioria desses estudos é a prevalência consistentemente elevada de AGA em ataxias esporádicas quando comparados aos controles saudáveis.

Patogênese

Há evidências que sugerem que há anticorpo reatividade cruzada entre epitopos antigenicos em células de Purkinje e proteínas de glúten [36 - 38]. Amplo depósito de anticorpos transglutaminase foi encontrado ao redor dos vasos cerebrais em pacientes com GA. A deposição é mais pronunciada no cerebelo, ponte e medula. Anticorpos contra tTG6, uma transglutaminase principalmente cérebro-expresso, tem sido encontrada em pacientes com GA [39 - 41]. Em GA e DH, os depósitos de IgA parecem acumular-se na periferia dos vasos onde em TG6 saudável ou TG3, respectivamente, estes não são normalmente encontrados [42].

Usando um modelo de rato, foi recentemente mostrado que o soro de pacientes GA, bem como clonal monovalente anti-tTG Igs derivado usando exibição em fagos, quando injectado por via intraventricular em ratinhos produz ataxia [43]. Esses dados, portanto, fornecem evidências de que o anti-tTG Igs (derivado de pacientes) função compromisso neuronal em áreas seleccionadas do cérebro, sugerindo que isso envolve um modo de sistema imune independente de ação.

A apresentação clínica e diagnóstico

GA geralmente se apresenta com ataxia cerebelar pura, ou, raramente, ataxia em combinação com mioclonia, tremor palatal ou mioclonia Opsoclonia. GA é geralmente de início insidioso, com uma idade média de início de 53 anos. Raramente, a ataxia pode ser rapidamente progressiva. Sinais oculares contemplar-evocado nistagmo e outro de disfunção cerebelar são vistas em até 80% dos casos. Todos os pacientes têm ataxia de marcha, e a maioria têm ataxia do membro. Menos de 10% dos pacientes com GA terá quaisquer sintomas gastrointestinais, mas um terço terá evidência de enteropatia na biópsia. No entanto, uma biópsia intestinal é indicada quando os anticorpos séricos tTG2 são elevados. Até 60% dos pacientes têm evidência neurofisiológica de sensório-motor, comprimento-dependente neuropatia axonal. Isso geralmente é leve e não contribui para a ataxia. Até 60% dos pacientes com GA tem provas de atrofia cerebelar em ressonância magnética. Mesmo nesses pacientes sem atrofia cerebelar, uma espectroscopia de ressonância magnética de próton de cerebelo é anormal.

A resposta ao tratamento com uma dieta isenta de glúten depende da duração da ataxia antes do diagnóstico. A perda de células de Purkinje do cerebelo, o resultado final da exposição prolongada ao glúten em pacientes com GA, é irreversível e tratamento imediato é mais provável para resultar em melhoria ou estabilização da ataxia.

O diagnóstico de GA não é tão simples como a de DC. Os anticorpos anti-IgA tTG2 só estão presentes em até 38% dos pacientes, mas muitas vezes a títulos mais baixos do que as observadas em pacientes com DC. No entanto, ao contrário da DC, anticorpos da classe IgG para tTG2 são mais frequentes do que IgA. Anticorpos contra tTG2 e tTG6 combinados podem ser encontrados em 85% dos pacientes com ataxia que são positivos para anticorpos AGA [41]. Não é claro se a detecção presente combinado de IgA anti-tTG2 e anti-IgG tTG6 e sem o uso de AGA identifica todos os pacientes com ataxia glúten.

A recomendação atual é que pacientes com ataxia cerebelar progressiva devem ser rastreados para GS usando AGA IgG e IgA, anti-tTG2 anticorpos e, se disponível, IgG e IgA anti-tTG6 anticorpos. Pacientes com positivos de anti-tTG2 anticorpos devem ser submetidos a uma biópsia duodenal. No entanto, independentemente da presença de uma enteropatia, os pacientes positivos para qualquer um destes anticorpos com nenhuma causa alternativa para a sua ataxia deve ser oferecido uma Dieta Isenta de Glúten rigorosa, com seguimento regular para assegurar que os anticorpos serão eliminadas, o que normalmente leva seis a doze meses . Estabilização ou mesmo melhoria da ataxia, após um ano seria um forte indicador de que o paciente sofre de GA.

Forma Imunomediada (início: horas ou dias após a exposição ao glúten)

Sensibilidade ao glúten

O recente aumento do mercado de alimentos livres de glúten nos EUA , parcialmente sustentado por indivíduos que alegam uma necessidade médica para realizar uma Dieta Isenta de Glúten, levanta questões sobre a possível alternativa à Doença Celíaca e Alergia ao Trigo de reações ao glúten . Agora está se tornando claro que, além de DC e alergia ao trigo, há casos de reações ao glúten em que os mecanismos

não alérgicos, nem auto-imune podem ser identificados. Estes são geralmente definidos como Não-celíaca Glúten Sensibilidade ou, mais simplesmente, SG. Alguns indivíduos que sofrem de angústia quando comem produtos contendo glúten e tem melhoras na introdução de uma dieta isenta de glúten podem ter SG em vez de DC. SG é uma condição distinta de DC e não é acompanhada pelo concurso de auto-anticorpos anti-tTG ou outras co-morbidades auto-ímmunes [44]. O intestino delgado de pacientes com SG é geralmente normal [44]. No entanto, as duas condições não podem ser distinguidas clinicamente, uma vez que os sintomas experimentados pelos pacientes com SG são muitas vezes vistos na DC. Propomos como uma definição de SG os casos de reação ao glúten em que tanto os mecanismos alérgicos e auto-ímmunes tenham sido excluídos (diagnóstico por critérios de exclusão). Mais especificamente, estes são casos negativos com imuno-alérgicos para testes de trigo ou sorologia negativa DC (anti-EMA e / ou anti-tTG); onde a deficiência de IgA foi descartada, com histopatologia duodenal normal e com a possível presença de biomarcadores de reação imunológica ao glúten (antigliadina positiva AGA +), com sintomas clínicos que podem se sobrepor com sintomas de DC ou Alergia ao Trigo e pacientes que apresentam uma resolução dos sintomas, quando começam uma dieta isenta de glúten, implementada de forma cega, para evitar um possível efeito placebo da intervenção dietética .

Tendência de três diferentes dietas (dieta de baixo carboidrato, dieta sem gordura e dieta sem glúten), nos EUA durante o período de 2004 a 2011. Para a população americana em geral, está se tornando uma opção cada vez mais popular a adoção de uma dieta livre de glúten. O mercado de alimentos livre de glúten e bebidas cresceu a uma taxa composta de crescimento anual de 28% de 2004 a 2011, superando a dieta baixa em carboidratos e da dieta livre de gordura em 2008, para terminar com quase US \$ 1,6 bilhões em vendas no varejo em 2010 . Em 2012 o mercado deverá atingir cerca de US \$ 2,6 bilhões em vendas. O fato de que aproximadamente três milhões de americanos sofrem de doença celíaca e apenas uma fração desses pacientes foram diagnosticados implica que os pacientes que sofrem outras formas de reação ao glúten comprovada, incluindo sensibilidade ao glúten e alergia ao trigo, contribui para o crescimento desse mercado. O resto do mercado está cheio ou por pessoas que se comprometam com a dieta como consumidores ocasionais (sem necessidade médica) ou por indivíduos acometidos por doenças que foram reivindicadas a serem afetadas pela exposição ao glúten, incluindo transtornos do espectro autista, déficit de atenção e hiperatividade, esclerose múltipla e síndrome do intestino irritável, mas para os quais não há nenhuma evidência da eficácia da dieta.

Os sintomas na SG assemelham-se aos associados com DC, mas com uma prevalência de sintomas extra-intestinais, tais como mudanças de comportamento, dores ósseas ou articulares, câimbras musculares, dormência nas pernas, perda de peso e fadiga crônica. Entre 2004 e 2010, 5.896 pacientes foram atendidos no Centro de Pesquisa Celíaca, da Universidade de Maryland. Os critérios para GS foram cumpridas por 347 (1:17, 6%) dos pacientes atendidos. Os seus sintomas incluem dor abdominal (68%); eczema e / ou erupção cutânea (40%); dor de cabeça (35%); confusão mental (34%); fadiga (33%); diarreia (33%); depressão (22 %), anemia (20%), dormência nas pernas, braços ou dedos 20% e dor nas articulações (11%).

Enquanto a classe II haplótipo MHC HLA-DQ2 e HLA-DQ8 estão presentes em quase todos os pacientes

com DC, estes genes estão presentes em apenas cerca de 50% dos pacientes com SG, uma porcentagem ainda maior em comparação com a população em geral [45 , 46]. Da mesma forma, uma associação de HLA-DQ2 com SG – diarreia - predominante síndrome do intestino irritável (SII) tem sido relatada [47]. Portanto, o envolvimento de um MHC - dependente, resposta imune adaptativa na SG está clara e requer mais pesquisas. Durante a última década, vários estudos têm identificado os sinais e sintomas associados com a não-celíaca SG, especialmente quanto aos transtornos neuropsiquiátricos. Os pacientes com esquizofrenia têm maior que esperado positividade da AGA, que estão relacionados com DC e SG, enquanto que a implementação de uma Dieta isenta de Glúten parece melhorar o comportamento de um grupo de crianças com transtornos do espectro autista [48 , 49]. No entanto, atualmente não existem biomarcadores de laboratório específicos para SG. Normalmente, o diagnóstico é baseado em critérios de exclusão; uma dieta de eliminação de glúten contendo alimentos seguido por um desafio aberto é mais frequentemente usada para avaliar se a saúde melhora com a eliminação ou redução de glúten da dieta do paciente.

Patogênese

Sob condições fisiológicas, o primeiro contato entre antígenos alimentares e do sistema imunitário local no intestino ocorre através da interação de células apresentadoras de antígeno, as células dendríticas especificamente que detectam conteúdos luminiais e promovem tolerância em relação aos antígenos alimentares luminal, mantendo assim um estado livre de doença [50 - 57]. A manutenção da tolerância requer elevada diferenciação e maturação de compartimentos celulares, tanto epiteliais e imunitários, e até mesmo perturbação mínima do equilíbrio delicado pode resultar em condições patológicas. Infelizmente, a informação baseada em evidência nesta área é limitada, mas é bem aceito que gliadina não digerida ou parcialmente digerida pode afetar uma grande variedade de funções celulares humanas. A introdução precoce de gliadina contendo cereais foi relatado recentemente para aumentar o risco de auto-imunidade de ilhotas em humanos [58]. Resultados de estudos com ratos diabéticos não obesos e diabéticos BioBreeding propensas (BBDP) ratos têm implicado gliadina de trigo como um fator dietético diabetogênico. Em ratos BBDP, a exposição a gliadina é acompanhada por zonulina-dependente aumento da permeabilidade intestinal, presumivelmente permitindo que antígenos alimentares entrem em contato com a lâmina própria subjacente [59]. Zonulina é uma proteína importante libertada com a mucosa do intestino delgado após vários estímulos (por exemplo, os antígenos alimentares, incluindo glúten ou bactérias) e está envolvida na modulação da permeabilidade intestinal paracelular. Um epitélio intestinal normal é impermeável a macromoléculas, enquanto DC é caracterizada por permeabilidade intestinal melhorada e uma estrutura alterada juncional entre as células epiteliais, levando a comprometimento da função de barreira. Junções apertadas (tj) e proteínas múltiplas que compõem os fios TJ (por exemplo, occludin, a família claudina, Zônula proteína occludens-1 (ZO-1)) têm um papel crítico no desenvolvimento de capacidade de resposta imunológica intestinal. Quando a integridade do tj intestinal é comprometida, uma resposta imunitária a antígenos ambientais que reagem de forma cruzada com antígenos do hospedeiro podem desenvolver, acionando assim o aparecimento de DC [60 , 61]. Inversamente, em um estudo realizado por Sapone et al., sujeitos com SG mostraram uma permeabilidade intestinal normal e claudina-1 e ZO-1 expressão em comparação com pacientes com doença celíaca, e uma expressão significativamente mais elevada de claudina-4. Nos mesmos doentes SG, a sobre-regulação de claudina-4 foi associada com

um aumento da expressão de ligação como receptor-2 e uma redução significativa de T-regulação FoxP3 marcador de células em relação aos controlos e pacientes de DC. Além disso, um aumento na IELS do α classes e β , mas nenhum aumento na imunidade adaptativa relacionada com a expressão do gene da mucosa do intestino, incluindo a interleucina (IL) -6, IL-21 e interferon- γ , foi detectada em GS [62]. Essas mudanças na GS poderia sugerir um papel importante do sistema imune inato, sem qualquer envolvimento da resposta imune adaptativa [62]. Em estudos in vitro sugerem que o trigo-amilase inibidores de tripsina (ATIs) pode desempenhar um papel importante como desencadeadores da resposta imune inata em SG. ATIs de trigo são uma família de cinco ou mais proteínas homólogas pequenas altamente resistentes à proteólise intestinal. Eles são conhecidos por ser o alérgeno principal responsável para a asma padeiro. A evidência preliminar indica que a adição de 1 ug / mL a 20 ug / mL de ATIs para derivados de monócitos células dendríticas estimula a libertação de IL-8 de uma maneira dose-dependente (Detlef Schuppan, dados não publicados). Recentemente, para testar a hipótese de que o glúten pode causar sintomas gastrointestinais em pacientes sem DC, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de repetição do desafio foi realizado em pacientes com SII que preenchem os critérios de Roma III, que tinha DC excluídos por melhores práticas métodos e que relataram uma resposta a um sintoma com a dieta isenta de glúten. [63]. Os pacientes foram randomizados de acordo com uma lista gerada por computador de números aleatórios realizados por um observador independente, quer em dieta com glúten ou o grupo de tratamento com placebo. Durante o período de estudo, as pontuações de severidade da dor, a satisfação com a consistência das fezes e cansaço foram significativamente mais elevados para aqueles em dieta consumindo glúten a comparação com o grupo de placebo, ao passo que nenhuma evidência de inflamação intestinal, danos ou para DC latente foi encontrada para oferecer uma explicação para a deterioração dos sintomas causados pelo glúten. Portanto, este estudo apoia ainda mais a noção de que a não-celíaca SG é parte do espectro de desordens relacionadas ao glúten e confirmando resultados semelhantes relatados há mais de 30 anos atrás [64].

Algoritmo para diferenciar as diferentes formas de desordens relacionadas ao glúten

Com base em uma combinação de clínicos, biológicos, os dados genéticos e histológicos, é possível diferenciar as três condições (alergia ao trigo, doença celíaca e sensibilidade ao glúten) . Na maioria dos casos, a informação proveniente de apresentação clínica será suficiente para distinguir entre alergia ao trigo e as restantes duas formas de desordens relacionadas ao glúten (DC e SG). Determinação de biomarcadores específicos para alergia ao trigo e DC é o passo adequado em primeiro lugar no processo de diagnóstico, incluindo desafio de glúten (alergia ao trigo) ou biópsia intestinal (DC). Se estas formas foram excluídas e outras possíveis causas dos sintomas apresentados pelos pacientes foram descartadas, então SG deve ser considerada. Um desafio de glúten placebo duplo será o passo final para confirmar ou descartar SG.

O tratamento com a Dieta Isenta de Glúten (DIG)

Em geral, o tratamento de distúrbios relacionados com glúten baseia-se na exclusão da dieta, dos cereais contendo glúten. Proteínas de trigo, cevada e centeio são completamente excluídos de uma DIG. Hoje uma ampla gama de atraentes e palatáveis alimentos substitutos do trigo que garantem a ausência de glúten são

fabricados especificamente para pacientes com DC e outros distúrbios relacionados com glúten. Estes produtos são rotulados por uma imagem internacionalmente reconhecida, o do trigo cortado, proibido. Pacientes com DC não só precisam ser tratados para a vida, mas também exigem um tratamento muito preciso, pois traços de glúten pode ainda ser capazes de induzir danos à mucosa do intestino delgado. Por outro lado, a história natural de outros distúrbios relacionados com o glúten, particularmente SG, ainda não é claro. Mais estudos são urgentemente necessárias para esclarecer se o espectro de cereais tóxicos, como o limiar de glúten e a duração da doença são os mesmos em alergia ao glúten e / ou sensibilidade como em DC.

Através dos anos, uma DIG foi aplicada experimentalmente para a esquizofrenia, esclerose múltipla, déficit de atenção e demência, para citar apenas alguns exemplos. A evidência de que a dieta é eficaz em qualquer destas áreas ainda é controversa, como um efeito placebo do tratamento dietético é frequentemente difícil de eliminar. "Alergia" atualmente está generalizada e é bem possível que muitas pessoas estejam em uma DIG sem ser por razões médicas. Nestes casos, o algoritmo de diagnóstico descrito neste trabalho vai ajudar a selecionar os pacientes que realmente necessitam de tratamento com uma DIG.

Conclusões

Torna-se agora evidente que as reações ao glúten não estão limitadas a DC, uma vez que agora apreciamos a existência de um espectro de desordens relacionadas ao glúten. A alta frequência e uma vasta gama de reações adversas ao glúten levantam a questão de porque esta proteína é tóxica para tantas pessoas no mundo. Uma possível explicação é que a seleção de variedades de trigo com alto teor de glúten tem sido um processo contínuo durante os últimos 10.000 anos, com as alterações ditadas mais pelo tecnológico, e não razões nutricionais. Variedades de trigo cultivadas há milhares de anos e usadas principalmente para a nutrição humana até à Idade Média, como *Triticum monococcum* e *T. dicoccum*, contem quantidades inferiores do péptido glúten altamente tóxico 33-mer [65]. Aparentemente, o organismo humano é ainda largamente vulnerável aos efeitos tóxicos do presente complexo de proteína, particularmente devido a uma falta de adaptação adequada das respostas gastrointestinais e imunológicas.

Além disso, o glúten é um dos componentes dietéticos mais abundantes e difusamente espalhados para a maioria das populações, particularmente aqueles de origem europeia. Na Europa, o consumo médio de glúten é de 10g a 20g por dia, com alguns segmentos da população em geral consumindo 50 g de glúten por dia ou mais [66 , 67]. Todos os indivíduos, mesmo aqueles com um baixo grau de risco, são, portanto, suscetíveis a algum tipo de reação ao glúten durante a sua vida. Portanto, não é de estranhar que durante os últimos 50 anos temos assistido a uma 'epidemia' de DC [68 , 69] e o surgimento de novos transtornos relacionados ao glúten, incluindo a SG mais recentemente descrita [44 , 62]. Esta revisão apresenta algumas razões para explicar esses fenômenos epidemiológicos e expande nosso conhecimento atual para obter mais insights em desordens relacionadas ao glúten.

Conflito de interesses

UR recebeu financiamento do Dr. Schar para realizar um estudo de diagnóstico sobre a doença celíaca. Este artigo foi possível graças ao apoio do Dr. Schar para viajar e apresentação de patrocínio para todos os co-autores a se reunir para discutir o objeto deste artigo. Dr. Schar abrangeu ainda a carga de processamento artigo.

Contribuições dos autores

Todos os autores forneceram informações sobre o conteúdo do manuscrito, a classificação dos transtornos relacionados ao glúten eo algoritmo de diagnóstico proposto. AS, CC, e AF elaborou o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a Sra. Susie Flaherty no Centro de Pesquisa Celíaca para nos ajudar na edição do manuscrito.

Referências

Tanabe S: **Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients.**

Biosci Biotechnol Biochem 2008, **72**:649-659. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

1. Anderson LA, McMillan SA, Watson RG, Monaghan P, Gavin AT, Fox C, Murray LJ: **Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or "gluten sensitivity".**

World J Gastroenterol 2007, **13**:146-151. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

2. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, Scott H, Sollid

LM: **Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes.**

Gastroenterology 1989, **97**:1562-1584. [PubMed Abstract](#)

3. Catassi C, Fasano A: **Celiac disease.**

Curr Opin Gastroenterol 2008, **24**:687-691. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

4. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, Erlich H, Bugawan TI T, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Rewers M: **A prospective study of the incidence of childhood celiac disease.**

J Pediatr 2003, **143**:308-314. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

5. Ostblom E, Wickman M, van Hage M, Lilja G: **Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children.**

Acta Paediatr 2008, **97**:85-90. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

6. Ostblom E, Lilja G, Ahlstedt S, van Hage M, Wickman M: **Patterns of quantitative food-specific IgE antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children.**

Allergy 2008, **63**:418-424. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

7. Ostblom E, Lilja G, Pershagen G, van Hage M, Wickman M: **Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life.**

Clin Exp Allergy 2008, **38**:1325-1332. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

8. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Lau S: **Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort.**
Clin Exp Allergy 2008, **38**:493-500. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
9. Vierk KA, Koehler KM, Fein SB, Street DA: **Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels.**
J Allergy Clin Immunol 2007, **119**:1504-1510. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
10. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D, Keil T: **The prevalence of plant food allergies: a systematic review.**
J Allergy Clin Immunol 2008, **121**:1210-1218. [Publisher Full Text](#)
11. Inomata N: **Wheat allergy.**
Cur Opin Allergy Clin Immunol 2009, **9**:238-243. [Publisher Full Text](#)
12. Tatham AS, Shewry PR: **Allergens in wheat and related cereals.**
Clin Experiment Allergy 2008, **38**:1712-1726.
13. Walusiak J, Hanke W, Górski P, Pałczyński C: **Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march?**
Allergy 2004, **59**:442-450. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
14. Catassi C, Gobellis G: **Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world.**
Dig Liver Dis 2007, **39**:908-910. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
15. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Procaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A: **Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America.**
Am J Gastroenterol 2007, **102**:1454-1460. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
16. Wolters VM, Wijmenga C: **Genetic background of celiac disease and its clinical implications.**
Am J Gastroenterol 2008, **103**:190-195. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
17. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhemakova A, Inouye M, Wapenaar MC, Barnardo MC, Bethel G, Holmes GK, Feighery C, Jewell D, Kelleher D, Kumar P, Travis S, Walters JR, Sanders DS, Howdle P, Swift J, Playford RJ, McLaren WM, Mearin ML, Mulder CJ, McManus R, McGinnis R, Cardon LR, Deloukas P, Wijmenga C: **A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21.**
Nat Genet 2007, **39**:827-829. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
18. Zhemakova A, Alizadeh BZ, Bevova M, van Leeuwen LA, Coenen MJ, Franke B, Franke L, Posthumus MD, van Heel DA, van der Steege G, Radstake TR, Barrera P, Roep BO, Koeleman BP, Wijmenga C: **Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases.**
Am J Hum Genet 2007, **81**:1284-1288. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

19. Hunt KA, Zhemakowa A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, Romanos J, Dinesen LC, Ryan AW, Panesar D, Gwilliam R, Takeuchi F, McLaren WM, Holmes GK, Howdle PD, Walters JR, Sanders DS, Playford RJ, Trynka G, Mulder CJ, Mearin ML, Verbeek WH, Trimble V, Stevens FM, O'Morain C, Kennedy NP, Kelleher D, Pennington DJ, Strachan DP, McArdle WL, Mein CA, Wapenaar MC, Deloukas P, McGinnis R, McManus R, Wijmenga C, van Heel DA: **Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response.**

Nat Genet 2008, **40**:395-402. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

20. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C: **Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue.**

Science 2002, **297**:2275-2279. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

21. Prince HE: **Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides.**

>*Clin Vaccine Immunol* 2006, **13**(1):150-151. [Publisher Full Text](#)

22. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, Eisenbarth GS, Rewers MJ, Hoffenberg EJ: **Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease.**

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007, **45**:293-300. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

23. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, Mauriño E, Aeschlimann P, Binder W, Aeschlimann D, Bai JC: **New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase.**

Clin Chem 2010, **56**:661-665. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

24. Villanacci V, Corazza GR: **Coeliac disease.**

J Clin Pathol 2005, **58**:573-574. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

25. Catassi C, Fasano A: **Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms.**

Am J Med 2010, **123**:691-693. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

26. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T: **Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland.**

Brit J Dermatol 2011, **165**:354-359. [Publisher Full Text](#)

27. Holmes G, Catassi C, Fasano A: *Dermatitis Herpetiformis in Celiac disease*. Oxford: Health Press; 2009:83-90.

28. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I: **Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet.**

J Am Acad Dermatol 2009, **61**:39-43. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

29. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous Immunopathology: **Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis.**

J Eur Acad Dermatol Venereol 2009, **23**:633-638. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

30. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, Kandler RH, Lobo A, Powell T, Smith CM: **Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia.**
Lancet 1998, **352**:1582-1585. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
31. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A: **Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?**
Lancet 1996, **347**:369-371. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
32. Pellecchia MT, Scala R, Filla A, De Michele G, Ciacci C, Barone P: **Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features.**
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999, **66**:32-35. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
33. Luostarinen LK, Collin PO, Peräaho MJ, Mäki MJ, Pirttilä TA: **Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin.**
Ann Med 2001, **33**:445-449. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
34. Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, Besenthal I, Skalej M, Ruck P, Ferber S, Klockgether T, Dichgans J: **Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity.**
Brain 2001, **124**:1013-1019. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
35. Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T: **The aetiology of sporadic adult-onset ataxia.**
Brain 2002, **125**:961-968. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
36. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodrooffe N, Aeschlimann D: **Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase.**
Ann Neurol 2008, **64**:332-343. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
37. Cooke WT, Thomas-Smith W: **Neurological disorders associated with adult coeliac disease.**
Brain 1966, **89**:683-722. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
38. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB, Grunewald RA, Not T, Sanders DS, Simpson JE, Tongiorgi E, Williamson CA, Woodrooffe NM: **The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia.**
Neurology 2002, **58**:1221-1226. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
39. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, Fésüs L, Mäki M: **In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies.**
Gut 2004, **53**:641-648. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
40. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, Williamson CA, Grunewald RA, Woodrooffe NM, Korponay-Szabó IR: **Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia.**
Neurology 2006, **66**:373-377. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
41. Stammaes J, Dorum S, Fleckenstein B, Aeschlimann D, Sollid LM: **Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia.**
Amino Acids 2010, **39**:1183-1191. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

42. Boscolo S, Lorenzon A, Sblattero D, Florian F, Stebel M, Marzari R, Not T, Aeschlimann D, Ventura A, Hadjivassiliou M, Tongiorgi E: **Anti transglutaminase antibodies cause ataxia in mice.**
PLoS ONE 2010, **5**(3):e9698. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
43. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, Fasano A: **Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease.**
Int Arch Allergy Immunol 2010, **152**:75-80. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
44. Monsuur AJ, Wijmenga C: **Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal.**
Ann Med 2006, **38**:578-591. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
45. Mazzarella G, Maglio M, Paparo F, Nardone G, Stefanile R, Greco L, van de Wal Y, Kooy Y, Koning F, Auricchio S, Troncone R: **An immunodominant DQ8 restricted gliadinpeptide activates small intestinal immune response in in vitro cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients.**
Gut 2003, **52**:57-62. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
46. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD: **Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome.**
Gastroenterology 2001, **121**:1329-1338. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
47. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP, Fasano A, Eaton WW: **Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population.**
Schizophr Bull 2011, **37**:94-100. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
48. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, Carteni M, De Rosa M, Francavilla R, Riegler G, Militerni R, Bravaccio C: **Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives.**
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010, **51**:418-424. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
49. Castellaneta A, Di Leo A, Francavilla R, Margiotta M, Barone M, Amoroso A, Troiani L, Thomson AW, Francavilla A: **Functional modification of CD11c+ liver dendritic cells during liver regeneration after partial hepatectomy in mice.**
Hepatology 2006, **43**:807-816. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
50. Castellaneta A, Abe M, Morelli AE, Thomson AW: **Identification and characterization of intestinal Peyer's patch interferon-alpha producing (plasmacytoid) dendritic cells.**
Hum Immunol 2004, **65**(2):104-113. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
51. Kagnoff MF: **Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease.**
J Clin Invest 2007, **117**:41-49. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)
52. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K: **Immunobiology of dendritic cells.**
Annu Rev Immunol 2000, **18**:767-811. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

53. Palová-Jelínková L, Rozková D, Pecharová B, Bártová J, Sedivá A, Tlaskalová-Hogenová H, Spísek R, Tucková L: **Gliadin fragments induce phenotypic and functional maturation of human dendritic cells.**

J Immunol 2005, **175**:7038-7045. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

54. Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, Scheffold A, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU: **Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells.**

Gut 2005, **54**:228-236. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

55. Nikulina M, Habich C, Flohé SB, Scott FW, Kolb H: **Wheat gluten causes dendritic cell maturation and chemokine secretion.**

J Immunol 2004, **173**:1925-1933. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

56. Ráki M, Tollefsen S, Molberg Ø, Lundin KE, Sollid LM, Jahnsen FL: **A unique dendritic cell subset accumulates in the celiac lesion and efficiently activates gluten-reactive T cells.**

Gastroenterology 2006, **131**:428-438. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

57. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E: **Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies.**

JAMA 2003, **290**:1721-1728. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

58. Visser JT, Lammers K, Hoogendijk A, Boer MW, Brugman S, Beijer-Liefers , Zandvoort A, Harmsen H, Welling G, Stellaard F, Bos NA, Fasano A, Rozing J: **Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat.**

Diabetologia 2010, **53**:2621-2628. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

59. Fasano A: **Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer.**

Physiol Rev 2011, **91**:151-175. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

60. Schumann M, Günzel D, Buergel N, Richter JF, Troeger H, May C, Fromm A, Sorgenfrei D, Daum S, Bojarski C, Heyman M, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD: **Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease.**

Gut 2012, **61**:220-228. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

61. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A: **Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity.**

BMC Med 2011, **9**:23. [PubMed Abstract](#) | [BioMed Central Full Text](#) | [PubMed Central Full Text](#)

62. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR: **Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial.**

Am J Gastroenterol 2011, **106**:508-514. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

63. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT: **Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease.**

Gastroenterology 1980, **79**:801-806. [PubMed Abstract](#)

64. Molberg O, Uhlen AK, Jemsen T, Flaete NS, Fleckenstein B, Arentz-Hansen H, Raki M, Lundin KE, Sollid LM: **Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease.**

Gastroenterology 2005, **128**:393-401. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

65. Gibert A, Espadaler M, Angel Canela M, Sanchez A, Vaque C, Rafecas M: **Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 ppm?**

Eur J Gastroenterol Hepatol 2006, **18**:1187-1195. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

66. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis I, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A: **A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease.**

Am J Clin Nutr 2007, **85**:160-166. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

67. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, Gelfond D, Puppa E, Sferruzza A, Fasano A: **Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974.**

Ann Med 2010, **42**:530-538. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

68. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Murray JA: **Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease.**