

REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Perfil de la enfermedad celíaca en los pacientes con síndrome de Down

A. Rodríguez Martínez*, B. Espín Jaime, A. González-Meneses López, M. González Fernández-Palacios, A. Pizarro Martín, I. Gómez de Terreros Sánchez

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Sección de Pediatría Social y Dismorfología, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 29 de enero de 2010; aceptado el 8 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Síndrome de Down;
Trisomía 21

Resumen

Introducción. El colectivo de personas con síndrome de Down (SD) es uno de los más importantes dentro de los grupos de riesgo de enfermedad celíaca (EC). Nuestro objetivo es encontrar diferencias en el perfil de la EC en este colectivo que permitan un manejo médico diferente.

Pacientes y método. Estudio observacional, descriptivo y comparativo que incluyó a 81 pacientes menores de 15 años controlados entre enero de 1999 y diciembre de 2008. Se establecieron dos grupos; el primero incluyó a 28 niños con EC y SD y el segundo incluyó a 53 niños con EC y sin SD, ajustados por edad y sexo. Se analizaron retrospectivamente los datos procedentes de las historias clínicas.

Resultados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de diagnóstico, la presentación clínica, la sintomatología al diagnóstico, la somatometría, los marcadores serológicos o los datos histológicos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo SD en relación con la ausencia de antecedentes familiares de EC y en la asociación con tiroiditis autoinmune. Este grupo inició menos frecuentemente la lactancia materna y la introducción del gluten fue significativamente más tardía. El estudio genético mostró una importante frecuencia de heterodímeros DQ8 en el grupo de pacientes con SD.

Conclusiones. El perfil clínico de la EC en el niño con SD parece similar al del niño sin esta condición. La distribución de los heterodímeros de riesgo en los individuos con SD de nuestra serie difiere de los datos publicados. Existen peculiaridades nutricionales en este colectivo que podrían determinar la presencia de nuevos factores de riesgo que precipiten la aparición de una EC.

© 2010 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: armgastropediatria@gmail.com (A. Rodríguez).

KEYWORDS

Coeliac disease;
Down syndrome;
Trisomy 21

Coeliac disease profile in Down syndrome patients**Abstract**

Introduction and objective. Individuals with Down syndrome (DS) are a major risk group for coeliac disease (CD). The aim of this study is to find differences in the CD profile in this group in order to take a different medical approach.

Patients and methods. This observational, descriptive and comparative study included 81 patients aged under 15 years monitored between January 1999 and December 2008. Patients were divided into two groups, a first group including 28 children with CD and DS, and a second age- and sex-matched group of 53 children with CD and no DS. Retrospective data from medical records were analyzed.

Results. There were no statistically significant differences in age at diagnosis, clinical presentation, symptoms at diagnosis, body measurements, serological markers and histological data. Members of the DS group were significantly likelier to have no family history of CD or an association with autoimmune thyroiditis. Breastfeeding was initiated less frequently in the DS group, and the introduction of gluten was significantly delayed. The genetic study showed a significantly high frequency of the DQ8 heterodimer in patients with SD.

Conclusions. The clinical profile of CD in children with DS appears to be similar to that for children without this condition. The risk heterodimer distribution in DS individuals in this series differs from published data. Some nutritional features in this population could entail new risk factors that might trigger the onset of CD.

© 2010 Fundació Catalana Síndrome de Down. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten en individuos predispuestos genéticamente, caracterizada por una reacción inflamatoria, de base inmune, que altera la mucosa intestinal. Afecta tanto a niños como a adultos y la relación mujer: varón es de 2:1. La prevalencia mundial se estima en 1/266¹, y en España oscila entre 1/118 en niños y 1/389 en adultos². Se considera que la epidemiología de la EC tiene las características de un iceberg, ya que esta prevalencia puede ser mucho mayor puesto que un porcentaje importante de casos permanece sin detectar³. Existen situaciones en las que es mucho más probable el desarrollo de una EC, como sucede en el síndrome de Down (SD). La frecuencia de anomalías digestivas asociadas al SD es muy superior a la esperada en la población general, y las que presentan una mayor incidencia son la atresia esofágica, la atresia-estenosis duodenal, las malformaciones anorrectales y la celiaquía⁴.

Dado que el SD es la cromosopatía más frecuente y que, dentro de los grupos de riesgo de la EC, se encuentra entre los de más importancia, se plantea como objetivo fundamental encontrar diferencias que haga al grupo de pacientes SD susceptible de un abordaje clínico diferente.

Pacientes y método

Estudio observacional, descriptivo y comparativo que incluyó a 81 pacientes menores de 15 años controlados entre enero de 1999 y diciembre de 2008 en nuestro centro. Se

estableció un primer grupo que incluyó a 28 niños con EC y SD y un segundo grupo que incluyó a 53 niños con EC y sin SD, emparejados por edad y sexo. Se analizaron retrospectivamente los datos procedentes de las historias clínicas.

—**Criterios de inclusión.** Presencia de SD en el grupo 1, edad menor de 15 años al diagnóstico, diagnóstico mediante biopsia endoscópica, firma del consentimiento informado.

—**Criterios de exclusión.** Existencia de cromosopatía o síndrome polimalformativo diferente del SD, diagnóstico mediante cápsula de Watson-Crosby o ausencia de biopsia, negativa a participar en el estudio.

Se consideró compatible con EC la existencia de atrofia vellositaria intestinal y/o hiperplasia críptica antes de retirar el gluten de la dieta con marcadores serológicos positivos y tras retirar el gluten, respuesta clínica con mejoría rápida, clara e inequívoca junto a negativización de marcadores.

Se recogieron datos sobre sexo, estudio cromosómico en el grupo 1, antecedentes familiares, edad al diagnóstico, forma de presentación clínica, sintomatología clínica, condiciones asociadas, somatometría, marcadores serológicos, lesión histológica, tipificación HLA e historia nutricional.

El cariotipo se realizó en cultivo de linfocitos mediante técnica de bandas GTG (giemsa-tripsina) de baja y mediana resolución. Los cariotipos se interpretaron según las recomendaciones internacionales analizando como mínimo 20 metafases. La determinación de la concentración sérica de IgA se realizó mediante nefelometría (Dade Behring, Mar-

burg, Alemania). Los autoanticuerpos antiendomisio, anti-gliadina y antitransglutaminasa se estudiaron mediante ELISA (ImmunoCAP Phadia, Uppsala, Suecia). En caso de deficiencia de IgA, se estudió el isotipo IgG de los autoanticuerpos mediante un conjugado específico. La identificación histológica se realizó mediante gastroscopia con toma de biopsias múltiples duodenales empleando gastroscopios pediátricos (Olympus España, Barcelona). Las biopsias se procesaron para su estudio histológico según los criterios de Marsh⁵. La tipificación HLA se realizó a partir de ADN genómico extraído de células mononucleares sanguíneas mediante DNAzol (Talron Biotech, Israel). Los alelos HLA-DRB1 y DQB1 se detectaron mediante PCR-SSO *dot-blot* inverso y PCR-RFLP, respectivamente. Para el estudio somatométrico se realizaron mediciones de peso y de longitud-talla empleando una báscula de resorte y un pediómetro si el paciente era menor de tres años o un estadiómetro de Carpenter si el paciente era mayor. Se emplearon gráficas estandarizadas de crecimiento para peso y longitud-talla en ambos grupos.

Se realizó el análisis estadístico utilizando la versión 16.0.1 del programa informático SPSS (SPSS Ibérica, Madrid, España). Se han expresado las variables cuantitativas en forma de media más/ menos desviación estándar o mediana [p25-p75] y las variables cualitativas en forma de porcentajes. Para el estudio de asociaciones estadísticas se ha utilizado el análisis simple o bivariante. Se empleó el test de χ^2 de Pearson para el análisis de variables cualitativas y el test de la t de Student para la comparación de variables cuantitativas entre grupos independientes. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

De los 255 niños con SD controlados se obtuvo un grupo de 28 casos (grupo 1). En el grupo de controles (grupo 2) se estudiaron 53 niños pareados por edad y sexo.

El rango de edad al diagnóstico en el grupo 1 estaba entre los 17 y los 133 meses, con una media de $50,8 \pm 34,3$ meses. En el grupo 2 la edad se situó entre los 12 y los 132 meses, con una media de $57,7 \pm 38,6$ meses.

Se obtuvo el resultado del estudio cromosómico en 16 pacientes del grupo 1: 15 presentaban una trisomía regular y 1, una translocación.

En el grupo 1 el 7,7% de los casos tenía antecedentes familiares de EC y en el 14,8% de los casos se referían antecedentes familiares de otra naturaleza autoinmune. En el 18,5% se asociaban abortos de repetición. En el grupo 2, el 26,9% de los pacientes tenía antecedentes familiares de EC y en el 18,9% de ellos se referían antecedentes familiares de otra naturaleza autoinmune. El 9,4% de los pacientes tenían historia de abortos de repetición. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los antecedentes de naturaleza autoinmune ($p = 0,652$) o en cuanto a la presencia de abortos ($p = 0,245$), pero sí en el caso de los antecedentes familiares de EC ($p = 0,047$).

El grupo 1 inició lactancia materna (LM) en 15 de los 28 pacientes, que se mantuvo una mediana de 2 [1-9] meses (media $5,5 \pm 6,5$). En el grupo 2, 28 de los 35 pacientes en los que se conocía este dato iniciaron LM, que se mantuvo

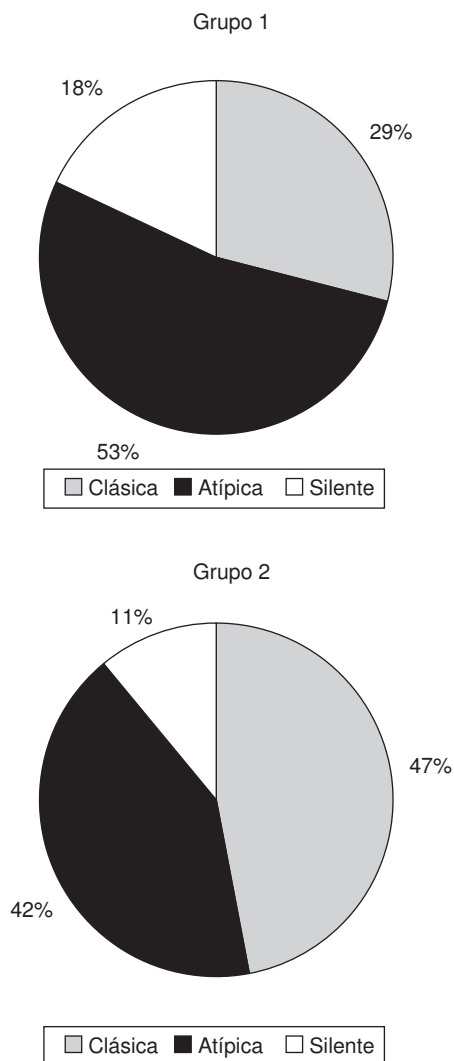


Figura 1 Formas de presentación clínica.

una mediana de 3,5 [2-6] meses (media $6,2 \pm 10,9$). La diferencia en el número de pacientes que inició LM alcanzó la significación estadística ($p = 0,038$). La edad mediana de introducción del gluten en el grupo 1 fue de 8,5 [8-11,6] meses (media $10,7 \pm 6,5$) y en el grupo 2 fue de 8 [8-8] meses (media $8,2 \pm 1,1$), diferencia también estadísticamente significativa ($p = 0,028$).

En el grupo 1, el 28,6% tuvo una forma de presentación clínica clásica y el 53,6% atípica o paucisintomática. En el grupo 2 el 47,2% tuvo una forma de presentación clásica y el 41,5% atípica. Las diferencias observadas no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,257$) (fig. 1). Los síntomas atípicos más frecuentes en ambos grupos fueron los síntomas digestivos leves (estreñimiento, dolor abdominal en el 40 y el 59,1% respectivamente) y la ferropenia con o sin anemia (en el 40 y el 54,5%). La talla baja se presentó con menor frecuencia (26,7 y 31,8%). Con menor frecuencia se presentaron la hipertransaminasemia, las alteraciones del esmalte o el cambio de carácter. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas clínicos. En el grupo 1 el 17,9% se presentó de forma silente, mien-

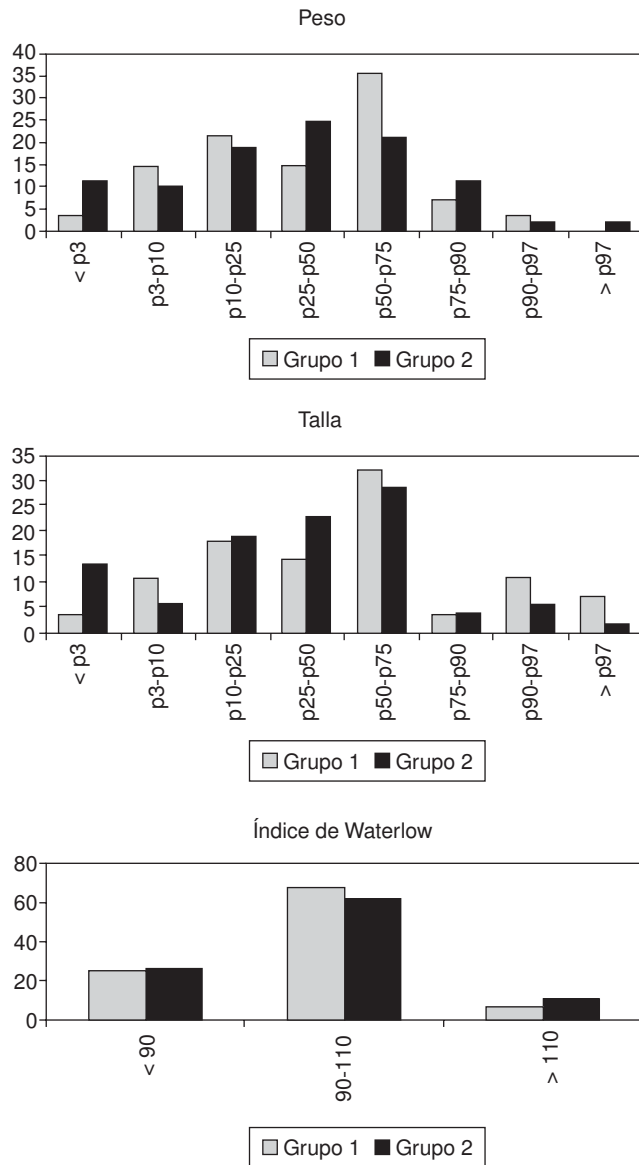


Figura 2 Distribución de percentiles (p) de peso, talla e índice de Waterlow.

tras que en el grupo 2 fue el 11,3% diferencias que no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,257$).

En el grupo de pacientes con SD se observó patología tiroidea en el 35,7% de los casos, en forma de tiroiditis autoinmune. En el grupo de controles también se observaron con menos frecuencia otros fenómenos autoinmunes (diabetes mellitus, vitiligo).

En cuanto a las condiciones nutricionales, las diferencias observadas en la distribución de percentiles de peso y talla e índice de Waterlow no alcanzaron la significación estadística (fig. 2).

En el grupo 1 no se detectaron casos de déficit de IgA. En el grupo de controles se detectaron 2. En ambos grupos, para el cribado de EC se emplearon anticuerpos anti-gliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa (tabla 1). Las diferencias observadas en relación con la positividad

Tabla 1 Resultados de serología

Test serológico	Grupo 1 (n = 28)	Grupo 2 (n = 53)	p
Antigliadina IgA	25/ 28 (89,3%)	44/ 51 (86,3%)	0,700
Antitransglutaminasa IgA	14/ 17 (82%)	30/ 33 (90,9%)	0,371
Antiendomiso	10/ 13 (77%)	25/ 26 (96,2%)	0,062
Antigliadina IgG	0	2/ 2 (100%)	—
Antitransglutaminasa IgG	0	2/ 2 (100%)	—

de los diferentes tests no alcanzaron la significación estadística.

En ambos grupos se revisaron las biopsias duodenales. El 39% de los pacientes del grupo 1 presentaban MARCH-IIIa, frente al 17% del grupo 2; el 25% del grupo 1 presentaban MARCH-IIIb frente al 39,6% del grupo 2, y el 36% del grupo 1 MARCH-IIIc frente al 41,5% del grupo 2. Las diferencias observadas entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,138$).

Dentro de la tipificación genómica se analizó el HLA de clase II de 17 de los 28 pacientes en el grupo 1 y de 24 de los 53 del grupo 2. En todos los pacientes se analizó los alelos DQB1 y DRB1. Su distribución se expone en la tabla 2.

Discusión

Se sabe que los procesos autoinmunes son más frecuentes en niños con SD que en niños sin esta condición. La asociación entre el SD y la EC se describió hace más de 30 años con el caso de un adolescente SD que, además de presentar una EC, también presentaba retinoblastoma⁶.

Los resultados de este estudio confirman la alta prevalencia de EC en niños con SD. De un total de 255 niños SD controlados se han confirmado 28 casos de EC, lo que supone una prevalencia del 11%. Este dato es algo más alto que los observados en la mayoría de las series, y manifiesta un nivel más elevado que los descritos en la población general^{1,2} (tabla 3).

En cuanto al predominio por sexos, se ha descrito una relación mujer:varón de 2:1 en la población general. Las diferentes series en pacientes SD arrojan resultados muy dispares^{9,18}. En esta serie la relación fue similar a la descrita en la población general.

La EC es más frecuente entre familiares de pacientes, cuyas cifras oscilan entre el 2,6 y el 16%¹⁹. Existen escasos estudios en la población con SD encaminados a establecer si esta asociación se mantiene en este grupo. En su estudio Trier señala que la prevalencia en familiares de primer grado en personas con SD es similar a la de la población general²⁰. Sin embargo, en nuestra serie observamos más asociación familiar en los pacientes del grupo 2. Esto podría atribuirse a sesgos derivados de la selección de pacientes o del diseño del estudio, por lo que debe contrastarse en estudios posteriores.

Tabla 2 Distribución de alelos HLA en ambos grupos

HLA II	DQ2	DQ2/ DQ2	DQ8	DQ8/ DQ8	DQ2/ DQ8	Otros
Grupo 1 (n = 17)	10 (58,8%) DR3 = 7 (70%) DR1 = 2 (20%) DR7 = 1 (10%) DR5DQ7 = 3 (30%)	0	3 (17,6%) DR4 = 3 (100%)	1 (5,9%) DR4 = 1 (100%)	1 (5,9%) DR3/ DR4 = 1 (100%)	2 (11,8%)
Grupo 2 (n = 24)	14 (58,3%) DR3 = 9 (64,3%) DR7 = 5 (35,7%) DR5DQ7 = 3 (21,4%)	8 (33,4%) DR3 = 5 (62,5%) DR3DR7 = 3 (37,5%)	0	0	0	2 (8,3%)

Tabla 3 Estudios de prevalencia de la EC en el SD

Autor	n	Localización	Prevalencia (%)
Rumbo et al (2001) ⁷	56	Argentina	3,6
Shamaly et al (2007) ⁸	52	Israel	3,8
Hansson et al (1999) ⁹	76	Suiza	3,9
Zubillaga et al (1993) ¹⁰	70	España	4,3
Castro et al (1993) ¹¹	155	Italia	4,5
Bonamico et al (2001) ¹²	1.202	Italia	4,6
Wouters et al (2009) ¹³	155	Alemania	5,2
Carnicer et al (2001) ¹⁴	284	España	6,3
George et al (1996) ¹⁵	115	Dinamarca	7
Czismadia et al (2000) ¹⁶	137	Países Bajos	8
Jansson et al (1995) ¹⁷	54	Suecia	16,9
Agardh et al (2002) ¹⁸	48	EE.UU.	19

No existen estudios concluyentes en cuanto a la edad de diagnóstico de la EC en pacientes SD. En pacientes sin esta condición, la edad de diagnóstico es variable según las series. En varios estudios europeos^{10,11,15,17} se evidencia un diagnóstico más tardío en personas con SD. En nuestro estudio la edad media de diagnóstico fue similar en ambos grupos. Tampoco se han encontrado diferencias en cuanto a las formas clínicas de presentación. En la población general se describe una relación entre formas sintomáticas y silentes de 1:8²¹. Esta relación se invierte a 4:1 en alguna serie de pacientes con SD¹² a favor de las formas sintomáticas. En nuestra serie se mantiene una relación entre formas sintomáticas y silentes en ambos grupos de en torno a 8-10:1. Estas diferencias se podrían explicar si se tiene presente que la sintomatología clínica recogida en este estudio procede de datos referidos de forma retrospectiva. De este modo se tienen en cuenta síntomas clínicos que podrían no haber sido considerados por haberse resuelto tras instaurar la dieta sin gluten, aumentando así el número de formas sintomáticas. En el estudio de las condiciones asociadas se ha evidenciado en el grupo 1 una fuerte asociación con enfermedad tiroidea autoinmune. Existen numerosos estudios que describen la prevalencia aumentada de enfermedades

autoinmunes en pacientes celíacos. Se ha pretendido relacionar, de forma contradictoria, el tiempo de exposición al gluten en celíacos con el desarrollo de estos procesos. Hakanen et al²² demuestran, en contraposición a lo publicado por Ventura et al²³, que el tiempo de exposición al gluten en individuos celíacos no parece tener relación con la aparición de enfermedad tiroidea autoinmune. Se desconoce si la asociación entre el SD, la EC y las diferentes enfermedades autoinmunes dependen exclusivamente de una asociación genética a través del sistema HLA o si existen genes fuera de él que pudieran contribuir al desarrollo de ambas entidades, si la gliadina puede precipitar la formación de linfocitos autorreactivos que afecten a órganos endocrinos (páncreas, tiroides) y, lo que es más importante, si es posible prevenir el desarrollo de autoinmunidad mediante la detección y el tratamiento precoces de la EC en el SD.

Según las recomendaciones del Programa Español de Salud para Personas con SD, se considera suficiente como método de cribado la realización de dos determinaciones de anticuerpos de tipo antiendomiso o antitransglutaminasa, a los 3-4 años y a los 6-7 años. En nuestro centro se realiza la determinación de antigliadina y antitransglutaminasa a partir de los 3-4 años y periódicamente cada 2 años en caso de negatividad. En este estudio también se empleó la determinación de los antiendomiso durante un período en el que no se contaba con la determinación de antitransglutaminasa. La determinación de anticuerpos antigliadina fue la primera utilizada para el diagnóstico de la EC. Sin embargo, en la población con SD fue considerada menos útil. Posteriormente se empleó la determinación de los antiendomiso, primero, y de los antitransglutaminasa, después, como anticuerpos con mayor sensibilidad y especificidad²⁴. Con respecto a los datos de nuestra serie, podría parecer que el test que aisladamente ha tenido más rentabilidad es la determinación de antigliadina IgA. Sin embargo, sólo en 5 de los 28 casos estudiados se indicó la endoscopia basándose en el mantenimiento de títulos elevados de antigliadina IgA en ausencia de otros tests positivos. En los casos restantes, la positividad de antigliadina IgA se acompañó de positividad antitransglutaminasa IgA o, menos frecuentemente, de antiendomiso. Por tanto, quedaría por determinar si esta mayor rentabilidad de los antitransglutaminasa IgA mejoraría asociando a su determinación otros tests serológicos, como se realiza en nuestro centro.

No existen artículos que relacionen una mutación específica en el SD (trisomía clásica, translocación o mosaicismo) con la aparición de una EC. De hecho, no se han descrito *loci* asociados a la EC en el cromosoma 21. La explicación genética para la asociación entre la EC y el SD sigue siendo desconocida. Sin embargo, la EC muestra una de las asociaciones más fuertes con la región HLA de clase II de las que se conocen. Más del 90% de los pacientes celíacos son portadores del heterodímero DQ2 (DQA1*0501 DQB1*02) o del heterodímero DQ8 (DQA1*03 DQB1*0302)²⁵. Estos datos son extrapolables a la población con SD^{9,15}. En nuestra serie se estudiaron los alelos DQB1 y DRB1. No se han establecido relaciones estadísticas, pero es muy llamativa la alta frecuencia de heterodímeros DQ8 en el grupo 1. En la literatura revisada no se han encontrado resultados similares. Por otro lado, es raro que se desarrolle una EC en ausencia de algún heterodímero de riesgo. En este estudio, dos pacientes de cada grupo se diagnosticaron de EC sin presentar los heterodímeros clásicos. Este hallazgo apunta a que la estrategia examinada a determinar el HLA como medida de cribado podría no ser totalmente eficaz. Tanto Csismadia et al¹⁶ como Wouters et al¹³ proponen que se realice el cribado mediante la caracterización del HLA y, posteriormente, la determinación periódica de anticuerpos sólo en la población portadora de ellos. Sin embargo, existen estudios recientes que alcanzan resultados similares a los nuestros²⁵. Ésta es una cuestión en discusión, basada en criterios de eficacia y de coste-efectividad^{4,9,15}.

Se ha especulado sobre la importancia de la LM como factor ambiental determinante en el desarrollo de la EC. Además, la introducción temprana del gluten se ha asociado con un aumento de la prevalencia de la EC. Por otra parte, la LM parece ejercer un efecto protector frente a la EC, aunque los datos disponibles en la literatura no son contundentes²⁶. En este estudio se analizó el número de pacientes que iniciaron y mantuvieron LM y el tiempo que duró. También se analizó el momento en que se introdujo el gluten en la dieta. Las diferencias observadas en el número de pacientes que iniciaron LM y en la edad de introducción del gluten alcanzaron significación estadística. Es probable que estas diferencias se deban a condicionantes externos que motivan cierta dificultad para iniciar la LM en el grupo de pacientes con SD.

Conclusión

Este trabajo, con las limitaciones metodológicas que presenta, confirma la alta prevalencia de la EC en nuestra población de SD. De forma general, el perfil de la EC en el niño con SD parece semejante al del niño sin esta condición. Sin embargo, la distribución de los heterodímeros de riesgo en las personas con SD de nuestra serie difiere de lo publicado en otras series. En este estudio se observa que en el grupo de niños con SD la LM se inicia con menos frecuencia y que la introducción del gluten se realiza de forma significativamente más tardía. Estas peculiaridades podrían determinar en esta población la presencia de nuevos factores de riesgo que precipiten la aparición de una EC. Esto debe analizarse en profundidad a fin de establecer recomendaciones en cuanto a la alimentación inicial y a la introducción del gluten en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Eng J Med*. 2007;357:1731-43.
- Casellas F. Enfermedad celíaca. *Med Clin (Barc.)*. 2006;126:137-42.
- West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut*. 2003;52:960-5.
- Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, Corkins MR, Downs SM. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics*. 2006;118:594-602.
- 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.
- Bentley D. A case of Down's syndrome complicated by retinoblastoma and coeliac disease. *Pediatrics*. 1975;56:131-3.
- Fumbo M, Chirido FG, Ben R, Saldungaray I, Villalobos R. Evaluation of coeliac disease serological markers in Down syndrome patients. *Digest Liver Dis*. 2002;34:116-21.
- Shamaly H, Hartman C, Pollack S, Hujerat M, Katz R, Gideoni O, et al. Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:583-6.
- Hansson T, Annerén G, Sjöberg O, Klareskog L, Dannaeus A. Celiac disease in relation to immunologic serum markers, trace elements, and HLA-DR and DQ antigens in Swedish children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:286-92.
- Zubillaga P, Vitoria JC, Arrieta A, et al. Down's syndrome and coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16:168-70.
- Castro M, Grinò A, Papadatou B, Purpura M, Giannotti A, Ferrretti F, et al. Down's syndrome and celiac disease: the prevalence of high IgA-antigliadin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16:265-8.
- Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Faiella P, Gemme G, et al.; SIGEP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology) and Medical Genetic Group. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:139-43.
- Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, Schreurs MW, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2009;154:239-42.
- Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:263-7.
- George EK, Mearin L, Bouquet J, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr*. 1996;128:555-7.
- Czismadia 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.
- Jansson U, Johansson C. Down syndrome and coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:443-5.

18. Agardh D, Nilsson A, Carlsson A, Kockum I, Lernmark A, Ivarsson SA. Tissue transglutaminase autoantibodies and human leucocyte antigen in Down's syndrome patients with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 2002;91:34-8.
19. López-Hoyos M, Bartolomé-Pacheco MJ, Castro B, Fernández F, de las Heras Castaño G. Cribado de la enfermedad celíaca en familiares de primer grado. *Med Clin (Barc).* 2003;120:132-4.
20. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 1991;325:1709-19.
21. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti-gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:29-35.
22. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-5.
23. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* 2000;137:263-5.
24. Fostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:S38-46.
25. Uibo O, Teesalu K, Metskula K, Peimand T, Saat R, Sillat T, et al. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1430-4.
26. 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.