



Doença celíaca: um diagnóstico diferencial a ser lembrado

Celiac disease: a differential diagnosis to be considered

Adliz da Rocha Siqueira, MD¹; Claudia Salvini Barbosa Martins da Fonseca, MD¹;
Isabela Maria Barbosa de Paula, MD¹; Marina Magalhães Novais, MD¹

RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia imuno-mediada, com uma prevalência de 1:100 a 1:300 indivíduos entre os diversos países. Resulta da interação de fatores ambientais (exposição ao glúten), predisposição genética (presença de HLA DQ 2 e DQ 8) e uma resposta imunológica. Há grupos de risco, aonde a incidência é mais elevada que a da população geral: parentes de primeiro grau de pacientes com DC, diabetes mellitus tipo 1, certas síndromes como síndrome de Down, Turner e Williams, doenças autoimunes de tireoide e fígado, e pacientes com deficiência de IgA. Apresenta-se com uma grande variedade de sinais e sintomas. Os sintomas típicos são diarreia crônica, esteatorreia e distensão abdominal. As demais manifestações são bem variadas, incluindo baixa estatura, atraso na puberdade, deficiência de ferro refratária ao tratamento, traumas devido à osteoporose, anormalidades dentárias, urticária, estomatite aftosa, elevação de aminotransferases, artralgias e constipação crônica. Desta forma, a suspeita clínica de DC deve ser cada vez mais encorajada e questionada, sendo necessário que os profissionais da saúde possam realizar triagem adequada com a dosagem de IgA total e IgA antitransglutaminase e, em casos positivos, realizar biópsia duodenal para constatação de alteração da mucosa intestinal. O tratamento consiste na retirada do glúten da dieta, com melhora total dos sintomas e prevenção de possíveis complicações. Neste relato de caso, quisemos enfatizar a DC como diagnóstico diferencial de alergia alimentar à proteína de leite de vaca não IgE mediada, e destacar a importância de rastrear DC em pacientes com deficiência de IgA, e de pensar neste diagnóstico em pacientes com urticária crônica sem etiologia conhecida.

Descritores: Doença celíaca, deficiência de IgA, autoimunidade, urticária, hipersensibilidade alimentar.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an immune-mediated enteropathy with a prevalence of 1:100 to 1:300 individuals across different countries. The disease results from the interaction between environmental factors (gluten exposure), genetic predisposition (presence of HLA-DQ/2 and DQ/8) and immune response. There are some risk groups in which the incidence is higher than in the general population, namely: first-degree relatives of patients with CD, patients with type 1 diabetes mellitus, certain syndromes such as Down, Turner and Williams syndromes, autoimmune thyroid and liver diseases, and IgA deficiency. Clinical presentation includes a wide variety of signs and symptoms. Typical symptoms are chronic diarrhea, steatorrhea, and abdominal distention. Other manifestations vary and may include short stature, delayed puberty, refractory iron deficiency, trauma due to osteoporosis, dental abnormalities, urticaria, aphthous stomatitis, elevated aminotransferases, arthralgia, and chronic constipation. Therefore, clinical suspicion of CD should be increasingly encouraged and challenged, enabling health care professionals to conduct proper screening with total IgA levels and IgA anti-transglutaminase antibodies; positive cases should be subjected to duodenal biopsy for the identification of intestinal mucosal alterations. Treatment consists of eliminating gluten from the patient's diet, with total improvement of symptoms and prevention of possible complications. In the present case report, our aims were to emphasize the role of CD as a differential diagnosis of non-IgE-mediated allergy to cow's milk protein and to highlight the importance of screening for CD in patients with IgA deficiency and of considering this diagnosis in those with chronic urticaria of unknown etiology.

Keywords: Celiac disease, IgA deficiency, autoimmunity, urticaria, food hypersensitivity.

¹ Faculdade Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ.

Correspondência para:

Claudia S. B. Martins da Fonseca
E-mail: claudiasalvini@hotmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 22/01/2015,
aceito em: 01/08/2015.

INTRODUÇÃO

Doença celíaca (DC) é uma enteropatia imuno-mediada, precipitada pela ingestão de alimentos contendo glúten em indivíduos geneticamente predispostos¹⁻⁴. A prevalência de DC afeta de 1:100 a 1:300 indivíduos entre os diversos países^{1,5,6}. No Brasil foram realizados estudos em doadores de sangue, demonstrando elevada prevalência dessa doença em nosso meio. Observou-se uma incidência de 1:681 em Brasília, 1:273 em Ribeirão Preto, 1:417 em Curitiba, e 1:214 em São Paulo⁶⁻⁸.

A doença resulta da interação de fatores ambientais (exposição ao glúten), predisposição genética (presença de HLA DQ2/DQ8) e uma resposta imunológica. Os alimentos que contêm glúten são trigo, cevada e centeio, e suas respectivas prolaminas são gliadina, hordeína e cecalina^{7,9}. É necessária a expressão do HLA DQ2 e/ou HLA DQ8 na superfície das células apresentadoras de antígenos, mas isso não é suficiente para causar a doença, pois 30 a 40% da população em geral pode ter expressão destas moléculas, mas somente 1% irá apresentar a doença².

Na DC há produção de autoanticorpos contra o endomísio, elemento do tecido conjuntivo que reveste a musculatura lisa, e mais especificamente para a transglutaminase tecidual, que é uma enzima intracelular detectada em todas as camadas do intestino delgado, com predomínio na submucosa¹. A transglutaminase é liberada em situações de estresse, injúria, infecção e apoptose, apresentando papel importante na diferenciação do epitélio intestinal e na cicatrização de lesões da mucosa⁷.

A transglutaminase é responsável pela deaminação da gliadina¹. Quando atinge a lâmina própria do intestino delgado, a gliadina sofre deaminação pela transglutaminase, tornando-se um peptídeo que se liga com maior avidéz às moléculas do HLA DQ2/DQ8 das células apresentadoras de antígenos, levando a intensa resposta proliferativa de clones de linfócitos T CD4+, desencadeando resposta Th1 e Th2^{3,6}. A resposta Th1 é responsável pela atrofia vilositária e hiperplasia das células das criptas da mucosa intestinal. Já a resposta Th2 leva à produção de anticorpos contra o endomísio e transglutaminase^{6,7}.

A DC sempre deve ser investigada em crianças com sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia crônica, constipação crônica, cólicas, dor abdominal; e com sintomas extraintestinais incluindo baixa estatura, perda de peso, atraso puberal, amenorreia, anemia ferropriva crônica, fadiga crônica, estomatite de repetição, dermatite herpetiforme, traumas devido à osteopenia/osteoporose, provas hepáticas alteradas, irritabilidade, artrite/artralgia, neuropatia e alteração do esmalte dentário^{2,4}.

Grupos de risco nos quais há uma elevada incidência de DC incluem parentes de primeiro grau de pacientes portadores de DC, pacientes com doenças autoimunes da tireoide e fígado, diabetes mellitus tipo I, deficiência seletiva de IgA, portadores de síndromes de Down, Turner e Williams^{2,10}. Pacientes portadores de quadro clínico sugestivo ou que se encontram em grupo de risco devem ser rastreados para DC (Tabela 1).

Tabela 1 - Grupos de risco, em que pesquisa de doença celíaca deve ser oferecida

<p>Grupo 1 - crianças e adolescentes com sintomas e sinais de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarreia crônica ou intermitente • Déficit de crescimento • Perda de peso • Puberdade atrasada • Amenorreia • Anemia por deficiência de ferro • Náuseas e/ou vômitos • Dor abdominal crônica • Cólicas ou distensão abdominal • Constipação crônica • Fadiga crônica • Estomatite aftosa recorrente • Erupção tipo dermatite herpetiforme • Fraturas com traumas simples / osteopenia / osteoporose • Bioquímica do fígado anormal
<p>Grupo 2 - crianças assintomáticas e adolescentes com risco aumentado de DC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus tipo I • Síndrome de Down • Síndrome de Turner • Síndrome de Williams • Doença autoimune da tireoide • Deficiência seletiva de IgA • Doença hepática autoimune • Parentes de primeiro grau com DC

Baseada em Hill ID et al.⁴ e Lopez FA & Campos D¹⁷.

A DC pode ser classificada em:

Clássica/típica: as manifestações gastrointestinais têm início entre 6 e 24 meses, após a introdução do glúten na dieta^{4,5,7}. O quadro clínico cursa com: diarreia crônica, esteatorreia, distensão abdominal, perda de peso, diminuição do tecido celular subcutâneo, hipotrofia muscular, alteração do humor (irritabilidade ou apatia). Vômitos e anemia podem estar presentes quando a doença se manifesta precocemente^{1,4,5,7}.

Não clássica/atípica: apresenta-se mais tardiamente na criança, com predomínio dos sintomas extraintestinais, como: baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária ao tratamento oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, artralguas ou artrites, constipação intestinal refratária ao tratamento, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas sem causa aparente, dermatite herpetiforme, epilepsia (isolada ou associada a calcificação cerebral), distúrbios psiquiátricos, edema de aparição abrupta após infecção ou cirurgia^{2,4,5,7,8,11}.

Silenciosa/assintomática: definida pela presença de anticorpos específicos positivos, HLA e biópsia compatíveis com DC, mas sem sintomas e sinais suficientes para justificar uma suspeita clínica^{1,2}. Esta forma de apresentação está sendo cada vez mais reconhecida, pela triagem sorológica em grupos de risco, principalmente em parentes assintomáticos de primeiro grau de pacientes com doença celíaca^{5,7}. A biópsia intestinal realizada nesse grupo pode revelar grave lesão da mucosa e evidência histológica de atrofia das vilosidades consistentes com DC, porém não há sintomas aparentes⁷.

DC latente: indivíduos com diagnóstico prévio de DC, com lesão histológica comprovada, e que consomem glúten posteriormente, permanecendo assintomáticos e sem alteração na mucosa. Acredita-se que alguns pacientes passam a tolerar o glúten ou que a doença demore alguns anos para induzir nova manifestação^{2,5,7}.

DC potencial: é definida pela presença de anticorpos específicos para DC e HLA compatíveis, identificados por estudos de triagem positivos, mas sem anomalias histológicas em biópsias duodenais. O indivíduo pode ou não ter sinais e sintomas, e pode ou não desenvolver uma enteropatia glúten-dependente posteriormente^{2,5,7}.

Os testes sorológicos para DC são importantes para selecionar os pacientes que devem ser submetidos a biópsia, e para confirmar o diagnóstico em caso em que foi detectada uma enteropatia. Eles podem ser divididos em dois grupos: os autoanticorpos como o antiendomísio (EMA) e antitransglutaminase tecidual (tTG); e os anticorpos dirigidos contra o agente agressor (gliadina), anticorpo antigliadina convencional (AGA) e anticorpo contra os peptídeos de gliadina deamidados sintéticos (DGPs)¹. Esses anticorpos são da classe IgA ou IgG¹. Existe uma alta probabilidade de o paciente com DC ter deficiência de IgA, portanto a IgA total deve ser solicitada^{2,3,6,10}. Os testes baseados na IgG são úteis para a detecção de DC em pacientes com deficiência de IgA^{1,2,10}.

A escolha da dosagem de anticorpos IgA anti-transglutaminase como triagem se deve ao fato de sua alta sensibilidade (95%), especificidade (95%) e baixo custo^{2,3,6,10}. Para investigação de anticorpos IgA antiendomísio, o anticorpo antiendomísio liga-se ao endomísio produzindo um padrão de coloração característico visualizado por imunofluorescência indireta, portanto o resultado é informado como positivo ou negativo¹. É um teste sensível (80%) e muito específico (100%) para DC, porém é caro e dependente do observador^{1,2}. Os testes para IgA e IgG antigliadina têm sensibilidade e especificidade moderadas, e atualmente não são recomendados de rotina para o diagnóstico da doença celíaca. Os anticorpos IgA e IgG para peptídeos sintéticos de gliadina deamidada (DPG) apresentam um alto nível de sensibilidade, mas baixa especificidade. Estudos demonstraram que a detecção da classe IgG é altamente sensível e específica para a suspeita de DC em geral.

A investigação inicia-se pela dosagem de IgA anti-TG2 ou IgA antiendomísio, em associação com IgA total. Dá-se preferência à IgA anti-TG2 em relação à IgA antiendomísio, devido a esta última ser de alto custo e avaliador-dependente. A dosagem DGP IgG é muito útil nos pacientes com deficiência de IgA, e a combinação deste com IgA anti-TG2 melhora a detecção de casos.

Em um paciente com quadro clínico fortemente sugestivo de DC, mas que apresenta a IgA anti-TG2 negativo com IgA normal, devemos considerar a possibilidade de um resultado falso negativo. Esta situação pode ocorrer nos seguintes casos: dieta com pouca ingestão de glúten, enteropatia perdedora de proteína, uso de medicação imunossupressora e crianças abaixo de 2 anos de idade². Nas crianças abaixo de 2 anos deve-se associar a dosagem de IgA e IgG anti-DPG para minimizar este viés^{1,2,10}.

Por outro lado, a IgA anti-TG2 pode estar levemente aumentada em outras patologias como doenças autoimunes, infecções, tumores, lesão miocárdica, desordens hepáticas e psoríase².

Se a dosagem de IgA anti-TG2 for positiva, deve-se encaminhar a criança ao gastroenterologista para avaliar a realização de biópsia. Alto nível de IgA anti-TG2 é preditivo de atrofia vilositária. No último consenso da European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition ESPGHAN, foi recomendado que crianças com níveis de IgA anti-TG2 maior que dez vezes o limite normal para a idade sejam submetidas a uma nova coleta sanguínea com dosagem de IgA anti-EMA e HLA DQ-2/DQ8. No caso de ambos serem positivos, a biópsia intestinal poderá ser dispensada, após consenso entre médicos e familiares² (Figuras 1 e 2).

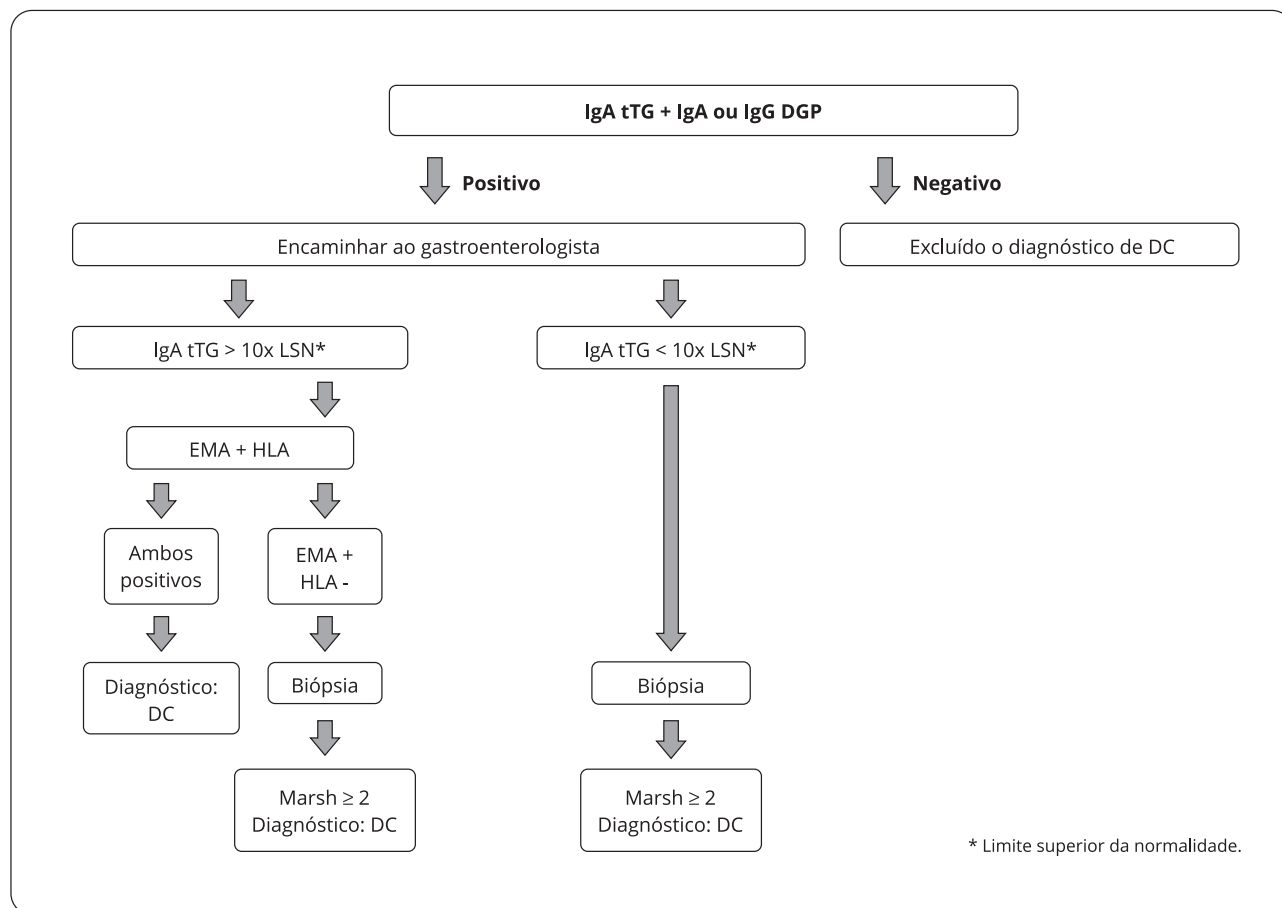


Figura 1 - Algoritmo para diagnóstico de doença celíaca (DC) em crianças ou adolescentes com sintomas ou sinais sugestivos de doença celíaca, incluindo sintomas atípicos

Modificado de Husby S et al.²

A biópsia é considerada o padrão ouro, e deve ser feita através de endoscopia com o objetivo de obter mais de quatro fragmentos, pois a doença pode ocorrer em mosaico. Um fragmento ou mais devem ser retirados do bulbo duodenal, e os demais da segunda e terceira porção do duodeno. Na biópsia, os achados incluem: infiltrados, padrões de hiperplasia e de atrofia. É utilizada a classificação de Marsh para a caracterização histológica, sendo Marsh II-III compatíveis com DC².

A classificação de Marsh é determinada pelos seguintes critérios: Marsh I, aumento de linfócitos intraepiteliais (mais de 30 linfócitos por 100 enterócitos); Marsh II, hiperplasia das criptas da altura das vilosidades (aumento da profundidade das criptas sem redução) e aumento de linfócitos intraepiteliais; Marsh III, atrofia das vilosidades (A, parcial; B, subtotal; e C, total). O infiltrado linfocitário não é patognômico de DC, e pode ocorrer em outras patologias como alergia

ao leite de vaca, infestação maciça por *Giardia lamblia*, imunodeficiência, *sprue* tropical, e superpopulação de bactérias².

A dosagem de HLA DQ2 e HLA DQ8 não deve ser realizada de rotina, mas é de grande valia para excluir a doença em situações específicas¹⁰. A sensibilidade do HLA DQ2 é alta, em torno de 91% e, se associada ao HLA DQ8, fica em torno de 96,2%, tornando-se muito difícil um paciente negativo para HLA DQ2/HLA DQ8 ter DC². Mas devemos estar cientes que 2% dos pacientes portadores de DC não irão apresentar HLA DQ2 e ou HLA DQ 8³.

O tratamento da doença celíaca é composto por uma dieta isenta de glúten (trigo, cevada e centeio) durante toda a vida. Um melhor conhecimento da doença promove melhor adesão ao tratamento, evitando desta forma as transgressões da dieta, que podem ser voluntárias ou não (em caso de alimentos contaminados). O Codex Alimentarius define como

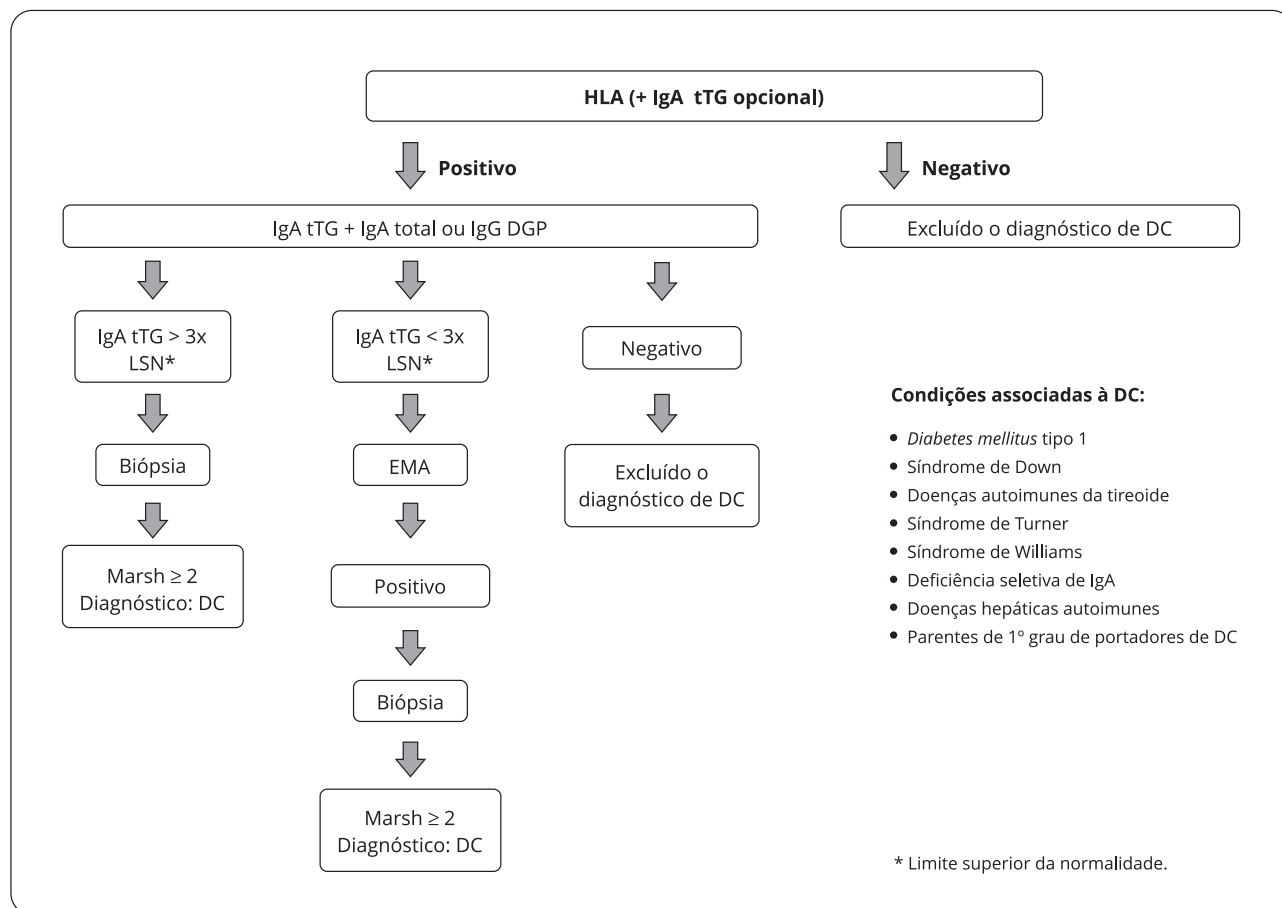


Figura 2 - Algoritmo para investigação de doença celíaca (DC) em crianças ou adolescentes com condições associadas à doença celíaca. Modificado de Husby S et al.².

dieta sem glúten aquela que tem uma concentração menor que 20 ppm⁴. O glúten pode ser substituído pelas farinhas de milho (farinha de milho, amido de milho, fubá), arroz (farinha de arroz), batata (fécula de batata), mandioca (farinha de mandioca, polvilho doce, polvilho azedo e tapioca), farinha de soja e araruta^{6,12}. A aveia, se não estiver contaminada com o glúten, pode ser aceita na grande maioria dos pacientes com DC, mas deve ser introduzida com muito cuidado e observação, pois alguns pacientes irão desenvolver resposta imunológica à avenina⁴.

A FENACELBRA (Federação Nacional das Associações dos Celíacos do Brasil) congrega 15 associações que oferecem suporte aos celíacos e divulgação da doença no nosso meio⁶. Crianças e adolescentes celíacos devem participar de todas as atividades escolares. A família deve comunicar à escola, através de laudo médico, sobre o cuidado no ambiente escolar,

que inclui: dieta sem glúten; servir guloseimas como mariola, paçoca, cajuzinho, brigadeiro (com receita original), gelatina, picolé de frutas, pipoca, em festas da escola. É importante a socialização da criança durante a alimentação¹².

O seguimento deve ser multidisciplinar, com médicos e nutricionistas. No primeiro ano de tratamento, as consultas devem ser trimestrais e, posteriormente anuais. Devem-se observar os sinais clínicos, um bom manejo da dieta e acompanhamento sorológico, pois a queda dos marcadores é sugestiva de adesão à dieta¹.

Em resumo, a DC é doença comum no nosso meio, mas ainda pouco diagnosticada. Os sintomas de alergia ao leite de vaca não-IgE mediada podem ser muito semelhantes aos sintomas clássicos da DC, e a introdução do leite e do trigo é realizada no primeiro ano de vida do lactente. Por esta razão, achamos relevante descrever este caso, para enfatizar a importância da DC como um diagnóstico diferencial.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, branca, com 6 anos de idade, natural de Petrópolis, RJ, foi atendida no ambulatório Escola da Faculdade de Medicina de Petrópolis.

Há 3 anos apresentava hiporexia, dor abdominal, burburinho, diarreia, por vezes esteatorreia, urgência fecal e dificuldade de ganho ponderal. Sintomas de rinite persistente leve, com obstrução nasal, espirros, tosse, febre e mal-estar, necessitando o uso de antibióticos, uma vez por mês. Tinha diagnóstico prévio de alergia a proteína do leite de vaca, não realizando dieta de exclusão no momento da consulta.

A história alimentar revelava aleitamento materno exclusivo por 1 mês. A partir de então foi introduzida fórmula láctea, apresentou 2 episódios de hiperemia cutânea disseminada, sendo realizado diagnóstico clínico de alergia à proteína do leite de vaca, sem confirmação sorológica, com substituição por fórmula contendo soja até completar 1 ano de vida. Com 1 ano de idade, foi reintroduzido leite de vaca, com boa aceitação. Aos 3 anos passou a apresentar vômitos e diarreia. Não ganhou peso entre os 4 e 6 anos de idade, permanecendo com 17 kg. Aos 5 anos procurou gastropediatra, que orientou dieta de exclusão do leite de vaca, que não foi realizada. Procurou o nosso serviço para investigação de alergia às proteínas do leite de vaca. Ao exame físico, apresentava-se emagrecida, com palidez cutânea e cabelos ressecados.

A investigação laboratorial revelou:

Hemograma completo, provas de função hepáticas e renal, lipidograma, glicemia, e avaliação da tireoide sem alterações. Níveis de imunoglobulinas foram: IgA 112 mg/dL; IgM 59,5 mg/dL; IgG 811 mg/dL; IgE total 122 UI/mL. Anticorpos IgE para trigo, alfa lactoalbumina, betalactoglobulina, caseína e leite vaca foram indetectáveis (classe 0).

A avaliação para DC mostrou:

- IgA antitransglutaminase 112 U/mL (positivo > 10,0 U/mL).
- IgG antitransglutaminase < 2 (positivo > 10,0 U/mL).
- IgA antiendomíio reagente. IgG antiendomíio não reagente.
- IgA antigliadina 7,8 U/mL (positivo > 10,0 U/mL).
- IgG antigliadina 14 U/mL (positivo > 10,0 U/mL).

Após a confirmação dos marcadores sorológicos, a criança foi encaminhada ao serviço de gastropediatria. Com a dieta rica em glúten, foi realizada biópsia que demonstrou atrofia de mucosa jejunal e jejunitis crônica com atrofia moderada, achados compatíveis com DC. Iniciada a dieta de exclusão de glúten, houve

melhora do humor, do apetite, da dor abdominal, da esteatorreia, e aumento de peso.

DISCUSSÃO

A epidemiologia da DC é semelhante a um *iceberg*, há mais casos não identificados do que identificados, portanto temos que pensar nesta patologia para fazermos mais diagnóstico.

Neste relato de caso, os sintomas assemelhavam-se mais aos de alergia ao leite de vaca não-IgE mediada ou mista, com dor abdominal, diarreia e dificuldade de ganhar peso; porém no momento da consulta a mãe não referia melhora com a dieta de exclusão do leite. Isso nos levou a considerar outros agentes possíveis de desencadear estes sintomas. A IgA anti-transglutaminase alta e a IgA antiendomíio reagente nos direcionaram para a necessidade de encaminhar ao gastroenterologista, que através do resultado da biópsia intestinal confirmou o diagnóstico de DC.

Tanto a sorologia quanto a biópsia devem ser realizados mediante uma dieta rica em glúten, para não mascarar o diagnóstico^{2,10}.

Uma vez feito o diagnóstico, devemos instituir a dieta sem glúten, pois melhora os sintomas e promove a cura das alterações no epitélio intestinal, diminuindo o risco de adenocarcinoma de intestino delgado, câncer de esôfago, linfomas não Hodgkin de células B e T⁴, infertilidade não explicada, osteoporose e fraturas ósseas¹.

No período de 2001 a 2009, foi realizado na Holanda um estudo retrospectivo multicêntrico em que foram acompanhadas 129 crianças com menos 19 anos, com biópsia compatível com DC e sorologia antes e após instituição da dieta. Foram realizadas dosagem sorológicas, anti-TG2 e EMA, aos 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses após instituição da dieta. Observou-se que a concentração de anti-TG2 caiu em torno de 74% nos 3 meses de início da dieta sem glúten, e que com 2 anos de dieta, 80% das crianças tornaram-se negativas para anti-EMA e anti-tTG¹³. O acompanhamento sorológico é muito importante, pois seu declínio indica boa adesão à dieta.

No âmbito da alergia, nos deparamos com outras duas situações em que a DC torna-se um diagnóstico diferencial importante: pacientes com deficiência de IgA e pacientes com urticária crônica. Pacientes com deficiência de IgA têm uma incidência mais elevada de DC, sendo grupo de risco para DC^{1,2,4,6,14}, portanto sempre deve ser feita triagem sorológica de rotina nestes pacientes. Na urticária crônica há estudos que mostraram associação com DC^{15,16}. Em Israel foi realizado um estudo objetivando correlacionar urticária crônica e doenças autoimunes, em que foram

acompanhados 12.778 pacientes com urticária crônica e 10.714 pacientes saudáveis durante 17 anos. Foi encontrada forte associação entre urticária crônica e doenças autoimunes, em ordem decrescente de prevalência: hipotireoidismo, hipertireoidismo, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjogren, doença celíaca e LES¹⁶.

Desta forma, levando em consideração o amplo aspecto clínico da DC, concluímos que DC deve ser um diagnóstico a ser considerado também por alergistas, principalmente nas alergias alimentares não mediadas por IgE, nos pacientes com deficiência seletiva de IgA e naqueles com urticária crônica.

AGRADECIMENTO

À Dra. Silvia Anderson Cruz, professora e gastroenterologista pediátrica da Faculdade de Medicina de Petrópolis.

REFERÊNCIAS

- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):121-6.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
- Branski D, Troncone R. Disorders of malabsorption: Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 4715-23.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19.
- Baptista ML. Doença celíaca: uma visão contemporânea. *Pediatria (São Paulo)*. 2006;28(4):262-71.
- Sdepanian VL, Galvão LC. Gastroenterologia: Doença celíaca. In: Campos Júnior D, Burns DAR, org. *Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3ªed. Barueri: Manole; 2009. p.1075-82.
- Carvalho S, Pereira J, Calpado A, Gracia J, Junqueira J, Guerra S, et al. Doença celíaca: características clínicas e métodos diagnósticos. *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2008;9(2).
- Pratesi R, Gandolfi L. Celiac disease: a disease with many faces. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(5):357-8.
- Mišak Z, Hojsak I, Jadrešin O, Kekez AJ, Abdović S, Kolaček S. Diagnosis of coeliac disease in children younger than 2 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(2):201-5.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, Gastroenterology ACo. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76.
- Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics*. 2001;108(5):E89.
- Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil [homepage na internet]. Alimentos proibidos e permitidos. Disponível em: www.fenacelbra.com.br/fenacelbra/alimentos-proibidos-e-permitidos/. Acessado em 12 outubro de 2014.
- Esch CEH, Wolters VM, Gerretsen SAM, Putter H, Blomberg MV, Hoogstraten IMWV, et al. Specific Celiac Disease antibodies in children on a gluten-free diet. *Pediatrics*. 2011;128(3):547-52.
- Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30:10-16.
- Levine A, Dalal I, Bujanover Y. Celiac Disease associated with familial chronic urticaria and thyroid autoimmunity in a child. *Pediatrics*. 1999;104:e25.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunology*. 2012;129:1307-13.
- Lopez FA e Campos Jr. D, org. *Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2ª ed. Barueri: Manole; 2009.