

UDK 616.341
664.236:614.3

Celijakija – pregled i predviđanja

Coeliac disease – a retrospective and prospective view

Irena Barbarić¹

¹ Klinika za dječje bolesti, KBC Rijeka

SAŽETAK. Celijakija ili glutenska enteropatija je doživotno nepodnošenje glutena. Gluten je bjelančevina koja se nalazi u nekim vrstama žitarica (pšenici, raži i ječmu). U nekim područjima zahvaća 1% opće populacije, a udio dijagnosticiranih osoba ovisi najviše o dostupnosti novih dijagnostičkih seroloških testova, kao i tendencija zdravstvene službe da nespecifične i vrlo različite simptome i znakove bolesti poveže s ovom dijagnozom.

U genetski predisponiranih osoba unos glutena hranom oštećuje crijevnu sluznicu, pa je upijanje hranjivih tvari otežano. Tako dolazi do pothranjenosti jer je iskorištavanje kalorijskih vrijednosti hrane nedovoljno, ali i drugih različitih stanja uzrokovanih nedovoljnim iskorištavanjem vitamina i minerala. Jedini način liječenja je doživotna prehrana bez glutena. Skrb za oboljele od celijakije zahtijeva holistički pristup koji uključuje različite zdravstvene i socijalne struke. U osoba koje se ne pridržavaju takve prehrane ili im bolest nije dijagnosticirana može doći do ozbiljnih zdravstvenih komplikacija. Osobe koje se strogo pridržavaju bezglutenske prehrane imaju isti rizik od komplikacija kao i zdrave osobe.

Ključne riječi: bezglutenska prehrana, celijakija, gluten, glutenska enteropatija

ABSTRACT. Coeliac disease or gluten enteropathy is the lifelong gluten intolerance. Gluten is a protein contained within some cereals (wheat, rye and barley). In some areas of the world coeliac disease affects about 1% of general population. The rate of patients recognized with coeliac disease depends mostly on novel diagnostic serologic tests but also on the awareness of health care providers that unspecific and very different signs and symptoms can indicate the diagnosis of this disease.

In genetically predisposed people, gluten damages the small bowel mucosa and impairs absorptive function which leads to malnutrition as a consequence of decreased calorie intake including minerals and vitamins. Currently, the only known therapy is gluten-free diet. The approach to coeliac patients must be holistic and multidisciplinary. In misrecognized patients or in patients who not follow gluten-free diet, serious complications can develop. Patients on gluten-free diet have the same complications rate as healthy people.

Key words: coeliac disease, gluten, gluten enteropathy, gluten-free diet

Primljeno: 14. 7. 2008.

Prihvaćeno: 8. 9. 2008.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Irena Barbarić, dr. med.,
Klinički bolnički centar Rijeka,
Klinika za pedijatriju,
Istarska 43, 51000 Rijeka
e-mail: irena.barbaric@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Celijakija je stečena i doživotna bolest tankog crijeva uzrokovana glutenom koji se nalazi u pšenici, ječmu i raži. Oštećena sluznica tankog crijeva gubi resičast izgled i postaje zaravnjena, a raste broj tkivnih limfocita i epitelnih stanica. Zadebljana sluznica ima smanjenu moć apsorpcije što uzrokuje malapsorpciju hranjivih tvari, minerala i vitamina. Uz celijakiju se javljaju i druge autoimune bolesti, a povećana je i učestalost malignih bolesti probavnog sustava u odnosu na opću populaciju¹.

Prije dvadesetak godina celijakija je bila pretežno bolest dječje dobi koja se javljala tipičnim simptomima i znakovima bolesti po uvođenju miješane

Postupno uvođenje glutena u prehranu dojenčeta na majčinom mlijeku značajno smanjuje rizik od pojave celijakije. Gluten se preporučuje uvoditi u prehranu dojenčeta već s navršena četiri mjeseca života jer majčino mlijeko smanjuje imunogeno djelovanje alergena iz hrane, povoljno utječe na sastav crijevne mikroflore i stanje sluznice.

hrane u prehranu dojenčeta. Djeca nisu napredovala na težini, imala su učestale, obilne, proljevaste stolice, jako izražen trbuh te mršave ekstremitete. Stanje djeteta se s vremenom pogoršavalo uz pojavu nemira, nezadovoljstva i čestog plača, a izostalo bi i uobičajeno napredovanje na težini i rastu².

Danas se smatra da je skup ovih znakova bolesti koji se označava kao "tipični oblik" daleko rjeđi od nespecifičnih znakova koje se opisuju kao "netipični oblik bolesti". Takvi se oboljeli otkrivaju često tek u adolescentnoj ili odrasloj dobi, a u kliničkoj slici dominira tek niski rast, anemija nepoznatog uzroka, zakašnjeli pubertet ili kožne promjene³.

Nekad rijetka bolest probavnog sustava u djece iz sjevernoeuropskih zemalja postala je izrazito česta bolest svih dobnih skupina širom svijeta. Uzrok takvoj promjeni strukture oboljelih jest u lakšoj, bržoj i dostupnijoj dijagnostici celijakije. Dok se nekad dijagnosticirala samo u osoba s

tipičnim simptomima bolesti, danas se preporuča sveobuhvatni probir. Upravo takve studije pokazuju pojavnost celijakije od 1:80 u općoj populaciji, a u skupinama povišenog rizika i deseterostruko češće (oboljeli od diabetesa mellitusa tipa 1, autoimunog tireoiditisa, osteoporoze ili sideropenične anemije te među srodnicima prvog stupnja), dok se prosječna dob postavljanja dijagnoze pomakla od rane dječje na srednju odraslu dob^{4,5}.

Za sada jedini opće prihvaćeni način liječenja jest doživotna prehrana bez glutena. Osobe s celijakijom moraju izbjegavati svu hranu koja sadrži gluten, bjelančevinu koja se nalazi u pšenici, ječmu i raži te njihovim proizvodima, kruhu, brašnu, tjestenini i keksima. Nerijetko i ostala hrana, kao što su suhomesnati proizvodi, te gotova hrana, uključujući i dojenačku, pa čak i lijekovi, sadrže gluten u obliku aditiva, konzervansa i stabilizatora, što znatno smanjuje izbor hrane i lijekova.

GLUTEN I NJEGOVO DJELOVANJE

Iako se gluten najčešće spominje kao patološki supstrat za razvoj celijakije, glavne skupine bjelančevina u zrnu pšenice uključuju **glijadine** i **gluteline**. Bjelančevine sličnog djelovanja u ječmu i raži nazivaju se **sekalini** i **hordeini**. Pšenica, ječam i raž su vrlo bliskog podrijetla i razvoja u skupini žitarica i njihove analogne bjelančevine sadrže visok udio prolina i glutamina, što ih čini otpornima na potpunu proteolitičku razgradnju u probavnom sustavu^{6,7}.

Enzimi želučanog i pankreatičnog soka kao i četkastog ruba crijevnih resica imaju nisku aktivnost prolil-endopeptidaze, pa se u tankom crijevu nakupljaju djelomično razgrađeni peptidi. Ipak, samo nedovoljna razgradnja ovih bjelančevina ne objašnjava nastanak bolesti^{8,9}.

Za celijakiju su karakteristični specifični aleli MHC razreda II HLA-DQ lokusa. Prisustvo specifičnog HLA-DQ2 ili -DQ8 alela je neophodno, iako ne i samo po sebi dovoljno za fenotipsku ekspresiju celijakije u gotovo svih oboljelih, bez obzira na etničku pripadnost. Oba alela su relativno često zastupljena u općoj populaciji bijelaca. HLA-DQ2 heterodimeri prisutni su u oko 90-95%, a HLA-DQ8 u 5-10% oboljelih od celijakije. Pretpostavlja se, ipak, da još neki drugi, etničko-specifični aleli, utječu na ekspresiju bolesti^{10,11}.

Autoantigen s kojim reagira većina komercijalnih protutijela jest **tkivna transglutaminaza**. Nalazi se u različitim tkivima, a deamidira gluten koji tako postaje imunotoksičan. Katalizira transaminaciju specifičnih glutaminskih bočnih lanaca u glutamat koji ima veći afinitet prema HLA-DQ2 molekulama, pa stimuliraju limfocite T i B na proizvodnju većih količina INF- γ , TNF- α i IL-15. Promjene imunskog odgovora i kronične upale potiču apoptozu enterocita i slabljenje međuentero-citnih spojeva što dovodi do povećane propusnosti crijevne sluznice i progresije bolesti^{12,13}. Histološke promjene sluznice tankog crijeva najizrazitije su u proksimalnom dijelu tankog crijeva i nisu kontinuirane. Zbog toga se biopsije uzimaju u silaznom kraku duodenuma na barem četiri različita mjesta¹⁴.

Na histološkom preparatu razlikuje se nekoliko stupnjeva prijelaza između uredne i potpuno završene sluznice. Uredan nalaz podrazumijeva crijevne resice koje su barem trostruko duže od svog promjera. Između njih su smještene kripte koje uslijed edema sluznice i infiltracije limfocitima i plazma stanicama postaju hiperplastične. Ponekad se mogu naći kriptalni apscesi i ulkusi. Za procjenu oštećenja crijevne sluznice danas se koristi modifikacija Marshove klasifikacije¹⁵ (tablica 1).

KLINIČKA SLIKA I OBLICI BOLESTI

Klasični simptomi u dječjoj dobi javljaju se nakon prestanka dojenja i uvođenja žitarica u prehranu. Dojenče slabije napreduje na težini, postaje blijedo, nezainteresirano, nezadovoljno, gubi apetit i mišićnu masu. Javlja se generalizirana hipotonija i distenzija abdomena praćena učestalim, obilnim, masnim stolicama. Ponekad se javlja i opstipacija te rektalni prolaps. U toj dobi simptomi su jasni i

tipični, dok su iza druge godine manje prepoznatljivi ili atipični (tablica 2).

Tablica 2. Dva oblika celijakije i njihove značajke

Table 2. Two types of coeliac disease and their characteristics

Tipični oblik	Netipični oblik
proljevi	anemija s nedostatkom željeza
povraćanje	oštećenje zubne cakline
povećan trbuh	herpetiformni dermatitis
nenapredovanje ili gubitak težine	sterilitet
bljedoća	bolovi u trbuhu i kostima koji se ponavljaju
gubitak apetita	javljanje afti koje se ponavljaju
neuhranjenost	povišeni jetreni enzimi
otok potkoljenica	zakašnjeli pubertet
nezadovoljstvo, razdražljivost	niski rast

U djece predškolske i školske dobi prvenstveno se javlja sideropenična anemija, rahitis, niski rast ili zakašnjeli pubertet, dok su u odrasloj dobi simptomi i znaci bolesti vrlo različiti: kronični proljev, gubitak na tjelesnoj masi, glositis, anemija, osteoporoza, ali i simptomi neuroloških i psihijatrijskih bolesti i neplodnost.

Također su, u svakoj životnoj dobi, moguće kožne promjene, aftozne promjene sluznica, nespecifični bolovi u abdomenu, kao i spontana krvarenja. S obzirom na visoku prevalenciju bolesti među srodnicima, treba ih obavezno testirati.

Tablica 1. Modificirana Marshova klasifikacija

Table 1. The modified Marsh classification

	Tip 0	Tip 1	Tip 2	Tip 3a	Tip 3b	Tip 3c
IEL	< 40	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40
kripte	normalne	normalne	hipertrofične	hipertrofične	hipertrofične	hipertrofične
resice	normalne	normalne	normalne	blaga atrofija	jaka atrofija	nedostaje

IEL – broj intraepitelijalnih limfocita na 100 epitelnih stanica

DIJAGNOZA

Postoji nekoliko seroloških testova za određivanje karakterističnih protutijela, a njihovo kombiniranje pridonosi boljoj dijagnostici, osobito u probiru rizičnih skupina.

Detekcija antiglijadinskih protutijela (AGA) na pšenični glijadin jedan je od najstarijih i najšire primjenjivanih testova, uključujući nalaz protutijela razreda IgA i IgG, što je važan podatak ako osoba ima prirođeni selektivni deficit IgA protu-

Simptomi atipičnog oblika celijakije (glavobolja, epilepsija, ataksija, hepatitis, artritis, dermatitis i stomatitis) ne mogu se objasniti samo malapsorpcijom, već i djelovanjem tkivne transglutaminaze u tim tkivima i organima. Refraktorna celijakija najčešće je posljedica pogrešaka u bezglutenskoj prehrani, no moguće su i druge autoimune bolesti, kao i Crohnova bolest.

tijela, pa test može biti lažno negativan. Nalaz navedenih protutijela može biti lažno pozitivan u nekih kroničnih bubrežnih i crijevnih bolesti.

Antiendomizijska protutijela (EMA) na bjelančevinu vezivnog tkiva u probavnom sustavu imaju bolju senzitivnost i specifičnost od prethodnih i zajedno s njima omogućuju potvrdu, odnosno isključenje dijagnoze celijakije.

Dokaz da je bjelančevina na koju su reagirala EMA zapravo tkivna transglutaminaza (tTG) doveo je do razvoja novog testa na anti-tTG protutijela, također velike specifičnosti i senzitivnosti.

Danas se u nekim centrima rade i protutijela na **deamidirani glijadin (DGP)** koja su pokazala sličnu specifičnost i senzitivnost kao i anti-tTG protutijela.

Osim seroloških testova preporuča se učiniti i analizu HLA lokusa i to DQ2 i DQ8 koji ukazuju na genetsku predispoziciju na obolijevanje od celijakije i sami po sebi nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze. Ipak, u slučaju negativnog nalaza celijakija se može isključiti u osoba s dvojbeneim nalazom sluznice tankog crijeva i atipičnim smetnjama.

Svaki pozitivni serološki nalaz ili opravdanu sumnju na celijakiju, uz negativne serološke testove treba potvrditi ili isključiti mikroskopskim pregledom biopsija sluznice tankog crijeva.

Prve kriterije za postavljanje dijagnoze celijakije dala je pred gotovo četrdesetak godina Europska udruga za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN)¹⁶ i uključivali su:

- a) prisustvo simptoma bolesti i dokaz promjena na sluznici tankog crijeva tijekom prehrane s glutenom
- b) jasan klinički odgovor na bezglutensku prehranu
- c) dokaz oporavka sluznice nakon godine dana bezglutenske prehrane
- d) oštećenje sluznice i ponovnu pojavu simptoma bolesti tijekom ponovnog uvođenja glutena u prehranu.

Ovakav je pristup zahtijevao ponavljanje histološkog nalaza, odnosno uzimanje biopsija pomoću sonde sa sukcijskom kapsulom ili endoskopom. Specifičnost i senzitivnost seroloških testova na serumsku protutijela je s vremenom postala sve viša, pa su 1990. revidirani ovi kriteriji. Za dijagnozu celijakije u osoba starijih od dvije godine dovoljno je prisustvo simptoma bolesti, pozitivan serološki nalaz i nalaz atrofije sluznice tankog crijeva^{17,18}. Odgovor na bezglutensku prehranu procjenjuje se nestankom simptoma bolesti te serološkim odgovorom, tako da se u većine osoba radi samo jedna endoskopska pretraga s uzimanjem više biopsija. U djece do dvije godine ponekad je potrebno učiniti višekratno uzimanje uzoraka sluznice tankog crijeva prije i poslije bezglutenske prehrane i nakon opterećenja glutenom.

Neke osobe ne zadovoljavaju sva tri navedena dijagnostička kriterija. Zbog toga razlikujemo nekoliko oblika celijakije.

Ako osoba nema simptoma bolesti, ali ima atrofičnu sluznicu tankog crijeva, smatra se da ima **tihu** celijakiju. Patohistološke promjene zahvaćaju uglavnom proksimalni dio, pa ostali dio crijeva kompenzira deficit, a simptomi se javljaju tek povećanim unosom glutena. Osobe s **latentnom** celijakijom imaju sklonost bolesti zbog pozitivnog HLA nalaza i/ili pozitivne obiteljske anamneze, ali je sluznica crijeva očuvana. Ponekad čimbenik okoline ili neka druga bolest tankog crijeva uz dužinu ekspozicije i količinu unijetog glutena uzrokuje javljanje bolesti. Osobe alergične na gluten i druge bjelančevine žitarica nemaju karakteristične HLA lokuse, ali se mogu dokazati IgE specifična

protutijela. **Refraktorna** celijakija može se često objasniti namjernim ili nenamjernim unošenjem glutena hranom. Neke druge bolesti također mogu uzrokovati atrofiju sluznice tankog crijeva (tablica 3). Refraktornu celijakiju treba pažljivo pratiti jer može značiti i teške komplikacije bolesti, kao npr. kolageni kolitis, karcinom tankog crijeva i limfom¹⁹. Liječenje refraktornog oblika nije standardizirano, osim u slučaju maligne bolesti. Pojedinačni pokušaji s biološkim lijekovima (infliksimumab) i autolognom transplantacijom hematopoetske matične stanice nisu polučili željene rezultate²⁰.

Tablica 3. Etiologija oštećenja sluznice tankoga crijeva
Table 3. Etiology of small bowel atrophy

Djeca	Odrasli
alergija na bjelančevine soje i kravljega mlijeka	Zollinger-Ellisonov sindrom
autoimuna enteropatija	tropska sprue
akutni virusni enteritis	giardijaza
giardijaza	oralni kontraceptivi
dugotrajna pothranjenost	ostalo

BEZGLUTENSKA PREHRANA

Nakon postavljanja dijagnoze celijakije započinje se s bezglutenskom prehranom. Iz prehrane se isključuju namirnice koje sadrže pšenicu, ječam i raž. Osim namirnica koje prirodno ne sadrže navedene žitarice, ostale je namirnice potrebno testirati na prisustvo glutena. Testirane namirnice obilježene su međunarodnim znakom prekriženog klasa. Namirnice koje ne sadrže gluten mogu imati do 20 ppm glutena, a one kojima je gluten odstranjen tijekom proizvodnje do 200 ppm glutena. Preporuke za prehranu treba dati nadležni pedijatar ili internist gastroenterolog i/ili nutricionist. Veliku pomoć mogu pružiti i udruge građana oboljelih od ove bolesti i to ne samo kroz informacije o prehrani već i svojim poznavanjem ostalih prava. Bezglutensko brašno dostupno je na liječnički recept, a na tržištu se nalazi bogat izbor namirnica i sirovina s kojima se mogu napraviti raznovrsni obroci.

Nema općeprihvaćenog stava o unosu zobi. Većina dostupnog zobenog brašna kontaminira se glutenom tijekom proizvodnje. Posljednjih dese-

tak godina zob se uključuje u bezglutensku prehranu, iako se i dalje o tome dvoji s obzirom na čestu kontaminaciju ostalim žitaricama. Uključivanje umjerenih količina zobi u bezglutensku prehranu odmah po postavljanju dijagnoze (15 g dnevno) čini se da ne utječe na cijeljenje sluznice tankog crijeva, kao niti na normalizaciju seroloških nalaza. Iako simptomi probavnog sustava mogu biti jače izraženi u oboljelih koji uzimaju raž, nije bilo statistički značajne razlike u kvaliteti života, mikroskopskom izgledu sluznice tankog crijeva, koncentraciji hemoglobina i serumskog željeza ili serološkim nalazima^{21,22}.

Postupno uvođenje glutena u prehranu dojenčeta na majčinom mlijeku značajno smanjuje rizik od pojave celijakije. Današnje su preporuke da se gluten u prehranu dojenčeta na majčinom mlijeku uvodi već s navršena četiri mjeseca života²³.

Pridržavanje uputa o prehrani bez glutena izuzetno je važno jer se tako smanjuje mogućnost nastanka kasnih komplikacija ove bolesti. Osobito je to važno u trenutku kada se zdravstveno stanje oboljelog popravlja, pa povremeno uzimanje glutena ne izaziva vidljive simptome ili znakove bolesti. Normalizacija seroloških testova očekuje se unutar godine dana po uvođenju bezglutenske prehrane, dok je za potpuni oporavak sluznice ponekad potrebno i do osam godina²⁴.

PREDVIĐANJA

Unatoč znatnom napretku u dijagnostici celijakije, liječenje se i dalje svodi na izbjegavanje glutena u prehrani. Bolesnicima s akutnom celijakičnom krizom i refrakternim oblikom bolesti mogu se dati i kortikosteroidi, ponekad i imunosupresivi. Istražuju se i novi načini liječenja celijakije. Uzimanje peroralne enzimske terapije omogućilo bi povremeno unošenje glutena i njegovu razgradnju i podnošljivost. Imunomodulatorskim lijekovima moglo bi se djelovati na blokiranje crijevne transglutaminaze, lučenje upalnih citokina ili aktivaciju T-limfocita.

Redovite kontrole liječnika, praćenje stanja uhranjenosti i laboratorijskih nalaza povoljno utječe na pridržavanje bezglutenskog načina prehrane. Naročito je to vidljivo među članovima raznih udruga gdje podjela iskustva i informacija povoljno utječe na pozitivan stav prema ovoj bolesti.

LITERATURA

1. Catassi C, Ratsch IM, Faniani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
2. Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. *Orph J Rare Disorders* 2006;1:3.
3. Fasano A. Celiac disease – how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med* 2003;348:2568-70.
4. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: A systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-67.
5. Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004;328:322-3.
6. Molberg O, Solheim Flaete N, Jensen T, Lundin KE, Arentz-Hansen H, Anderson OD et al. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:337-44.
7. Devar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:483-91.
8. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G996-1003.
9. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Grax GM et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-9.
10. Mazzarella G, Maglio M, Paparo F, Nardone G, Srefanile R, Greco L et al. An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide 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.
11. Karinen H, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:191-9.
12. Jabri D, De Serre NP, Cellier C, Evans K, Gache C, Carvalho C et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94. *Gastroenterology* 2002;118:867-79.
13. Garrote JA, Gomez-Gonzalez E, Bernardo D, Arranz E, Chirido F. Celiac Disease Pathogenesis: The Proinflammatory Cytokine Network. *JPGN* 2008; 47:S27-32.
14. Meeuwisse G. Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3
15. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94
16. Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11
17. Guandalini S, Gupta P. Do you still need a biopsy to diagnose celiac disease? *Curr Gastroenterol Opin* 2001;3:385-91.
18. Guandalini S, Ventura A, Ansaldi N, Quinta AM, Greco L, Lazzari R et al. Diagnosis of coeliac disease: time for a change? *Arch Dis Child* 1989;64:1320-5.
19. Freeman HJ. Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease. *W J Gastroent* 2008;14:828-30.
20. Al-toma A, Verbeek WH, Visser OJ, Kuijpers KC, Oudenjans JJ, Kluin-Nelemans HC et al. Disappointing outcome of autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Dig Liver Dis* 2007;39:639-41.
21. Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut* 2004;53:649-54.
22. Peraaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Maki M, Laippala P et al. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:27-31.
23. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee of Nutrition. *JPGN* 2008;46:99-110.
24. Colin P, Maki M, Kaukinen K. Complete small intestine mucosal recovery is obtainable in the treatment of coeliac disease. *Gastrointest Endosc* 2004;59:158-9.