

## 2. Κοιλιοκάκη. Νεότερα δεδομένα για την παθογένεια, τις κλινικές μορφές, την επιδημιολογία και την αντιμετώπιση της

Κωνσταντίνος Τζιούβας, Δέσποινα Δαμιανάκη-Ουρανού

Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ»

### Εισαγωγή

Η Κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση στην οποία είναι καθορισμένος ο παράγοντας που πυροδοτεί την ανάπτυξη της. Αναπτύσσεται εξ' αιτίας της δυσανεξίας στην γλουτένη του σιταριού ή σε παρόμοιες χημικά πρωτεΐνες που προέρχονται από την σίκαλη και το κριθάρι. Η χρόνια φλεγμονή του λεπτού εντέρου (κυρίως της νήστιδος) οδηγεί στην ατροφία των εντερικών λαχνών, στην υπερπλασία των κρυπτών του εντερικού βλεννογόνου και στην διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα. Καθώς μέχρι πρόσφατα αποτελούσε μια όχι και τόσο συχνή ασθένεια της παιδικής ηλικίας νεότερα επιδημιολογικά και ερευνητικά δεδομένα έρχονται να ανατρέψουν αυτήν την πεποίθηση και αυξάνουν την επίπτωση της νόσου σε κάθε ηλικιακή ομάδα καθιστώντας την μια από τις πιο συχνές αυτοάνοσες ασθένειες της Καυκάσιας φυλής(1).

### Μοντέλο παθογένειας της Κοιλιοκάκης.

Η παρουσία συγκεκριμένων ανοσογονικών πεπτιδίων (πεπτιδία γλουτένης), τα οποία ανθίστανται στην διαδικασία της πέψης, βρίσκουν την διόδο προς την υποβλεννογόνιο στοιβάδα (lamina propria) κάτω από συνθήκες αυξημένης εντερικής διαπερατότητας και δυσλειτουργίας των στενών συνδέσεων μεταξύ των εντεροκυττάρων(4). Συνηθέστερη αιτία αυξημένης εντερικής διαπερατότητας αποτελεί προηγηθείσα λοίμωξη του εντερικού βλεννογόνου από ιούς ή βακτηρία(1). Ακολουθεί η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως CD4+ λεμφοκυττάρων στην υποβλεννογόνιο στοιβάδα και CD8+ λεμφοκυττάρων και CD4-CD8- T λεμφοκυττάρων στο εντερικό επιθήλιο(11). Τα γενετικά προδιατεθειμένα άτομα που εκφράζουν τα μόρια HLA class II DQ2/DQ8 στα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα προσδένουν, επεξεργάζονται και παρουσιάζουν αυτά τα πεπτιδία στα CD4+ λεμφοκύτταρα(4). Το βασικό αντιγονικό πεπτιδίδιο αποτελείται από μια αλυσίδα 33 αμινοξέων πλούσια σε γλουταμίνη και προλίνη και δρα σαν ενεργοποιητής των Th1 CD4+ λεμφοκυττάρων(8). Η απαμίνωση αυτού του πεπτιδίου από την

ιστική τρανσγλουταμινάση αυξάνει την συνάφεια του για τον T κυτταρικό υποδοχέα (TCR) και οδηγεί στην ενεργοποίηση των γλουτένης ειδικών CD4+ λεμφοκυττάρων(4,6). Η ανοσολογική ανταπόκριση κυτταρικής ανόσιας (Th1) και άρα η παραγωγή INF-γ οδηγούν στην παραγωγή μέταλλο-πρωτεϊνών από τους ινοβλάστες και στην ενεργοποίηση των ιστικών μακροφάγων(2,6). Αυτά με την σειρά τους καταστρέφουν την εξωκυττάρια αρχιτεκτονική δομή προκαλώντας περαιτέρω είσοδο αντιγόνων και νέκρωση των εντεροκυττάρων(4,8). Συγχρόνως, μερικά Th2 CD4+ λεμφοκύτταρα καθοδηγούν την ενεργοποίηση και κλωνική ανάπτυξη συγκεκριμένων B λεμφοκυττάρων και στην παραγωγή αντισωμάτων έναντι της γλιαδίνης και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης(9). Δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτά τα αντισώματα παίζουν ρόλο στους παθογενετικούς μηχανισμούς αν και νεότερα δεδομένα προτείνουν ότι τα IgA anti-tTG και IgG anti-tTG συμμετέχουν στην καταστροφή του εντερικού βλεννογόνου(10). Είναι σημαντικό σε αυτό το σημείο να τονιστεί ότι σύμφωνα με νεότερα επιστημονικά δεδομένα η ιστική τρανσγλουταμινάση είναι απαραίτητη για την παραγωγή της αντίφλεγμονώδους κυτοκίνης TGF-β η οποία μεταξύ των δράσεων της έχει ως ρόλο την ωρίμανση και διατήρηση των εντεροκυττάρων(8). Η TGF-β ασκεί την αντίφλεγμονώδη δράση μέσω της διαφοροποίησης ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων που εκκρίνουν αντίφλεγμονώδεις κυτοκίνες με πιο ενδιαφέρουσα την ιντερλευκίνη-10 (IL-10)(12). Δυστυχώς η γνώση γύρω από την δράση αυτών των ρυθμιστικών μηχανισμών δεν είναι σαφής αν και αποδεδειγμένα συμμετέχουν στην παθολογική ανοσολογική ανταπόκριση τόσο στην Κοιλιοκάκη όσο και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις του πεπτικού (π.χ φλεγμονώδης νόσος του εντέρου) (12,15). Υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα ότι η αποτυχία της TGF-β να ενεργοποιήσει ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών λεμφοκυττάρων όπως τα Th17 και η γνώση αυτή προέρχεται από πειραματικά μοντέλα μελέτης της Crohn's(14,15).

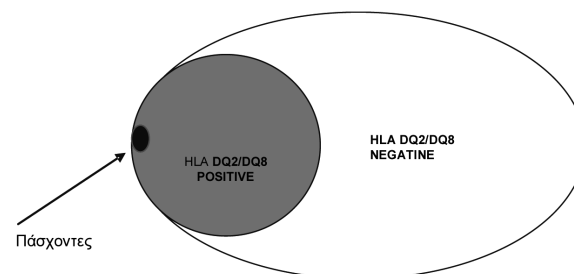
Λιγότερα είναι γνωστά για την συμμετοχή της μη

ειδικής ανοσίας (innate immunity) στην παθογένεια της Κοιλιοκάκης. Η ενεργοποίηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων φαίνεται να ελέγχεται από μηχανισμούς μη ειδικής ανοσίας. Η παραγωγή της ιντερλευκίνης 15 (IL-15) από τα εντεροκύτταρα παίζει καταλυτικό ρόλο σε αυτήν την διαδικασία(9,10). Ένα επιπλέον πεπτιδίο γλουτένης συμμετέχει σε αυτήν την διαδικασία, το πεπτιδίο αυτό αποτελείται από τα αμινοξέα 31-43 του μορίου της α-γλιαδίνης και δεν ενεργοποιεί Th1 ανοσολογικούς μηχανισμούς, αλλά συμβάλλει στην παραγωγή της IL-15 από τα εντεροκύτταρα(9,10). Η κυτοκίνη αυτή έχει πολλαπλούς ρόλους. Ελέγχει την ενεργοποίηση και επιβίωση των T λεμφοκυττάρων μνήμης και μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην δομή του εξωκυττάρου πρωτεϊνικού πλέγματος(9,10). Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι αυξάνει την έκφραση του MICA στα εντεροκύτταρα και του μορίου υποδοχέα NKG2D στα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα(8). Η πρόσδεση αυτών των μορίων είναι αρκετή για την ενεργοποίηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και των θάνατο των εντεροκυττάρων. Αυτά τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα έχουν χαρακτήρα NK (natural killer) κύτταρων καθώς το μόριο NKG2D απαντάται συνήθως στην επιφάνεια των NK κύτταρων(13). Συνοψίζοντας, ένα νέο πεπτιδίο γλουτένης ενεργοποιεί την μη ειδική ανοσία, αυξάνοντας την παραγωγή της IL-15 από τα εντεροκύτταρα, η οποία με την σειρά της αυξάνει τα μόρια MICA και NKG2D(13). Αυτή η δράση διαμορφώνει τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα με φαινότυπο NK κύτταρων τα οποία προκαλούν την ιστική βλάβη(9,10,13). Αυτά τα ομοιάζουν με NK κύτταρα έχουν ενοχοποιηθεί για την κλινική ύπαρξη της ανθεκτικής στην θεραπεία κοιλιοκάκης και στην ανάπτυξη εντερικού λεμφώματος(4,13).

### Επιδημιολογία

Για χρόνια πιστευόταν ότι η Κοιλιοκάκη αποτελεί μια όχι και τόσο συχνή νόσο της παιδικής ηλικίας. Με την κατανόηση του παθογενετικού μηχανισμού και την ανάπτυξη νέων πιο ευαίσθητων και ειδικών μεθόδων screening του πληθυσμού ανακαλύφθηκε ότι στις διάφορες μορφές της αποτελεί μια από της συχνότερες αυτοάνοσες ασθένειες προσβάλλοντας σχεδόν κάθε ηλικιακή ομάδα από βρέφη που αρχίζουν την σίτιση τους με σιτηρά μέχρι ενήλικες ανθρώπους(1). Έχει υπολογιστεί ότι πάσχει το 1% του πληθυσμού της Καυκάσιας φυλής (σχήμα 1) (1). Αποτελεί συχνή νοσολογική οντότητα στην Βόρεια Ευρώπη και συνεχώς νέα δεδομένα αυξάνουν την

επίπτωση της στις ΗΠΑ και σε χώρες που κατοικούν πληθυσμοί με Ευρωπαϊκή καταγωγή(1). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό των ανθρώπων που πάσχουν από την νόσο εμφανίζουν τα κλασσικά κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου (20-50%)(1,7).



**Σχήμα 1.** Επιδημιολογία της Κοιλιοκάκης.

1% (μαύρο) του λευκού πληθυσμού πάσχει από την νόσο και 20-30% (γκρι) φέρουν τους HLA DQ2/DQ8 απλότυπους.

### Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και μπορεί να κυμαίνεται από συμπτωματική μορφή μέχρι και βαριά κατάσταση υποθρεψίας (πίνακας 1). Τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας γενικά παρουσιάζουν διάρροια, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό και αδυναμία πρόσληψης βάρους(1). Όχι σπάνια η δυσκοιλιότητα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα μπορεί να οφείλεται στην Κοιλιοκάκη(7). Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι έφηβοι μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα της νόσου που δεν σχετίζονται με το πεπτικό σύστημα όπως κοντό ανάστημα, νευρολογικά συμπτώματα και σιδηροπενική αναιμία(7). Η κλασσική συμπτωματολογία των ενήλικων περιλαμβάνει την διάρροια, το κοιλιακό άλγος, και την δυσπεψία(7). Σιωπηλά συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι η σιδηροπενική αναιμία, οστεοπόρωση, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, υπασβεστιαϊμία και υποπρωτεϊναιμία, διαταραχές των ηπατικών ένζυμων, δερματίτιδα και άτυπα κοιλιακά άλγη(1). Συχνά η νόσος διαγιγνώσκεται τυχαία σε Γαστροσκόπηση που έγινε για άλλη αιτία (π.χ οισοφαγική παλινδρόμηση). Επίσης, οι ασθενείς με Κοιλιοκάκη συχνά, έχουν λανθασμένα διαγνωσθεί ως πάσχοντες από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν και αλλά αυτοάνοσα νοσήματα (πίνακας 2).

**Πίνακας 1.** Συμπτώματα και σημεία της Κοιλιοκάκης

<b>Βρέφη και παιδιά κάτω των 2 ετών</b>	<b>Παιδική Ηλικία</b>	<b>Ενήλικες</b>
Διάρροια	Διάρροια	Αναιμία
Κοιλιακός μετεωρισμός	Δυσκοιλιότητα	Διάρροια ή/και δυσκοιλιότητα
Αδυναμία ανάπτυξης	Αναιμία	Στοματίτιδα, γλωσσίτιδα
Έλλειψη λίπους	Οστεοπόρωση	Δυσπεψία, κοιλιακό άλγος
Απώλεια τριχωτού	Κοντό ανάστημα	Μετεωρισμός
Ανορεξία, εμετοί		Εύκολη κόπωση
Μυϊκή αδυναμία		Υπογονιμότητα
		Οστεοπόρωση
		Μυϊκή αδυναμία
		Στρες, κατάθλιψη

**Πίνακας 2.** Διαταραχές σχετιζόμενες με την Κοιλιοκάκη

<b>Κυκλοφορικό Σύστημα</b>	<b>Ήπαρ</b>
Αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	Αυτοάνοση ηπατίτιδα
	Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα
<b>Ενδοκρινικό Σύστημα.</b>	<b>Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.</b>
Τύπου I σακχαρώδης διαβήτης	Παρεγκεφαλιδική αταξία
Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα	Περιφερική νευροπάθεια
Νόσος Addison	Επιληψία
Διαταραχές αναπαραγωγής	ημικρανία
Αλωπεκία	
<b>Αναιμία</b>	<b>Crohn's και ελκώδη κολίτιδα</b>
<b>Ανεπάρκεια IgA ανοσοσφαιρίνης</b>	<b>Σύνδρομο Turner και Σύνδρομο Down</b>
<b>Σύνδρομο Sjogren</b>	<b>Οστεοπόρωση</b>

### Διάγνωση της Κοιλιοκάκης

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην λήψη βιοψιών από τον εντερικό βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου και στην ανεύρεση των χαρακτηριστικών για την νόσο αλλοιώσεων και στην υποχώρηση των συμπτωμάτων με αυστηρή δίαιτα ελεύθερης γλουτένης(11). Τα ιστολογικά ευρήματα στην βιοψία του βλεννογόνου περιλαμβάνουν μη ειδικά ευρήματα όπως διήθηση από λεμφοκύτταρα έως πιο ειδικά όπως υπερπλασία κρυπτών και ατροφία των εντερικών λάχνων(1,11). Η Ευρωπαϊκή επιτροπή για την Παιδιατρική Γαστρεντερολογία και Διατροφή συστήνει μόνο την κλινική υποχώρηση της νόσου μετά από αυστηρή δίαιτα ελεύθερης γλουτένης ως επαρκές διαγνωστικό κριτήριο αν και για τους ενήλικες συνίσταται η ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου(1).Τυπικές ενδείξεις για την διενέργεια ορολογικών δοκιμασιών

ανίχνευσης αντισωμάτων αποτελούν ανεξήγητος μετεωρισμός, άτυπα κοιλιακά άλγη, χρόνια διάρροια με ή χωρίς δυσσαπορρόφηση, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, αναιμία (σιδηροπενική), ανεπάρκεια φιλλικού οξέος και vit. B12, θετικό οικογενειακό ιστορικό, σχετιζόμενες με την Κοιλιοκάκη νόσοι (πίνακας 2). Η πιο ευαίσθητη τάξη αντισωμάτων για την διάγνωση της Κοιλιοκάκης είναι η IgA(3). Τα αντισώματα που συνήθως αναζητούνται είναι έναντι της γλιαδίνης (anti-gliadin-AGA), της ρετικουλίνης (anti-reticulin), της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (anti-tTG) και του ενδομυίου (anti-endomysial-EMA)(3). Η ευαισθησία και ειδικότητα των δυο πρώτων δεν είναι ικανοποιητική και τείνουν να εγκαταλειφθούν ως ορολογικοί δείκτες ανεύρεσης της νόσου(3). Τα anti-EMA IgA έχουν ευαισθησία (96-97%) και 100% ειδικότητα για την Κοιλιοκάκη, αλλά είναι δύσκολη, δαπανηρή και

χρονοβόρα η εργαστηριακή ανεύρεση τους(3). Τα anti-tTG IgA έχουν παρόμοια ευαισθησία (90-97%) και ικανοποιητική ειδικότητα (95-99%). Τα αντισώματα της IgG κλάσης και για τα δυο είδη αντισωμάτων έχουν χαμηλότερη ευαισθησία αλλά είναι χρήσιμα σε περιπτώσεις ασθενών με εκλεκτική ανεπάρκεια IgA ανοσοσφαιρινής(3). Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι η ευαισθησία των anti- tTG και anti-EMA αντισωμάτων συμβαδίζει με τον βαθμό ιστολογικής βλάβης(5). Σε ασθενείς με Κοιλιοκάκη η εκλεκτική ανεπάρκεια IgA είναι συχνότερη(2.5%) από τον γενικό πληθυσμό και πάντα πρέπει να καθορίζονται τα ολικά επίπεδα της (1). Ο ορολογικός έλεγχος σε καμία περίπτωση δεν αντικαθιστά την ανάγκη για βιοψία, τουλάχιστον στους ενήλικες, αλλά προσφέρει την δυνατότητα για αποτελεσματικό screening του πληθυσμού. Η αναζήτηση των απλότυπων HLA DQ2 και HLA DQ8 συνεισφέρει στον αποκλεισμό της Κοιλιοκάκης αλλά όχι ιδιαίτερα στην διάγνωση της(1). Αυτό συμβαίνει γιατί αυτοί οι απλότυποι υπάρχουν περίπου στο 20-30% του λευκού πληθυσμού και ταυτόχρονα σε όλους τους ασθενείς με Κοιλιοκάκη(4,8).

### Θεραπεία

Η βασική θεραπευτική προσέγγιση της Κοιλιοκάκης αποτελείται από τη στέρηση των τροφών που προκαλούν την ανοσολογική απόκριση(σιτάρι, σίκαλη και κριθάρι). Αυτά περιλαμβάνουν πληθώρα προϊόντων καθιστώντας την δίαιτα ελεύθερης γλουτένης εξαιρετικά δύσκολη στην εφαρμογή της. Σε μελέτες στο Βέλγιο και την Γαλλία λιγότερο από το 50% των ενήλικων που υποβλήθηκαν σε δίαιτα ελεύθερης γλουτένης ακολούθησε το διαιτητικό πρόγραμμα για διάστημα ενός έτους(1). Η τήρηση της δίαιτας μπορεί να παρακολουθηθεί με την μέτρηση του τίτλου των αντισωμάτων στον όρο του ασθενούς και να επιβεβαιωθεί με επανάληψη των βιοψιών 6 μήνες με 1 έτος μετά την εφαρμογή της δίαιτας(1,3). Επί αποτυχίας κλινικής βελτίωσης της νόσου μετά την πιστή εφαρμογή της δίαιτας πρέπει να αναθεωρήσουμε την διαγνωστική στρατηγική μας. Η διάφορο-διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνεται στον πίνακα 3. Αν και υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη μη διαιτητικής αγωγής μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αποτελεσματικές εναλλακτικές θεραπείες. Η χρησιμοποίηση ένζυμων που διασπούν τα τοξικά μόρια γλιαδίνης πρώτου φτάσουν στο δωδεκαδάκτυλο και η προσπάθεια για αναστολή της απαμίνωσης και πρόσδεσης των πεπτιδίων στα HLA DQ2 και HLA DQ8 δεν είναι άμοιρη

ανεπιθύμητων ενεργειών(1). Ολοκληρώνοντας είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι ένα 5% των ασθενών που ακολουθούν πιστά την δίαιτα ελεύθερης γλουτένης δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία (1). Αν και νέα δεδομένα αναφέρουν ότι η μη ειδική ανόσια ενέχεται σε αυτή την διαδικασία με την παραγωγή IL-15, χωρίς να είναι αναγκαία η παρουσία των ανοσογόνων πεπτιδίων μέσω μια αυτοκρινούς διαδικασίας(9,13).

### Πίνακας 3. Διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση Κοιλιοκάκης

Gardiasis, tropical sprue	Σύνδρομο Zollinger-Ellison
HIV infection	Ellison
Βακτηριακή υπερανάπτυξη	Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
Εντερικό λέμφωμα	Νόσος Whipple's
Αυτοάνοση εντεροπάθεια	Ανεπάρκεια λακτάσης

### Συμπέρασμα

Η Κοιλιοκάκη αποτελεί ιδιαίτερη αυτοάνοση νόσο καθώς είναι γνωστός ο προκλητικός παράγοντας που πυροδοτεί την παθολογική ανοσολογική απάντηση. Η εντατική μελέτη της παθογένειας της έδωσε απαντήσεις στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου. Η Κοιλιοκάκη για χρόνια αποτελούσε νόσο της βρεφικής και παιδικής ηλικίας μα νέες επιστημονικές προσπάθειες και η ανεύρεση πιο ευαίσθητων ορολογικών δεικτών βοήθησε να συμπεράνουμε ότι είναι νόσος κάθε ηλικίας και η ολική συχνότητα της προσεγγίζει το 1% του λευκού πληθυσμού(1). Η διάγνωση στηρίζεται σε κλινικά, ιστολογικά και ανοσολογικά κριτήρια μα προσοχή πρέπει να δοθεί στην πολυποίκιλη κλινική εκδήλωση της νόσου ανάλογα με την ηλικία. Καθώς αποτελεί μια συχνή νόσο πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην διαφοροδιάγνωση άλλων παθήσεων όπως η αναιμία, υπογονιμότητα και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Ολοκληρώνοντας ερωτήματα παραμένουν να απαντηθούν. Γιατί μόνο ένα μικρό ποσοστό από τους ανθρώπους που έχουν τους HLA DQ2 και HLA DQ8 απλότυπους νοσούν αν και είναι παρόντες στο 30% του λευκού πληθυσμού; Ποιοι μηχανισμοί εμπλέκονται στην ανάπτυξη μη ανταπόκρισης στην δίαιτα ελεύθερης γλουτένης και πως/αν αυτοί σχετίζονται με την αυξημένη επίπτωση εντερικού λεμφώματος στους ασθενείς με Κοιλιοκάκη;

## Abstract

### Celiac Disease: New Perspectives in the Pathogenesis, Clinical Manifestation, Epidemiology and Management.

Celiac disease is a unique autoimmune disorder because the environmental precipitant is known. The common clinical presentation of the disease includes diarrhea, emaciation, aphthous stomatitis, and malabsorption. Celiac disease is precipitated, in genetically predisposed persons, by the ingestion of gluten, the major protein of wheat and similar grains. Originally considered a rare malabsorption syndrome of childhood, Celiac disease is now recognized as a common condition that may be diagnosed at any age and that affects many organ systems. In this review we discuss the pathogenetic mechanisms involved in the manifestation of the disease, like the Th1 CD4+ T cells activation, the role of novel molecules (tTG, IL-15 and TGF- $\beta$ ) in the immune process of the intestinal mucosa. In addition, we analyse the role of HLA DQ2/DQ2 class II molecules in the pathogenesis of the disease and the important role of novel antibodies (anti-EMA, anti-tTG) in the diagnosis and follow up of the disease. The therapy for the disease is a gluten-free diet. However, the response to therapy is poor and up to 50% of patients do not follow the gluten free diet. Refractory sprue and enteropathy-associated T-cell lymphoma are complications of celiac disease that must be ruled out when alarming symptoms such as abdominal pain, diarrhea, and weight loss develop despite a strict gluten-free diet.

## Βιβλιογραφία

- 1) Peter H.R. Green, Christophe Cellier. Celiac Disease. NEJM 2007;357:1731-43.
- 2) Juanita L.Merchant. Tales from the crypts: regulatory peptides and cytokines in gastrointestinal homeostasis and disease. J.Clin.Invest. 117:6-12 2007.
- 3) Alaa Rostom et al. the diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. Gastroenterology 2005;128:s38-46.
- 4) Martin F.Kagnoff. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J.Clin.Invest. 117:41-49 2007.
- 5) Julian A.Abrams et al. seronegative Celiac disease: Increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. Digestive Diseases and Sciences vol.49, 546-550 2004.
- 6) Armin Alaedini, Peter H.R. Green. Narrative review: Celiac disease: Understanding a complex autoimmune disorder. Ann. Intern. Med. 2005;142:289-298.
- 7) Grzegorz, Telega, Tess Rivera Bennet, Steven Werlin. Emerging new clinical patterns in the presentation of Celiac disease. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2008;162(2):164-168
- 8) Ludvig M.Solid. Coeliac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. Nature Review/ Immunology September 2002 volume 2 pp. 647-655.
- 9) Bana Jabri, Donald D. Kasarda, Peter H.R. Green. Innate and adaptive immunity: the Yin and Yang of Celiac disease. Immunological reviews vol.206:219-231 2005.
- 10) Frits Koning. Celiac disease: Caught between a rock and a hard place. Gastroenterology 2005; 129:1294-1301.
- 11) BSPGHAN guidelines for the diagnosis and management of Celiac disease in children. 2006.
- 12) Ilona Gutcher, Burkhard Becher. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. J.Clin.Invest. 117:1119-1127 2007.
- 13) Bertrand Meresse et al. Reprogramming of CTLs into natural killer-like cells in Celiac disease. JEM vol. 203 No 5 2006 1343-1355.
- 14) R. Balfour Sartor. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology. July 2006. Vol.3 No.7 390-405.
- 15) Veldhoen M. et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. Immunity. 24:179-189.