

# Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar

M.<sup>a</sup>L. Cilleruelo Pascual<sup>a</sup>, E. Román Riechmann<sup>a</sup>, J. Jiménez Jiménez<sup>b</sup>, M.<sup>a</sup>J. Rivero Martín<sup>a</sup>, J. Barrio Torres<sup>a</sup>, A. Castaño Pascual<sup>c</sup>, O. Campelo Moreno<sup>a</sup> y A. Fernández Rincón<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría, <sup>b</sup>Bioquímica y <sup>c</sup>Anatomía Patológica. Hospital Severo Ochoa. Madrid. España.

## Fundamento

Los estudios epidemiológicos realizados sobre población infantil no seleccionada han demostrado una elevada prevalencia de enfermedad celíaca silente y una baja relación de enfermedad celíaca conocida frente a no diagnosticada.

## Objetivos

Realizar un cribado de enfermedad celíaca silente en población escolar, caracterizar clínicamente a estos pacientes y valorar su prevalencia global (casos silentes más sintomáticos).

## Métodos

Se determinaron anticuerpos antiendomiso (EMA), inmunoglobulina A (IgA) sérica y anticuerpos antigliadina IgG (AGA IgG), si existía déficit de IgA, a los escolares de 10 a 12 años del área IX de Madrid.

## Resultados

Se han estudiado 3.378 niños (47,8% de la muestra). Quince fueron EMA positivos y uno déficit de IgA tuvo AGA IgG positivos. La enfermedad celíaca se confirmó mediante biopsia intestinal en 12 niños, lo que representa una prevalencia de enfermedad celíaca silente de 1/281. Siete de los 12 niños mostraban hallazgos clínicos, entre los que los más frecuentes fueron ferropenia, aftas orales recurrentes y malnutrición leve. Previamente a este estudio de detección habían sido diagnosticados 7 enfermos celíacos en la misma población, con lo que la prevalencia global calculada ascendería a 1/220 y la relación entre enfermedad celíaca conocida y no diagnosticada sería de 1/3,5.

## Conclusiones

Se confirma una elevada prevalencia de enfermedad celíaca silente en nuestro medio. La relación entre enfermedad celíaca conocida y silente es una de las mayores de la bibliografía y podría relacionarse con un importante nivel de alerta frente a esta enfermedad por parte de los pedia-

tras de nuestra área de salud. Un mejor conocimiento de los síntomas menores de la enfermedad celíaca disminuirá el número de casos de enfermedad celíaca no diagnosticada.

## Palabras clave:

*Enfermedad celíaca. Anticuerpos antiendomiso. Enfermedad celíaca silente. Detección poblacional.*

## SILENT CARDIAC DISEASE: EXPLORING THE ICEBERG IN THE SCHOOL-AGED POPULATION

### Background

Epidemiological studies have shown a high prevalence of silent celiac disease (CD) among unselected pediatric populations and a low ratio of diagnosed to undiagnosed CD.

### Objectives

To quantify the prevalence of silent CD, to assess the clinical features of subclinical CD and to determine the total prevalence of CD (silent plus symptomatic cases).

### Methods

We determined total serum IgA, IgA antiendomysial antibodies (EMA) and IgG antigliadin antibodies (IgG AGA), if IgA deficiency was found, in schoolchildren aged 10-12 years from health district IX in Madrid.

### Results

A total of 3,378 schoolchildren (47.8% of the eligible population) were studied. Fifteen were EMA-positive and one child with IgA deficiency was IgG AGA-positive. CD was confirmed by intestinal biopsy in 12 children, representing a prevalence of undiagnosed CD of 1/281. Of these 12 children, 7 showed clinical features of CD. The most frequent symptom was iron-deficiency, followed by recurrent aphthous stomatitis and mild malnutrition. Before the start of this study, CD had been diagnosed in seven

Proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias 99/0327.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>a</sup>L. Cilleruelo Pascual.  
Delicias, 10, 1.<sup>o</sup> B. 28045 Madrid. España.  
Correo electrónico: cilleluz@arrakis.es

Recibido en febrero de 2002.

Aceptado para su publicación en junio de 2002.

children from the same population, which would increase the total prevalence of the disease to 1/220 with an estimated ratio of diagnosed to undiagnosed CD of 1 to 3.5.

### Conclusions

**We confirm the high prevalence of silent celiac disease among the school-aged population. This ratio is one of the highest published and could be due to a high diagnostic suspicion for CD among pediatricians in our health district. Greater awareness of the minor symptoms of CD would reduce the number of patients with undiagnosed CD.**

### Key words:

*Celiac disease. Antiendomysial antibodies. Unrecognized celiac disease. Population screening.*

### INTRODUCCIÓN

Desde la publicación inicial de Catassi et al<sup>1</sup> se han realizado diversos estudios de detección de enfermedad celíaca en la población infantil de diferentes países. Esto ha permitido conocer la auténtica prevalencia de esta enfermedad, que se sitúa en 1/100-1/300 de la población general<sup>2-7</sup>, aunque en algunas comunidades, como la saharawi, alcanza el 5,6%<sup>8</sup>. En España se ha realizado un único trabajo de estas características, que incluye mayoritariamente adultos y un número no representativo de niños<sup>9</sup>.

En numerosas ocasiones la enfermedad celíaca se manifiesta con síntomas leves o atípicos<sup>10</sup> e incluso puede ser detectada, como se ha podido constatar en los estudios anteriormente mencionados, como forma totalmente asintomática. Estas formas clínicas constituyen lo que se conoce como la base del iceberg, que representa al espectro completo de la hipersensibilidad al gluten<sup>11</sup>.

Los estudios iniciales de detección poblacional de enfermedad celíaca utilizaron un modelo de dos niveles, realizando en el primer paso un cribado con anticuerpos antigliadina IgA (AGA IgA) e IgG (AGA IgG) y efectuando posteriormente, en los casos positivos, una determinación de anticuerpos antiendomysio (EMA). La segunda estrategia diagnóstica utilizada ha sido la determinación inicial de EMA, realizando los AGA IgG sólo en los casos de déficit de IgA. Cuando se ha comparado la validez de ambos protocolos se ha podido demostrar que el basado exclusivamente en la realización de los EMA no sólo disminuye el número de biopsias intestinales realizadas, sino que tiene una mayor sensibilidad que el basado en la determinación inicial de los anticuerpos antigliadina<sup>6</sup>. Además, se considera que los EMA son los más indicados en niños mayores de 5 años y adultos en los estudios realizados sobre poblaciones no seleccionadas, en las que es previsible que la incidencia de la enfermedad sea baja<sup>12,13</sup>. Si estos anticuerpos se realizan utilizando como sustrato antigénico el cordón umbilical humano, se añade a su óptima sensibilidad y especificidad el bajo coste, esencial en este tipo de estudios<sup>14,15</sup>.

Como la prevalencia de enfermedad celíaca silente en población infantil española no se conoce, el objetivo de este estudio ha sido realizar una detección de enfermedad celíaca silente o no reconocida en población escolar y caracterizar clínicamente a estos niños. Puesto que el Hospital Severo Ochoa atiende a un área de población bien definida es posible, asimismo, analizar en conjunto a los niños previamente diagnosticados de enfermedad celíaca y a los detectados en este estudio de prevalencia de enfermedad celíaca silente y así estimar la prevalencia del espectro clínico completo de la enfermedad en la población infantil española.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

El Hospital Severo Ochoa atiende a las poblaciones de Leganés y Fuenlabrada que son ciudades dormitorio de la zona metropolitana sur de Madrid caracterizadas por su fuerte crecimiento en las últimas décadas, en particular por migración de otras regiones. La población residente presenta una condición socioeconómica media y un perfil joven, cifrándose los menores de 14 años en torno a los 70.000 niños. Durante el curso 1999-2000, todos los 7.056 niños nacidos en los años 1988 y 1989 y que acuden a las 82 escuelas públicas y privadas que existen en el área, fueron invitados a participar en este estudio. Inicialmente se contactó con los profesores para dar a conocer la enfermedad y el proyecto del estudio y, a través de ellos, se pidió por escrito consentimiento informado a los padres de los alumnos. Una vez obtenido éste, se efectuó en el colegio una extracción de sangre venosa para la determinación de IgA y EMA. En los niños con déficit de IgA se determinaron AGA IgG. Los niños con IgA normal y EMA negativos se consideraron como no celíacos. A los escolares con EMA positivos y a los niños con déficit de IgA y AGA IgG positivos se les realizó una determinación analítica de confirmación, en la que se incluyó, aparte de la serología ya descrita, hemograma, bioquímica sanguínea, ferritina, digestión de principios inmediatos en heces y estudio de parásitos para descartar infestación por *Giardia lamblia*. La cuantificación de IgA se efectuó mediante nefelometría (Dade-Behring). Los EMA se realizaron mediante inmunofluorescencia indirecta<sup>16</sup> utilizando como sustrato antigénico secciones de cordón umbilical humano según método descrito por Ladinser<sup>17</sup>; el suero del paciente fue diluido a 1/5 con *buffer* salino fosfato y la IgA específica para el endomisio se detectó mediante un conjugado de anticuerpos anti-IgA humana marcados con fluoresceína isotiocianato (Dako). Se consideró positiva la aparición de fluorescencia a título de un quinto en las fibras de reticulina de las paredes y los bordes externos de los vasos y/o estructuras de la gelatina de Wharton. Cuando la muestra era positiva se hicieron diluciones a 1/20, 1/80, 1/160 y 1/320. En los niños con cifras de IgA inferiores a 10 mg/dl se determinaron los AGA IgG mediante enzoinmunoanálisis co-

mercial (Pharmacia & Upjohn), y se consideraron positivos los valores iguales o superiores a 18 AU.

A los niños que mantenían la serología positiva se les ofreció la realización de biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. La biopsia intestinal se realizó mediante endoscopia y todas las muestras fueron valoradas por el mismo facultativo del servicio de patología del hospital. La lesión se describió siguiendo la clasificación de Marsh<sup>18</sup> con la modificación de Rostami<sup>19</sup>: grado I, aumento aislado del número de linfocitos intraepiteliales; grado II, lesión similar a la anterior pero con hiperplasia de las criptas que presentan, al igual que las vellosidades, un aumento del infiltrado de linfocitos; grado IIIa, atrofia vellositaria parcial con infiltrado leve de linfocitos intraepiteliales e hiperplasia de criptas; grado IIIb, atrofia vellositaria subtotal, hiperplasia de criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales, y grado IIIc, atrofia vellositaria total y lesión hiperplásica e infiltrativa grave. El diagnóstico de enfermedad celíaca se realizó cuando en la biopsia intestinal se observaba una atrofia intestinal, es decir, un grado III de Marsh.

El diseño de este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Severo Ochoa y ha sido financiado por una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias.

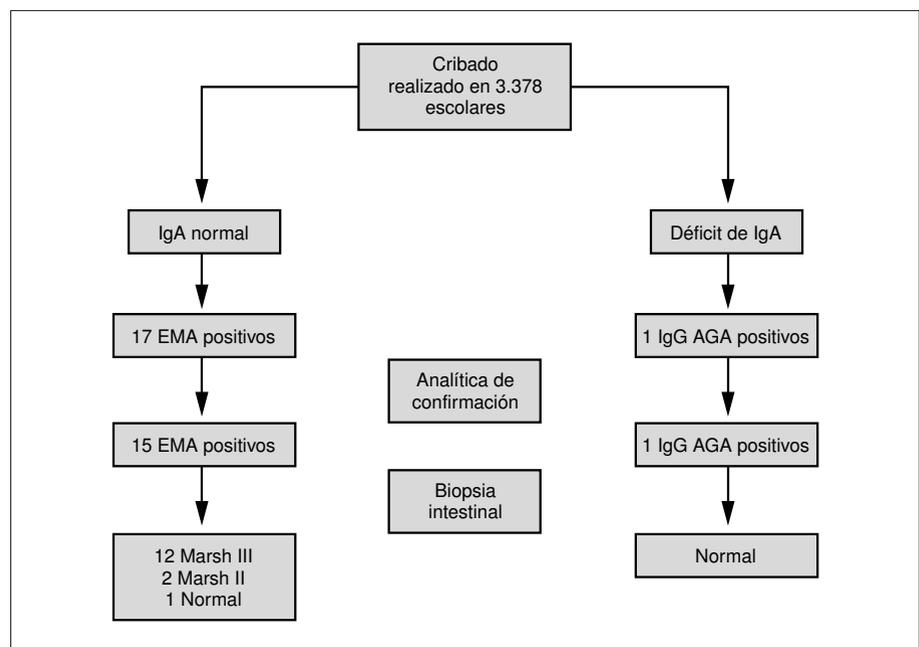
## RESULTADOS

Se estudiaron 3.378 niños, 1.722 niñas y 1.656 niños, que corresponden al 47,8% de la muestra total a elegir. Correspondían a familias emigrantes 92 niños lo que representa el 2,5% de la población total estudiada. Fueron EMA positivos 17 casos y una niña con déficit de IgA presentó AGA IgG positivos como se muestra en la figura 1. Todos estos niños pertenecían a la población autóctona.

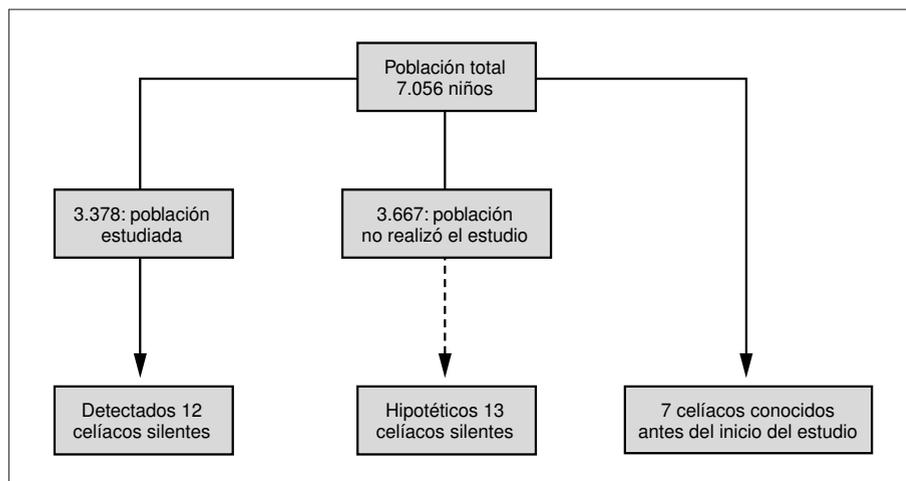
En las determinaciones analíticas de confirmación mantenían la serología positiva 16 niños (15 EMA positivos y el déficit de IgA con AGA IgG positivos) a todos los cuales se les realizó biopsia intestinal. De los 15 con EMA positivos, en 12 (6 chicas y 6 chicos) se encontró atrofia intestinal compatible con enfermedad celíaca; en 2 casos la biopsia intestinal mostró cambios compatibles con grado II de Marsh y en un caso la biopsia intestinal fue normal. En la niña con déficit de IgA y AGA IgG positivos la biopsia intestinal fue normal. Esto nos da una prevalencia de enfermedad celíaca no reconocida de 1/281 niños (intervalo de confianza al 95% [IC 95%], 1/185-1/625).

Si se hubiera estudiado toda la población elegible y se mantuviera la misma proporción de celíacos en el grupo de niños no estudiado, el número estimado de enfermos celíacos detectados hubiera sido de 25. Si a éstos se les añaden los 7 pacientes previamente diagnosticados de enfermedad celíaca, 6 celíacos de presentación clínica clásica y uno detectado en el cribado sistemático efectuado en niños diabéticos, y que pertenecen a las mismas cohortes de edad, la prevalencia sería de un celíaco por cada 220 niños de la población total (fig. 2). La relación entre pacientes previamente diagnosticados y pacientes detectados mediante cribado poblacional sería de 1 de cada 3,5. En el improbable caso de que en la población no estudiada no existiera ningún celíaco, la prevalencia del espectro total de la enfermedad sería de 1 de cada 371 con una relación estimada de enfermedad reconocida respecto a no reconocida de 1 de cada 1,7.

Los hallazgos clínicos de los pacientes con enfermedad celíaca confirmada se resumen en la tabla 1. Cinco pacientes eran completamente asintomáticos. El resto mostraban diversos hallazgos relacionados con la enfer-



**Figura 1.** Resultados del cribado de enfermedad celíaca silente. EMA: anticuerpos anti-dendromisio; AGA: anticuerpos antigliadina; Marsh III: atrofia vellositaria; Marsh II: aumento de linfocitos intraepiteliales e hiperplasia de criptas.



**Figura 2.** Prevalencia del espectro completo de la enfermedad celíaca en nuestro medio si se hubiera estudiado el total de la población: 1/220.

**TABLA 1. Hallazgos clínicos, analíticos e histológicos en los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca**

Paciente	Sexo	Hallazgos clínicos	Edad	EMA	Histología
1	M	Asintomática	11a	1/80	Grado IIIb
2	V	Asintomático	12a	1/320	Grado IIIb
3	V	Asintomático	12a	1/80	Grado IIIa
4	M	Asintomática	11a	1/80	Grado IIIa
5	M	Asintomática	12a	1/40	Grado IIIa
6	V	Aftas orales Alteraciones carácter	11a	1/80	Grado IIIa
7	M	Anorexia Estreñimiento Aftas orales Dolor abdominal	12a	1/80	Grado IIIa
8	V	Ferropenia	11a	1/80	Grado IIIc
9	M	Ferropenia Malnutrición leve	12a	1/40	Grado IIIb
10	M	Ferropenia	11a	1/80	Grado IIIa
11	V	Ferropenia Atopia grave	12a	1/160	Grado IIIa
12	V	Malnutrición leve Distensión abdominal	11a	1/80	Grado IIIa

EMA: anticuerpos antiendomisio.

medad, siendo el más frecuente la ferropenia, que apareció en 4 de los 7 niños sintomáticos, seguido de las aftas orales recurrentes y la malnutrición leve. No se objetivó la existencia de *G. lamblia* en ningún paciente y todos ellos presentaron una digestión de principios inmediatos en heces normal. No hubo relación entre la intensidad de la lesión intestinal y la sintomatología presentada por estos pacientes.

**DISCUSIÓN**

En este estudio de detección de enfermedad celíaca en población escolar se han encontrado 15 niños con EMA

positivos y uno con déficit de IgA y AGA IgG positivos. Es el primer estudio de la literatura médica en el que a todos los niños con serología positiva se les practicó biopsia, lo cual aumenta el valor de los resultados obtenidos. En 12 niños, todos EMA positivos, se objetivó atrofia vellositaria compatible con enfermedad celíaca, lo que arroja una prevalencia de enfermedad celíaca silente en nuestro medio de uno de cada 281 escolares. De los cuatro niños en los que no se confirmó la enfermedad, en dos la biopsia intestinal fue normal y en uno de estos 2 niños pudo encontrarse una posterior negativización de los anticuerpos, lo que podría atribuirse a un falso positivo de los EMA. Los otros 2 pacientes mostraban alteraciones leves en la biopsia intestinal, tratándose probablemente de casos de enfermedad celíaca potencial que están en la actualidad en seguimiento. Si se tienen en cuenta estos últimos 2 casos, la prevalencia total de hipersensibilidad al gluten en la población del estudio ascendería a uno de cada 241.

A pesar de que los EMA se consideran más útiles que los AGA en la detección de enfermedad celíaca en población sana, recientemente se ha llamado la atención sobre la falta de sensibilidad de los EMA en casos de enfermedad celíaca con grados de atrofia intestinal leve<sup>20,21</sup>, por lo que es posible que las cifras de prevalencia de los estudios poblacionales estén infravaloradas. No parece probable que esto ocurra en nuestro estudio, puesto que muchos de los pacientes con EMA positivos exhibían grados de atrofia vellositaria moderada y, por otra parte, se han detectado niños con lesión intestinal leve sin atrofia, lo cual va a favor del valor de los EMA como anticuerpos capaces de detectar la enfermedad celíaca potencial<sup>22</sup>.

De los 12 niños en los que se confirmó la enfermedad celíaca, cinco eran completamente asintomáticos. Los otros siete presentaban diferentes síntomas o asociaciones conocidas de la enfermedad, siendo el más frecuente la ferropenia, que es el síntoma extraintestinal hallado

con mayor frecuencia tanto en niños como en adultos con enfermedad celíaca silente<sup>23</sup>. Con una mayor sensibilidad hacia los síntomas de la enfermedad celíaca diferentes a los de su presentación clásica, podría haberse diagnosticado la enfermedad en cinco de los niños por síntomas como aftas orales recurrentes (casos 6 y 7), malnutrición leve (casos 9 y 12) y en el caso 11, porque, además de presentar en la actualidad un déficit de hierro, tenía una historia de larga evolución de ferropenia resistente al tratamiento. Sin embargo, hubiera sido imposible realizar el diagnóstico en los otros 7 niños, por ser asintomáticos o por hallazgos exclusivamente analíticos, como la ferropenia. El grado de lesión no tuvo ninguna relación con la existencia o no de síntomas y es llamativo comprobar que entre los 7 niños de diagnóstico sólo posible por cribado, tres presentaban ausencia total de las vellosidades intestinales.

Nuestros resultados se encuentran dentro del intervalo de prevalencia descrito en la bibliografía, por lo que es previsible que estas cifras puedan ser extensibles a otras poblaciones de la geografía española. Si se compara nuestro estudio con los otros dos con los que comparte la misma estrategia diagnóstica<sup>4,6</sup>, nuestras cifras de prevalencia de enfermedad celíaca silente son ligeramente inferiores, pero la prevalencia del espectro completo de la enfermedad es similar. Esto puede explicarse porque en la mayoría de los estudios publicados, por cada paciente detectado en el estudio de detección existen entre 7 a 14 celíacos no conocidos<sup>2,4</sup>, mientras que en nuestro trabajo esta cifra se reduce a sólo 3 o 4. La relación enfermedad celíaca previamente conocida frente a enfermedad celíaca diagnosticada mediante cribado que se encontró en este estudio es la más elevada de la literatura y sólo se aproxima a ella la de un trabajo más reducido realizado en niños escolares italianos<sup>24</sup>. Este hecho diferencial podría deberse a que los pediatras de nuestra área tienen un importante estado de alerta respecto a la enfermedad celíaca y un fácil acceso a las pruebas de detección de la misma, lo que conduce a que un mayor número de niños sea referido a las consultas de gastroenterología infantil para completar estudio por sospecha de esta enfermedad.

Puede concluirse que un mayor conocimiento de la heterogénea presentación de esta enfermedad, junto con un total acceso a la realización del estudio serológico de detección, conducirá a un aumento en el número de enfermos celíacos diagnosticados, e irá descubriendo la parte sumergida del iceberg que representa gráficamente al espectro completo de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: Exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
2. Catassi C, Fabiani E, Rättsch 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* 1996;85(Suppl 41): 29-35.
3. Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Bottazzo GF. Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet* 1999;353:37.
4. Csizmadia C, Mearin ML, Von Blomberg B, Brand R, Verloove-Vanhorick PS. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999;353:813-4.
5. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Goracz G, Vámos A, Szabó T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999;28:26-30.
6. Catassi C, Fanciulli G, D'Appello R, El Asmar R, Rondina C, Fabiani E, et al. Antiendomysium versus anti-gliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:732-6.
7. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107:42-5.
8. Catassi C, Rättsch IM, Gandolfi L, Protesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
9. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of celiac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:398-402.
10. Polanco I. Coeliac disease. *Pediatría* 2000;(Suppl 1):1-17.
11. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. *Dyn Nutr Res* 1992;2:14-24.
12. Ascher H, Hahn-Zoric M, Hanson M, Kilander F, Nilsson A, Tlaskalova H. Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies of celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:61-7.
13. Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, Torchio P, Valentini RA, Galatola G, et al. Serological screening of coeliac disease: Choosing the optimal procedure according to various prevalence status. *Gut* 1994;35:771-5.
14. Pittschieler K, Ladinsker B. Coeliac disease: Screened by a new strategy. *Acta Paediatr* 1996;412(Suppl):42-5.
15. Rostami K, Kerckhaert JP, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relationship between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11: 439-42.
16. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, et al. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and celiac disease. En: Beutner EH, Nisengard RJ, Albibi B, editors. *Defined immunofluorescence and related cytochemical methods*. New York: Ann NY Acad Sci, 1983; p. 325-34.
17. Ladinsker B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: An improved method. *Gut* 1994;35:776-8.
18. 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.
19. Rostami K, Von Blomberg MB, Meijer JWR. Antiendomysium antibodies indicate severity of villous atrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:A54.
20. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, Von Blomberg ME, Meijer JWR, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and anti-gliadin antibodies in untreated celiac disease: Disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.

21. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum antiendomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by on fifth. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:181-3.
22. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Hicillo M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996; 85:(Suppl 412):10-4.
23. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: An analysis of 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94:691-6.
24. Guariso G, Plebani M, Signorini R, Brigato L, Nichetti C, Celadin M, et al. Silent celiac disease: Results of a study in secondary schools of Padua. *Pediatr Med Chir* 1997;19:95-8.