ORİJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.5336/pediatr.2022-88157

Çölyak Hastalığı Olan Çocukların Kardeşlerinde Çölyak Hastalığı, Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı ve Buğday Alerjisi Sıklığı: Kesitsel Prospektif Çalışma

Prevalence of Celiac Disease, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Wheat Allergy in Siblings of Children with Celiac Disease: Cross-Sectional Prospective Study

Fatma İSSİ[a], Burcu GÜVEN[a], Murat ÇAKIR[a]

[a]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji BD, Trabzon, Türkiye

ÖZET Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak yatkın bireylerde, gluten maruziyeti sonrası ince bağırsak mukozal hasarı ile seyreden otoimmün aracılı bir hastalıktır. ÇH olan bireylerin kardeşlerinde ÇH görülme sıklığının, normal popülasyondan daha fazla olduğu bilinmekle beraber çölyak dışı gluten duyarlılığı (ÇDGD) ve buğday alerjisi (BA) sıklığı açısından sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, ÇH olan çocukların kardeşlerinde ÇH, ÇDGD ve BA sıklığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çocuk gastroenteroloji polikliniğimizde, ÇH nedeniyle takip edilen hastaların kardeşleri ÇH, ÇDGD ve BA açısından tetkik edildi. ÇH tanısı Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği Komitesi kriterlerine göre ÇDGD ise gluten alımıyla ilişkili semptomların gluten eliminasyonuyla düzelmesi ile BA ise buğday ile görülen semptomların, diyetten eliminasyon sonrası kaybolması ve buğday spesifik immünglobulin E'nin tespiti ile konuldu. Olguların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar parametreleri kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya ÇH olan 59 çocuğun dâhil edilme kriterlerini karşılayan 50 kardeşi [25 erkek (%50), yaş ortalaması±standart sapma; 11,5±3,66 yıl (4-17 yıl)] alındı. Kardeşlerin 3'üne [%6, %95 güven aralığı (GA): 1,56-17,54] ÇH, 7'sine (%14, %95 GA: 6,28-27,36) ÇDGD tanısı konuldu. BA hiçbir olguda saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda, ÇH olan çocukların kardeşlerinde hem ÇH sıklığı hem de ÇDGD sıklığı yüksek bulundu. Kardeş taraması yapılırken semptomu olup, seroloji ve endoskopi bulguları normal olan hastalarda ÇDGD araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı; buğday alerjisi; gluten duyarlılığı

ABSTRACT Objective: Celiac disease (CD) is an autoimmune-mediated disease characterized by small intestinal mucosal damage after gluten exposure in genetically predisposed individuals. Although it is known that the prevalence of CD in siblings of celiac patients is more common than the normal population, there are limited studies on the frequency of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat allergy (WA). In this study, we aimed to investigate the prevalence of CD, NCGS and WA in siblings of children with CD. **Material and Methods:** Siblings of patients diagnosed with CD in our pediatric gastroenterology clinic were examined for CD, NCGS and WA. CD diagnosed according to The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition guideline. NCGS was diagnosed with the disappearance of symptoms related to gluten intake with gluten elimination, while WA was diagnosed with the absence of wheat-related symptoms after wheat removal from the diet and wheat-specific immunoglobulin E assays. Demographic and clinical features and laboratory parameters of the cases were recorded. **Results:** 50 siblings of 59 celiac patients eligible for the study [25 males (50%), mean age±standard deviation; 11.5±3.66 years (4-17 years)] were included. Three of the siblings [6%, 95% confidence interval (CI): 1.56-17.54) were diagnosed with CD, and 7 (14%, 95% CI: 6.28-27.36) were diagnosed with NCGS. There was no sibling with a diagnosis of WA. **Conclusion:** In our study, both CD and NCGS were found to have a higher prevalence in siblings of CD patients. When screening siblings of patients with CD, cases with symptoms and normal serology and endoscopy findings should be evaluated for NCGS.

Keywords: Celiac disease; wheat allergy; gluten sensitivity

Buğdayın temel yapısal proteini olan gluten; gliadin ve glutenin olmak üzere sindirimi zor 2 komponentten oluşmaktadır.[1] Son yıllarda gluten ilişkili hastalıklar giderek artış göstermekte olup, otoimmün, alerjik ve nonotoimmün, nonalerjik olmak üzere 3 ana grupta incelenmektedir. Çölyak hastalığı (ÇH), dermatitis herpetiformis ve gluten ataksisi otoimmün patogeneze sahipken, buğday alerjisi (BA) alerjik ve

Correspondence: Fatma İSSİ
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji BD, Trabzon, Türkiye
E-mail: fatmaissi@hotmail.com

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 14 Jan 2022 ***Received in revised form:*** 22 Feb 2022 ***Accepted:*** 04 Mar 2022 ***Available online:*** 14 Mar 2022

2146-8990 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

çölyak dışı gluten duyarlılığı (ÇDGD) nonotoimmün, nonalerjik grupta yer almaktadır.[2] Bu hastalıklardan en bilineni ÇH olup, literatürde ÇH'den sonra en sık ÇDGD ve BA hakkında veri bulunmaktadır. Çocuklarda ÇH, ÇDGD ve BA sıklığı oranları sırasıyla %1, %1-13, %0,4 olarak bildirilmiştir.[3-5]

Çocuklarda gluten ilişkili hastalıklar farklı patogenezlerde ortaya çıkmaktadır. ÇH otoimmün bir enteropati olup, genetik olarak yatkın bireylerde (HLA-DQ2 ve/veya DQ8 allelleri pozitif), gluten alımı sonrası enterositin hücre dışı matriks enzimi olan doku transglutaminaz Tip 2'ye karşı T hücre aracılı immün reaksiyon sonucu mukozal hasar ve villöz atrofi oluşmaktadır.[6] ÇH klasik formunda diyetle gluten alımı sonrası ortaya çıkan, tipik olarak kronik ishal veya sulu dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği gibi gastrointestinal bulgular ile büyüme gelişme geriliği yer alır. Atipik formunda ise anemi, osteoporoz gibi daha çok ekstraintestinal bulgular ön plandadır.[7]

BA, immünglobulin (Ig) E aracılı bir reaksiyon olup, gluteni oluşturan glutenin ve gliadinle ile birlikte diğer alerjik proteinlere (alfa-amilaz/tripsin inhibitör, nonspesifik lipid transfer protein) karşı inflamatuar yanıt şeklinde oluşmaktadır.[8] Buğday alımı sonrası sıklıkla dakikalar içerisinde oluşan ürtiker, bulantı, karın ağrısı, kusma/ishal, anjiyoödem, bronkospazm ve hayatı tehdit eden anafilaksi gibi klinik bulgular görülebilmektedir.[9]

ÇDGD patogenezi ise net anlaşılamamış olup, nonotoimmün, nonalerjik grupta yer almaktadır.[10] Son zamanlarda yapılan çalışmalar, glutenin yanı sıra zayıf fermente olabilen, sindirimi zor, kısa zincirli karbonhidratlar ve buğday amilaz-tripsin inhibitörleri gibi buğdayın diğer bileşenlerinin ÇDGD gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir.[11] ÇDGD'de de ÇH benzeri gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar olsa da bulguların gluten içeren beslenmeden hemen sonra görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Gastrointestinal bulgular olarak karın ağrısı, şişkinlik ve ishal/kabızlık görülürken, ekstraintestinal semptomlar arasında; çabuk yorulma, baş ağrısı, eklem veya kemik ağrısı ile duygudurum bozuklukları (depresyon, bipolar bozukluk) ve deri bulguları mevcuttur.[12]

ÇH predispozanları olan HLA-DQ2 ve DQ8 genotipleri, ÇDGD hastalarının yaklaşık %50'sinde pozitif saptanabilmektedir.[13] Bu durumda, gluten ilişkili hastalıkların birlikte görülebileceğini ya da aile bireylerinde yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada, ÇH olan çocukların kardeşlerinde ÇH, ÇDGD ve BA sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğinde ÇH nedeniyle takip edilen hastaların kardeşleri ÇH, ÇDGD ve BA açısından tetkik edildi. Bilinen kronik hastalığı veya ÇH olan, >18 yaş -<2 yaş ve buğday tüketimi olmayan kardeşler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dâhil edilen olguların yaşı, cinsiyeti, biyokimyasal (tam kan sayımı, vitamin B_{12}, folik asit, serum demiri ve ferritin) ve serolojik (doku transglutaminaz IgA, antigliadin IgA, antigliadin IgG, total IgE, buğday spesifik IgE) tetkikleri ile ÇDGD ilişkili semptomların (karın ağrısı, kronik ishal, karında şişkinlik, kabızlık, hâlsizlik, baş ağrısı, kendini iyi hissetmeme) varlığı kaydedildi.[14]

ÇH tanısı Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği Komitesi kriterlerine göre ÇDGD ise gluten alımı ile görülen semptomların 2-4 haftalık gluten eliminasyonuyla düzelmesiyle BA ise buğday ile oluşan semptomların, diyetten eliminasyon sonrası kaybolması ve buğday spesifik IgE'nin tespiti ile konuldu.[15,16]

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Ayrıca çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan (tarih: 19 Mayıs 2016, no: 24237859-202) onay alındı. Hastalardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdaki tüm hesaplamalar IBM SPSS 23.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için parametrik test varsayımları sağlanıyorsa ortalama±standart sapma, sağlanmıyorsa ortanca (en az-en çok); kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

BULGULAR

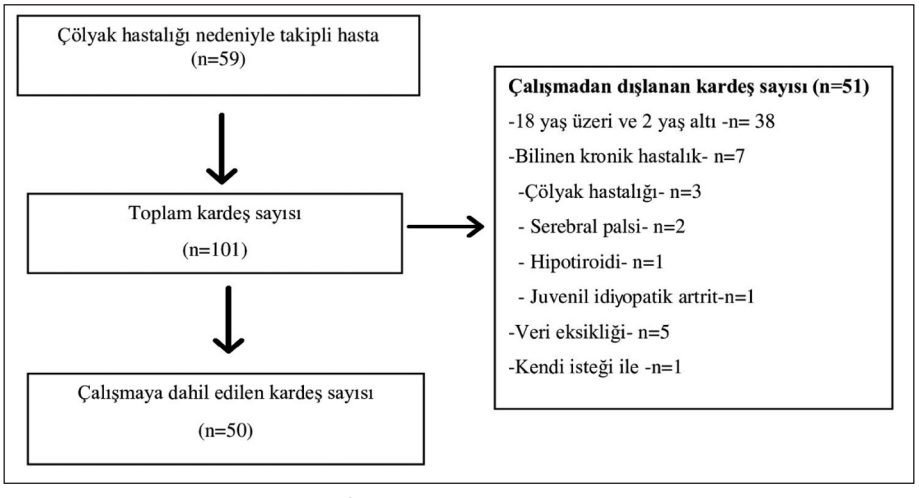
ÇH tanısı ile takip edilen 59 hastanın 101 kardeşinden 51'i [18 yaş üzeri ve 2 yaş altı (n= 38), bilinen kronik hastalığı olan (n=4), ÇH tanısı olan (n=3), veri eksikliği (n=5) ve onayı olmayan (n=1)] dışlandı. Çalışmaya dâhil edilen 50 kardeşin [25 erkek (%50)] yaş ortalaması±standart sapma: 11,5±3,66 yıl (4-17 yıl) idi. Kardeşlerden 3'üne (%6, %95 güven aralığı (GA): 1,56-17,54) ÇH, 7'sine (%14, %95 GA: 6,28-27,36) ÇDGD tanısı konuldu. BA hiçbir olguda saptanmadı (Şekil 1).

ÇH tanısı alan 3 olgu da asemptomatik olup, kardeş taraması amacıyla bakılan doku transglutaminaz IgA>200 RU/mL idi ve duodenal biyopsi patoloji sonucu Marsh evre 3 ile uyumlu idi. ÇDGD ise 7 (%14) olguda saptandı. Gastrointestinal bulgu olarak; olguların 5'inde (%71,4) karın ağrısı, 3'ünde (%42,8) kabızlık, 1'inde (%14,2) şişkinlik görülürken, ekstraintestinal bulgulardan baş ağrısı (n=3, %42,8) ve hâlsizlik (n=2, %28,5) en sık gözlenen semptomlar idi. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde; demir eksikliği anemisi ve folat eksikliği saptanmazken, vitamin B_{12} eksikliği bir olguda saptandı (Tablo 1). Serolojik bulgular olarak; antigliadin IgA pozitifliği bir olguda, antigliadin IgG pozitifliği 2 olguda tespit edildi. Olguların endoskopik değerlendirmeleri normal olup, biyopsi patolojilerinde villöz atrofi saptanmadı. Bu olgulara 2-4 hafta süre ile gluten eliminasyon diyeti uygulandı. Semptomların düzeldiği görülen hastaların takiplerine glutensiz diyet ile devam edildi.

TARTIŞMA

Son yıllarda gluten ilişkili hastalıklar giderek artış göstermektedir. Bu hastalıkların en başında yer alan ÇH sıklığı dünya genelinde %0,7-1,4 arasında iken, ülkemizde bu oran 7-18 yaş arası 20.190 sağlıklı çocuk okul taramasında %0,47 olarak tespit edilmiştir.[17,18] Patogenezdeki HLA DQ2/DQ8 genetik yatkınlık zemini ile ilişkilendirilerek ÇH'ye sahip bireylerin 1. derece yakınlarında hastalık oranı %10-20 arasında olup, toplumdan daha sık görülmektedir.[19,20] Ülkemizde Doğan ve ark. yaptığı çalışmada, ÇH olan çocukların kardeşlerinde ÇH sıklığı %4,8 iken, Sahin ve ark. %3,9 olarak tespit etmişlerdir.[21,22] Çalışmamızda da benzer şekilde ÇH olan çocukların kardeşlerinde, ÇH görülme sıklığı %6 olarak saptandı.

BA'nın çocuklarda prevalansı ile ilgili veriler net olmamakla birlikte, %0,4-1 arasında değişmektedir.[23] Semptomlar, özellikle çocuklarda buğdayın kesilmesinden sonraki birkaç yıl içinde iyileşebilirken, erişkinlerde ömür boyu devam edebilmektedir.[24] Keet ve ark. BA yaş gruplarına göre değerlendirdiği çalışmada, %29'unun 4 yaş, %56'sı 8 yaş, %62'sinin de 10 yaş civarı tolerans geliştirdiğini tespit etmişlerdir. Adölesan dönem ve sonrasında BA görülmesi sıklıkla mesleki inhaler maruziyet (fırıncı astımı) sonucu ortaya çıkmaktadır.[25] ÇH ve BA birlikteliği ile ilgili olgu sunumları mevcut olup, patogenezleri farklı ol-



ŞEKİL 1: Hastaların tanısal algoritması.

TABLO 1: Olguların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları (n=50).

Parametre	n (%)
Yaş	
Ortalama±SS, yıl	11,5±3,66
Cinsiyet	
Erkek	25 (50)
Kız	25 (50)
Semptomlar	
Karın ağrısı	5 (10)
Kabızlık	3 (6)
Şişkinlik	1 (2)
Baş ağrısı	3 (6)
Hâlsizlik	2 (4)
Laboratuvar	
Vitamin B_{12} eksikliği	1 (2)
Doku transglutaminaz IgA pozitif	3 (6)
Antigliadin IgA pozitif	1 (2)
Antigliadin IgG pozitif	2 (4)

SS: Standart sapma; Ig: İmmünglobulin.

masına rağmen alerjik ve otoimmün yolakların benzerlikleri tanımlanmıştır.[26,27] Aynı zamanda IgE'nin, dendritik hücreler tarafından Tip I interferonların salgılanmasını, bazofillerin lenf nodlarına alınmasını ve B ve T hücreleri yoluyla adaptif immün sistemin aktivasyonunu içeren mekanizmalar yoluyla otoimmünitenin aktif bir tetikleyicisi olduğu öne sürülmüştür.[28] Çalışmamızda BA hiçbir olgumuzda tespit edilememiştir. Toplumdaki BA prevalansının da %0,4-1 olduğu düşünüldüğünde, çalışmaya dâhil edilen kardeş sayısının azlığı tanı için kısıtlayıcı olmuştur. Diğer yandan çalışmamızdaki olguların daha çok buğdaya tolerans geliştiği yaş aralığında olmasının da BA tespitini zorlaştırdığını düşünmekteyiz.

ÇH ve BA için tanısal algoritmalar mevcutken, ÇDGD tanısına bu durumların dışlanması ile ulaşılabilmektedir. Kanıta dayalı objektif tanı kriterleri veya serolojik testlerin olmayışı tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hastalık prevalansı net olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda, %1-13 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir.[29] Pediatrik 500 olguyu içeren bir çalışmada, ÇDGD sıklığı %5,2 iken, en sık görülen semptomlar arasında karın ağrısı (%57,7), gaz-şişkinlik (%53,9), ishal (%42,3), emosyonel ve davranışsal değişiklikler (%42,3) yer almaktadır.[30] Tanpowpong ve ark., çocuklarda gluten duyarlılığını %5 oranıyla, ÇH'den (%1) 5 kat daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir.[31] Aynı çalışma grubunun başka bir çalışmasında; huzursuzluk, ishal, kilo kaybı, yaygın gelişimsel bozukluklar gibi klinik bulgular ve ailede ÇH öyküsünün gluten duyarlılığı açısından bağımsız risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür.[32] Başka bir çalışmada ise ÇDGD hastalarının %50'sinde HLA-DQ2 ve DQ8 genotipleri saptanmıştır.[33] Çalışmamızda, ÇH olan çocukların kardeşlerinde ÇDGD sıklığı %14 olarak tespit edilmiştir. En sık görülen semptomlar arasında literatürle benzer şekilde karın ağrısı (%71,4) yer almaktadır. Erişkinlerde ÇDGD tanısı için 8 haftalık glutensiz diyet sonrası besin yükleme testi önerilirken, çocuklarda kılavuz oluşturmak için veriler yetersizdir.[34] ÇDGD tanısı alan hastaların tümü takiplerinde glutensiz diyetle yakınmaları düzelmiş olup, tanısal doğrulama için tekrar besin yükleme testi yapılamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak BA'yı değerlendirmek için çalışmaya uygun kardeş sayısının yeterli olmaması yer almaktadır. Ayrıca ÇDGD tanısı gluten eliminasyonu sonrası hastaların semptomlarının düzelmesiyle konulmuş olup, takibinde besin yükleme testi yapılamamıştır. Bu durumda, öncelikli olarak tanıda ÇDGD düşünülmekle beraber ayırıcı tanı irritabl bağırsak sendromu da akılda tutulmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda, ÇH olan çocukların kardeşlerinde hem ÇH sıklığı hem de ÇDGD sıklığı yüksek bulunmuştur. Kardeş taraması yapılırken sadece ÇH araştırılmamalı semptomu olup, ÇH açısından seroloji ve endoskopi bulguları normal olan hastalarda ÇDGD tanısı akılda tutulmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi

bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Murat Çakır;* ***Tasarım:*** *Burcu Güven;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Fatma İssi, Burcu Güven;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Fatma İssi;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Murat Çakır, Fatma İssi;* ***Kaynak Taraması:*** *Fatma İssi, Burcu Güven;* ***Makalenin Yazımı:*** *Fatma İssi;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Murat Çakır, Burcu Güven;* ***Kaynaklar ve Fon Sağlama:*** *Fatma İssi;* ***Malzemeler:*** *Fatma İssi.*

KAYNAKLAR

1. Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, et al. Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. Front Nutr. 2020;7:6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):258. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World J Gastroenterol. 2015;21(23):7110-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-celiac gluten sensitivity: a review. Medicina (Kaunas). 2019;55(6):222. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(1):156-65. [Crossref] [PubMed]
6. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. Front Med (Lausanne). 2017;4:137. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583-613. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. What do we know now about IgE-mediated wheat allergy in children? Nutrients. 2017;9(1):35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, et al. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. Clin Exp Allergy. 2014;44(11):1420-30. [Crossref] [PubMed]
10. Barbaro MR, Cremon C, Stanghellini V, Barbara G. Recent advances in understanding non-celiac gluten sensitivity. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1631. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Borrelli DE Andreis F, Schiepatti A, Gibiino G, Fabbri C, Baiardi P, Biagi F. Is it time to rethink the burden of non-coeliac gluten sensitivity? A systematic review. Minerva Gastroenterol (Torino). 2021;10.23736/S2724-5985.21.03077-1. [Crossref]
12. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. World J Gastroenterol. 2017;23(40):7201-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Escudero-Hernández C, Pe-a AS, Bernardo D. Immunogenetic pathogenesis of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Curr Gastroenterol Rep. 2016;18(7):36. [Crossref] [PubMed]
14. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the salerno experts' criteria. Nutrients. 2015;7(6):4966-77. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(1):141-56. [Crossref] [PubMed]
16. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(15):2606-21. [Crossref] [PubMed]
17. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):823-36.e2. [Crossref] [PubMed]
18. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al; Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Am J Gastroenterol. 2011;106(8):1512-7. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2011;106(8):1565. Yaşar, Aslan [corrected to Dogan, Yasar]. [Crossref] [PubMed]
19. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019;17(1):142. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2015;110(11):1539-48. [Crossref] [PubMed]
21. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(2):205-8. [Crossref] [PubMed]
22. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. World J Clin Pediatr. 2021;10(4):53-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat allergy in children: a comprehensive update. medicina (Kaunas). 2019;55(7):400. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, Batool R, Aziz M, Ahmed W. Wheat allergy and intolerence; recent updates and perspectives. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016;56(1):13-24. [Crossref] [PubMed]
25. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102(5):410-5. [Crossref] [PubMed]
26. Lombardi C, Savi E, Passalacqua G. Concomitant celiac disease and wheat allergy: 2 case reports. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019;29(6):454-6. [Crossref] [PubMed]
27. Borghini R, Donato G, Marino M, Casale R, Tola MD, Picarelli A. In extremis diagnosis of celiac disease and concomitant wheat allergy. Turk J Gastroenterol. 2018;29(4):515-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Kreiner E, Waage J, Standl M, Brix S, Pers TH, Couto Alves A, et al. Shared genetic variants suggest common pathways in allergy and autoimmune diseases. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):771-81. [Crossref] [PubMed]
29. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-celiac gluten sensitivity: an update. Medicina (Kaunas). 2021;57(6):526. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Camhi SS, Sangal K, Kenyon V, Lima R, Fasano A, Leonard MM. Pediatric non-celiac gluten sensitivity: a gluten-related disorder treatment center experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(2):200-5. [Crossref] [PubMed]
31. Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF, Epton MJ, Crane J, et al; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. Arch Dis Child. 2012;97(1):12-6. [Crossref] [PubMed]
32. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA Jr. Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease. J Pediatr. 2012;161(3):471-5. [Crossref] [PubMed]
33. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012;10:13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Schiepatti A, Savioli J, Vernero M, Borrelli de Andreis F, Perfetti L, Meriggi A, et al. Pitfalls in the diagnosis of coeliac disease and gluten-related disorders. Nutrients. 2020;12(6):1711. [Crossref] [PubMed] [PMC]