

Çölyak hastalığında reflü ösefajit sıklığı

Murat Çakır¹, Gökhan Tümgör¹, Hasan Ali Yüksekaya¹, Semiha Terlemez²

Raşit Vural Yağcı³, Sema Aydoğdu³

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Çakır M, Tümgör G, Yüksekaya HA, Terlemez S, Yağcı RV, Aydoğdu S. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Frequency of reflux esophagitis in celiac disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 91-95.

Gastrointestinal motor abnormalities, such as decrease in lower esophageal sphincter pressure, have been defined in patients with celiac disease. Hence, these patients have risk for reflux esophagitis. In this study, we evaluate the frequency of reflux esophagitis and reflux symptoms in pediatric patients with newly diagnosed celiac disease. The study consisted of 71 patients with celiac disease and 292 children who underwent upper gastrointestinal endoscopy due to chronic abdominal pain, vomiting or gastrointestinal bleeding at the time of the study. Nineteen celiac patients (26.7%) and 34 patients (11.6%) in the control group had reflux esophagitis in the histopathological examination of distal esophageal biopsies ($p < 0.001$). Symptoms such as vomiting, nausea, and dysphagia were more common in celiac patients with reflux esophagitis ($p < 0.05$ for nausea). No significant difference was found in terms of histopathological grade in celiac patients with and without reflux esophagitis. Patients with reflux esophagitis had lower ferritin levels than the others ($4.6 \pm 3.5 \mu\text{g/dl}$, $10.1 \pm 12.9 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$). Iron deficiency anemia was more common in patients with reflux esophagitis, but the difference was not significant. Symptoms related with reflux improved after gluten-free diet within six months in all cases. In this study, we revealed that the frequency of reflux esophagitis is increased in patients with celiac disease. We conclude that further immunohistochemical and morphometric studies will clarify the pathogenesis of esophageal damage in patients with celiac disease.

Key words: celiac disease, children, reflux esophagitis.

ÖZET: Çölyak hastalığında özellikle alt ösefageal sfinkter basıncında azalma gibi birçok gastrointestinal sistem motor anormallikleri bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalar reflü ösefajit için risk altındadırlar. Bu çalışmada yeni tanı çölyak hastalarında reflü ösefajit ve reflü semptomlarının sıklığı araştırıldı. Çalışmaya 71 çölyak hastası ile aynı dönem içinde bölümümüzde kronik karın ağrısı, kusma ve gastrointestinal kanama nedeni ile endoskopi yapılmış 292 hasta alındı. Distal ösefageal biyopsilerin histopatolojik incelemesinde çölyak hastalarının 19'unda (%26.7), kontrol grubunda ise 34 hastada (%11.6) ösefajit ile uyumlu bulgu vardı ($p < 0.001$). Kusma, bulantı, yutma güçlüğü gibi reflü ile ilgili semptomlar ösefajiti olan hastalarda daha sıkı (bulantı için $p < 0.05$). Ösefajiti olan ve olmayan çölyak hastaları arasında histopatolojik evre yönünden herhangi bir farklılık saptanmadı. Reflü ösefajiti olan hastalarda serum ferritin düzeyi daha düşük saptandı ($4.6 \pm 3.5 \mu\text{g/dl}$, $10.1 \pm 12.9 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$). Demir eksikliği anemisi ösefajiti olan hastalarda daha sık saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların izlemlerinde reflü ile ilgili semptomların glutensiz diyet ile yaklaşık altı ay sonunda düzeldiği gözlemlendi. Bu çalışmada çölyak hastalığında reflü ösefajit sıklığının artmış olduğu gösterildi. İmmünohistokimyasal ve morfometrik çalışmalarla çölyak hastalığındaki özofageal hasarın patogenezinin daha da aydınlanacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: çölyak hastalığı, çocuklar, reflü ösefajit.

Çölyak hastalığı; genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten isimli bitkisel proteine karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen immün kökenli bir enteropatidir. Son verilere göre, çocukluk çağında görülme sıklığı 1:300 ile 1:80 arasında olup, sessiz veya latent hastalığa sahip kişilerin gözlem dışı kalabileceği dikkate alınır bu oranların daha da yüksek olabileceği düşünülmektedir¹.

Klinik olarak çok geniş bir yelpazeye sahiptir. Çocuk hastalarda daha çok büyüme gelişme geriliğinin eşlik ettiği kronik ishal, karın şişliği, kusma ve kronik yinelenen karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar ön plandadır. Bunun yanında bazı vakalar asemptomatik olabileceği gibi; izole boy kısalığı, otoimmün tiroitid, puberte gecikmesi, kalıcı dişlerde enamel hipoplazi, osteoporoz ve demir tedavisine yanıtız demir eksikliği anemisi (DEA) gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla da başvurabilmektedir^{2,3}.

Gastroösefageal reflü (GÖR), gastrik içeriğin istemsiz olarak ösefagusa hareketidir. Normalde sağlıklı süt çocuklarında ve erişkinlerde fizyolojik olarak gün boyunca kısa süreli, distal ösefagustan yukarı yayılmayan ve herhangi bir semptomu neden olmayan reflü atakları olmaktadır. Eğer gastrik içeriğin ösefagusa kaçışı semptomlara yol açıyor, yaşam kalitesini etkiliyor ve patolojik sekel bırakıyorsa gastroösefageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılmaktadır. Çocuklarda hastalığın prevalansı %1-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. GÖR'ye bağlı ösefagus zedelenmesini göstermede en güvenilir yöntem endoskopik inceleme sırasında alınan biyopsinin histopatolojik incelemesidir⁴.

Trakeaösefageal fistül, serebral palsi, Down sendromu ve diğer gelişimsel bozukluklarda GÖR insidansı artmaktadır^{5,6}. Çölyak hastalığında alt ösefageal sfinkter basıncında azalma ve mide boşalma zamanında uzama gibi gastrointestinal sistem motilitesinin etkilendiği gösterilmiştir⁷⁻⁹. Bu çalışmada yeni tanı çölyak hastalarında reflü ösefajit sıklığı araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya hastanemizde ESPGHAN kriterlerine göre çölyak hastalığı tanısı almış ve en az bir yıllık glutensiz tedaviye klinik yanıt alınmış 71 hasta alındı¹⁰. Hastaların dosya kayıtlarından semptomların süresi, başvuru sırasındaki

bulgular, antropometrik ölçümleri kaydedildi. Hastaların laboratuvar bulgularından tam kan sayımı, serum demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi kaydedilerek DEA varlığı araştırıldı. Hemoglobün değeri yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş sınırların altında olan hastaların serum demiri düşük, total demir bağlama kapasitesi artmış ve ferritin düzeyi düşük ise DEA olarak kabul edildi¹¹.

Kontrol grubu olarak aynı dönem içinde bölümümüzde karın ağrısı, kusma ve gastrointestinal kanama nedeni ile endoskopi yapılmış, portal hipertansiyonu, ösefageal varisi ve malabsorpsiyonu olmayan 292 hasta alındı. Bu hastaların hiçbirinde histopatolojik olarak çölyak hastalığı ile uyumlu bulgu yoktu.

Bölümümüzde üst gastrointestinal sistem endoskopisi Olympus GF model pediatrik endoskop ile yapılmaktadır. Tüm hastalara sekiz saatlik açlıktan sonra boğaz anestezisi için ksilokain sprey ve sedasyonu için intravenöz midazolam 0.2 mg/kg dozunda uygulanmaktadır. Hastaların endoskopisi sırasında duodenal ve antral biyopsilere ek olarak alt ösefageal biyopsi örnekleri ösefajit yönünden araştırıldı. Alt ösefageal biyopsi gastroösefageal birleşkeden 5 cm kadar yukarıdan ve en az iki adet olacak şekilde alınmaktadır. Alınan biyopsi örnekleri formalin solüsyonuna konularak patolojik inceleme için gönderilmektedir.

Reflü ösefajit tanısı için ösefagusdan alınan biyopsi örnekleri epitelial hiperplazi, intraepitelyal enflamasyon, lamina propriadaki vasküler değişiklikler, balon hücreler ve epitelial değişiklikler (ülserasyon, kolumnar veya fundik epitel) yönünden araştırıldı¹². Çölyak hastalığının histopatolojik evrelemesinde Marsh sınıflamasına göre yapıldı¹³.

Hasta ve kontrol grubunda reflü ösefajit sıklığı araştırıldı. Daha sonra, reflü ösefajiti olan ve olmayan çölyak hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların izlenimlerinde GÖR ile ilgili semptomların glutensiz diyeteye yanıtı araştırıldı.

Sonuçların karşılaştırılmasında sayısal veriler için verilerin dağılımına göre Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ise khi-kare testi kullanıldı. Sonuçlar p<0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 71 (44 kız, 27 erkek) hastanın başvuru anındaki ortalama yaşları 8 ± 5.3 yaş (1.5 ile 17 yaş) idi. Hastaların ortalama semptom süresi 59.3 ± 40.0 aydı. Hastaların en sık başvuru yakınması sırasıyla kronik ishal (%74.6), kusma (%54.9), iştahsızlık (%42.2) ve kilo alamama (%39.4) idi. Başvuru anında hastaların %64.7'sinde kronik malnütrisyon, %25.3'ünde karında şişkinlik ve %19.7'sinde solukluk vardı. Duodenal biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde Marsh sınıflamasına göre; 35 vaka (%49.3) Marsh I, 12 vaka (%16.9) Marsh II ve 24 vaka (%33.8) Marsh III'dü. Laboratuvar bulguları olarak 39 vakada (%54.9) DEA ile uyumlu bulgular vardı. Kontrol grubundaki 292 hastanın (143 erkek, 149 kız) ise, ortalama yaşları 10.6 ± 3.5 yaş (6 ay-16 yaş) arasında idi.

Distal ösefageal biyopsilerin histopatolojik incelemesinde 19 (%26.7) çölyak hastasında ösefajit ile uyumlu bulgu saptandı. Kontrol grubunda ise 34 hastada (%11.6) ösefajit ile uyumlu bulgu vardı ($p < 0.001$, odds ratio

2.77, %95 güven aralığı %1.4-5.23). Hasta ve kontrol grubundan üçer hastada ağır ösefajit ile uyumlu intraepitelial hücre infiltrasyonu vardı. Ayrıca kontrol grubunda bir vakada histopatolojik inceleme Barrett ösefagusu ile uyumlu bulgu gözlemlendi.

Reflü ösefajit ile uyumlu bulguları olan çölyak hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de görülmektedir. Reflü ösefajiti olan hastaların yaş ortalaması diğer hastalardan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Semptom süresi, cinsiyet ve antropometrik ölçümler arasında da farklılık rastlanmadı. Buna karşın kusma, bulantı, yutma güçlüğü gibi GÖR ile ilgili semptomlar ösefajiti olan hastalarda daha sıklıkla (bulantı için $p < 0.05$). Sistemik hastalıklarında bir bulgusu olabilecek olan iştahsızlıkta reflü ösefajiti olan hastalarda daha sıklıkla ($p < 0.05$). Gruplar arasında histopatolojik evre yönünden herhangi bir farklılık saptanmadı. Reflü ösefajiti olan hastalarda hemoglobin ve serum ferritin düzeyi daha düşük saptandı

Tablo I. Reflü ösefajiti olan ve olmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Parametreler	Reflü ösefajiti olan hastalar (n=19)	Reflü ösefajiti olmayan hastalar (n=52)	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Yaş, ortalama \pm SD (yıl)	9.4 ± 4.9	7.5 ± 5.4	
Semptom süresi (ay)	48.1 ± 29.2	62.9 ± 46.1	
Erkek cinsiyet, n (%)	8 (42.1)	24 (46.1)	0.85 (0.26-2.77)
Ağırlık \pm SD (z skoru)	-2.1 ± 0.3	-1.8 ± 0.4	
Boy \pm SD (z skoru)	-1.7 ± 0.5	-1.7 ± 0.8	
Reflü semptomları, n (%)			
Kusma	14 (73.6)	24 (46.1)	3.27 (0.91-12.29)
Bulantı	16 (84.2)*	26 (50)	5.33 (1.24-26.33)
Yutma güçlüğü	4 (21)	4 (7.6)	3.2 (0.58-17.98)
Epigastrik ağrı	5 (26.3)	12 (23)	1.19 (0.3-4.58)
Geğirme	3 (15.7)	11 (21.1)	0.7 (0.13-3.26)
Kronik ishal, n (%)	10 (52.6)*	43 (82.6)	0.23 (0.06-0.85)
İştahsızlık, n (%)	15 (78.9)*	15 (28.8)	9.25 (2.33-39.98)
Kilo alamama, n (%)	8 (42.1)	20 (38.4)	1.16 (0.35-3.84)
Karında şişkinlik, n (%)	4 (21)	15 (28.8)	0.66 (0.15-2.63)
Histopatolojik evre, n (%)			
Marsh I	12 (63.3)	23 (44.2)	2.16 (0.65-7.33)
Marsh II	3 (15.7)	9 (17.3)	0.9 (0.17-4.33)
Marsh III	4 (21)	20 (38.5)	0.43 (0.1-1.66)
Hemoglobin (gr/dl)	9.5 ± 1.9	10.1 ± 2	
Serum transferin satürasyonu	10.6 ± 11.1	9.7 ± 6.9	
Serum ferritin (μ g/dl)	$4.6 \pm 3.5^*$	10.1 ± 12.9	
Demir eksikliği anemisi, n (%)	13 (68.4)	26 (50)	2.17 (0.63-7.63)

* $p < 0.05$, demir eksikliği anemisi.

(serum ferritin düzeyi sırasıyla 4.6 ± 3.5 µg/dl, 10.1 ± 12.9 µg/dl; $p < 0.05$). DEA ösefajiti olan hastalarda daha sık rastlanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaların özelemlerinde GÖR ile ilgili semptomların yaklaşık altı ay sonunda düzeldiği gözlemlendi.

Tartışma

Bu çalışmada çölyak hastalarında tanı anında %26.7 oranında reflü ösefajit ile uyumlu histopatolojik bulgular olduğu gösterildi. Bu hastalarda kusma, bulantı ve yutma güçlüğü gibi GÖR ile ilgili semptomlar diğer hastalara göre daha sıklıkla. Reflü ösefajit varlığı ile yaş, cinsiyet, semptom süresi ve histopatolojik evre arasında herhangi bir ilişki gözlenmedi. DEA'sı ösefajitli hastalarda daha sık gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında da çölyaklı hastalarda reflü ösefajit sıklığının artmış olduğu gözlemlendi. Tüm hastalarda GÖR ile ilgili semptomlar glutensiz diyet ile düzeldi.

Erişkin çölyak hastalarında gastrointestinal motilite ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda; ince bağırsağın monometrik incelemelerinde anormal, düzensiz ve dev motor dalgalar saptanmış ve karın ağrısı, kronik ishal gibi semptomların bu anormal motiliteye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür⁸. Diğer çalışmalarda da tedavi edilmemiş çölyak hastalarında mide boşalma zamanında uzama saptanmış ve bunların glutensiz diyet ile düzeldiği gösterilmiştir⁹. Iovino ve arkadaşları⁷ özellikle yağ kaçağı ön planda olan çölyak hastalarının daha sık ösefageal semptomlarla başvurduğu ve bu hastalarda alt ösefageal sfinkter basıncının daha düşük olduğunu gösterdi. Bu çalışmalar sonucunda çölyak hastalarında gözlenen motilite bozukluğu ve özellikle alt ösefageal sfinkterdeki basınç düşüklüğü birkaç faktöre bağlanmıştır. Bunların başında hastalık sürecinde oluşan yangısal yanıt sırasında, bağırsak duvarından salınan bazı nörotransmitterlerin tüm gastrointestinal yolu dış uyaranlara karşı aşırı duyarlı hale getirdiği bunun da anormal motiliteye neden olduğu ileri sürülmüştür¹⁴. Bunun yanında enteroglukagon, nörotensin gibi bazı intestinal hormonların yeni tanı konmuş çölyak hastalarında yüksek bulunması, bu hormonların alt ösefageal sfinkter basıncında azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür¹⁵. Son yıllarda da glutenin kas

hücrelerine doğrudan toksik etkili olduğu ve glutensiz diyet ile de semptomların düzelmesinin toksik etkinin ortadan kalkmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür¹⁶. Yine yapılan çalışmalarda hem çölyak hastalığının hem de ösefajitin patogenezinde de Th1 tipi immün yanıtın rol oynadığı ve bu aynı yöndeki yangısal yanıtın aynı hastalığın birlikte görülme sıklığını artırdığı gösterilmiştir^{17,18}. Tüm bu çalışmaların sonucunda erişkin çölyaklı hastalarda ortalama %50 oranında ösefageal motor fonksiyon anormallikleri, %30'unda da ösefageal monometrik anormallikler gözlenebileceği belirtilmiştir¹⁹.

Erişkin çölyak hastalarında yapılan bir çalışmada ösefajit sıklığı %19 oranında saptanırken, bu oran dispeptik şikayetleri nedeni ile endoskopi yapılan hastalarda %8 oranında bulunmuştur. Yine aynı çalışmada çölyak hastalarında hiatal herni oranının yüksek olduğu gözlenmiştir. Hiatal hernisi olmayan ve ösefajiti olan bir grup erişkin çölyak hastalarında yapılan 24 saatlik pH monitörizasyonunda da çoğunda asit reflü saptanmış ve bu hastalardaki reflü ösefajit nedeni daha çok alt ösefageal sfinkter basıncının azalmasına bağlanmıştır²⁰. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada ösefajit sıklığı çölyaklı hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, ancak bu çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğunun diyet altında iken çalışmaya alındığı gözlenmiştir²¹. Bizim çalışmamızda diyet tedavisine başlanmamış çölyak hastalarında kontrol grubuna göre yüksek oranda ösefajit saptanmıştır. Glutensiz diyet ile semptomların düzelmesi patogeneze daha çok son yıllarda ileri sürülen glutenin doğrudan kas hücrelerine toksik etkisini düşündürmektedir.

Bu çalışmalara karşın, reflü ösefajit ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan başka bir çalışmada, sırasıyla reflü ösefajitli olan, reflü semptomları olan ve disfajisi olan üç hasta grubunda çölyak hastalığı prevalansı çalışılmış ve iki hastalık arasında zayıf bir ilişki olduğu ve ösefageal semptomlarla gelen hastalarda çölyak hastalığının taramasının gereksiz olduğu ileri sürülmüştür²².

Reflü ösefajiti olan çölyak hastalarında medikal tedaviye gereksinim olup olmadığı tartışmalıdır. Tursi¹⁴. tarafından yayınlanan bir makalede bu hastaların klasik reflü tedavisine yanıtı olmadığı, hatta proton pompa inhibitörü tedavisine yanıtı olmadığı çölyak hastalarında çölyak

hastalığının araştırılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi hastaların çoğunda glutensiz diyet ile ilk altı ay içerisinde semptomların tamamında düzelme gözlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada çölyak hastalığında reflü ösefajit sıklığının artmış olduğunu gösterildi. İmmünohistokimyasal ve morfolometrik çalışmalarla çölyak hastalığındaki ösefageal zedelenmenin patogenezinin daha da aydınlanacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, 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: 1-19.
- Aydoğdu S. Çölyak hastalığı tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Pediatric Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dergisi* 2005; 2: 29-36.
- Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak hastalığı. *Güncel Pediatri* 2005; 2: 47-53.
- Cezard JP. Managing gastro-oesophageal reflux disease in children. *Digestion* 2004; 69: 3-8.
- Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004; 126: 915-925.
- Bozkurt M, Tutuncuoglu S, Serdaroglu G, Tekgul H, Aydogdu S. Gastroesophageal reflux in children with cerebral palsy: efficacy of cisapride. *J Child Neurol* 2004; 19: 973-976.
- Iovino P, Ciacci C, Sabbatini F, Acioli DM, D'Argenio G, Mazzacca G. Esophageal impairment in adult celiac disease with steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1243-1249.
- Bassotti G, Castellucci G, Betti C, et al. Abnormal gastrointestinal motility in patients with celiac sprue. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1947-1954.
- Perri F, Pastore M, Zicoella A, Annese V, Quitadamo M, Andriulli A. Gastric emptying of solids is delayed in celiac disease and normalizes after gluten withdrawal. *Acta Paediatr* 2000; 89: 921-925.
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-29.
- Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 5-16.
- Wahab PJ, Meijer JW, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 236: 60-65.
- Tursi A. The treatment of gastro-esophageal reflux disease in adult celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 724-726.
- Kilander AF, Dotevall G, Lindstedt G, Lundberg PA. Plasma enteroglucagon related to malabsorption in coeliac disease. *Gut* 1984; 25: 629-635.
- Simonati A, Battistella PA, Guariso G, Clementi M, Rizzuto N. Coeliac disease associated with peripheral neuropathy in a child: a case report. *Neuropediatrics* 1998; 29: 155-158.
- Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaj-Elliott M, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJ. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut* 2002; 50: 451-459.
- Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut* 1995; 37: 766-776.
- Usai P, Usai Satta P, et al. Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 1009-1015.
- Cuomo A, Romano M, Rocco A, Budillon G, Del Vecchio Blanco C, Nardone G. Reflux oesophagitis in adult coeliac disease: beneficial effect of a gluten free diet. *Gut* 2003; 52: 514-517.
- Oderda G, Forni M, Morra I, Tavassoli K, Pellegrino P, Ansaldi N. Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 172-177.
- Collin P, Mustalahti K, Kyronpalo S, Rasmussen M, Pehkonen E, Kaukinen K. Should we screen reflux oesophagitis patients for coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 917-920.