

آیا انجام بیوپسی معمول از دوازدهه در آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش به منظور غربالگری بیماری سلیاک برای همه ی بیماران ضروری است؟

دکتر سید محمد حسن امامی^۱، دکتر سمیه کریمی^۲، دکتر امین نعمتی^۳، شهناز امانی^۴، کریس مولدر^۴

^۱ دانشیار، بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲ پژوهشگر، موسسه پژوهشی پورسینای حکیم، اصفهان، ایران
^۳ پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۴ استاد، بخش گوارش، مرکز پزشکی دانشگاه VU، آمستردام، هلند

چکیده

زمینه و هدف

بیماری سلیاک (CD) از سوء جذب ناشی از آسیب های التهابی مخاط روده کوچک ناشی می شود. علت این سوء جذب پاسخ ایمنی نامناسب به پروتئین غذایی گلوتن موجود در گندم، جو و چاودار است. هدف ما از انجام این مطالعه ارزیابی فراوانی بیماری سلیاک در واحد آندوسکوپی کلینیک پورسینای حکیم با انجام بیوپسی معمول دوازدهه در زمان انجام آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی بود.

روش بررسی

در این بررسی ۹۱۳ بیمار در یک دوره ۱۸ ماهه به کلینیک ما مراجعه کردند. بیماران بر اساس اندیکاسیون های آندوسکوپی به سه زیرگروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۱۴۲ بیمار دارای نشانه های کلاسیک بیماری سلیاک، گروه دوم شامل ۵۰ بیمار با بیماری های مرتبط با بیماری سلیاک و گروه سوم شامل ۷۳ بیمار با نشانه های گوارشی غیرتیبیک بیماری بود. بیوپسی در حین آندوسکوپی از قسمت دوم دوازدهه برای همه ی بیماران انجام شد.

یافته ها

از بین نمونه های مورد مطالعه ۷۶۵ بیمار پیگیری شدند. بیماری سلیاک در ۹ نفر از بیماران (۵ مرد، ۴ زن) تشخیص داده شد. فراوانی سلیاک در گروه اول، دوم و سوم به ترتیب ۹ در ۱۴۲ بیمار (۶/۳٪)، صفر در ۵۰ بیمار (۰٪) و صفر در ۵۷۳ بیمار (۰٪) بود. میزان فراوانی بیماری سلیاک در زیر گروه های مختلف تفاوت قابل ملاحظه ای داشت ($p < 0.05$).

نتیجه گیری

از یافته های حاصل از این مطالعه می توان نتیجه گیری کرد که انتخاب بیماران جهت انجام بیوپسی دوازدهه بهتر است بر اساس علائم بالینی و یافته های آندوسکوپی صورت پذیرد. بنابراین به نظر نمی رسد که انجام بیوپسی معمول بدون اندیکاسیون مشخص برای کلیه ی بیماران مفید باشد.

کلیدواژه: بیماری سلیاک، بیوپسی دوازدهه، آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۸، ۸۱-۸۴

زمینه و هدف

بیماری سلیاک (CD) از سوء جذب ناشی از آسیب های التهابی مخاط روده کوچک ناشی می شود. این سوء جذب در اثر بروز پاسخ ایمنی نامناسب به پروتئین غذایی گلوتن موجود در گندم، جو و چاودار می شود. (۱، ۲). بیماری سلیاک از جمله بیماری های شایع در بین اقوام سفید پوست است. غربالگری سرولوژیک نمونه های سالم در نقاط مختلف دنیا حاکی از آن است که میزان بروز این بیماری بین ۰/۵ تا ۱ درصد است. (۸-۳)، میزان بروز این بیماری در کشور ایران نیز در همین محدوده گزارش شده است. (۹)

تشخیص قطعی بیماری سلیاک حتی در بعضی از شرایط بالینی و آزمایشگاهی خاص مانند تست های سرولوژیک مثبت امکان پذیر نمی باشد، بنابراین هیستولوژی مخاط روده کوچک هنوز به عنوان استاندارد طلایی تشخیص این بیماری به کار می رود. (۱۰-۱۲)

بهشت، طبقه دوم

تلفن: ۰۳۱۱-۲۶۸۲۸۹۷

نمبر: ۰۳۱۱-۲۶۶۷۵۴۲

پست الکترونیک: s_karimi@med.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۸/۲۷ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۸/۹/۲

تاریخ پذیرش: ۸۸/۹/۳

در مطالعه و یا انجام بیوپسی قسمت دوم دوازدهه بود. بعد از بی حسی حلق، دستگاه پنتاکس مدل شماره EPM-3300"EG2940 برای آندوسکوپی مورد استفاده قرار گرفت و حداقل ۴ نمونه بیوپسی از قسمت دوم دوازدهه برداشته شد. نمونه‌های بیوپسی در بافر فرمالین ۱۰٪ تثبیت و با استفاده از پارافین قالب گیری شدند. جهت بررسی هیستوپاتولوژیک برش های ۴ میکرومتری تهیه شده از قالب های پارافینی به روش هماتوکسیلین - اتوزین رنگ آمیزی شدند. طبقه بندی مارش در سال ۱۹۹۷ مجدداً مورد تجدید نظر قرار گرفت و به عنوان یک شاخص معتبر به صورت مارش I تا III (مارش IIIA، مارش IIIB و مارش IIIC) جهت ارزیابی هیستوپاتولوژیک نمونه های بیوپسی مورد تأیید قرار گرفت. (۲۰)، بیماران دارای نمونه های غیر نرمال از نظر هیستوپاتولوژیک تحت بررسی کامل تر از نظر سرولوژیک (IgA anti-tissue transglutaminase Ab و serum IgA) و تاریخچه پزشکی قرار گرفتند. آنالیز آماری نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ انجام شد. جهت مقایسه فراوانی نسبی بیماری سلیاک در ۳ گروه از بیماران، آزمون کای - اسکور* مورد استفاده قرار گرفت و $p < 0.05$ از نظر آماری مورد قبول قرار گرفت.

یافته ها

از ۹۱۳ مورد آندوسکوپی انجام شده، ۷۶۵ بیمار (۸۳٪) به این مطالعه وارد شدند. ۱۱۸ نفر از بیماران جهت پیگیری مراجعه نکردند، میانگین سنی این گروه ۴۲/۷۲ سال بود (محدوده سنی ۸۲-۴ سال، $SD=17/02$) و ۵۱/۳٪ از آنها از زنان تشکیل می دادند. اندیکاسیون های آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش شامل علائم تبییک سوء جذب در ۱۴۲ بیمار (۱۸/۶٪ از بیماران)، بیماری های مرتبط با بیماری سلیاک در ۵۰ بیمار (۶/۵٪) و علائم گوارشی غیر تبییک در ۵۷۳ بیمار (۷۴/۹٪) بود (جدول ۱). تست های هیستولوژی در ۲/۶٪ از بیماران (۱۷ نفر از ۶۴۷ بیمار) مثبت گزارش شد در حالی که بیماری سلیاک تنها در ۱/۳٪ از بیماران (۹ نفر از ۶۴۷ بیمار) تشخیص داده شد. در ۸ نفر از بیماران پاسخ تست های سرولوژیک منفی گزارش شد. بررسی مجدد نمونه های هیستوپاتولوژی این بیماران نشان داد که این نمونه ها به طور کامل در طبقه بندی مارش قرار نمی گیرند. از ۹ بیمار مبتلا به سلیاک، در نهایت سندرم روده تحریک پذیر در ۳ نفر و اولسر پپتیک در ۵ نفر تشخیص داده شد. از نظر هیستوپاتولوژیک ۲ بیمار در مارش I، ۲ بیمار در مارش II، ۳ بیمار در مارش IIIA، ۱ بیمار در مارش IIIB، و ۱ بیمار در مارش IIIC قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران مبتلا به سلیاک $17/88 \pm 24/77$ سال و نسبت مرد به زن ۵ به ۵ بود. شایع ترین علائم بالینی و هیستوپاتولوژیک در این بیماران به ترتیب اسهال مزمن و مارش III بود. علائم کلاسیک بیماری سلیاک شامل کم خونی فقر آهن (۱ نفر)، اسهال مزمن (۵ نفر) و کندی رشد (۳ نفر) (محدوده ی سنی ۱۳-۱۰ سال، $Mean=11/66$ و $SD=1/52$) در همه بیماران مبتلا به سلیاک مشاهده شد. بروز ناهنجاری های هیستوپاتولوژیک بیماری سلیاک بر اساس

علائم اصلی بیماری سلیاک از اسهال دائمی تا علائم غیر روده ای منفرد متغیر است. بیماران مبتلا به بیماری سلیاک نهفته غالباً به اسهال مبتلا نیستند و علائمی مانند ناراحتی شکم، کمبود آهن یا اسید فولیک، اوستئوپروز، آتروفی جمجمه، صرع یا بدخیمی های روده را بروز می دهند. (۱۳)، تشخیص بیماری سلیاک می تواند از طریق آندوسکوپی و بیوپسی دوازدهه بیمارانی که دارای علائم کلاسیک این بیماری یعنی کاهش وزن، اسهال مزمن و کم خونی فقر آهن هستند، انجام شود. (۱۷-۱۴) بیوپسی دوازدهه می تواند در کلیه ی بیماران در هنگام گاستروسکوپی انجام شود. بر اساس یافته های بعضی محققین برای ۱۳/۶٪ از بیماران مبتلا به سلیاک طی ۵ سال قبل از تشخیص بیماری گاستروسکوپی انجام گرفته است در حالی که بیوپسی دوازدهه برای هیچ یک از آن ها انجام نشده است. بیوپسی دوازدهه در نقاط مختلف جهان در حین عمل آندوسکوپی انجام می شود و در تجربه رایج در هر عمل یک یا دو نمونه ی بیوپسی از بیمار گرفته می شود. (۱۸)، اغلب متخصصین آندوسکوپی به منظور تشخیص بیماری سلیاک به اندیکاسیون های آندوسکوپی حتی در مواردی که این اندیکاسیون ها حساسیت ناچیزی دارند توجه نشان می دهند (۹۰٪-۵۰٪). (۱۹)، در حالی که بعضی از همکاران در هنگام انجام آندوسکوپی حتی به تشخیص این بیماری توجه نمی کنند. کارایی بیوپسی دوازدهه به عنوان غربالگری بیماران در آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش در طب به خوبی شناخته نشده است. هدف ما از انجام این مطالعه ارزیابی فراوانی و اثربخشی بیماری سلیاک از طریق انجام بیوپسی معمول دوازدهه در حین آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش بود.

روش بررسی

این مطالعه در موسسه تحقیقات گوارش پورسینای حکیم انجام شد. در طول ۱۸ ماه (از فروردین ۱۳۸۴ تا شهریور ماه ۱۳۸۵) ۹۱۳ مورد آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش به وسیله یک متخصص آندوسکوپی در این مرکز انجام شد. فرم رضایت نامه برای کلیه بیماران پر شد و بیماران بر اساس اندیکاسیون های آندوسکوپی به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل بیمارانی بود که علائم کلاسیک سوء جذب مانند اسهال، کاهش وزن، کم خونی فقر آهن و کندی رشد را نشان می دادند (۱۴۲ نفر). گروه دوم شامل ۵۰ بیمار با بیماری های مرتبط با بیماری سلیاک مانند سندرم روده تحریک پذیر (IBS)، بیماری های روماتیسمی، بیماری های اتوایمیون کبد، صرع، دیابت تیپ I، لنفوما، ناباروری، بیماری کرون و کوئیت اولسراتیو بود. گروه سوم شامل بیمارانی (۵۳ نفر) با علائم غیر تبییک گوارشی مانند ناراحتی های شکمی، ورم شکم، یبوست و مشکلات سوء هاضمه (Dyspepsia) بود.

معیارهای خروج بیماران از این مطالعه عبارت بودند از: تشخیص بیماری سلیاک از قبل، ابتلا به بیماری های انسدادی معده مانند سرطان که مانع دسترسی به دوازدهه شود، اختلالات انعقادی، عدم رضایت جهت شرکت

* Chi-square

غربالگری بیماری سلیاک با بیوپسی معمول از دوازدهه

طبقه بندی مارش در گروه های ۱ تا ۳ به ترتیب ۷۷/۵٪، ۹/۰۹٪ و ۰/۶۳٪ بود (جدول ۲). میزان بروز بیماری سلیاک در گروه یک ۶/۳٪ (۹ نفر از ۱۴۲ بیمار)، در گروه دو ۰/۰٪ (۰ نفر از ۵۹ بیمار) و در گروه سه ۰/۰٪ (۰ نفر از ۵۷۳ بیمار) بود. از نظر میزان بروز بیماری سلیاک تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه مشاهده شد ($p < 0.05$).

بحث

امروزه بیوپسی دوازدهه به عنوان استاندارد طلایی (Gold Standard) تشخیص بیماری سلیاک شناخته شده است. با این وجود در صورتی که تغییرات مخاطی روده مانند مارش I باشد باید توجه بیشتری به تست های سرولوژیک و مورفولوژی نمود. (۲۱)، به تازگی بعضی از مطالعات پیشنهاد کرده اند که با استفاده از بیوپسی دوازدهه می توان بیماری سلیاک را در همه افراد مبتلا تشخیص داد و از این رو میزان ابتلا به بیماری های ناشی از آن مانند استئوپروز و بدخیمی های دستگاه گوارش را کاهش داد. بر اساس نتایج این مطالعات به علت حساسیت ناکافی یافته های مشاهده ای حاصل از آندوسکوپی و بروز بالای علائم غیر تیپیک و غیر اختصاصی بیماری در مبتلایان به بیماری سلیاک، بهتر است بیوپسی معمول دوازدهه در همه بیماران در هنگام عمل آندوسکوپی

جدول ۱: علائم و نشانه های بیمار قبل از آندوسکوپی

نشانه های کلاسیک بیماری سلیاک	تعداد بیماران (درصد)
اسهال مزمن	۳۹ (۵/۰۹)
کاهش وزن	۳۲ (۴/۱۸)
کم خونی فقر آهن	۴۸ (۶/۲۷)
کندی رشد	۲۳ (۳)
نشانه های گوارشی غیر تیپیک بیماری سلیاک	تعداد بیماران (درصد)
درد شکمی	۴۹ (۶/۴۰)
یبوست	۱۳ (۱/۶۹)
نفخ شکم	۸۶ (۲/۱۱)
ریفلاکس	۱۰۹ (۱۴/۲)
سوء هاضمه	۳۱۶ (۴۱/۳)
بیماری های همراه	تعداد بیماران (درصد)
سندرم روده ی تحریک پذیر	۲۳ (۳)
بیماری های کبدی	۱۰ (۱/۳۰)
دیابت	۳ (۰/۳۹)
صرع	۲ (۰/۲۶)
بیماری های روماتیسمی	۳ (۰/۳۹)
کرون	۲ (۰/۲۶)
لنفوما	۶ (۰/۷۸)
ناباروری	۱ (۰/۱۳)
جمع کل	۷۶۵ (۱۰۰)

جدول ۲: فراوانی ناهنجاری های هیستوپاتولوژیک بر اساس طبقه بندی مارش در زیر گروه های مختلف

زیرگروه	نرمال	التهاب مزمن	مارش I	مارش II	مارش III A	مارش III B	مارش III C	کل
۱	۷۵	۴۷	۲	۳	۳	۱	۱	۱۳۲
۲	۲۶	۱۴	۰	۳	۰	۱	۰	۴۴
۳	۲۸۵	۱۸۳	۱	۱	۱	۰	۰	۴۷۱
کل	۳۸۶	۲۴۴	۳	۷	۴	۲	۱	۶۴۷

تایپینگ نتیجه مشابهي با انجام تست های سرولوژیک به تنهایی خواهد داشت. در هر حال بسیاری از محققین با انجام بیوپسی معمول بدون استفاده از اندیکاسیون های مشخص مخالف هستند. نتایج مطالعه ما این عقیده را در مورد انجام بیوپسی معمول تایید نکرد. جدول ۱ توزیع کل بیماران را بر اساس علائم و نشانه های بیمار قبل از آندوسکوپی نشان می دهد. برخلاف گزارش وجود علائم غیر تیپیک در بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به سلیاک در جامعه، بیماری سلیاک در این گروه در مطالعه ما تشخیص داده نشد، در حالی که در گروه دیگر که کمتر از ۲۰٪ نمونه ها را تشکیل می دادند ۹ بیمار مبتلا به بیماری سلیاک تشخیص داده شد.

بر اساس نتایج مطالعه ما بیماری سلیاک تنها در بیماران دارای علائم تیپیک بیماری تشخیص داده شد در حالی که این بیماری در هیچ یک از بیماران دارای علائم غیر تیپیک بیماری تشخیص داده نشد.

بروز بیماری سلیاک در مرکز ما بر اساس بیوپسی معمول ۱/۳٪ بود و بیماران مبتلا به سلیاک دارای نشانه های بالینی این بیماری بودند. بر این اساس پیشنهاد

صورت گیرد تا بدین وسیله بتوان از پیشرفت ناهنجاری های دوازدهه مانند ژیلاردیوز و بیماری سلیاک جلوگیری کرد. (۲۲ و ۲۳)، هم چنین سایر مطالعات کارایی بیوپسی معمول دوازدهه را با روش های مختلف نشان داده اند. ریسترا* و همکاران در یک مطالعه ی کوهورت کارایی بیوپسی معمول دوازدهه در تشخیص بیماری سلیاک را ارزیابی کردند. (۱۷)، نتایج مطالعه او نشان داد که بیوپسی بیماران در زمان انجام عمل آندوسکوپی بدون داشتن یک اندیکاسیون صحیح کافی نیست.

به عبارت دیگر بهتر است بیوپسی در مورد بیماران دارای خطر بالا مانند افراد مبتلا به کم خونی یا بدون اسهال مزمن انجام شود. مطالعات دیگر نیز انجام تست های سرولوژیک پیش از عمل آندوسکوپی جهت انتخاب بیماران برای بیوپسی را پیشنهاد می کنند. (۲۴)، نتایج مطالعه ی هادیتی** و همکاران نشان داد که تست های آنتی بادی آنتی- ترانس گلو تامیناز و آنتی بادی آندومیزال حساس ترین تست های آنتی بادی سرم هستند و HLA-DQ تایپینگ منفی تشخیص بیماری را رد می کند. (۲۵)، اگر چه افزودن HLA-DQ تایپینگ به تست های TGA و EMA و افزودن تست های سرولوژیک به HLA-DQ

* Riestra

** Hadithi

روش در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

به طور کلی می توان چنین نتیجه گرفت که انتخاب بیماران جهت انجام بیوپسی دوازدهه بهتر است بر اساس علائم بالینی و یافته های آندوسکوپی انجام شود. بنابراین به نظر نمی رسد که انجام بیوپسی معمول بدون اندیکاسیون مشخص برای کلیه ی بیماران مفید باشد.

می شود انتخاب بیماران جهت انجام بیوپسی دوازدهه بر اساس علائم بالینی، آزمایش های سرولوژیک و وجود مارکرهای پیشنهادی در نمای ظاهری آندوسکوپی (مانند مخاط دوازدهه scalloping folds, grooves between folds, lace pattern, انجام شود. با توجه به اینکه با انجام عمل آندوسکوپی بیماری سلیاک تنها در درصد کمی از بیماران دارای علائم بالینی این بیماری تشخیص داده می شود، به نظر نمی رسد که انجام بیوپسی برای همه بیماران ضرورت داشته باشد. اگرچه بهتر است که هزینه اثر بخشی این

REFERENCES

- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med*, 2002; 346: 180-8.
- Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-19.
- Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Solan J, Love AH. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997; 350: 1370.
- West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-5.
- Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 407-13.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-24.
- James MW, Scott BB. Coeliac disease: the cause of the various associated disorders?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1119-21.
- Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 475-8.
- Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, Javad-Zahedi M, Shahbazkhani B, Nouraie M, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1181-6.
- Lock RJ, Stevens S, Pitcher MC, Unsworth DJ. Is immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody a reliable serological marker of coeliac disease?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 467-70.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, 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.
- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S74-8.
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. *Gut* 2000; 46 Suppl 3-4: IV1-IV5.
- 15- Thomas PD, Forbes A, Green J, Howolle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut* 2003; 52 Suppl 5: v1-15.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
- Riestra S, Domínguez F, Fernández-Ruiz E, Garcia-Riesco E, Nieto R, Fernandez E, et al. Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of coeliac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5028-32.
- Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Miford-ward A, Hadjivassiliou M, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002; 78: 31-3.
- Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, Sivak MV Jr. Coeliac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 407-15.
- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, Von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ, et al. Sensitivity of Antiendomysium and Antigliadin Antibodies in Untreated Celiac Disease: Disappointing in Clinical Practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888-94.
- Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 152-6.
- Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease?. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 92-5.
- Dobru D, Pascu O, Tanta M, Gheorghe C, Goldis A, Balan G, et al. The prevalence of coeliac disease at endoscopy units in Romania: routine biopsies during gastroscopy are mandatory (a multicentre study). *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 97-100.
- Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, Mc Alindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729.
- Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294-302.