

Poremećaji povezani s glutenom

Gluten-related disorders

Iva Pozderac¹, Brankica Mijandrušić Sinčić^{2*}

Sažetak. Gluten je bjelančevina koja se nalazi u pšenici, dok se u raži, ječmu i zobi nalaze slične bjelančevine. Zajedničkim imenom one se nazivaju gluten i mogu uzrokovati više različitih poremećaja koji se dijele na autoimune, alergijske i neautoimune – nealergijske. Samo se celijakija pojavljuje u genetski predisponiranih osoba te se manifestira crijevnim, ali i brojnim izvancrijevnim manifestacijama. Važno je točno dijagnosticirati poremećaje povezane s glutenom jer je njihovo liječenje različito. Velik broj ljudi samoinicijativno se odlučuje za bezglutensku dijetu pod utjecajem popularne literature. No, na taj se način otežava postavljanje točne dijagnoze i odgovarajuće terapije.

Ključne riječi: alergija; celijakija; gluten; pšenica

Abstract. Gluten is a protein found in wheat, while similar proteins are present in rye, barley and oats. These proteins can cause many different disorders, classified as autoimmune, allergic, and non-autoimmune non-allergic. Only celiac disease can occur in genetically predisposed people, and it presents with a variety of both intestinal and extraintestinal manifestations. Early recognition of symptoms and diagnosis of gluten-related disorders is important for the adequate treatment. A large number of people decide to go on a gluten-free diet under the influence of popular literature. However, it makes much more difficult establish the accurate diagnosis and appropriate therapy.

Key words: allergy; celiac disease; gluten; wheat

¹Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

²Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Brankica Mijandrušić Sinčić,
dr. med.
Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: bsincic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Poremećaji povezani s glutenom koji su autoimuno posredovani obuhvaćaju celijakiju, herpetiformni dermatitis i glutensku ataksiju. Imunosne reakcije u tim bolestima započinju unutar nekoliko tjedana do godina od izlaganja glutenu zbog prisutnosti cirkulirajućih protutijela stvorenih na autoantigene¹. Pritom herpetiformni dermatitis i glutenska ataksija mogu biti izvancrijevne manifestacije u celijakiji, ali i zasebni entiteti bez pri-

Poremećaji povezani s glutenom koji su autoimuno posredovani obuhvaćaju celijakiju, herpetiformni dermatitis i glutensku ataksiju. Alergija na gluten nastaje zbog imunološke reakcije preosjetljivosti, dok je necelijakična preosjetljivost na gluten poremećaj koji nije povezan ni s alergijskim ni s autoimunim mehanizmima.

sutnosti vilozne atrofije². Tkivna transglutaminaza ili transglutaminaza 2 (TG2) predstavlja jedan od autoantigena u celijakiji, epidermalna transglutaminaza ili transglutaminaza 3 (TG3) označava autoantigen u herpetiformnom dermatitisu, dok je transglutaminaza 6 (TG6), primarno izražena u moždanom tkivu, prisutna u pacijenata s glutenskom ataksijom. Nadalje, alergija na gluten nastaje zbog imunološke reakcije preosjetljivosti, dok je necelijakična preosjetljivost na gluten poremećaj koji nije povezan ni s alergijskim ni autoimunim mehanizmima (tablica 1)¹⁻³. Velik broj ljudi,

pod utjecajem popularne literature odlučuje se za bezglutensku dijetu bez preporuke liječnika, međutim, time se kasnije otežava postavljanje egzaktne dijagnoze ključne za odgovarajuću terapiju i posljedičnu remisiju bolesti. Cilj rada je objasniti svaki pojedini entitet radi lakšeg snalaženja u svakodnevnom radu.

AUTOIMUNI POREMEĆAJI POVEZANI S GLUTENOM

Celijakija

Celijakija je autoimuna bolest uzrokovana glutenom iz pšenice, raži i ječma, dok većina pacijenata dobro podnosi zob. Bolest karakterizira poremećen imunski odgovor u genetski predisponiranih osoba s posljedičnim oštećenjem sluznice tankog crijeva. Prevalencija celijakije viša je u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom celijakije i osoba s drugim autoimunim bolestima, poput šećerne bolesti tip I, bolesti štitne žlijezde (Gravesova bolest, Hashimotov tiroiditis), bolesti jetre (autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis), deficita imunoglobulina A, Sjögrenovog sindroma i insuficijencije nadbubrežne žlijezde te se također povezuje s kromosomskim poremećajima (Downov sindrom, Turnerov sindrom i Williamsov sindrom). Klasična klinička slika celijakije pojavljuje se u prvim godinama života, no danas se bolest češće dijagnosticira u starije djece i odraslih osoba, kada se bolest pretežno manifestira neklasičnom kliničkom slikom¹⁻³.

Tablica 1. Poremećaji povezani s glutenom

Entitet	Prevalencija	Biomarker	Konačna dijagnoza
Celijakija	1 %	Protutijela na TG2 EMA Protutijela na DGP	Biopsija tankog crijeva
Herpetiformni dermatitis	< 0.1 %	Protutijela na TG3	Direktna imunofluorescencija kože
Glutenska ataksija	Nepoznato	Protutijela na TG6	Protionska magnetska spektroskopija
Alergija na pšenicu	0.1 %	IgE protutijela	IgE protutijela + dvostrukoslijepi placebo kontrolirani glutenski izazov
Necelijakična osjetljivost na gluten/pšenicu*	0.6 – 6 %	AGA pozitivna u 30 – 50 % pacijenata	Dvostrukoslijepi placebo kontrolirani glutenski izazov

AGA – antiglijadinska protutijela; DGP – deaminirani glijadinski peptid; EMA – antiendomizijska protutijela; TG2 – transglutaminaza 2 ili tkivna transglutaminaza; TG3 – transglutaminaza 3; TG6 – transglutaminaza 6

* Necelijakična osjetljivost na gluten/pšenicu još uvijek nije službeno priznata kao zaseban entitet

Klinički spektar celijakije je širok i uključuje slučajeve s klasičnim crijevnim i neklasičnim crijevnim i izvancrijevnim simptomima. Klasični simptomi uključuju kronični ili intermitentni proljev, abdominalni bol, povraćanje, nadutost, masne stolice, abdominalnu distenziju, gubitak tjelesne mase, anoreksiju i tešku malapsorpciju. Izvancrijevne manifestacije celijakije uzrokovane su međudjelovanjem kronične upale, nedostatka hranjivih tvari i nastalog odgovora stečene imunosti te se odražavaju na hematopoezu, koštanu mineralizaciju, mišićnu funkciju, živčani sustav, endokrino-lošku homeostazu i plodnost.

Najčešće izvancrijevne manifestacije su umor, sideropenična anemija, hipoplazija zubne cakline, zaostajanje u rastu, odgođeni pubertet, amenoreja, česti spontani pobačaji, neplodnost, herpetiformni dermatitis (može se pojaviti i kao zasebni entitet bez vilozne atrofije), urtikarija, psorijaza, abnormalni jetreni nalazi, limfom, aftozni stomatitis, osteomalacija, osteoporozna, frakture, artralgiya, artritis, mialgija, rekurentne glavobolje, periferna neuropatija, cerebelarna ataksija (može se pojaviti bez znakova enteropatije), idiopatska epilepsija, depresija, tjeskoba i halucinacije^{4,5}.

U pacijenata s celijakijom prisutna su uz već spomenuta protutijela na TG2 i antiendomizijska protutijela (EMA) i protutijela na deaminirani gliadin (DGP). Nadalje, u oko 90 % pacijenata s celijakijom prisutan je HLA (humani leukocitni antigen)-DQ2 heterodimer, dok je HLA-DQ8 heterodimer prisutan u 5 do 10 % pacijenata^{4,6}.

Dijagnoza celijakije postavlja se na temelju anamneze i fizikalnog pregleda, zatim serološki dokazanih protutijela na TG2, EMA i DGP i duodenalne biopsije (patohistološki nalaz atrofije crijevnih resica) u pacijenata koji su na dijeti koja sadrži gluten. U odraslih pacijenata biopsija duodenalne sluznice ne može biti zamijenjena serološkim testovima, a karakterističan patohistološki nalaz biopsije, uz atrofiju crijevnih resica, uključuje i povećan broj intraepitelijalnih limfocita i hiperplaziju kripti. Ako postoji diskordantnost patohistološkog i serološkog nalaza, korisno je genetsko testiranje na HLA-DQ2 i HLA-DQ8 heterodimera. Određivanje HLA-DQ heterodimera ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost i služi za isključivanje bolesti⁴. Za djecu su smjernice Europskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju

i prehranu (ESPGHAN) iz 2012. godine donijele prijedlog za postavljanje dijagnoze celijakije bez biopsije sluznice u simptomatskih pacijenata s deset puta većom gornjom normalnom vrijednošću protutijela na TG2 uz pozitivna EMA i prisustvo HLA-DQ2/DQ8 heterodimera^{4,5}.

Prospektivna, multicentrična studija testirala je navedeni prijedlog i u recentno objavljenim rezultatima navodi se da je u više od polovice djece moguće postaviti dijagnozu celijakije bez biopsija. No, moraju biti zadovoljeni kriteriji: deset puta veća gornja normalna vrijednost protutijela na TG2, pozitivna EMA u drugom uzorku krvi te prisustvo jednog od simptoma bolesti. Pritom za točnu dijagnozu celijakije nije potrebna HLA analiza^{5,7}. S obzirom na to da postoji specifičan biomarker, mogućnost etiološkog liječenja i sprječavanja komplikacija bolesti, indiciran je probir na celijakiju u specifičnih skupina u kojih prevalencija celijakije iznosi 2 % do 5 % i više. Rizične skupine pacijenata predstavljaju: rođaci u prvom nasljednom redu, pacijenti s anemijom zbog nedostatka željeza, šećernom bolesti tip I, Downovim sindromom, osteoporozom i sindromom iritabilnog crijeva⁴. Doživotna bezglutenska dijeta dovodi do oporavka sluznice, smanjuje simptome i sprječava komplikacije te je potrebno njezino striktno provođenje. Iako su neki od potencijalnih medikamentata ispitani ili su u fazi kliničkih ispitivanja, za sada nema preporuka za njihovu primjenu^{4,5}.

Herpetiformni dermatitis

Herpetiformni dermatitis predstavlja najčešću kožnu manifestaciju poremećaja povezanih s glutenom. To je kronična upalna kožna bolest s relapsima polimorfnih lezija koje izazivaju jak svrbež. Patognomoničan je nalaz granularnih depozita imunoglobulina A u papilarnom dermisu i protutijela na TG3. Osim toga, rjeđe su prisutna protutijela na TG2 i EMA⁸. Herpetiformni dermatitis može biti zaseban entitet bez prisutnosti atrofije crijevnih resica, ali može biti i izvancrijevna, odnosno kožna manifestacije celijakije, jer se oba poremećaja pojavljuju u genetski predisponiranih osoba s HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 haplotipom te pokazuju poboljšanje na bezglutensku dijetu. 85 % pacijenata nosi haplotip HLA-DQ2, dok preostali nose HLA-DQ8^{2,9}. Herpetiformni dermatitis

pojavljuje se u svim dobnim skupinama, a prosječno u dobi od 43 godine. Klinički se manifestira simetričnim, grupiranim polimorfnim lezijama u obliku eritema, urtikarijskih plakova i papula. Pretežno su zahvaćena koljena, laktovi, ramena, glutealna i sakralna regija, vrat, lice i tjeme te se često pojavljuje intenzivan svrbež i žarenje. Herpetiformne vezikule pojavljuju se odmah ili kasnije u vidu ekzorijacija, što rezultira nastankom erozija, krusta ili područjima postupalne diskromije¹⁰. Pacijenti s herpetiformnim dermatitisom rijetko se

Poremećaji povezani s glutenom imaju raznovrsnu kliničku sliku te preklapajuće intestinalne i ekstraintestinalne simptome, što dovodi do velikog broja neadekvatno dijagnosticiranih pacijenata. Ključno je na vrijeme pomisliti i ispravno dijagnosticirati poremećaje povezane s glutenom prije započinjanja bezglutenske dijeta, jer je pristup njihovu liječenju različit.

prezentiraju naglim probavnim simptomima ili znakovima malapsorpcije. Do 70 % pacijenata ima znakove enteropatije u vidu atrofije crijevnih resica i hiperplazije kripti. *Zlatni standard* u dijagnostici je direktna imunofluorescencija kože koja pokazuje granularne depozite imunoglobulina A u papilarnom dermisu¹¹. Terapija bezglutenskom dijetom rezultira značajnim smanjenjem doze dapsona kao lijeka koji se koristi u liječenju svrbeža i povlačenjem probavnih simptoma⁴.

Glutenska ataksija

Glutenska ataksija najčešća je neurološka manifestacija celijakije, ali se u odsutnosti vilozne atrofije navodi kao zaseban entitet^{2,12}. Prvotno se definirala kao idiopatska sporadična ataksija s prisutnošću cirkulirajućih antiglijadinskih protutijela (AGA). Danas specifičniji serološki marker predstavljaju protutijela na TG6 koja se nalaze u više od 70 % pacijenata s ataksijom, a većina pacijenata nosi haplotip HLA-DQ2. AGA i protutijela na TG2 su rjeđe pozitivna¹². Prevalencija glutenske ataksije iznosi 22 % svih sporadičnih ataksija i 45 % svih idiopatskih sporadičnih ataksija. Prosječna dob pojave bolesti su 53 godine, a prezentira se ataksijom hoda, ataksijom udova, okularnim znakovima cerebelarne disfunkcije i disartrijom, a rjeđe ataksi-

jom u kombinaciji s mioklonusom, palatalnim tremorom, opsoklonus-mioklonusom¹³. Većina pacijenata s neurološkim manifestacijama ima rijetko izražene probavne simptome koji nisu pouzdan pokazatelj prisutnosti enteropatije. Oko 40 % pacijenata ima dokaz enteropatije (atrofija crijevnih resica, hiperplazija kripti, povećan broj intraepitelijalnih limfocita) na nalazu duodenalne biopsije. Većina pacijenata stabilizira se ili pokaže poboljšanje tijekom strogog pridržavanja bezglutenske dijeta ako se liječenje započne dovoljno rano, dok još nije došlo do gubitka Purkinjeovih stanica u malom mozgu kao krajnjeg rezultata produženog izlaganja glutenu. Oko 60 % pacijenata s glutenskom ataksijom ima dokaz cerebelarne atrofije na prikazu magnetske rezonancije, a MR spektroskopija pretežno pokazuje abnormalnosti koje zahvaćaju vermis malog mozga^{2,14}.

ALERGIJA NA PŠENICU

Alergija na pšenicu je sustavna imunosna reakcija koja nastaje nakon unosa proteina pšenice – albumina, globulina i glutena (glijadini i glutenini). Nastala trenutna ili odgođena alergijska reakcija može i ne mora biti posredovana IgE (imunoglobulin E) protutijelima, a rezultira pojavom kožnih, probavnih ili dišnih simptoma^{1,3}. Simptomi koji se javljaju tipični su za alergijsku reakciju, uključujući svrbež, angioedem, otežano disanje, grčeve, povraćanje, proljev, a u težim slučajevima dolazi do anafilaksije. Alergeni pšenice mogu ući u organizam preko kože ili sluznice gastrointestinalnog, odnosno respiratornog sustava. Ovisno o načinu izlaganja alergenu i podležem imunološkom mehanizmu, alergija na pšenicu se klasificira u četiri skupine: alergija na hranu s pojavom kožnih, probavnih ili dišnih simptoma, anafilaksija ovisna o pšenici inducirana vježbom, pekarska astma i rinitis te kontaktna urtikarija^{3,15}.

Probava pšenice može uzrokovati alergije u djece i odraslih osoba, a njihov se tijek međusobno razlikuje. Nutritivna alergija na pšenicu češće se viđa kod djece školske dobi koja pate od srednje teškog do teškog atopijskog dermatitisa. Kod njih probava pšenice može rezultirati tipičnim reakcijama, uključujući urtikariju, angioedem, bronhálnu opstrukciju, mučninu i abdominalni bol ili, u teškim slučajevima, sustavnu anafilaksiju. Pone-

kad dolazi i do odgođene reakcije preosjetljivosti unutar 24 sata od unosa hrane s pojavom probavnih tegoba te svrbeža ekcematoznog osipa. U odraslih osoba alergija na pšenicu češće se prezentira respiratornim alergijama nego klasičnim probavnim simptomima. Tako je u odraslih osoba najčešća okupacijska ili pekarska astma kao reakcija preosjetljivosti na proteine pšenice. Pretežno se pojavljuje u osoba koje rade s pšeničnim brašnom uz razvoj respiratornog distresa i rinitisa. Također se pojavljuje anafilaksija ovisna o pšenici inducirana vježbom kao alergijska reakcija povezana s unosom pšenične hrane i susljedne fizičke aktivnosti te se povezuje s konzumacijom nesteroidnih protuupalnih lijekova, alkohola ili s infekcijom. Simptomi variraju od urtikarije, preko angioedema, do šoka. Probavni simptomi su nespecifični i srednje teški, a najčešće se pojavljuju proljev i nadutost^{15,16}.

Dijagnoza alergije na pšenicu temelji se na pojavi simptoma i znakova ubrzo nakon izlaganja pšenici, kožnom *prick* testiranju i određivanju specifič-

nog IgE³. Premda simptomi nalikuju simptomima celijakije, alergija na pšenicu ne uzrokuje trajno oštećenje gastrointestinalne sluznice. Osim toga, simptomi se mogu prevenirati strogim izbjegavanjem proizvoda koji sadrže pšenicu te primjenom antihistaminika i kortikosteroida⁴.

NECELJAKIČNA OSJETLJIVOST NA GLUTEN/PŠENICU

Necelijakična osjetljivost na gluten/pšenicu je sindrom karakteriziran crijevnim i izvancrijevnim simptomima koji se pojavljuju nakon probave hrane koja sadržava gluten i druge proteine pšenice u osoba koje nemaju ni celijakiju niti alergiju na pšenicu. Trenutno nije službeno priznata kao zaseban entitet, ali dijeli neke sličnosti s celijakijom (tablica 2)^{17,18}. Klinička slika uključuje probavne simptome kao što su abdominalni bol, nadutost, flatulencija, proljev i rjeđe opstipacija, a česte su i sustavne manifestacije poput kroničnog umora, anemije, glavobolje, artritisa, artralgijska, mialgija, parestezija, zamućenja svijesti,

Tablica 2. Usporedba celijakije i necelijakične osjetljivosti na gluten/pšenicu

	Celijakija	Necelijakična osjetljivost na gluten/pšenicu *
Epidemiologija	1 %	0.6 – 6 %
Trajanje	Permanentno	Nepoznato
Patogenetski mehanizam	Pretežno stečena imunost	Pretežno prirođena imunost
Početak	Bilo koja životna dob	Odrasle osobe (rjeđe djeca)
Spol	Žene : muškarci = 2 : 1	Žene : muškarci = 5 : 1
Razdoblje od ingestije glutena do pojave simptoma	Nekoliko tjedana do godina	Nekoliko sati do dana
Klinička slika	Crijevena i izvancrijevena (sustavni simptomi)	Crijevena i izvancrijevena (neuromišićni simptomi)
Biomarkeri	TG2 protutijela	AGA protutijela pozitivna u 30 – 50 % pacijenata
	EMA	
	DGP protutijela	
Genetika	HLA-DQ2 i HLA-DQ8	Nepoznata genetska poveznica
Duodenalna histologija	Od blagih lezija do atrofije crijevnih resica	Normalna ili rjeđe blaže lezije
Obiteljska učestalost	3 – 17 % rođaka u prvom koljenu ima celijakiju	Iznad 10 % rođaka ima celijakiju
Intolerancija na hranu	Intolerancija na laktozu/fruktozu	Intolerancija na laktozu/fruktozu
Smanjena gustoća kostiju	Do 70 % slučajeva	Do 50 % slučajeva
Autoimuni poremećaji	Visoka prevalencija	Visoka prevalencija (potrebno daljnje praćenje)
Komplikacije	Refraktorna celijakija, limfom, rijetko karcinom tankog crijeva	Nema komplikacija (potrebno daljnje praćenje)

AGA – antiglijadinska protutijela; DGP – deminirani glijadinski peptid; EMA – antiendomizijska protutijela; HLA – humani leukocitni antigen; TG2 – transglutaminaza 2 ili tkivna transglutaminaza

* Necelijakična osjetljivost na gluten/pšenicu još uvijek nije službeno priznata kao zaseban entitet

depresije, tjeskobe, ataksije, periferne neuropatije, atopijskog dermatitisa i osipa^{19,20}. Mogući mehanizmi nastanka necelijakične osjetljivosti na gluten/pšenicu su aktivacija prirodne i stečene imunosti, poremećaj epitelne barijere sluznice tankog crijeva te promjene mikrobioma crijeva¹⁷. Za razliku od celijakije i alergije na pšenicu, necelijakična osjetljivost na gluten/pšenicu nema točnih seroloških i patohistoloških kriterija za potvrdu dijagnoze. Međutim, klinički simptomi nestaju pridržavanjem bezglutenske dijeta te se ponovno pojavljuju uvođenjem glutena u prehranu. U 30 do 50 % slučajeva su pozitivna IgG-AGA. Dijagnoza se postavlja isključivanjem preostalih poremećaja povezanih i nepovezanih s glutenom, a zbog nepostojanja specifičnih biomarkera, dvostrukoslijepi placebo kontrolirani glutenski izazov trenutno se uzima kao dijagnostički standard¹⁷⁻²⁰.

ZAKLJUČAK

Poremećaji povezani s glutenom imaju visoku prevalenciju u općoj populaciji. Zbog raznovrsne kliničke slike i preklapanja simptoma velik je broj neadekvatno dijagnosticiranih pacijenata. Nadalje, problem predstavlja i samoinicijativno započinjanje dijeta bez glutena, najčešće pod utjecajem popularne literature i elektroničkih medija. U ovom pregledu naveli smo osnovne karakteristike pojedinih kliničkih entiteta te način njihova dijagnosticiranja i liječenja s ciljem lakšeg snalaženja liječnika u svakodnevnoj praksi.

Izjava o sukobu interesa: autorice izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. 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.
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
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-coeliac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015;21:7110-9.
4. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-28.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
6. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
7. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* 2017;153:924-35.
8. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:257-65.
9. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, Uyeda H, Ruaro RT, Empinotti JC. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol* 2014;89:865-75.
10. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol* 2015;95:917-22.
11. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633-8.
12. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis* 2015;33:264-8.
13. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grünewald RA et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology* 2013;80:1740-5.
14. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-91.
15. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:238-43.
16. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:25-37.
17. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaadini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:9-18.
18. Catassi C, Alaadini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A et al. The overlapping area of non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): an update. *Nutrients* 2017;9:1-16.
19. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G et al. Diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
20. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A et al. Non-coeliac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839-53.