

# ENFERMEDAD CELÍACA EN EL 2009

**L. Rodrigo-Sáez** (*lrodrigosaez@gmail.com*), **D. Fuentes-Alvarez, N. Alvarez-Mieres, P. Niño-García, R. de Francisco-García, S. Riestra-Menéndez**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo.

## Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso frecuente de naturaleza autoinmune, que afecta a individuos susceptibles, inducido por la ingesta de gluten, un conjunto de proteínas contenidas en la harina de diversos cereales, fundamentalmente el trigo, pero también el centeno, la cebada y la avena. Contrariamente a lo que se pensaba, se trata de una enfermedad no sólo digestiva, sino que presenta una frecuente afectación sistémica, en la que se asocian síntomas muy variados, ya que se combina con otros procesos patológicos que incluyen diversos órganos y sistemas. Está íntimamente relacionada con la presencia de ciertos marcadores genéticos de susceptibilidad, siendo los más habituales los relacionados con el sistema HLA de clase II, principalmente el DQ2 y con menor frecuencia el DQ8 y de otros marcadores aún no bien conocidos en la actualidad. Clásicamente se pensaba que se trataba de una enfermedad poco frecuente y que afectaba fundamentalmente a niños. Actualmente se conoce como un proceso de una elevada prevalencia mundial, que afecta aproximadamente al 2% de la población general y que se presenta a cualquier edad de la vida, siendo un 20% de los casos diagnosticados en individuos mayores de 60 años.

La transglutaminasa tisular (TGt) del tipo 2, juega un importante papel no sólo en el diagnóstico serológico de la enfermedad, sino también en su patogenia, ya que es el enzima que se encarga de deamidar los residuos de glutamina en la mucosa intestinal. Sin embargo, su sensibilidad diagnóstica es muy variable, ya que se correlaciona fundamentalmente con la presencia de atrofia vellositaria, por lo que es muy frecuente el hecho de encontrar casos de EC, especialmente en el adulto que muestran una serología negativa.

La EC activa se caracteriza por la presencia de síntomas recurrentes, tanto digestivos como extra-digestivos, junto con la presencia de una inflamación crónica del intestino delgado, en individuos genéticamente predispuestos.

Los hallazgos de la biopsia duodenal siguen siendo considerados hasta la actualidad como el "patrón oro". Sin embargo su interpretación es compleja y presenta a menudo limitaciones, por el frecuente hallazgo de cambios mínimos, tales como la linfocitosis intra-epitelial y también el de una biopsia histológicamente normal, especialmente en el adulto. También hay que tener presente que las lesiones no son uniformes, sino que muestran una distribución parcheada, lo que limita su valor diagnóstico. Además la atrofia de vellosidades es poco frecuente en los adultos, ya que en ellos predominan las formas atípicas y el síndrome de malabsorción es francamente excepcional. La cápsula endoscópica resulta de gran utilidad para su estudio, ya que permite la visualización de todo el intestino, detectando casos subclínicos, o no diagnosticados por otros medios.

Junto con la EC se presentan frecuentes situaciones de ferropenia crónica, anemia crónica refractaria, osteoporosis, dermatitis herpetiforme, diversas enfermedades neurológicas, hipertransaminasemia de origen no aclarado y como complicaciones más frecuentes la situación de refractariedad y la presencia de tumores malignos del intestino delgado tales como el linfoma de células T y el adenocarcinoma.

El único tratamiento actualmente disponible consiste en el seguimiento de una dieta sin gluten que debe ser mantenida de forma estricta y de por vida, cuya adherencia continuada produce una remisión clínica sostenida, evitando y/o disminuyendo notablemente la aparición de enfermedades y complicaciones asociadas.

## Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico, de naturaleza autoinmune, que presenta la particularidad,

de ser el único de origen bien definido y claro. Aparece como consecuencia de la existencia de una intolerancia al gluten permanente, que ocurre en individuos genéticamente predispuestos y afecta primaria, aunque no exclusivamente, al tubo digestivo. Su sustrato morfológico se define por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la mucosa y submucosa del intestino delgado y se caracteriza desde el punto de vista clínico, por la presencia de diversas manifestaciones sistémicas.

Puede empezar a cualquier edad de la vida, tanto durante la infancia como en la adolescencia y es muy frecuente también su aparición en edades adultas. Su frecuencia es bastante elevada en pacientes de la tercera edad y se estima que alrededor de un 20% de los pacientes, tienen más de 60 años al momento del diagnóstico<sup>1-3</sup>.

El agente causal es el gluten, que es un conjunto de proteínas presentes exclusivamente en un grupo de cereales –principalmente el trigo, pero también el centeno, la cebada y la avena-, pero no en el maíz o el arroz. Afecta a individuos susceptibles cuya base genética está localizada en una región del cromosoma <sup>6</sup>, que codifica los antígenos leucocitarios tipo HLA de clase II y cuyos marcadores más habituales son el HLA-DQ2 (90%) y con mucha menor frecuencia el HLA-DQ8 (5-10%). Sin embargo, estos marcadores genéticos constituyen una condición necesaria, pero no suficiente, ya que una pequeña proporción de pacientes (5-10%) son negativos para el DQ2 y DQ8 y ello implica que existen otros marcadores genéticos aún no bien conocidos, que probablemente corresponden a otros subtipos localizados en el sistema HLA de clase I, incluyendo el MIC-A, el MIC-B y otros<sup>4</sup>.

Existe una fuerte susceptibilidad genética que se confirma con la existencia de una concordancia de hasta el 75% en gemelos monocigóticos y que desciende hasta el 25% en los bivitelinos. Ciertas poblaciones presentan un mayor riesgo de presentar una EC. Así por ejemplo los familiares de primer grado tiene una probabilidad comprendida entre el 6-12% de presentar la enfermedad, que también aparece aunque con una menor frecuencia entre los de segundo grado. Los pacientes con diabetes mellitus tipo I (DM-I), presentan también una prevalencia aumentada de EC comprendida entre el 4-8%. En el síndrome de Down, su frecuencia media, está comprendida entre el 6-12% y en otras cromosomopatías, como el síndrome de Turner y de Williams es algo menor, aunque muy similar. Los pacientes con deficiencia congénita de IgA y otras inmunodeficiencias, también presentan una mayor frecuencia de EC que la población general<sup>5-7</sup>.

La mayor parte de los individuos afectados presentan una remisión clínica mantenida, mientras siguen una dieta estricta sin gluten (DSG), que debe ser mantenida de forma continuada y de por vida, ya que la enfermedad tiene una base genética y no están disponibles por el momento, tratamientos farmacológicos para poder combatirla.

## Epidemiología

Hasta hace unas dos décadas, la EC estaba considerada como una enfermedad poco frecuente, pero actualmente es un hecho bien conocido y confirmado el que se trata de un proceso muy frecuente, que presenta una distribución mundial bastante homogénea, ya que se encuentra en todos los países del mundo, afectando a todo tipo de razas y se re-

conoce como uno de los trastornos congénitos más frecuentes, presentando una prevalencia media del orden del 2% en población general, con la particularidad de que sigue siendo claramente subestimada, por estar con mucha frecuencia infra-diagnosticada.

Ello representa que alrededor de unos 3 millones de personas son celíacos a nivel de Europa existiendo una cantidad similar de afectados en Estados Unidos. Algunos grupos étnicos seleccionados pueden presentar una menor prevalencia que la esperada en la raza blanca, ya que la distribución mundial no es homogénea, resaltando una excepción muy notable, que es la existente en los campos de refugiados del pueblo saharauí situados cerca de Argelia, en los que se ha encontrado una de las mayores prevalencias existentes a nivel mundial, ya que se estima estar afectada alrededor del 5% de su población, que sin duda es la más elevada a nivel mundial<sup>8-10</sup>. En el Sudeste Asiático aún no existen datos disponibles de la frecuencia de EC en población general, pero se están describiendo cada vez con mayor frecuencia casos de EC en grupos poblacionales de mayor riesgo, como niños, pacientes desnutridos, o con diarreas crónicas. Así por ejemplo, en niños indios que presentan malabsorción, hasta un 50% son celíacos<sup>11-12</sup>.

La prevalencia de la EC en China y la India en general, no es bien conocida, siendo dos de los países más poblados del mundo, que tienen alrededor de 1000 millones de habitantes cada uno y si estimamos una prevalencia baja de EC, en torno al 1% de su población, ello representaría que en una teórica estimación, podría haber a la baja, unos 20 millones de celíacos entre ambos y aunque el consumo de trigo sea relativamente bajo en dichos países y solamente lo consume de forma habitual una parte de su población especialmente en el Norte de China, en la India es mucho más generalizado. Existen pocas descripciones procedentes de países del lejano Oriente y parece ser que su prevalencia es baja en China, Taiwán, Corea y Japón debido al elevado consumo de arroz en dichas zonas geográficas. Recientemente, se han descrito una serie de casos en Canadá, entre descendientes de inmigrantes chinos y japoneses en ese país<sup>13</sup>.

Estos hallazgos hablan a favor de que la susceptibilidad genética para la EC existe también en países orientales, en los que la incidencia real de la enfermedad por el momento, está claramente infra-estimada debido a que los hábitos dietéticos son muy diferentes y posiblemente por el desconocimiento de la enfermedad. Estas cuestiones son importantes para tratar de explicar las diferentes prevalencias existentes en diversas áreas geográficas, que posiblemente vayan desapareciendo o al menos disminuyendo, en el futuro.

La EC se diagnostica con mucha frecuencia en países del Oriente Medio. Ello no es sorprendente, si tenemos en cuenta que el nacimiento de la agricultura se produjo allí hace unos 13.000 años, en la zona denominada del "creciente fértil" comprendida entre los ríos Tigris y Eúfrates, correspondiente a una serie de países conocidos como la antigua Mesopotamia, tales como el actual Irak, Líbano, Siria, Palestina, Sur de Turquía (Anatolia) y otros, extendiéndose desde allí al resto del mundo, a través de la cuenca mediterránea<sup>14</sup>.

Es un hecho bien conocido que la intolerancia al gluten, representa un problema de salud pública a nivel mundial muy importante y es preciso que exista un mayor conocimiento de las características clínicas de la enfermedad, para que

los médicos en general, tanto generales, como de digestivo, pediatras y de otras muchas especialidades piensen en ella y la diagnostiquen con una mayor frecuencia y lo más precozmente posible. Además la instauración y mantenimiento de una dieta sin gluten, sigue presentando importantes problemas de adherencia, para poder conseguirla en los países en desarrollo, debido a la escasa disponibilidad de este tipo de alimentos y por el elevado coste que supone su adquisición en los países desarrollados.

## Factores tóxicos dietéticos desencadenantes de la enfermedad

El gluten es el principal componente de la harina de trigo y también del centeno, cebada y en menor proporción de la avena y es la principal causa desencadenante de la EC por una intolerancia permanente a la misma, en individuos predispuestos genéticamente.

Se caracteriza macroscópica por formar una masa gomosa viscoelástica, al mezclarse con el agua, constituida por una serie de proteínas que permanecen después de la digestión del almidón con diferentes puntos de solubilidad en soluciones acuosas y de alcohol, que se pueden separar en dos fracciones importantes, como son las gliadinas y las gluteninas. Las proteínas que constituyen el gluten tienen una composición química compleja que permiten las propiedades de amasar de la harina del trigo, tales como la capacidad de absorción del agua, la cohesión, la viscosidad y la elasticidad<sup>15</sup>.

El análisis de la gliadina ha identificado más de un centenar de componentes diferentes, que se clasifican en cuatro grupos importantes ( $\omega$ 5-,  $\omega$ 1,2-,  $\alpha$ / $\beta$ -,  $\gamma$ - $\delta$  gliadinas). La inmunogenicidad y toxicidad de varios epítomos de la gliadina ha sido claramente establecida<sup>16</sup>. Existe una distinción entre que un péptido se comporte como inmunogénico o como tóxico, basado en estudios experimentales realizados tanto "ex vivo" como "in vivo". Las gluteninas se pueden dividir en componentes de alto y de bajo peso molecular. Tanto la inmunogenicidad como la toxicidad, son mayores en los de alto peso molecular<sup>17,18</sup>. Las proteínas de almacenamiento (prolaminas) presentan una composición de aminoácidos similar a las fracciones de gliadina del trigo y han sido identificadas en el centeno (hordeínas) y en la cebada (secalinas), mostrando una estrecha relación taxonómica y en cuanto a propiedades tóxicas con las del trigo, que afectan a los pacientes con enfermedad celíaca<sup>19</sup>.

Aunque existen varios epítomos del gluten con capacidad inmunogénica, algunos son más activos que otros. El más potente de todos ellos ha sido identificado y se trata de un péptido constituido por 33 aminoácidos (residuos 57-89), contenido en la fracción  $\alpha$ -gliadinadel gluten, que tiene un alto contenido en residuos de prolina y glutamina. Su contenido en prolina le proporciona un aumento de resistencia a la proteólisis gastrointestinal (tanto en celíacos como en los que no lo son) y le facilita una forma helicoidal inclinada a la izquierda, que facilita su unión con las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 por las células presentadoras de antígeno. Además los residuos son el sustrato preferido para la deamidación por la TGt, que a su vez aumenta su inmunogenicidad<sup>20</sup>.

## Otros factores ambientales

Algunos fármacos pueden desempeñar un papel en el desencadenamiento de la enfermedad celíaca, a través de un aumento en el daño producido por la intolerancia al gluten. Así Cammarota y cols<sup>21</sup> ya describieron en el año 2000, que un tratamiento prolongado con interferón- $\alpha$ , podía desencadenar la aparición de una EC, en pacientes predispuestos. Como es bien sabido, el IFN-Pegilado- $\alpha$  se emplea habitualmente en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por virus C, entre otras indicaciones y su administración puede provocar la aparición de una EC porque estimula la liberación de otras citoquinas, tales como el IFN- $\gamma$ , que juega un papel importante en la inmunopatogenia de esta enfermedad.

Las infecciones intestinales igualmente, pueden originar un aumento transitorio en la permeabilidad intestinal y conducir a una liberación de TGt, que a su vez, aumenta la inmunogenicidad del gluten. Se han identificado formas bacilares en el intestino de niños celíacos, aunque esta colonización podría ser incidental<sup>22</sup>. Los resultados de un estudio longitudinal, mostraron una elevada frecuencia de infecciones asociadas por rotavirus, lo que podría desencadenar la EC en niños genéticamente predispuestos<sup>23</sup>. La homología existente entre la proteína neutralizante de los rotavirus VP-7 y la TGt, podrían explicar la relación existente entre ambos procesos<sup>24</sup>.

Los cambios introducidos en las prácticas de alimentación infantil, justificarían posiblemente los cambios epidemiológicos observados tales como la variable incidencia de EC ocurrida en niños de Suecia, en los últimos años. Así los hallazgos de un estudio de casos y controles llevado a cabo en dicho país, mostraron que la introducción del gluten en la dieta, mientras los niños estaban con lactancia materna, podría ser un factor protector de la aparición de la enfermedad<sup>25</sup>. Sin embargo, estos resultados, no fueron confirmados en estudios posteriores<sup>26</sup>.

## Factores genéticos. Inmunopatogenia de la EC.

En los últimos años se han producido importantes progresos que nos han permitido tener un mejor conocimiento de los mecanismos inmunes implicados en el desarrollo y mantenimiento de la lesión intestinal, que se pueden aplicar también a otros órganos y tejidos afectados en esta enfermedad. La EC se origina como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, presentándose en individuos predispuestos, mediante una respuesta inmune inadecuada, frente a péptidos derivados de las prolaminas del trigo, cebada, centeno y probablemente también de la avena.

Los linfocitos T CD4+ de la lámina propia intestinal, constituyen un elemento central de la patogenia, ya que son capaces de reconocer péptidos de gliadina modificados por la transglutaminasa tisular (TGt), en el contexto de moléculas presentadoras HLA-DQ2/DQ8, liberan citoquinas y otros mediadores de inflamación, que en conjunto son los responsables de los cambios histológicos característicos que aparecen a nivel de la pared del intestino delgado<sup>27</sup>.

Tradicionalmente se ha considerado que la EC sería el resultado de una alteración en respuesta inmune adaptativa, frente a diversos péptidos tóxicos derivados del gluten.

Sin embargo, la inmunidad innata, parece jugar también un importante papel en el desencadenamiento de las señales inflamatorias iniciales. Por lo tanto, el gluten puede activar dos tipos de respuesta inmune, que se desarrollarían de forma consecutiva o en paralelo, como son la adaptativa y la innata<sup>28</sup>.

Su base genética principal es bien conocida y presenta una asociación muy fuerte con genes situados en la región del HLA de clase II. Más del 90% de los pacientes con EC, presentan los alelos de riesgo que codifican para DQ2 (DQA1\*0501 / DQB1\*0201); un 5% codifican para DQ8 (DQA1\*0301 / DQB1\*0302) y los casos DQ2/DQ8 negativos, que constituyen el 5% restante, suelen tener al menos uno de los alelos de riesgo por separado, siendo muy raros los casos en que ambos están ausentes. La falta de un modelo animal que reproduzca la enfermedad, dificulta el poder obtener información más completa, acerca del sistema biológico implicado.

El hallazgo de que los péptidos de gliadina deamidados por la TGt, presentan una mayor capacidad de unión con algunas moléculas del tipo HLA-DQ2 y una mayor estimulación de las células T, fue un descubrimiento de gran importancia. Se origina una respuesta inflamatoria a nivel de la submucosa intestinal de tipo TH-1, en la que predomina el IFN-gamma, cuya síntesis depende de otros factores tales como el IFN-alfa, IL-2R (clase I), IL-18, IL-7 e IL-15. Esta última se piensa que es el mediador central de la inmunidad innata en la EC. Ejerce su efecto a través de los linfocitos NK, con su mediador NKG2D, que son estimulados por la liberación de IL-15 a nivel intraepitelial, por expansión de los linfocitos citotóxicos T CD8+, produciendo apoptosis de los enterocitos<sup>29</sup>.

En resumen, la activación de linfocitos T reactivos al gluten, en el intestino delgado de los pacientes celíacos, desencadena una respuesta inflamatoria dominada por citoquinas de perfil TH-1, en la que predomina el IFN-gamma y otras citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa, la IL-15 y la IL-18, con un descenso proporcional de citoquinas inmunoreguladoras (IL-10 y TGF-beta). Este desequilibrio, además de incrementar el número de células inflamatorias y su grado de activación, regula la actividad de los factores de crecimiento epitelial y de las metalo-proteinasas. Estas últimas son las encargadas de mantener y renovar la estructura de la mucosa y en situaciones de inflamación, son capaces de producir y perpetuar la lesión intestinal.

## Serología

Entre los distintos métodos serológicos que sirven de ayuda para el diagnóstico y seguimiento de la EC, conviene volver a recordar que los anticuerpos anti-gliadina de la clase IgA deben ser abandonados en su utilización prácticamente por completo en la clínica diaria, debido a que presentan una muy baja sensibilidad y especificidad, cercanas ambas alrededor del 50%, lo que hace que carezcan por completo de alguna utilidad diagnóstica en la actualidad. En 1997, Dieterich y cols. describieron que la TGt que es el auto-antígeno frente al que reaccionaban los anticuerpos anti-endomisio (AEM), por lo que su determinación tiene la misma utilidad que éste<sup>30</sup>. Desde entonces la TGt es el único marcador serológico utilizado en la práctica clínica de forma rutinaria, debido a su fácil realización ya que se determina mediante una técnica de

Elisa comercial y porque mostraba una elevada sensibilidad y especificidad, próximas al 90% en los diversos estudios que se hicieron al comienzo de su comercialización, hace ya más de una década, en diversos ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes rigurosamente seleccionados todos ellos con atrofia vellositaria importante, aunque mostraban cierta variabilidad según los diferentes sustratos comerciales empleados<sup>31</sup>. Sin embargo, los estudios iniciales de validación de su eficacia diagnóstica, se han visto notablemente devaluados con el paso del tiempo, ya que todos fueron llevados a cabo en condiciones muy seleccionadas, con criterios diagnósticos muy estrictos e incluyendo solo pacientes celíacos que mostraban una atrofia vellositaria marcada en las biopsias duodenales.

Conforme se han ido utilizando de forma rutinaria, la determinación de la TGt, se ha comprobado que su sensibilidad baja notablemente, especialmente cuando se estudian pacientes que no presentan atrofia vellositaria, o que la tienen en grado leve, como sucede habitualmente en los adultos. Varios estudios publicados conteniendo amplias series de pacientes celíacos, han demostrado claramente que la positividad de la TGt, depende directamente de la intensidad y gravedad de la lesión histológica duodenal encontrada, que va disminuyendo progresivamente desde las formas más graves, hasta las más leves (atrofia vellositaria, frente a cambios mínimos sin atrofia) y en pacientes que presentan únicamente enteritis linfocítica, su sensibilidad es muy baja, estando comprendida entre el 15-30% como máximo<sup>32</sup>. La sensibilidad de la serología depende de la gravedad de la lesión duodenal, siendo próxima al 100%, cuando existe una atrofia vellositaria total; del 70% cuando existe atrofia subtotal y del 30%, cuando la arquitectura de la mucosa duodenal está preservada y únicamente se detecta un aumento de los linfocitos intraepiteliales<sup>21</sup>.

Por otra parte, se ha descrito también que la enteropatía sensible al gluten (ESG) con repercusión clínica importante, se presenta en individuos con arquitectura mucosa conservada<sup>33-34</sup>. En este sentido, en un estudio llevado a cabo por el Servicio de Digestivo del Hospital de la Mutua de Tarraça por la Dra. Esteve y cols., en el que realizaron además de la serología, el estudio genético para el diagnóstico de la ESG, en un grupo de riesgo reconocido (familiares de primer grado), demostraron que con dicha estrategia diagnóstica (estudio genético, seguido de biopsia intestinal en los casos positivos), se diagnosticaron 3 veces más pacientes con ESG, que los que se diagnosticaban empleando únicamente la serología. Aún más relevante, es el hecho que los pacientes con enteritis linfocítica (EL, o tipo I de la clasificación de Marsh) la mayoría de los cuales no se habrían diagnosticado utilizando únicamente la serología y que los pacientes afectos con EL, presentan las mismas manifestaciones clínicas que los pacientes que presentan atrofia vellositaria. Este hecho es de gran relevancia, ya que en las recomendaciones actuales de consenso, sólo se consideran tributarios de DSG, los pacientes con atrofia vellositaria. Apunta además, a valorar la utilidad de seguir esta misma estrategia diagnóstica, en otros grupos de riesgo reconocidos<sup>35</sup>. La utilización por tanto del tipaje de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en el abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha de EC, ayuda a identificar aquellos individuos de grupos de riesgo susceptibles de presentar la enfermedad, y por tanto tributarios de realizar biopsia duodena. Esta conclusión, se basa no sólo en los resultados de estudios realizados en nuestro medio, sino también en otras áreas geográficas, y que confirman que al-



rededor del 90% de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 positivos, frente a un 20% de la población control<sup>36</sup>.

La mayoría de pacientes celíacos HLA-DQ2 negativos, son HLA-DQ8 positivos asociado a DR4. Por lo tanto, el estatus DQ2 positivo delimita, en general, la población susceptible de seguimiento. Es importante destacar que esta estrategia permite identificar los pacientes con EC seronegativa y por tanto, profundizar en el "iceberg celíaco", haciendo posible la identificación de numerosos pacientes con EC tipo Marsh I, es decir, que presentan EL sin atrofia vellositaria, y cambiar el concepto actual de ESG tributaria de tratamiento<sup>37-38</sup>.

Posiblemente ocurre lo mismo en pacientes que presentan una mucosa duodenal normal histológicamente (tipo 0 de Marsh), aunque por el momento hay pocos estudios que lo avalen. Este hecho ha conducido a la aplicación de nuevas estrategias diagnósticas como son la utilización del estudio genético o la determinación de la TGt en el aspirado duodenal, en los casos de serología negativa y obliga también a bajar el umbral de positividad de la TGt que en el adulto, que se recomienda situarlo en 2 U/ml como máximo<sup>39</sup>.

La determinación de los anticuerpos TGt de la clase IgA, se establece habitualmente como el único marcador serológico a emplear en la práctica clínica, tanto para el despistaje de pacientes celíacos, como para el seguimiento y comprobar su adherencia a la dieta sin gluten, pese a su frecuente negatividad en el adulto y las múltiples limitaciones que presenta su interpretación aislada. En individuos que presentan una inmunodeficiencia selectiva de tipo IgA, la TGt habitualmente empleada, es siempre negativa o indosificable. Por ello, en estos casos, se recomienda repetir la determinación empleando la TGt de clase IgG, ya que los pacientes con déficit de IgA además, constituyen un grupo de riesgo de presentación de la EC<sup>40-41</sup>.

El diagnóstico serológico de la EC basado únicamente en la positividad de la serología, no es aceptado en la actualidad, aunque se estima que valores muy elevados del orden de una TGt > 100 U/ml, son capaces de predecir con bastante fiabilidad, la presencia de atrofia vellositaria y al menos en niños, podrían hacer innecesaria la realización de una endoscopia alta, que precisa en estos casos por lo general, de sedación profunda o incluso anestesia general para su realización, con tomas de biopsia duodenales múltiples para confirmar el diagnóstico de una EC asociada, lo que es importante al menos desde el punto de vista clínico<sup>42</sup>.

Aunque la serología es un buen método auxiliar para el diagnóstico de EC, por sí sola, carece de valor. Su sensibilidad es muy baja en el adulto y en ausencia de atrofia vellositaria. Por tanto ante una clínica sospechosa, es necesario realizar un estudio genético y una endoscopia con múltiples biopsias duodenales, para tratar de confirmar o descartar dicho diagnóstico. Sin embargo, se ha sugerido que su determinación sería de utilidad para despistaje de su presencia en población general y también a la hora de realizar estudios de cribado, de tipo epidemiológico.

## Hallazgos endoscópicos

Existen una serie de hallazgos endoscópicos duodenales, bastante orientativos de la posible existencia de una

EC, como son la desaparición o reducción de los pliegues de Kerkring con aparición del "patrón en mosaico" y la configuración dentada o serrada de los pliegues circulares del duodeno, con aparición de fisuras superficiales múltiples, dando lugar al conocido como "patrón festoneado", si bien su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico endoscópico de la enfermedad, son ampliamente cuestionadas<sup>43-44</sup>.

Su detección no tiene mayor importancia cuando la enfermedad se sospecha en base a los datos clínicos o serológicos y se van a tomar biopsias duodenales para su confirmación, pero su identificación en el curso de una endoscopia indicada por otros motivos, puede ser importante, ya que invita a realizar la toma de biopsias múltiples y confirmar así el diagnóstico de EC. La endoscopia realizada "bajo inmersión" mediante instilación de agua en el duodeno y visualización amplificada de la mucosa, ha sido propuesta por unos autores italianos que la señalan como un procedimiento seguro, que podría evitar la realización de biopsias duodenales. Sin embargo, no es útil para la detección de cambios mínimos y no es recomendable su aplicación como procedimiento de rutina<sup>45</sup>.

## Cápsula endoscópica

La llegada de la cápsula endoscópica (CE) a comienzos de la década actual, ha cambiado de forma importante, el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades del intestino delgado, entre las que se incluyen la hemorragia digestiva recidivante de origen oscuro, la enfermedad inflamatoria intestinal, la EC y los tumores malignos del intestino delgado, entre los más frecuentes. Además de ser un método no invasivo, permite la exploración de todo el tubo digestivo, aunque tiene el inconveniente de no poder tomar biopsias. No obstante, la visualización y localización de lesiones mediante la CE, puede seguirse de una enteroscopia de doble-balón, que permite en un segundo tiempo, confirmar el diagnóstico histológico y realizar un tratamiento endoscópico de las lesiones que lo precisen<sup>46</sup>.

Se han publicado diversos trabajos que han demostrado ampliamente la utilidad de la CE en el estudio y despistaje de la EC, especialmente en casos de anemia ferropénica crónica en el adulto, para el estudio de extensión de la enfermedad, en los casos de refractariedad y especialmente para la detección precoz de complicaciones locales tales como la yeyunitis ulcerativa, el linfoma intestinal y el adenocarcinoma de intestino delgado<sup>47-49</sup>.

Entre los pocos estudios que han comparado la relación existente entre los hallazgos endoscópicos de la cápsula, con el estudio histológico de las biopsias duodenales, en general se ha encontrado un elevado índice de correlación. Finalmente se ha publicado recientemente un metanálisis con los estudios disponibles por el momento que analizan esta enfermedad<sup>50-51</sup>.

## Hallazgos histológicos

Las biopsias duodenales obtenidas habitualmente por endoscopia con sospecha de EC, deben ser estudiadas en detalle, por patólogos experimentados en esta enfermedad y clasificadas de acuerdo con los criterios de Marsh modificados, que clasifican los hallazgos en 4 tipos o estadios.

Las muestras deben ser múltiples (no menos de cuatro) y recogidas en diversas porciones del duodeno, incluyendo no solo el bulo, sino también la segunda y si fuese posible de la tercera porción duodenal, para aumentar en lo posible la detección de lesiones parcheadas y una vez extraídas las muestras de biopsia, deben estar bien orientadas antes de ser fijadas, para que se puedan observar en cortes longitudinales que muestren todo el espesor de la mucosa y submucosa, no tangenciales, ni oblicuas<sup>52</sup>.

Se pueden encontrar un espectro de cambios que oscilan desde una mucosa completamente normal (estadío 0), pasando por un incremento de los linfocitos intra-epiteliales (LIEs) superior al 25% en relación con el recuento de células del epitelio de la mucosa (estadío 1), o la presencia de hiperplasia de las criptas acompañado de un infiltrado inflamatorio crónico de la lámina propia (estadío 2), todos ellos con vellosidades bien conservadas. No es hasta el estadío 3, en el que aparece por primera vez la presencia de atrofia de las vellosidades como marcador histológico de la enfermedad, que a su vez se subdivide en tres categorías, de acuerdo con su intensidad de menor a mayor, en grado leve o parcial (a), moderado o subtotal (b) e intenso o total (c). Finalmente, el estadío 4, o de hipoplasia marcada, es una situación que se nos antoja muy rara, ya que se observa tan solo muy excepcionalmente en la actualidad.

La utilización rutinaria de la clasificación de Marsh, junto con el empleo de inmuno-tinciones específicas para la correcta identificación de los LIEs CD3 y CD8 (+) es de uso obligado y de gran utilidad para el correcto diagnóstico y clasificación de los pacientes celíacos, especialmente en los adultos y en ausencia de atrofia de vellosidades. Por ello es recomendable la toma rutinaria de biopsias duodenales múltiples, no solo en los casos de sospecha clínica de EC, sino también cuando se realiza una gastroscopia en pacientes con dispepsia funcional, en casos de diarrea crónica de origen no aclarado, anemia ferropénica crónica y en los así denominados "grupos de riesgo", para la aparición de una enfermedad celíaca<sup>53</sup>.

Los hallazgos de las biopsias duodenales siguen siendo considerados por la mayoría de los expertos como la "piedra angular" o "patrón oro", para el diagnóstico de la EC, aunque esta afirmación tan rotunda está siendo bastante cuestionada en la actualidad, especialmente en el adulto.

Si los resultados del estudio histológico son normales, pero la serología es positiva y la clínica es sugestiva la duda diagnóstica se establece y en dichos casos la biopsia puede ser revisada por otro patólogo experto o incluso recomendar un tratamiento de prueba con una dieta sin gluten (DSG) durante un mínimo de 6 meses, antes de poder afirmar o descartar el diagnóstico de forma definitiva. En los casos dudosos tras la interpretación de la biopsia duodenal, puede ser de gran utilidad el disponer de los resultados del estudio genético, así como de los antecedentes familiares de EC, ya que aunque la prevalencia de DQ2 en la población general es del orden del 40%, entre los celíacos alcanza un 90%, como en el estudio llevado a cabo por Fernández Bañares y cols. en una serie de pacientes etiquetados de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, para el despistaje de una EC<sup>54</sup>.

## Formas de presentación clínica

La EC es un proceso muy "camaleónico" ya que varía grandemente en sus diversas formas de presentación que muestran un amplio espectro de manifestaciones oscilando desde casos subclínicos, o completamente asintomáticos, pasando por otros que llegan a presentar un cuadro florido de desnutrición. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, generalmente de tipo cólico, acompañado de la hinchazón fluctuante, dispepsia o malas digestiones, síntomas de reflujo gastro-esofágico, tales como la pirosis y regurgitación, así como alteración del hábito intestinal que oscila desde la diarrea hasta el estreñimiento, o bien, con alternancia de ambos. Junto con ellos es frecuente que se presenten síntomas de anemia, tales como astenia, disnea de medianos esfuerzos, trastornos del sueño, pérdida de peso, dolores óseos generalizados por la frecuente asociación con osteoporosis y trastornos del carácter con frecuente irritabilidad, cefaleas y depresión, entre otros varios.

La presencia de diarrea era considerada hasta hace un cierto tiempo como un síntoma habitual; sin embargo, en el adulto no es obligada su presencia, ya que hasta un 50% de los pacientes presentan estreñimiento de forma predominante, que en muchas ocasiones es rebelde a diversos tipos de tratamiento e igual ocurre con la pérdida de peso, que en el adulto es poco habitual y hasta un 30% de los pacientes presentan signos evidentes de sobrepeso.

La EC se clasifica en diversos subtipos desde el punto de vista clínico. Las formas denominadas "clásicas" son las más frecuentes en la infancia y se caracterizan por un predominio de síntomas digestivos floridos. Por el contrario, las denominadas "formas atípicas" son las más frecuentes en los adultos, en las que la sintomatología digestiva es intermitente y menos intensa en general que en los niños, predominando las manifestaciones extra-digestivas, tales como la anemia ferropénica crónica, la elevación de las pruebas de función hepática, las tiroiditis y las alteraciones de la fertilidad, entre otras... Debido a que las presentaciones atípicas se encuentran con una mayor frecuencia, la EC actualmente se considera como una enfermedad multisistémica y de naturaleza autoinmune, que con frecuencia se acompaña de manifestaciones generales muy diversas (Tabla 1).

## Criterios diagnósticos

Los principales criterios diagnósticos de la EC se basan en la sintomatología clínica, los datos genéticos, las determinaciones serológicas, los hallazgos de las biopsias duodenales, que junto con la respuesta a la dieta sin gluten, constituyen la base fundamental para su confirmación, en la gran mayoría de los casos. El abanico de formas de presentación clínica es muy amplia y las determinaciones genéticas, serológicas e histológicas, no siempre son concluyentes, por lo que en ciertos casos está justificado utilizar la prueba "ex - iuvantibus" de la retirada del gluten de la dieta, antes de poder establecer un diagnóstico como definitivo.

El estudio analítico de los pacientes celíacos debe incluir un hemograma completo junto con un estudio de coagulación que pueden presentar diversas alteraciones, junto con una bioquímica completa incluyendo determinaciones de hierro, índice de saturación de transferina y niveles séricos de ferritina, además de unas pruebas de función hepática com-

**Tabla 1. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas**

- Familiares de primer grado
- Síndromes de Down y Turner
- Déficit selectivo de IgA
- Enfermedades endocrinas
  - o Diabetes mellitus tipo I
  - o Tiroiditis autoinmunes
  - o Addison
- Enfermedades neurológicas
  - o Ataxia cerebelosa
  - o Epilepsia
  - o Polineuropatía
  - o Esclerosis múltiple
- Enfermedades hepáticas
  - o Cirrosis biliar primaria (CBP)
  - o Hepatitis autoinmune
  - o Colangitis autoinmune
  - o Hipertransaminasemia idiopática
- Enfermedades reumáticas
  - o Artritis reumatoide (AR)
  - o Síndrome de Sjögren's (SS)
- Enfermedades cardíacas
  - o Miocardiopatía dilatada
  - o Pericarditis autoinmune
- Enfermedades dermatológicas
  - o Dermatitis herpetiforme
  - o Psoriasis
  - o Vitíligo
  - o Alopecia areata
- Otras
  - o Anemia ferropénica
  - o Osteoporosis
  - o Aumento de fracturas
  - o Infertilidad
  - o Amenorrea
  - o Defectos del esmalte dentario
  - o Depresión y ansiedad

pletas. Entre los marcadores serológicos, el único a realizar, es la medición de los niveles circulantes de TGt mediante técnica de Elisa, ya que los anticuerpos anti-gliadina están completamente abandonados en la actualidad, por presentar una baja sensibilidad y especificidad y los anticuerpos anti-endomisio son muy engorrosos y no aportan nada a la TGt, ya que utilizan el mismo sustrato. Si los resultados de la serolo-

gía son negativos, pero existe una sospecha clínica fundada de una posible EC, se debe recomendar la realización de una gastroscopia con toma de biopsias duodenales y enviadas a un patólogo experto que utilice la clasificación de Marsh modificada<sup>52</sup>.

La respuesta a una DSG seguida de forma estricta y rigurosa, durante un mínimo de seis meses, constituye sin duda el criterio diagnóstico más definitivo, máxime si se acompaña de una mejoría o normalización de los parámetros analíticos que estaban alterados previamente, sin tomar medicación alguna asociada. Igualmente la TGt disminuye o se normaliza por completo al cabo de este tiempo de seguimiento<sup>55-56</sup>.

Cuando los pacientes presentan una forma atípica de la EC, como ocurre habitualmente en los adultos, una segunda toma de biopsias duodenales realizadas al cabo de 1-2 años de la instauración de una DSG, mostrando una clara mejoría o normalización completa de las alteraciones histológicas, ayudará a confirmar el diagnóstico definitivo.

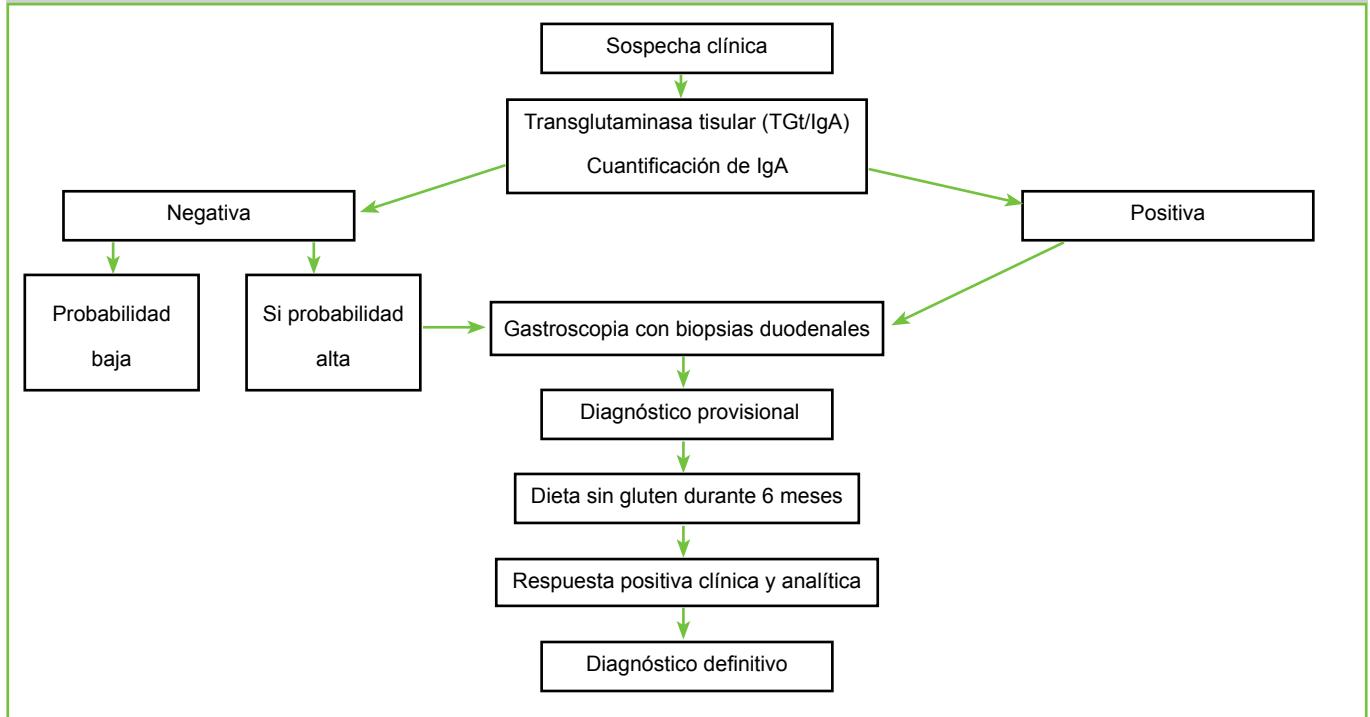
Un algoritmo diagnóstico para el establecimiento de un diagnóstico probable de enfermedad celíaca, a través de una serie de fases sucesivas se presenta a continuación (Figura 1).

Para la confirmación diagnóstica en casos dudosos existen varias estrategias a seguir de acuerdo con las preferencias del paciente y/o familiares próximos. Entre ellas podemos señalar las siguientes: a) Repetir periódicamente la analítica y serología buscando cambios manifiestos b) Realizar un estudio familiar buscando casos potenciales o manifiestos que eran previamente desconocidos c) Llevar a cabo una nueva endoscopia con tomas de biopsia múltiples duodenales, al cabo de unos meses (menos aceptada) d) Hacer un tratamiento de prueba con una DSG durante unos 6 meses, monitorizando la respuesta clínica, así como los cambios analíticos y serológicos.

La prueba de la provocación con gluten no se considera necesaria, para confirmar el diagnóstico de la EC en los adultos. Incluso se considera potencialmente peligrosa, ya que puede presentar serios inconvenientes por la precipitación de reacciones importantes tras su reintroducción.

## Tratamiento

El único tratamiento eficaz actualmente disponible, es el seguimiento de una estricta dieta sin gluten (DSG), mantenida de forma continuada, durante toda la vida del paciente, consistente en suprimir del consume, todos los alimentos elaborados o que contengan harina de trigo fundamentalmente, pero también de centeno, cebada y avena. Habitualmente estos alimentos se pueden sustituir por otros similares que contienen harina de maíz o arroz, que son los dos únicos cereales exentos de gluten. La DSG es muy saludable y completa, ya que contiene todos los principios inmediatos, junto con toda clase de vitaminas y minerales necesarios para mantener una buena y variada alimentación. Su adherencia continuada es difícil a cualquier edad de la vida, ya que la harina de trigo está presente en la composición o en la condimentación de muchos alimentos, o como aditivos de diversas salsas, ya que se trata de un buen espesante. Los pacientes que no responden a la retirada del gluten de la dieta, deben

**Figura 1. Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de EC**

ser advertidos de la frecuente existencia de las llamadas “contaminaciones cruzadas” o del consumo inadvertido de productos que contienen gluten y se les debe hacer un estudio completo sistemático orientado a la búsqueda de posibles enfermedades o complicaciones asociadas<sup>57-58</sup>.

Los dos únicos cereales libres de gluten son el maíz y el arroz, que por tanto constituyen la base de preparación de los diversos alimentos que forman la base principal de la denominada DSG, tales como el pan, galletas, pasta, que sustituyen a los similares compuestos elaborados con harina de trigo. Una regla mnemotécnica fácil de recordar para los pacientes es recordarles como “dieta de las tres pés” (panaderías, pastelerías y pizzerías) para recordarles los lugares de venta y/o consumo, donde se encuentran la mayor parte de los alimentos con gluten que hay que suprimir por completo, sustituyéndolos por los que contienen o se preparan exclusivamente con harina de maíz o de arroz.

La leche y sus derivados deben ser restringidos al comienzo de la DSG, pues suele haber una intolerancia transitoria asociada a la EC por deficiencia relativa de las disacaridasas específicas (concretamente la lactasa). Después de pasados 1-2 meses de la implantación de la DSG, se pueden introducir de forma gradual y progresiva, tanto la leche como sus derivados, ya que la intolerancia a la lactosa es secundaria al gluten y desaparece por completo tras el tiempo indicado.

Por otra parte el aporte de calcio junto con vitamina D y suplementos es muy importante, especialmente al principio de la DSG, en niños en época de crecimiento y en mujeres pre-menopáusicas, por la elevada prevalencia de osteoporosis existente en general en la mayor parte de los pacientes celíacos<sup>59</sup>.

Aproximadamente un 70% de pacientes presentan una clara mejoría clínica, al cabo de 2 semanas de iniciada una DSG. La rapidez de la respuesta, no obstante es muy variable e imprevisible, dependiendo del grado de adherencia a la dieta, así como de la extensión de las lesiones intestinales y del estadio de Marsh, que presente, existiendo no obstante, una mayor rapidez en la respuesta clínica, que en la recuperación de las lesiones intestinales, que tarda un promedio de 6-12 meses en conseguir la restauración completa de la mucosa, en casos de existencia de atrofia vellositaria.

Cuando existe una anemia ferropénica importante asociada, la administración de suplementos de hierro por vía parenteral, especialmente intravenosa con hierro-sacarosa o similares durante 2-3 meses administrados semanalmente ayuda a conseguir a replecionar más rápidamente los depósitos corporales y por tanto una más rápida recuperación de la anemia y de su sintomatología asociada.

Las dos cuestiones más importantes que se plantean en el manejo de los pacientes celíacos, es la de si el diagnóstico está hecho correctamente y si el paciente está siguiendo bien la DSG recomendada. Para su evaluación se necesita una cuidadosa interpretación de los procedimientos diagnósticos realizados y un seguimiento periódico con determinaciones clínicas, analíticas y serológicas, así como la realización de un cuestionario dietético detallado. Los niveles de TGt, si están elevados al diagnóstico, descienden en el seguimiento y se normalizan a los 6-12 meses de instaurada una DSG. Es conveniente descartar la presencia de enfermedades asociadas tales como la presencia de insuficiencia pancreática, el supercrecimiento bacteriano intestinal, la colitis linfocítica y la celíaca refractaria, porque precisan de abordajes y tratamientos complementarios específicos<sup>58-62</sup>.



## Lesiones cutáneas asociadas

La EC se asocia frecuentemente con diversas alteraciones de la piel y mucosas, que aparecen en forma de brotes o erupciones y que frecuentemente son muy pruriginosas. De todas ellas la más frecuente y característica es la dermatitis herpetiforme (DH), que se caracteriza por la presencia de lesiones pápulo-vesiculosas en un principio, que posteriormente se cubren de costras, que pueden afectar diversas regiones del cuerpo, son de carácter simétrico por lo general y se distribuyen por ambas rodillas, nalgas, muñecas, pero son muy características también en la cara, manos y cuero cabelludo. La biopsia cutánea tomada en la vecindad de las lesiones muestra unos depósitos lineales de IgA muy característicos, depositados a nivel de la capa basal de la epidermis. La frecuencia de la DH es elevada ya que aparece en aproximadamente el 25% de los pacientes celíacos y su presencia es una señal inequívoca de la existencia de una EC. Aunque la clínica digestiva puede ser leve o estar ausente, debido a que las lesiones duodenales son leves por lo general, facilitando su presencia mucho el diagnóstico de la intolerancia al gluten y son consideradas como la "tarjeta de presentación" de la EC<sup>63</sup>.

La DSG es el tratamiento de elección de las manifestaciones cutáneas de la DH, pero hay que advertir a los pacientes que la resolución de las lesiones suele ser lenta y puede tardar entre 1-2 años en desaparecer por completo tras el comienzo de la dieta. Al comienzo de un brote intenso de DH se puede recomendar el tratamiento con dapsonas, así como empleo de cremas de corticoides tópicos y antihistamínicos orales para el alivio del prurito asociado.

Existen otras muchas otras manifestaciones cutáneas asociadas con la EC, tales como la psoriasis en sus distintas formas y variedades, las lesiones atópicas, el eritema nodoso, algunas variedades de eczema y diversos procesos de naturaleza autoinmune, tales como el vitíligo, la rosácea, la alopecia universal y su forma areata<sup>64-67</sup>.

Una excelente revisión de la asociación entre las diversas manifestaciones cutáneas y la presencia de EC, fue publicada hace unos años por Collin P y mantiene una evidente actualidad<sup>68</sup>.

## Manifestaciones orales

Contrariamente a lo que se pensaba hasta hace unas pocas décadas, la EC es un proceso relativamente frecuente. Lo que ocurre en la práctica clínica habitual, es que muchos pacientes permanecen sin diagnosticar durante muchos años, debido a que la mayor parte tienen presentaciones atípicas, con escasos síntomas digestivos y con un claro predominio de las manifestaciones extra-intestinales. Como consecuencia de todo ello, el diagnóstico de la EC es difícil y requiere un abordaje multidisciplinario en ocasiones.

Dentro de las manifestaciones orales las dos más frecuentes son los defectos del esmalte dental y las aftas recurrentes.

Los defectos del esmalte dental se presentan con una frecuencia mayor entre los celíacos, que en población general. Las razones que justifican su presencia, no han sido completamente aclaradas. La hipocalcemia secundaria a la

malabsorción podría ser una posible causa. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en los niveles séricos de calcio entre niños celíacos, con y sin lesiones dentales asociadas. Actualmente se piensa que serían debidos a un proceso inmunológico mediado por el gluten, el que cause los defectos del esmalte existentes en estos pacientes en la infancia o adolescencia. Las lesiones en los adultos son menos pronunciadas que en los niños, aunque muestran una prevalencia muy similar<sup>69-71</sup>.

La estomatitis aftosa recurrente se caracteriza por la aparición de múltiples erosiones-ulceraciones en la mucosa oral, únicas o múltiples, que son redondeadas u ovoideas, rodeadas por un halo eritematoso y de un color blanquecino o amarillento. Es una de las lesiones orales más frecuentes, afectando desde el 5 hasta el 60% de la población, dependiendo del grupo estudiado<sup>72</sup>. Se estima que por término medio un 20% de la población las presenta a lo largo de la vida. La gran mayoría son aftas de pequeño tamaño, de unos 2 a 8 mm. de diámetro y habitualmente desaparecen de forma espontánea. Las aftas de gran tamaño que habitualmente superan un centímetro de diámetro son poco frecuentes, muy dolorosas y persisten varias semanas<sup>73</sup>.

La DSG ha demostrado que es muy eficaz, tanto en el tratamiento como en la prevención de las recidivas en pacientes con úlceras aftosas recurrentes, aunque sean éstas de pequeño tamaño. Una posible explicación de su frecuente asociación, es que las aftas bucales en los celíacos estén relacionadas con la presencia de anemia o deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12<sup>74</sup>.

Otras manifestaciones orales asociadas con la EC, aunque con menor frecuencia que las anteriores, son la glositis atrófica y la presencia de lesiones de liquen plano. Se denomina así a un proceso inflamatorio crónico, localizado a nivel de las encías, que tiene un amplio espectro de formas de presentación, que incluye lesiones atróficas, erosivas, hiperqueratósicas y ulcerativas, de aspecto blanquecino, por lo general bastante dolorosas y sensibles, tanto al calor como al frío<sup>75</sup>.

## Anemia ferropénica

El hierro procedente de los alimentos es transformado primariamente a nivel del estómago por la acción del ácido clorhídrico siendo reducido de su forma férrica a ión ferroso y posteriormente se absorbe única y exclusivamente a nivel duodenal por un proceso activo en el que intervienen diversos mediadores, desde donde es transportado por la sangre unido a la transferrina y almacenado posteriormente en diversos órganos como el hígado, bazo y médula ósea, unido a la ferritina. Al estar inflamado el duodeno de forma habitual en la EC, es lógico que este proceso de la absorción intestinal del hierro se encuentre comprometido y como consecuencia de ello el se produzca con frecuencia una situación de ferropenia crónica o incluso de anemia ferropénica evidente, que habitualmente se recupera por completo con la instauración y seguimiento estricto de una DSG<sup>76</sup>.

Diversos estudios realizados tanto en Europa como en Estados Unidos, han señalado que la anemia ferropénica puede ser la primera manifestación de una EC, en ausencia de diarrea, siendo especialmente sugestiva cuando se trata de un paciente que presenta una anemia crónica refractaria

al tratamiento sustitutivo con hierro oral<sup>77</sup>.

La ferropenia crónica es muy frecuente en población. Cuando se presenta en mujeres jóvenes, se interpreta a menudo como consecuencia de pérdidas menstruales aumentadas, por reglas abundantes o frecuentes. El tratamiento sustitutivo con hierro oral, suele producir una recuperación parcial, o al menos transitoria, dependiendo del grado de ferropenia existente. Sin embargo en pacientes con edad avanzada, la respuesta es peor, o nula y así la presencia de anemia en mujeres post-menopáusicas, conduce con una cierta frecuencia al diagnóstico de EC, una vez descartadas otras causas de sangrado a nivel del colon y tracto digestivo alto<sup>78</sup>.

Algunas mujeres han sido histerectomizadas para tratar de solucionar su anemia, ante la presencia de miomas múltiples o de gran tamaño, pensando en su origen probablemente ginecológico, pero siguieron presentando la anemia después de la cirugía, lo que obliga a descartar posteriormente la presencia de una EC asociada. La anemia se diagnostica con menor frecuencia en la infancia; de hecho, la hemoglobina no se determina de forma rutinaria en niños. Sin embargo, la presencia de anemia ferropénica es un hallazgo relativamente frecuente, en todas las Consultas Ambulatorias de Asistencia Primaria y los médicos que atienden a estos pacientes deben de tratar de buscar su origen, a cualquier edad de la vida. Los médicos en general, deberían incluir en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que presente una anemia crónica de causa no explicada la posibilidad de que se trate de una EC subclínica o incluso asintomática y los endoscopistas deberían tomar de forma sistemática, múltiples biopsias duodenales en estos pacientes, aunque no se hayan solicitado expresamente para incrementar el número de diagnósticos posibles de EC. La prevalencia de EC en pacientes referidos a una Unidad de Endoscopia Digestiva para estudio de una anemia ferropénica es variable, estando comprendida por lo general, entre el 3 y el 12% de los casos<sup>79-80</sup>.

## Osteoporosis

El encontrar una disminución de la masa ósea por densitometría, es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con EC al momento del diagnóstico. El principal mecanismo fisiopatológico de su aparición se encuentra en relación con la existencia de una malabsorción prolongada de calcio y vitamina D, que junto con una disminución de la ingesta oral de calcio y un reducido ejercicio físico, son todos ellos responsables de su desarrollo y aparición. Otros factores que influyen también son el sexo, la malnutrición que junto con los anteriores son también importantes especialmente en mujeres post-menopáusicas<sup>81, 82</sup>.

La pérdida de la densidad mineral ósea asociada con la EC responde a la DSG de forma continuada y progresiva, consiguiéndose una restauración normal, ayudada con suplementos orales de preparados de calcio y vitamina D, con una restauración prácticamente total, al cabo de unos 2 años de tratamiento, por lo general. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento en la vida, tanto mejor y mucho más rápida es la respuesta alcanzada<sup>83</sup>.

Se han realizado una serie de estudios para determinar la prevalencia de osteoporosis en pacientes con EC y en general se obtienen valores comprendidos entre el 3-5% al momento del diagnóstico, si bien estos valores aumentan

con la edad media de la población analizada<sup>84</sup>. Así un estudio canadiense llevado a cabo en mujeres post-menopáusicas, no logró demostrar una mayor prevalencia en pacientes celíacos, en comparación con un grupo control. Una probable explicación para esta discrepancia es el modo en que se define la presencia de una densidad mineral ósea disminuida. Así los individuos que presentan una densidad mineral ósea (DMO) mayor de 2'5 desviaciones estándar por debajo del pico medio de masa ósea específico para su edad y sexo, es un criterio frecuentemente utilizado para el diagnóstico densitométrico de la osteoporosis, pero no todos los autores utilizan el mismo. Como consecuencia de ello, sería deseable unificar los criterios para definir la presencia de osteoporosis a nivel internacional<sup>85</sup>.

Es un hecho bien conocido, que existe un mayor riesgo de fracturas en los pacientes con osteoporosis, con o sin EC asociada. Sin embargo, la verdadera prevalencia no es bien conocida, debido a que muchos casos de EC del adulto permanecen sin diagnosticar, ya que se estima que solamente el 10% de los pacientes con EC se conocen como tales, debido a la existencia de casos subclínicos o atípicos<sup>86</sup>. Un estudio de cohortes realizado en Inglaterra sobre una muestra amplia de población, confirmó que el riesgo relativo de desarrollo de cualquier tipo de fracturas en pacientes con EC era de 1,3 y de fractura de cadera ascendía a 1,9, comparado con individuos no celíacos<sup>87</sup>.

## Trastornos endocrinos

Los pacientes con EC presentan con una mayor frecuencia que la población general una serie de alteraciones endocrinas asociadas, probablemente mediadas por un mecanismo autoinmune o genético, de las cuales la más frecuente e importante es la Diabetes tipo I o insulinodependiente (DM-I), con una frecuencia media de DM-I comprendida entre el 5-10% de pacientes celíacos<sup>88-90</sup>. A la inversa, la prevalencia de pacientes con EC entre los diabéticos tipo I está también claramente aumentada, cuando se busca intencionadamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes con ambos procesos asociados, no presentan molestias digestivas importantes y el resto, solo síntomas esporádicos de pequeña intensidad y por tanto, totalmente inespecíficos. Ciertamente, cuando se indica la realización de una gastroscopia a un diabético que presenta molestias digestivas frecuentes, es aconsejable la toma de biopsias duodenales múltiples para descartar una EC asociada. El efecto de la DSG sobre la DM-I consiste en la mayor parte de los casos, es un mejor control de la diabetes, en una disminución de las necesidades de insulina, pero en ningún caso se ha conseguido hacer desaparecer la diabetes ni prevenir la aparición de sus complicaciones vasculares. Sin embargo, mejora su estado general, su nutrición y aumenta su masa ósea, al mejorar la absorción intestinal de calcio<sup>91-92</sup>.

Dentro de las enfermedades tiroideas asociadas con la EC, el hipotiroidismo es el más frecuente, seguido por la tiroiditis autoinmune y en tercer lugar por el hipertiroidismo<sup>93</sup>. La prevalencia media de enfermedades tiroideas asociadas a la EC está comprendida entre el 5-15% de los pacientes, por ello es aconsejable la determinación periódica de hormonas tiroideas, TSH y anticuerpos anti-tiroideos para su detección precoz, ya que muchos casos pueden ser subclínicos y por tanto permanecer sin diagnosticar de forma prolongada<sup>94</sup>. El tratamiento de las enfermedades tiroideas es el habitual de

estos casos, basado en una terapia hormonal sustitutiva a base de extractos tiroideos, en el caso del hipotiroidismo y el específico, cuando existe hiperfunción o Basedow. Al igual que ocurre con los diabéticos, la instauración de una DSG mejora el control de la enfermedad tiroidea asociada, aunque no evita el tratamiento hormonal, pero naturalmente son necesarias dosis más bajas de tratamiento hormonal para su control que en pacientes no celíacos, dependiendo del tiempo de evolución<sup>95-96</sup>.

Un estudio reciente ha mostrado que los anticuerpos anti-TGt se fijan a nivel del epitelio de los folículos tiroideos y se depositan también en la matriz extra-celular del parénquima glandular. Por lo que su presencia a dicho nivel podría constituir la base patogénica de naturaleza autoinmune, que justifique la frecuente asociación de trastornos tiroideos en pacientes con EC<sup>97</sup>.

## Hipertransaminasemia secundaria

La prevalencia de hipertransaminasemia (HT) está aumentada en niños y adultos con EC. Así en un estudio llevado a cabo por un grupo de pediatras en Barcelona, que incluyó un total de 114 niños con EC, 60% con formas clásicas y 40% con presentaciones atípicas, los autores encontraron HT moderada en el 32% al diagnóstico y fue la única manifestación en 5 pacientes (4,3%). Los pacientes que presentaban HT eran en general más jóvenes y tenían predominio de formas clásicas que los que presentaban transaminasas normales. Los valores de las aminotransferasas se normalizaron con la DSG en todos ellos, tras un seguimiento mínimo de 1 año<sup>98</sup>.

Un porcentaje importante de adultos que presentan una enfermedad hepática con esteatosis no alcohólica (EHNA), sin riesgos metabólicos asociados, puede ser debido a la presencia de una EC asociada, no conocida. Así Bardella y cols encontraron en una serie de 60 pacientes adultos con HT que tenían una TGt positiva en seis (10%). Después de una DSG, al cabo de seis meses, los enzimas hepáticos se normalizaron en todos los casos<sup>99</sup>.

Ligeras alteraciones hepáticas se presentan con relativa frecuencia en pacientes adultos con EC, que habitualmente se resuelven en su mayoría, tras un período con DSG. Sin embargo, en raras ocasiones pueden cursar con insuficiencia hepática aguda grave, tal como fue descrito en 4 pacientes por vez primera por Kaukineen y cols, en Finlandia, en el año 2002. De ellos, uno presentaba una fibrosis hepática congénita, otro tenía una esteatosis hepática masiva y los dos restantes, una hepatitis aguda de curso grave y causa desconocida. La disfunción hepática revirtió por completo, en todo ellos tras la instauración y seguimiento de una DSG<sup>100</sup>.

Es un hecho bien conocido la asociación de la EC con diversas enfermedades hepáticas de naturaleza inmunológica, tales como la hepatitis autoinmune (HAI) o de diversos tipos de colestasis crónicas como la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), por lo que es conveniente realizar un despistaje serológico de EC, mediante la determinación de marcadores serológicos de celíaca, de forma rutinaria en estos pacientes<sup>101</sup>. Así el grupo de Floreani y cols., en una serie de 108 pacientes celíacos adultos, encontraron un 3,7% de positividad para la determinación de los anticuerpos anti-mitocondriales (AMA), que se consi-

deran específicos de la CBP, lo que refuerza el argumento de la frecuente asociación de ambas enfermedades<sup>102</sup>.

En general, en los niños al igual que predominan las formas de presentación clásica, así como las de predominio digestivo y con mayor frecuencia de presencia de atrofia de vellosidades. Sin embargo, como señalan Vivas y cols. la hipertransaminasemia es menor frecuente en ellos, que en los adultos<sup>103</sup>. Una excelente revisión sobre la frecuente asociación entre enfermedades hepática y celíaca ha sido publicada recientemente por Diaz Tapia y cols.<sup>104</sup>

Conviene recordar que alrededor de un 10% de hipertransaminasemias de origen no aclarado, están relacionadas con una EC asociada, generalmente subclínica y por tanto, no diagnosticada.

## Trastornos ginecológicos y de fertilidad

Las pacientes celíacas presentan con frecuencia trastornos menstruales asociados tales como retraso de la pubertad, fases de amenorrea y menopausia precoz. También son frecuentes los episodios de endometriosis que producen trastornos dolorosos abdominales frecuentes. Todo ello puede asociarse con trastornos de la fertilidad, tendencia con la presencia de abortos de repetición e incluso embarazos difíciles, asociados con episodios de pre-eclampsia o de colestasis gravídica recurrente. Por tanto, las alteraciones ginecológicas y de fertilidad, son frecuentes e importantes en pacientes celíacas y deberían ser investigadas sistemáticamente en mujeres con clínica digestiva recurrente asociada, ya que su corrección es eficaz y mantenida, tras su diagnóstico y seguimiento con una DSG mantenida<sup>105-111</sup>.

En los varones se pueden presentar también problemas relacionados con la esfera sexual de origen celíaco, tales como infertilidad y problemas de libido, cuya mejoría y corrección pasan por establecer correctamente dicho diagnóstico<sup>112</sup>.

## Retraso del crecimiento y desarrollo

La EC es una causa frecuente e importante del retraso en el desarrollo corporal, produciendo un claro retraso en el crecimiento y en la ganancia de peso, con percentiles bajos correspondientes a su edad y sexo en niños y adolescentes, debido a una serie de factores relacionados con la existencia de un síndrome de malabsorción más o menos manifiesto desde el punto de vista clínico, en una época fundamental para el crecimiento y desarrollo<sup>113-115</sup>. En general existe una deficiencia de peso y una dificultad para recuperarlo y/o de aumentarlo, debido a las mismas razones, que junto con la deficiencia en la absorción intestinal de hierro, calcio, vitaminas liposolubles y otros oligoelementos así como la presencia de esteatorrea asociada, explican en gran medida estos hallazgos.

De la misma manera se ha descrito la presencia de un desarrollo intrauterino menor y de nacimientos de bajo peso, en hijos de pacientes celíacos<sup>116</sup>.

En los países del tercer mundo la presencia de desnutrición importante en población general, hace más difícil el reconocimiento de la presencia de una EC asociada, aunque

en estudios recientes se confirma un notable aumento en el número de diagnósticos, tanto en edad infantil, como en adultos jóvenes<sup>117-119</sup>.

Afortunadamente todos estos trastornos en el crecimiento y en el peso, son completamente reversibles, después de efectuado el diagnóstico y tras un seguimiento de una DSG estricta. Al cabo de un año por término medio, se consigue una recuperación importante en los percentiles y se consigue una maduración ósea, similar a la de los niños o jóvenes de la misma edad y sexo. De ahí, la importancia de su reconocimiento lo más precoz posible<sup>120</sup>.

## Enfermedades neurológicas

La EC se asocia con diversas enfermedades neurológicas, con una frecuencia mayor que en la población general. Así en pacientes con cefaleas recurrentes de tipo migrañoso, se encuentra un porcentaje mayor de celíacos, tanto en adultos como en niños<sup>121, 122</sup>. En un estudio de casos y controles realizado en 90 adultos con migrañas encontraron 4 pacientes celíacos (4,4%) frente a 1 caso en un grupo similar de donantes de sangre (0,4) lo que confirma claramente esta mayor prevalencia. Fueron seguidos con DSG los celíacos migrañosos, observando la desaparición de las cefaleas en uno y la mejoría en los tres restantes, al cabo de seis meses<sup>123</sup>.

Dentro de las enfermedades neurológicas una de las que se encuentra con mayor frecuencia asociada, es la ataxia cerebelosa, especialmente de comienzo en edad avanzada. Se han descrito diversos mecanismos inmunológicos patogénicos y diferentes anticuerpos relacionados con el gluten, que son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y depositarse a nivel de las células de Purkinje, donde producen una respuesta inflamatoria marcada con destrucción progresiva de dichas neuronas<sup>124-126</sup>. La respuesta a la DSG suele ser más eficaz, cuando se instaure en los primeros seis meses después del comienzo, pues posteriormente los resultados son menos eficaces. Recientemente se ha descrito que un isoenzima de la TGt, concretamente el subtipo 6, se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con ataxia relacionada con la EC y por tanto su positividad sería de ayuda para establecer el diagnóstico causal<sup>127</sup>.

Otro de los procesos neurológicos frecuentemente asociados con la EC es la epilepsia, en sus diferentes formas de presentación, incluso en las secundarias a elevaciones febriles observadas principalmente en la infancia, como lo confirman diversos estudios epidemiológicos llevados a cabo al respecto, en diferentes países<sup>128-130</sup>. Al igual que ocurre en otras enfermedades neurológicas, se observa una mejoría significativa tras la instauración de una DSG, con una reducción progresiva y significativa de los fármacos anti-epilépticos, así como un mejor control en las denominadas formas refractarias a la medicación<sup>131-132</sup>.

Las polineuropatías tanto sensitivas, como motoras, o mixtas, entre las que se incluyen algunas formas de presentación del síndrome de Guillén-Barré, están frecuentemente asociadas con la EC y mejoran notablemente o incluso revierten por completo, tras el seguimiento prolongado con una DSG<sup>133-137</sup>.

La esclerosis múltiple en sus diversas formas de

presentación, pero especialmente el tipo remitente-recidivante que representa el 80% de todas ellas, asociado o no, con neuritis óptica se ha puesto en relación con la EC, explicando su patogenia a través del paso del gluten o proteínas derivadas del mismo a través de la barrera hemato-encefálica, que se depositan en las zonas de mielina y a través de un proceso inmunológico, se originan fenómenos inflamatorios focales, que originarían las típicas lesiones en placas<sup>138-140</sup>. Se han estudiado diversos marcadores genéticos, que predisponen a la liberación de citoquinas inflamatorias comunes en ambos procesos<sup>141, 142</sup>. Igualmente se ha observado una respuesta favorable a la DSG en este tipo de pacientes, especialmente cuando se introduce en las fases iniciales de la enfermedad neurológica.

Se describen trastornos del ánimo y comportamiento asociados, tales como ansiedad y depresión, en aproximadamente una tercera parte de los pacientes, al momento del diagnóstico. Otros síntomas frecuentemente asociados, son la apatía y la irritabilidad; todos ellos afectan a la calidad de la vida de estos pacientes mejoran claramente tras la instauración y seguimiento adecuados de una DSG<sup>143, 144</sup>.

## Complicaciones locales

Los pacientes adultos con EC, pueden desarrollar una serie de complicaciones tales como la EC refractaria, la yeyunoileitis ulcerativa y la enteropatía asociada al linfoma de células T, a través de la progresiva acumulación en el epitelio intestinal de linfocitos aberrantes, que proliferan y se expanden clonalmente estimulados por la liberación abundante de IL-15. Estas enfermedades son un proceso continuo una de otra, produciéndose una proliferación descontrolada, que acaba desarrollando un linfoma intestinal de células T<sup>145-148</sup>.

Se define la "EC refractaria" como la ausencia de respuesta clínica e histológica al tratamiento con la DSG. En muchas ocasiones es solo aparente y debida en la mayor parte de los casos a incumplimiento de la dieta o a ingestas repetidas, no intencionadas, de alimentos que contienen gluten. Otros motivos incluyen una interpretación errónea de la biopsia inicial, una lenta recuperación de los cambios histológicos después de la DSG y confusión con otros procesos que pueden cursar con atrofia vellositaria. Dentro de ellos, se incluyen entre otros, la enteropatía autoinmune, que se puede distinguir por la presencia de anticuerpos circulantes anti-enterocitarios<sup>149</sup>.

La EC refractaria no guarda relación con la persistencia, después de la recuperación de las vellosidades, de la diarrea, que puede ser originada por otros motivos, tales como la presencia concomitante de insuficiencia pancreática, colitis microscópica o malabsorción de lactosa<sup>150</sup>. La frecuencia de las formas denominadas refractarias es pequeña y se estima en alrededor del 5% del total de pacientes con EC, aunque este porcentaje que procede de centros de referencia terciarios, podría no reflejar su verdadera prevalencia, ya que podría ser algo menor<sup>151-152</sup>.

Existen dos formas de celíaca refractaria, denominadas tipo 1 y tipo 2. La primera (tipo 1) es relativamente benigna, ya que responde bien por lo general al tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores como la azatioprina. No se asocia con otras complicaciones intestinales, no presenta alteraciones cromosómicas y su mortalidad es baja. La pobla-



ción de LIE presenta el fenotipo habitual, que es idéntico al que tienen los pacientes con EC activa, antes del comienzo de la DSG. Cuando se analiza por técnicas de biología molecular, el reordenamiento de los genes del TCR, se confirma que es de naturaleza policlonal. La denominada "yeyunitis ulcerativa", comparte muchos rasgos inmunológicos con el tipo 2 de EC refractaria y se caracteriza por la presencia de múltiples ulceraciones asociadas con estenosis en segmentos largos del intestino delgado. Desde el punto de vista clínico se manifiesta por crisis de dolor cólico abdominal, de localización periumbilical, acompañadas de distensión, febrícula, diarrea y pérdida de peso. La mortalidad de estas formas es muy elevada, como consecuencia de las complicaciones intestinales, relacionadas con la presencia de obstrucción, hemorragia y perforación<sup>153-155</sup>.

La "enteropatía asociada al linfoma de células T", se localiza en la porción proximal del intestino delgado, siendo más prevalente en hombres mayores de 60 años y al igual que la anterior, tiene un pobre pronóstico con una supervivencia a los 2 años del orden del 15-20% de los casos<sup>156</sup>. El examen macroscópico del intestino pone de manifiesto la presencia de lesiones nodulares multifocales ulceradas, acompañadas de estenosis y perforaciones múltiples. La clínica es muy parecida y consiste en episodios frecuentes de dolor cólico abdominal, pérdida de peso marcada, diarrea, rectorragias, aumento de la LDH, fiebre y sudoración nocturna profusa. El PET con contraste y la confirmación histológica de las lesiones, son los mejores procedimientos diagnósticos disponibles<sup>157</sup>.

La EC refractaria tipo 2 es resistente a la mayor parte de tratamientos quimioterápicos habitualmente utilizados en combinación y se están ensayando nuevos fármacos tales como el alemtuzumab (anti-CD52), la cladribina, así como el trasplante de médula ósea y de células madre, pero todos ellos están en fase de estudio y no existe experiencia suficiente para poder recomendarlos de forma rutinaria en la actualidad<sup>158-160</sup>.

La caracterización inmuno-histoquímica de los pacientes con EC refractaria tipo 2, se basa en que el fenotipo habitual de los LIE se encuentra alterado y constituye una población aberrante. Se reconoce por la pérdida de los marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR) conservando el CD103, que la caracteriza como intraepitelial, así como la expresión del CD3 intra-citoplasmático. Además presenta un reordenamiento oligomonoclonal del TCR. Debido a estas características citológicas y moleculares, el tipo 2 se denomina también linfoma críptico intestinal de células T, considerado como un linfoma T latente.

## Cáncer

La incidencia de ciertos tipos de cáncer esta aumentada en pacientes con EC. Entre ellos se incluyen diversos tipos de linfoma no-Hodgkin (LNH) de cualquier localización, el adenocarcinoma de intestino delgado y carcinomas epiteliales a nivel de la orofaringe y del esófago<sup>161-163</sup>. En un estudio amplio de cohortes llevado cabo sobre 4732 pacientes con EC comparado frente a 23620 sujetos control, los autores encontraron un riesgo relativo de mortalidad en la EC de 139 con un IC-95% (1,13-1,51) y de malignidad del 1,29, IC-95% (1,06-1,55)<sup>164</sup>.

Los mecanismos responsables para el desarrollo de tumores en pacientes celíacos, no son bien conocidos por el momento actual. Se han sugerido diversas hipótesis, entre las que se incluyen la existencia de un aumento en la permeabilidad intestinal para diversos carcinógenos ambientales, la presencia de una inflamación crónica prolongada, de una estimulación antigénica mantenida, la liberación de diversas citoquinas proinflamatorias, la existencia de problemas en la vigilancia inmune, así como de diversas deficiencias nutricionales en relación con la EC entre otros diversos factores<sup>165</sup>. Una estricta adherencia a la DSG parece ejercer un cierto papel protector contra el desarrollo y aparición de diversos tipos de cáncer en la EC<sup>166-169</sup>.

## Mortalidad relacionada

Resultados de estudios llevados a cabo en Italia<sup>170</sup> y Suecia<sup>171</sup> han mostrado que los pacientes con EC, presentan el doble de mortalidad que la población general de la misma edad y sexo, mientras que la diferencia fue menos marcada en el Reino Unido<sup>164</sup>. El riesgo de muerte aumenta con el retraso diagnóstico de la celíaca y en pacientes con escasa adherencia a la DSG, representando el linfoma tipo no-Hodgkin la principal causa de muerte<sup>172</sup>.

Los pacientes diagnosticados de EC en la infancia presentan un riesgo de mortalidad tres veces mayor que sus congéneres, a lo largo de la vida<sup>173</sup>. Sin embargo, este exceso de mortalidad puede ser atribuido a causas externas, como una posible consecuencia de cambios de conducta relacionados con la presencia de una enfermedad crónica y de su tratamiento. No se ha descrito un aumento de cáncer o de mortalidad en pacientes con dermatitis herpetiforme asociada<sup>173</sup>.

## Conclusiones

1. Los médicos en general, sea cualquiera la especialidad a la que se dediquen, deberían conocer mejor las características clínicas habituales de la EC, así como sus diversas formas de presentación, ya que se trata de un proceso muy frecuente (que afecta al 1-2% de la población general), e incluirla en el diagnóstico diferencial de muchos procesos no sólo digestivos, sino también en otros muchos otros extra-intestinales.

2. Es fundamental para realizar su diagnóstico recoger una cuidadosa historia clínica, incluyendo los antecedentes personales, desde la temprana infancia del paciente, relacionando sus molestias con la ingestión de alimentos ricos en gluten, así como elaborando una completa historia familiar de EC y una búsqueda de las enfermedades mas frecuentemente asociadas, tales como la rinitis crónica recurrente, episodios de faringo-amigdalitis, otitis, sinusitis, asma bronquial y otros procesos de naturaleza inmuno-alérgica.

3. Realizar una búsqueda sistemática de EC en los pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo, tales como los que presentan anemia ferropénica crónica, especialmente si presenta características de ser refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral y realizar toma de biopsias duodenales múltiples de forma rutinaria, en el curso de exploraciones endoscópicas digestivas altas realizadas a pacientes con dispepsia, anemia o clínica sugestiva.

4. En presencia de hipertransaminasemia mantenida y ausencia de enfermedad hepática conocida, especialmente cuando los marcadores virales sean negativos, llevar a cabo un despistaje sistemático de EC, ya que en ellas, la presencia de elevación fluctuante de las transaminasas se presenta en alrededor del 10% de los casos. Este mismo proceder es también aconsejable realizarlo ante pacientes con colestasis disociada crónica.

5. En pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1, hay que considerar su posible asociación ya que es relativamente frecuente y la instauración de una DSG, facilita el mejor control de la diabetes, disminuyendo los requerimientos de insulina. Si existen trastornos endocrinos asociados, tales como hiper o hipotiroidismo, o tiroiditis con normofunción tiroidea, es conveniente igualmente el descartar una EC asociada.

6. Conviene recordar que el despistaje sistemático de EC mediante la simple determinación de marcadores serológicos habituales, tales como la TGt, es claramente insuficiente, ya que sólo se encuentra elevada en una tercera parte de los pacientes adultos. Su sensibilidad aumenta en los casos en que existe atrofia vellositaria asociada y ello ocurre sólo de forma predominante en la infancia. Por tanto, en alrededor del un 70% de los celíacos adultos, la TGt habitualmente es negativa, o está mínimamente elevada.

7. La biopsia duodenal puede ser completamente normal, o mostrar únicamente cambios mínimos, siendo muy poco frecuente la presencia de atrofia de vellosidades en los celíacos adultos. Se necesita enviar varias muestras de biopsias tomadas a diversas alturas del duodeno (cuatro, como mínimo) bien orientadas y disponer de un patólogo experto en la interpretación de cambios mínimos y que utilice de forma rutinaria la clasificación de Marsh y la especifique claramente en sus informes anatomo-patológicos de las biopsias duodenales.

8. Es importante determinar los marcadores genéticos de la EC, del tipo de HLA-II siempre que sea posible, puesto que pueden resultar de gran ayuda en los casos de difícil diagnóstico, siendo indispensable su realización cuando se llevan a cabo estudios familiares. Se debe tener en cuenta que el tener un DQ2 (+), es una condición necesaria, pero no suficiente, para la aparición de la enfermedad y que existen otros marcadores genéticos, aún no bien conocidos en la actualidad. No obstante, su determinación posee un elevado valor predictivo negativo, para el diagnóstico de la EC.

9. En casos dudosos, esta plenamente justificado el instaurar una DSG y seguirla durante un mínimo de seis meses, realizando después un seguimiento clínico y analítico adecuados, para comprobar la respuesta alcanzada ("diagnóstico ex-iuvantibus").

10. En todos los Servicios de Digestivo de Hospitales Terciarios de Referencia, deberían de existir Unidades Monográficas dedicadas exclusivamente al estudio y tratamiento de los pacientes con enfermedades del intestino delgado, constituidas por personal entrenado y experto en el manejo de los diferentes procesos que lo afectan, incluyendo además de la EC, todas las causas que se incluyen dentro del síndrome de malabsorción, así como los procesos malignos que pueden afectar al intestino delgado, dotada además de las modernas técnicas endoscópicas, como son la videocá-

sula y la enteroscopia de doble balón, para poder realizar de forma adecuada, todos los diagnósticos y tratamientos oportunos que afectan a esta zona del tubo digestivo, que hasta hace poco tiempo ha sido considerada como una zona oculta y con escasa patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. James MB, Scott BB. Celiac disease: the cause of the various associated disorders? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 : 1119-21
2. Catassi C, Ratsch 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
3. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003 ; 362 : 383-91.
4. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1\*0501/DQB1\*0201. *Gut* 2002; 50: 336-40.
5. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 624-8.
6. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 464-83
7. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, Buckley B, O'Halloran DJ, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison disease : a clinical pitfall. *QJM* 2002; 95: 79-82.
8. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentations of celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-8.
9. Fergusson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-1.
10. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, 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.
11. Yachha SK, Misra S, Malik AK, et al. Spectrum of malabsorption syndrome in north Indian children. *Indian J Gastr* 1993; 12: 120-5.
12. Bhatnagar S, Gupta SD, Mathur M, et al. Celiac disease with mild to moderate histological changes is a common cause of chronic diarrhoea in Indian children. *J Pediatr Nutr* 2005; 41: 204-9.
13. Freeman HJ. Biopsy-defined adult celiac disease in Asian-Canadians. *Canad J Gastr* 2003; 17: 433-6.
14. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkani R, et al. Celiac disease in Middle Eastern countries : a challenge for the evolutionary history of this complex disorder?. *Dig Liv Dis* 2004; 36: 694-7.
15. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007; 24:115-9.
16. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007; 117: 41-9.
17. Molberg Ø, Solheim Flaete N, Jensen T, Lundin KE, Arentz-Hansen H, Anderson OD, et al. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology.* 2003; 125: 337-44.
18. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18: 483-91.

19. Polanco I. Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 Suppl 1: S3-6.
20. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002; 297: 2275-9.
21. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet.* 2000; 356:1494-5.
22. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 894-904.
23. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2333-40.
24. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* 2006; 3:e358.
25. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 914-2.
26. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005; 293: 2343-5.
27. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-9.
28. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet* 2003; 362: 30-7.
29. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 232-40.
30. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the auto-antigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
31. Fernández E, Riestra S, Rodrigo L, Blanco C, López-Vázquez A, Fuentes D, et al. Comparison of six human anti-transglutaminase ELISA-tests in the diagnosis of celiac disease in the Saharawi population. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3762-6.
32. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 219-21.
33. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomy-sial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 712-4.
34. Picarelli A, Maiuri L, Mazzilli MC, Coletta S, Ferrante P, Di Giovambattista F. Gluten-sensitive disease with mild enteropathy. *Gastroenterology* 1996; 111: 608-16.
35. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55:1739-45.
36. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomy-sial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 712-4.
37. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6585-93.
38. Vilppula A, Collin P, Mäki M, Valve R, Luostarinen M, Krekelä I, et al. Undetected celiac disease in the elderly. A biopsy-proven population-based study. *Dig and Liv Dis* 2008 ; 40 : 809-13
39. Santaolalla R, Fernández-Bañares F, Rodríguez R, Alsina M, Rosinach M, Mariné M, et al. Diagnostic value of duodenal antitissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 820-9.
40. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998; 42: 362-5.
41. Fernández E, Blanco C, García S, Dieguez A, Riestra S, Rodrigo L. Use of low concentrations of human IgA anti-tissue transglutaminase to rule out selective IgA deficiency in patients with suspected celiac disease. *Clin Chem* 2005; 61: 1014-6.
42. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 256-60.
43. Bardella MT, Minoli G, Radelli F, Quatrini M, Bianchi PA, Conte D. Re-evaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 714-16.
44. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fassano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 717-20.
45. Cammarota G, Cesaro P, Martino A, et al. High accuracy and cost-effectiveness of a biopsy-avoiding endoscopic approach in diagnosing celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 61-9.2
46. Caunedo A, Rodríguez-Téllez M, García-Montes JM, Gómez-Rodríguez BJ, Guerrero J, Herrerías JM Jr, Pellicer F, Herrerías JM. Utilidad de la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de enfermedad del intestino delgado. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96:10-21.
47. Muhammad A, Pitchumoni CS. Newly detected celiac disease by wireless capsule endoscopy in older adults with iron deficiency anemia *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42: 980-3.
48. Spada C, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 4146-51.
49. Ersoy O, Akin E, Ugras S, Buyukasik S, Selvi E, Güney G. Capsule endoscopy findings in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 825-9.
50. Maiden L, Elliott T, McLaughlin SD, Ciclitira P. A blinded pilot comparison of capsule endoscopy and small bowel histology in unresponsive celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2009; 54:1280-3.
51. El-Matary W, Huynh H, Vandermeer B. Diagnostic Characteristics of Given Video Capsule Endoscopy in Diagnosis of Celiac Disease: A Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009 Apr 30. [Epub ahead of print]
52. 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.
53. Riestra S, Dominguez F, Fernández-Ruiz E, García-Riesco E, Nieto R, Fernández E, Rodrigo L. Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5028-32.
54. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C,

- González C, et al. Systematic evaluation of causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1-9.
55. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 17-24.
  56. Sategna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, Grosso SB. Reliability of immunologic markers of celiac sprue in the assessment of mucosal recovery after gluten withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 101-4.
  57. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008; 57: 684-94.
  58. Abdulkarim AS, Burgart IJ, See J, Murray JA. Etiology of non-responsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2016-21.
  59. Culliford AN, Gree PH. Refractory sprue. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 373-8.
  60. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Laritano C, Danese S, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion* 2005; 71: 106-10.
  61. Fine KD, Meyer RL, Lee EI. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112: 1830-8.
  62. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Frenc Coeliac Disease Study Group. Lancet* 2000; 356: 203-8.
  63. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001; 19: 728-36.
  64. Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. Celiac disease and skin: psoriasis association. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:2138-9.
  65. Addolorato G, Parente A, de Lorenzi G, D'angelo Di Paola ME, Abenavoli L, Leggio L, et al. Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature. *Digestion*. 2003; 68: 9-12.
  66. Bartyk K, Várkonyi A, Kirschner A, Endreffy E, Túri S, Karg E. Erythema nodosum in association with celiac disease. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21:227-30.
  67. Volta U, Bardazzi F, Zauli D, De Franceschi L, Tosti A, Molinaro N, et al. Serological screening for coeliac disease in vitiligo and alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 801-2.
  68. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4: 13-20.
  69. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent*. 2007; 17:163-8.
  70. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, et al. Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26:1529-36.
  71. Ortega Páez E, Junco Lafuente P, Baca García P, Maldonado Lozano J, Llodra Calvo JC. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106:74-8.
  72. Jurge S, Kuffer R, Scully C. Mucosal disease series. Recurrent aphtous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
  73. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS. Recurrent aphtous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221-34.
  74. Scully C. Clinical practice. Aphtous ulceration. *N Engl J Med* 2006; 355: 165-72.
  75. Lodi G, Scully C, Carrozo M. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 40-51.
  76. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 54-60.
  77. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30:153-6.
  78. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of coeliac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 228-33.
  79. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2099-102.
  80. Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 756-60.
  81. Delco F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 966-72.
  82. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 857-64.
  83. Mora S, Barrera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 477-81.
  84. Mazure R, Vázquez H, González D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89:2130-4.
  85. Mather KJ, Beck PL, Scout RB, Hanley DA. Prevalence of IgA antiendomysial antibody in asymptomatic low bone mineral density. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 120-5.
  86. Fisher AA, Davis MW, Budge MM. Should we screen adults with osteoporotic fractures for coeliac disease? *Gut*. 2004; 53:154-5.
  87. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 429-36.
  88. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med*. 2008; 359:2767-77.
  89. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9:354-9.
  90. Resic-Lindehammer S, Larsson K, Orqvist E, Carlsson A, Cederwall E, Cilio CM, et al. Temporal trends of HLA genotype frequencies of type 1 diabetes patients in Sweden from 1986 to 2005 suggest altered risk. *Acta Diabetol*. 2008; 45: 231-5.
  91. Nóvoa Medina Y, López-Capapé M, Lara Orejas E, Alonso Blanco M, Camarero Salces C, et al. Impact of diagnosis of celiac disease on metabolic control of type 1 diabetes. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68:13-7.
  92. Diniz-Santos DR, Brandão F, Adan L, Moreira A, Vicente EJ, Silva LR. Bone mineralization in young patients with type 1 diabetes mellitus and screening-identified evidence of celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 1240-5.
  93. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbohm A, Lud-



- vigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3915-21.
94. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:751-7.
  95. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr.* 2009; 155: 51-5.
  96. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1715-22.
  97. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, Kim SY, Ciaccio EJ, Cheng J, et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2008; 18:1171-8.
  98. Farré C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, Garcia-Tornel S. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 3176-81.
  99. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Fare M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2004; 36:333.
  100. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122:881-8.
  101. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2609-13.
  102. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis.* 2002; 34: 258-61.
  103. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herroero B, Casqueiro J. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2360-5.
  104. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007; 46:1650-8.
  105. guiar FM, Melo SB, Galvão LC, Rosa-e-Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA. Serological testing for celiac disease in women with endometriosis. A pilot study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2009; 36(1):23-5.
  106. Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2008; 89:1002-4.
  107. Tiboni GM, de Vita MG, Faricelli R, Giampietro F, Liberati M. Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques. *Hum Reprod.* 2006; 21: 376-9.
  108. Sanders DS. Coeliac disease and subfertility: association is often neglected. *BMJ.* 2003; 327:1226-7.
  109. Foschi F, Diani F, Zardini E, Zanoni G, Caramaschi P. Celiac disease and spontaneous abortion. *Minerva Ginecol.* 2002; 54:151-9.
  110. Wolf H, Ilsen A, van Pampus MG, Sahebdién S, Pena S, Von Blomberg ME. Celiac serology in women with severe preeclampsia or delivery of a small for gestational age neonate. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 103:175-7.
  111. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2001; 51: 3-7.
  112. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 96:146-9.
  113. Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr.* 2004; 16: 445-9.
  114. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2007; 37: 86-105.
  115. Llorente-Alonso MJ, Fernández-Acenero MJ, Sebastián M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20: 719-22.
  116. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005; 129: 454-63.
  117. Poddar U, Thapa BR, Singh K. Clinical features of celiac disease in Indian children: are they different from the West? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: 313-7.
  118. Crovella S, Brandao L, Guimaraes R, Filho JL, Arraes LC, Ventura A, Not T. Speeding up coeliac disease diagnosis in the developing countries. *Dig Liver Dis.* 2007; 39: 900-2.
  119. Malekzadeh R, Sachdev A, Fahid Ali A. Coeliac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 351-8.
  120. Luciano A, Bolognani M, Di Falco A, Trabucchi C, Bonetti P, Castellarin A. Catch-up growth and final height in celiac disease. *Pediatr Med Chir.* 2002; 24: 9-12.
  121. Roche Herrero MC, Arcas Martínez J, Martínez-Bermejo A, López Martín V, Polanco I, Tendero Gormaz A, et al. The prevalence of headache in a population of patients with coeliac disease. *Rev Neurol.* 2001; 32: 301-9.
  122. Alehan F, Ozçay F, Erol I, Canan O, Cemil T. Increased risk for coeliac disease in paediatric patients with migraine. *Cephalalgia.* 2008; 28: 945-9.
  123. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli M, et al. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:625-9.
  124. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005; 128: S92-7.
  125. González S, Rodrigo L, Salas-Puig J, Astudillo A, Fuentes D, López-Vázquez A, López-Larrea C. Ataxia mioclónica progresiva asociada con anticuerpos frente a las células de Purkinje en un paciente celíaco. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97: 918-21.
  126. Wong D, Dwinnel M, Schulzer M, Nimmo M, Leavitt BR, Spacey SD. Ataxia and the role of antigliadin antibodies. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34:193-6.
  127. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008; 64: 332-43.
  128. Emami MH, Taheri H, Kohestani S, Chitsaz A, Etemadifar M, Karimi S, Eshagi MA, Hashemi M. How frequent is celiac disease among epileptic. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008; 17: 379-82.
  129. Antogni M, Xinias I, Theodouli P, Karatza E, Maria F, Panteleiadis C, Spiroglou K. Increased prevalence of silent celiac disease among Greek epileptic children. *Pediatr Neurol.* 2007; 36:165-9.

130. Verd S, Amat JN. Febrile seizures and celiac disease. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):298-9
131. Harper E, Moses H, Lagrange A. Occult celiac disease presenting as epilepsy and MRI changes that responded to gluten-free diet. *Neurology*. 2007; 68: 533-4.
132. Canales P, Mery VP, Larrondo FJ, Bravo FL, Godoy J. Epilepsy and celiac disease: favorable outcome with a gluten-free diet in a patient refractory to antiepileptic drugs. *Neurologist*. 2006; 12: 318-21.
133. Midha V, Jain NP, Sood A, Bansal R, Puri S, Kumar V. Landry-Guillaine-Barré syndrome as presentation of celiac disease. *Indian J Gastroenterol*. 2007; 26 : 42-3
134. Chin RL, Tseng VG, Green PH, Sander HW, Brannagan TH 3rd, Latov N. Multifocal axonal polyneuropathy in celiac disease. *Neurology*. 2006; 66: 1923-5.
135. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekblom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 1317-27.
136. Matà S, Renzi D, Pinto F, Calabrò A. Anti-tissue transglutaminase IgA antibodies in peripheral neuropathy and motor neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2006 I; 114 : 54-8
137. Hadjivassiliou M, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Davies-Jones AG, Jarratt JA, Sanders DS, et al. Dietary treatment of gluten neuropathy. *Muscle Nerve*. 2006; 34:762-6.
138. Hernández-Lahoz C, Rodríguez S, Tuñón A, Saiz A, Santamarta E, Rodrigo L. Remisión clínica sostenida en una paciente con esclerosis múltiple tipo remitente-recidivante con dieta sin gluten seguida durante 6 años. *Neurología*. 2009; 24: 213-5.
139. Ferrò MT, Franciotta D, Riccardi T, D'Adda E, Mainardi E, Montanelli A. A case of multiple sclerosis with atypical onset associated with autoimmune hepatitis and silent coeliac disease. *Neurol Sci*. 2008; 29: 29-31.
140. Núñez C, Dema B, Cénit MC, Polanco I, Maluenda C, Arroyo R, et al. IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis? *Genes Immun*. 2008; 9: 289-93.
141. Jarius S, Jacob S, Waters P, Jacob A, Littleton E, Vincent A. Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Sep; 79(9):1084.
142. Fedetz M, Ndagire D, Fernandez O, Leyva L, Guerrero M, Arnal C, et al. Multiple sclerosis association study with the TENR-IL2-IL21 region in a Spanish population. *Tissue Antigens*. 2009 Jun 11. [Epub ahead of print]
143. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 1063-9.
144. Häuser W, Gold J, Stein J, Caspary WF, Stallmach A. Health-related quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18: 747-54.
145. Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet*. 1997; 350:106-9.
146. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998; 114: 471-81.
147. Verkarre V, Romana SP, Cellier C, Asnafi V, Mention JJ, Barbe U, et al. Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue. *Gastroenterology*. 2003; 125: 40-6.
148. Obermann EC, Diss TC, Hamoudi RA, Munson P, Wilkins BS, Camozzi ML, et al. Loss of heterozygosity at chromosome 9p21 is a frequent finding in enteropathy-type T-cell lymphoma. *J Pathol*. 2004; 202: 252-62.
149. Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet*. 1997; 350:106-9.
150. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1830-8.
151. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009; 136: 99-107.
152. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007; 56:1373-8.
153. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009; 136: 81-90.
154. Ashton-Key M, Diss TC, Pan L, Du MQ, Isaacson PG. Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Am J Pathol*. 1997; 151: 493-8.
155. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 795-803.
156. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suárez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2514-5.
157. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1322-7.
158. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood*. 2007; 109: 2243-9.
159. Bishton MJ, Haynes AP. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2007; 136: 111-3.
160. Jantunen E, Juvonen E, Wiklund T, Putkonen M, Nousiainen T. High-dose therapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44: 2163-4.
161. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstro, K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-35.
162. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115: 191-5.
163. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2006; 38:374-80.
164. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy

- and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. : BMJ 2004; 329:716-9.
165. Loftus CG, Loftus EV. Cancer risk in celiac disease. Gastroenterology 2004; 123: 1726-9.
  166. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in celiac disease. Effect of a gluten-free diet. Gut 1989; 30: 333-8.
  167. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. JAMA 2002; 287:1413-9.
  168. Schweizer J, Oren A, Mearin ML, and the Working Group for Celiac Disease and Malignancy of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 97-100.
  169. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. Q J Med 2003; 96: 345-53.
  170. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives a cohort study. Lancet 2001 358 356 61.
  171. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population of Swedish cohort. Arch Intern Med 2003; 163: 1566-72.
  172. Solaymani-Dodaran M, West J, Logan RF. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2007; 102: 864-70.
  173. O'Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O'regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood : a 28-year follow-up. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2437-41.
  174. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J. No increase risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 1140-7.

Correspondencia:

---

L. Rodrigo-Sáez (*lrodrigosaez@gmail.com*)  
 Servicio de Aparato Digestivo.  
 Hospital Central de Asturias  
 C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo.