
MRA

CAPÍTULO 29

ENFERMEDAD CELÍACA

Autores

Debra Marcos Fonalleras
Ana Sánchez Garrido
Óscar González Bernardo
Luis Rodrigo Sáez

Hospital Central de Asturias, Oviedo

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Enfermedad celíaca (EC), Enteropatía sensible al gluten, HLA-DQ2 (+), Formas digestivas, Formas extra-digestivas, Formas silentes, Formas latentes, Enfermedades asociadas, Clasificación de Marsh, Atrofia vellositaria, Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, dieta sin gluten (DSG).*

ENFERMEDAD CELÍACA

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten, proteína que forma parte de algunos cereales de la dieta, tales como la gliadina del trigo y la prolamina de la cebada y centeno, capaz de provocar una lesión grave de la mucosa del intestino delgado, caracterizada por la presencia de atrofia de las vellosidades de grado variable, junto con hiperplasia de las criptas, así como infiltración inflamatoria difusa de tipo crónico, a nivel de la lámina propia intestinal. A este respecto hay que destacar que el maíz es el único cereal que no contiene gluten y la avena se ha puesto en duda, o contiene muy escasa cantidad.

Desde un punto de vista patogénico, la EC es una enteropatía de base inmunológica, que aparece únicamente en sujetos genéticamente predispuestos. Como consecuencia de la enfermedad, se origina un defecto en la absorción de nutrientes, vitaminas y oligoelementos a nivel del intestino delgado, cuya repercusión clínica dependerá de la extensión de la afectación intestinal, lo cual explica en gran parte, la amplia variabilidad en las diversas formas de presentación de la enfermedad. En la forma llamada clásica, los síntomas más llamativos son la presencia de diarrea, malnutrición, distensión abdominal, rechazo de los alimentos y alteraciones conductuales, con tendencia a la depresión y al aislamiento.

Una anamnesis detallada junto con una exploración física minuciosa y la objetivación de la presencia de diversas alteraciones analíticas tales como anemia ferropénica, ferropenia, hipo-ferritinemia, hipo-proteinemia, hipo-albuminemia, hipo-colesterolemia, hipo-trigliceridemia, hipo-calcemia, hipo-protrombinemia, deficiencia de ácido fólico, etc... permiten establecer el diagnóstico de sospecha, en los casos que cursan con sintomatología clásica. Sin embargo, el conocimiento reciente de diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad (atípica, silente, latente y potencial) ha venido a demostrar que un diagnóstico, exclusivamente clínico o funcional, es muy difícil de realizar.

Se debe por tanto, realizar una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico clínico, antes de iniciar una dieta sin gluten (DSG), siempre que el estado general del paciente lo permita, y previa normalidad del estudio de coagulación. La segunda biopsia intestinal se realizará en los niños, después de cumplidos los 6 años de vida y tanto en los niños como en los adultos, después de al menos 2 años de seguir una DSG, para comprobar la normalización histológica de la mucosa intestinal.

La presencia de ciertos anticuerpos específicos (anti-endomisio y/o anti-transglutaminasa) en el momento del diagnóstico y su desaparición al suprimir el gluten de la dieta, apoya el diagnóstico de EC. Sin embargo, no es seguro establecer un diagnóstico de EC, basado únicamente en los hallazgos de la serología, pues aunque los anticuerpos son muy específicos, pueden existir falsos positivos y negativos.

La supresión del gluten de la dieta es el único y más eficaz tratamiento disponible, ya que habitualmente se sigue de una desaparición prácticamente completa de los síntomas clínicos y de una normalización de las alteraciones histológicas previas. Las lesiones intestinales reaparecen cuando se reintroduce el gluten en la dieta.

RECUERDO HISTÓRICO

La primera descripción de la enfermedad, tanto en la infancia como en adultos, data de la segunda mitad del siglo II a. de C., por un médico griego, contemporáneo del romano Galeno, conocido como Areateus de Capadocia. Sus trabajos fueron editados dos milenios más tarde, por el Dr. Francis Adams en 1.856. El texto original correspondiente a "la afección celíaca", nos hace pensar que Areateus intuyó muy probablemente la causa relacionada con la enfermedad celíaca.

La palabra griega "koliakós" de la que se deriva el nombre de la enfermedad, significa etimológicamente "aquéllos que sufren del intestino".

No fué hasta 21 siglos después de la primera descripción realizada por Areateus, que el

Tabla 1. Estudios epidemiológicos de enfermedad celíaca en población general

Autor, País	Tipo muestra	Tamaño muestra	Incidencia (N/1.000 habitantes)
Kolho, Finlandia	Personal sanitario	1070	7,7
Ivarsson, Suecia	Población general adulta	1894	5,3
Hovdenak, Noruega	Donantes de sangre	2096	3,3
Catassi, Italia	Niños	17201	5,4
Corazza, Italia	Población general adulta	2237	1,8
Uibo, Estonia	Población general adulta	1461	0
Rostami, Holanda	Donantes de sangre	1000	3
Johnston, Irlanda	Población general adulta	1823	8,2
Not, USA	Donantes de sangre	2000	4
Gandolfi, Brasil	Donantes de sangre	2045	1,5
Riestra, España	Población general	1170	2,6

Nota: En todos los estudios se utilizó un método de búsqueda activa de casos mediante cribado serológico (anti-reticulina, anti-gliadina y/o anti-endomisio)

médico inglés Samuel Gee en 1.888, dió a conocer un informe clínico de la enfermedad celíaca en niños y adultos, siendo la segunda descripción clásica de esta enfermedad.

Después de la 2ª Guerra Mundial, se produjo un descubrimiento fundamental, que fue realizado y descrito con gran detalle por un pediatra holandés el Dr. Dicke, que realizó su tesis doctoral en la Universidad de Utrecht de Holanda en el año 1.950, en la cual demostró de forma concluyente, cómo los niños celíacos mejoraban extraordinariamente cuando se excluía de su dieta los alimentos que contenían harina de trigo, cebada y centeno. Desde entonces, es la base fundamental del tratamiento de los pacientes celíacos, la dieta sin gluten. Poco tiempo después, en 1.954, un médico inglés el Dr. Paulley, describió la alteración histológica característica del intestino delgado, al estudiar material procedente de una pieza quirúrgica en un paciente celíaco, y fue la primera vez que se asoció la existencia de atrofia de las vellosidades intestinales, como lesión típica, con la presencia de una enfermedad celíaca.

EPIDEMIOLOGÍA

La EC ocurre fundamentalmente en sujetos de origen europeo y por tanto, de raza blanca, aunque también ha sido descrita en poblaciones árabes; su incidencia no es bien conocida en Asia, ni en África subsahariana. Ha sido descrita en individuos procedentes de la India y del Paquistán, así como en el sur del Sahara y China. Se trata por tanto de una enfermedad muy frecuente en todo el mundo, con la única excepción del Japón, dado que en este país, por un lado presentan una muy baja prevalencia del

genotipo HLA-DQ2 y por otro, tienen un consumo de cereales muy bajo, ya que se alimentan fundamentalmente a base de arroz. Los estudios epidemiológicos basados en registros de casos, subestiman a menudo la frecuencia real de la enfermedad, dado que incluyen pacientes ya diagnosticados, fundamentalmente con formas clásicas de la enfermedad, sobre todo en niños. Posteriormente, se observó que cada vez se diagnosticaban más casos en adultos, así como formas oligo-sintomáticas, con manifestaciones extra-digestivas, e incluso asintomáticas.

La gran variabilidad en la presentación clínica de la EC, llevó a la conclusión, de que sólo realizando estudios de "búsqueda activa de casos", podríamos acercarnos a la prevalencia real de la misma. En estos últimos años se han llevado a cabo estudios de cribado serológico poblacional, que han demostrado que la EC es un proceso relativamente frecuente en poblaciones de origen caucásico. Así, en España, al menos 1 de cada 389 personas de la población general es celíaca, lo cual es muy similar a lo publicado en otros países europeos y americanos. Recientemente se ha comunicado una elevada frecuencia de EC entre niños saharauis que veraneaban en Europa (5,6%), la cual puede estar en relación con un gran consumo de cereales, así como a una predisposición genética especial. Desde que se estudian los familiares asintomáticos de pacientes celíacos, se ha incrementado notablemente la frecuencia de esta enfermedad a nivel mundial, que actualmente está comprendida entre 1 por cada 100 a 1 por cada 200 habitantes, lo que viene a representar aproximadamente que el 0.5-1% de la población general, padece o puede presentar a lo largo de su vida, una enfermedad celíaca (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

La realización de biopsias intestinales y el estudio histológico de las muestras duodenales obtenidas por endoscopia, constituyen la clave para el diagnóstico de la EC. Estudios comparativos coste-beneficio, entre los procedimientos endoscópicos habituales y toma de biopsias intestinales mediante cápsula por aspiración, otorgan ventaja a la endoscopia, de forma clara y definitiva, pues además de obtener abundantes muestras para el estudio histológico, permiten constatar la presencia de datos macroscópicos sugestivos de EC.

En términos generales, la lesión histológica en la EC más característica, consiste en la presencia de una atrofia parcial o total de las vellosidades intestinales, afectando exclusivamente a la mucosa del intestino delgado, con una distribución proximal constante (duodeno y yeyuno proximal), así como una reducción en el grado de lesión, en sentido distal.

CUADRO CLÍNICO

La EC es una enfermedad que aunque es congénita en naturaleza, se puede presentar a cualquier edad de la vida y afecta más frecuentemente a mujeres que a varones, en una proporción aproximada de 2-3 mujeres, por cada varón. Respecto a la edad de aparición, la mayoría de los estudios epidemiológicos han mostrado existir una mayor prevalencia en niños que en adultos. Esta situación está cambiando en los últimos años, debido a diversos factores y actualmente se diagnostican un mayor número de pacientes adultos, que en niños y se da el caso hasta cierto punto sorprendente, que un 20% de los pacientes celíacos tienen más de 60 años, al momento del diagnóstico.

SÍNTOMAS DIGESTIVOS

Los más frecuentes cuando la enfermedad es florida, consisten en la presencia de *diarreas, pérdida de peso, dolor y/o molestias abdominales, náuseas y vómitos, flatulencia o meteorismo, astenia y debilidad general.*

La frecuencia de las deposiciones y la naturaleza y consistencia de las heces, son muy variables. En general, los pacientes que presentan una afectación intestinal extensa, tienen de 4-10 deposiciones diarias de consistencia blanda, o pastosa y maloliente. Sin embargo, no todos los

pacientes presentan diarreas, algunos incluso tienen estreñimiento acentuado. Es muy frecuente la sensación de distensión abdominal, que se acompaña de intenso malestar, con dificultad para expulsar los gases retenidos y es habitual que tengan intolerancia digestiva, manifestada en forma de náuseas y vómitos alimenticios ocasionales. Como es lógico, las molestias se agravan con las comidas ricas en alimentos que contienen gluten y como el paciente desconoce esta asociación, no encuentra una explicación satisfactoria para el mantenimiento de sus molestias, que mejoran en general con el ayuno y con dietas que contengan pocos alimentos ricos en harina de cereales.

La cantidad de peso que pierden los pacientes con EC, depende en general de la gravedad y extensión de las lesiones intestinales, así como de la capacidad del paciente para compensar las pérdidas originadas por la malabsorción intestinal, con un aumento del aporte dietético adecuado. Algunos pacientes con afectación importante, presentan buen apetito y son capaces de mantener un peso estable, o presentan muy ligera pérdida de peso asociada. En casos de enfermedad grave, se puede asociar un cierto grado de anorexia, lo que se acompaña por lo general, de una pérdida de peso rápida y acusada.

En niños y jóvenes afectados con EC, se presenta un retraso del crecimiento asociado, que con el tiempo se hace muy llamativo.

En la mayor parte de los pacientes celíacos, la debilidad, laxitud y cansancio observados, son consecuencia de las molestias frecuentes que presentan y de la ferropenia o anemia asociada, así como de la hipopotasemia e hipocalcemia acompañantes.

El dolor abdominal se puede definir como una molestia persistente, difusa, de predominio periumbilical y en epigastrio, relacionado con la retención aumentada de gases, que se acompaña de distensión abdominal prominente, en muchos casos y que produce una gran incomodidad.

La forma clásica o digestiva, no es la más frecuente, ya que representa de un 30-50% de los casos, mientras que en el resto, se trata de formas silentes o subclínicas.

Makki y cols. han descrito recientemente los hallazgos clínicos de la EC diagnosticada en una muestra de más de 3.000 niños finlandeses y de ellos sólo un 27% presentaban síntomas

digestivos, otro 27% se encontraban completamente asintomáticos y el 46% restante, presentaban formas atípicas de la EC, entre las que predominaban el dolor abdominal esporádico, la diarrea intermitente, el estreñimiento, la astenia o las manifestaciones cutáneas, como la dermatitis herpetiforme.

Cilleruelo y cols. en niños españoles encontraron un 32% de formas clásicas, un 32% de silentes y un 36% de atípicas (predominaban síntomas digestivos leves y ferropenia).

Respecto a la presentación clínica en adultos, se ha observado que el porcentaje de formas

clásicas es menor (18%), siendo las formas silentes (30%) y el restante 52%, de formas atípicas, incluyendo clínica digestiva leve y en general intermitente, como la principal forma de presentación. (Tabla 2).

FORMAS CLÍNICAS MÁS FRECUENTES

Basándose en que la EC, puede manifestarse clínica e histológicamente de múltiples formas, Logan estableció un paralelismo entre la sensibilidad al gluten y un iceberg. La punta (parte emergida) del iceberg, estaría constituida principalmente por las formas clásicas de la enfermedad, mientras que la base (parte sumergida), incluiría las llamadas EC silente, EC latente y EC potencial (Fig. 1).

Tabla 2. Presentación clínica en función de la edad en el momento de aparición de los síntomas en la **enfermedad celíaca**

Síntomas	Signos
<u>Presentación clásica (niños <10 años)</u>	
Diarrea crónica	Distensión abdominal
Anorexia	Pérdida de masa glútea
Distensión abdominal	Malnutrición/Retraso de crecimiento
Pérdida de peso	Palidez
Vómitos	Retraso psicomotor
Irritabilidad	Hematomas
Letargia	Raquitismo
<u>Presentación en edades intermedias (10-30 años)</u>	
Asintomática	Glositis, ulceraciones aftosas
Ausencia de diarrea	Talla baja
Disminución del apetito	Anemia ferropénica refractaria
Anorexia	Osteopenia
Crecimiento insuficiente	Facilidad para hematomas
Retraso puberal	Hipoplasia del esmalte dental
Irregularidades menstruales	Calcificaciones cerebrales (Síndrome de Gobbi)
Artritis/Artralgias	Trastornos tiroideos
Dolor abdominal recidivante	Ferropenia crónica
Estreñimiento	
<u>Presentación en la edad adulta (>30 años)</u>	
Ansiedad/Depresión	Glositis, ulceraciones aftosas
Diarrea crónica	Malnutrición
Anorexia	Hemorragias espontáneas
Infertilidad	Edemas periféricos
Parestesias	Anemia megaloblástica aislada
Nicturia	Calambres/Tetania
Dolores óseos/abdominales	Dedos en palillo de tambor
Degeneración cerebroespinal	Miopatía proximal
Ataxia cerebelosa	Exantemas
Epilepsia	Hipoesplenismo

- Enfermedad celíaca clásica: Es una enteropatía grave inducida por el gluten, acompañada de síntomas de malabsorción, con biopsia intestinal alterada, en individuos genéticamente predispuestos.
- Enfermedad celíaca silente: La única diferencia con la anterior es que puede cursar de forma asintomática, o bien con síntomas discretos (anemia ferropénica) o extra-intestinales (hipertransaminasemia criptogénica, dermatitis herpetiforme, osteopenia, depresión, etc.). El mejor conocimiento de las manifestaciones extra-digestivas de la enfermedad, así como la búsqueda de casos entre poblaciones de riesgo (familiares de primer grado, diabéticos juveniles, etc.), ha permitido que cada vez sea mayor el número de pacientes diagnosticados con esta forma de EC.
- Enfermedad celíaca latente: La padecen aquellas personas, genéticamente predispuestas, que tienen una biopsia intestinal normal, con dieta libre y atrofia vellositaria inducida por el gluten, en otro momento evolutivo. Puede sospecharse en sujetos con serología positiva e histología normal, o con aumento de los linfocitos intra-epiteliales, que presentan receptores T del tipo $\gamma\delta$, o con un patrón de anticuerpos en la luz intestinal, similar a la EC. Conociendo ahora el amplio espectro de la enfermedad, quizás estos sujetos sean una forma menor, o inicial de la misma. No obstante, en ellos se recomienda continuar con una dieta libre, debiendo tomarse nuevas biopsias, si aparecen síntomas, o si hay aumento del título de anticuerpos.
- Enfermedad celíaca potencial: Se trata de sujetos sanos, genéticamente predispuestos, con histología intestinal normal durante toda su vida.

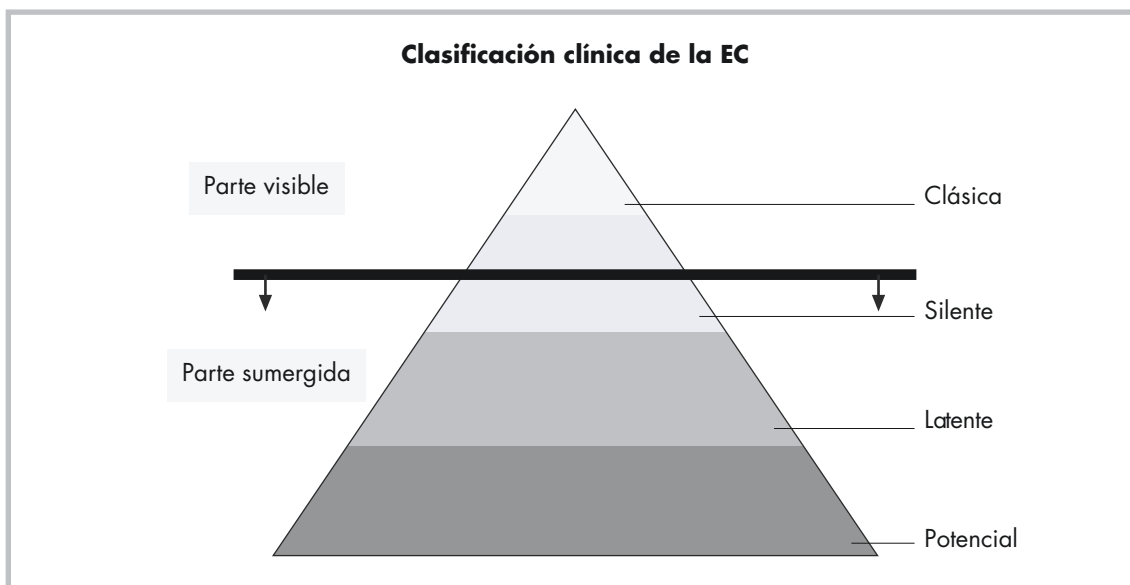


Figura 1. Iceberg propuesto por Logan de la sensibilidad al gluten

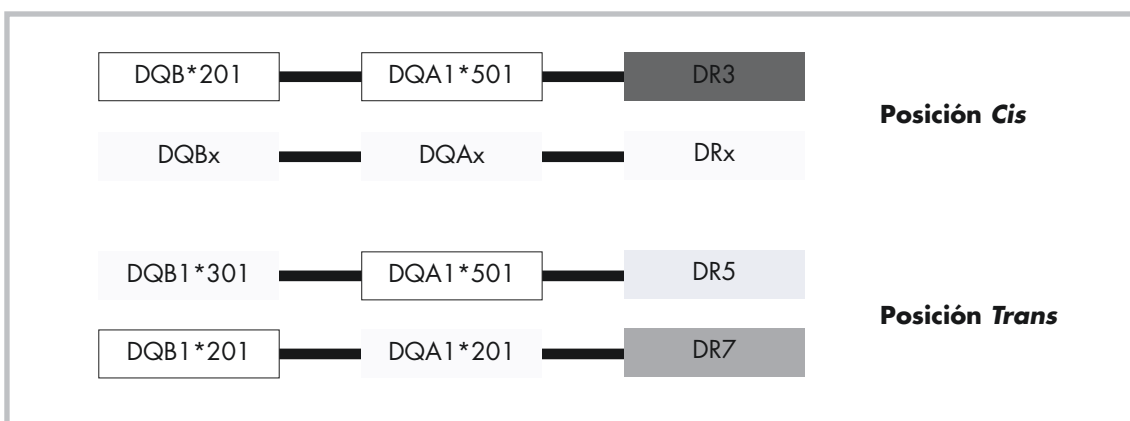


Figura 2. Esquema que representa la localización de los alelos DQA1*501 y DQB1*201 en el mismo, o en distintas cromosomas. En ambos casos se origina la molécula de susceptibilidad DQ2 (HLA-II).

PATOGENIA

Es bien conocida la tendencia de la EC a la agregación familiar; esta susceptibilidad genética se ha asociada con los haplotipos DR3-DQ2 y DR5/7-DQ2 del sistema HLA de clase II. La molécula DQ2 es un heterodímero α/β situado sobre la superficie celular de las células implicadas en la respuesta inmune y está codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201. Una pequeña proporción de los pacientes celíacos, tienen el haplotipo DR4-DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302). Es de destacar que el mismo HLA-DQ está presente en pacientes con el haplotipo DR3/DQ2 (codificado el HLA-DQ en posición cis; es decir, DQA1*0501 y DQB1*0201 sobre el

mismo cromosoma) que en pacientes, con el haplotipo heterocigoto HLA-DR5/HLA-DR7 (codificado el HLA-DQ en posición trans; es decir, DQA1*0501 y DQB1*0201 sobre cromosomas opuestos). Este hecho sugiere que en la jerarquía de la susceptibilidad al gluten, la mayor influencia relativa se encuentra unida a los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 (Fig. 2).

Sin embargo, el haplotipo DQ2, se encuentra también presente en un 20-25% de la población general, por lo que es probable que existan también otros genes fuera de la región HLA, responsables de la susceptibilidad a la EC, tales como el MICA y el MICB, descritos recientemente por nuestro grupo.

En la mucosa intestinal normal existen células T, tanto en la lámina propia, como entre los enterocitos (linfocitos intraepiteliales, o LIE). En la EC la densidad de los LIE está aumentada, y son mayoritariamente del tipo CD8+. Por otra parte, mientras que en personas sanas, un 90% de los LIE expresan el receptor de célula T (TCR) del tipo α/β , en los pacientes celíacos hay un aumento importante de LIE con TCR γ/δ ; este fenómeno se observa también en celíacos que siguen una dieta sin gluten, en la enfermedad latente, en la dermatitis herpetiforme, e incluso en individuos genéticamente predispuestos sin enfermedad. Este rasgo característico, no es específico de la EC, pues también puede verse en otras enfermedades del intestino delgado, y en realidad estaría indicando la presencia de una activación del sistema inmune mucoso.

Los linfocitos T de la lámina propia son del tipo CD4+ y reconocen a la gliadina expresada junto al heterodímero HLA-DQ2 en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Esta población de células T está implicada, tanto en la secreción de citoquinas proinflamatorias, como en la estimulación de linfocitos B, formadores de anticuerpos específicos. Las citoquinas liberadas, actuarían mediante un mecanismo directo sobre los enterocitos, e indirectamente mediante la estimulación de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y aumentando la actividad de los linfocitos T citotóxicos.

A la vista de todo lo anterior, en la patogenia de la enfermedad, la respuesta humoral sería más bien un epifenómeno, secundario a la mayor relevancia del mecanismo celular. Sin embargo, recientemente, se ha otorgado un nuevo papel patogénico a los anticuerpos específicos presentes en estos paciente, los cuales van dirigidos contra un componente no-colágeno de la matriz extracelular. Dieterich et al. han demostrado que el autoantígeno predominante, y quizás único, contra el que se dirigen los anticuerpos antiendomiso, es la transglutaminasa tisular (TGt). Esta enzima, de amplia distribución intra y extracelular, cataliza la formación de enlaces entre residuos de glutamina y lisina, participando activamente en el ensamblaje de la matriz extracelular, adhesión celular, y reparación de lesiones tisulares. La unión de la TGt con la gliadina, sustrato de la misma, por su estructura primaria rica en residuos de glutamina, da lugar a la exposición de nuevos determinantes antigénicos sobre la molécula de TGt. Las implicaciones patogénicas de estos hallaz-

gos, están por esclarecer, pero el reciente descubrimiento del papel del factor de crecimiento y diferenciación beta-1 (TGF- β 1), abren nuevas perspectivas en el campo de la patogenia humoral de la EC. El TGF- β 1, liberado por los fibroblastos, juega un papel central en la diferenciación de las células epiteliales, y en la inhibición de la proliferación y recambio de la matriz extracelular. El TGF- β 1 se segrega normalmente en forma latente y necesita ser activado, antes de realizar su función biológica; este paso crítico de activación está mediado por la TGt, y explica por qué los anticuerpos anti-TGt, interfieren con la diferenciación del epitelio intestinal, como ha sido demostrado in vitro.

MANIFESTACIONES EXTRA-DIGESTIVAS

La EC puede tener muchas formas de presentación clínica. Es fácil pensar en ella, cuando hay síntomas digestivos, pero no cuando éstos no están presentes, o sólo existen manifestaciones extra-intestinales. Vamos a revisar a continuación, las formas más frecuentes de la EC, con sus diversas características clínicas (Tabla 3).

Anemia ferropénica

Tanto la ferropenia, como la anemia ferropénica, son las alteraciones analíticas y hematológicas, que con mayor frecuencia aparecen asociadas con la EC. Las causas de la anemia ferropénica pueden ser dos: 1) Alteración en la absorción del hierro a nivel del intestino proximal. 2) Existencia de pérdidas ocultas de sangre a través del intestino.

Desde un punto de vista práctico, es importante el tener en cuenta que aproximadamente un 5% de los pacientes con anemia ferropénica, tienen una EC, como causante de la misma. Este porcentaje es aún mayor, si sólo consideramos los pacientes con anemia, que responde mal al hierro oral. Por lo anterior, está claramente indicada la realización de biopsias intestinales durante la endoscopia digestiva alta, como se hace habitualmente en pacientes con indicación de estudio por anemia ferropénica, incluso aunque haya otras causas, a las que clásicamente se puede atribuir el origen de la anemia, como la presencia de hernia de hiato, gastritis o la toma frecuente de medicamentos gastroerosivos como la aspirina y/o AINEs. Ante toda anemia ferropénica de origen oscuro, especialmente si no responde bien al tratamiento sustitutivo, con la administración de hierro oral, se le debe realizar una endoscopia, con tomas de biopsia duodenales, para descartar una posible EC.

Tabla 3. Manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad celíaca

- Retraso del crecimiento y desarrollo, con estatura corta y bajo peso.
- Dolores óseos con osteopenia, artritis, dolores óseos, fracturas patológicas
- Anemia ferropénica y/o por carencia de ácido fólico con déficit de vit. K (hemorragias en forma diversa, especialmente cutáneas, nasales, gingivales, etc..)
- Edemas en piernas , calambres musculares, crisis de tetania, etc...
- Trastornos reproductivos y de la esfera sexual : (Menarquia tardía, amenorreas secundarias, menopausia precoz, abortos espontáneos, irregularidades menstruales, infertilidad, impotencia, aumento de la mortalidad neonatal, etc...)
- Cefaleas, neuropatía y trastornos del carácter, con tendencia a un aumento de la ansiedad y depresión
- Hipoesplenismo expresado como leucopenia y/o trombopenia
- Hepatitis reactiva (hipertransaminasemia criptogenética)
- Dermatitis herpetiforme, con erupciones cutáneas vesículo-costrosas, de carácter simétrico, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, agrupadas en forma de placas, muy pruriginosas
- Estomatitis aftosa recidivante.
- Afectación tiroidea frecuente, con presencia de tiroiditis autoinmune, acompañada de hipotiroidismo y menos a menudo de hipertiroidismo, con molestias en la deglución a nivel cervical asociadas
- Descenso de ferritina persistente, con ferropenia, manifestada por caída frecuente del pelo y fragilidad ungueal aumentada
- Astenia fácil ante pequeños y moderados esfuerzos de origen multifactorial

Manifestaciones muco-cutáneas

La dermatitis herpetiforme (DH) fue descrita por primera vez en 1884, por Louis Duhring y se agrupaba, junto con el pénfigo y el penfigoide, dentro de las llamadas enfermedades bullosas. Actualmente se considera la manifestación cutánea "por excelencia", de la sensibilidad al gluten. La DH es más frecuente en varones jóvenes y al igual que la enteropatía asociada, con la sensibilidad al gluten, aparece sobre todo en sujetos de origen caucasiano. Las lesiones cutáneas, característicamente, son ampollas, placas urticariformes y excoriaciones, muy pruriginosas, de distribución habitualmente simétrica, sobre todo en zonas de roce, tales como la superficie flexora de los codos, cintura, y también en glúteos y superficie extensora de las rodillas (Fig. 3).

La DH, desde un punto de vista clínico, tiende a presentar un curso crónico recurrente, en el que la remisión espontánea ocurre sólo, en un 10-15% de los casos. El diagnóstico se realiza



Figura 3. Lesiones de dermatitis herpetiforme (DH) y EC. Se observan múltiples lesiones vesículo-costrosas de carácter simétrico, agrupadas en forma de pequeñas áreas, con lesiones de rascado asociadas.

mediante biopsia de piel no afecta, de alrededor de las lesiones y la demostración mediante el microscopio de fluorescencia, de la presencia de depósitos granulares o fibrilares de IgA, a nivel de las papilas dérmicas, o justo por debajo de la membrana basal. La lesión inicial consiste en la aparición de microabscesos neutrofílicos a nivel de las papilas dérmicas.

En la DH, la lesión intestinal es habitualmente de intensidad leve, aunque hasta dos tercios de los casos, presentan hallazgos histológicos con atrofia vellositaria, si bien suelen cursar de forma asintomática, desde el punto de vista digestivo. La serología de la EC suele ser positiva, aunque con porcentajes menores, que en otras formas de presentación.

La DH responde rápidamente, aunque de forma transitoria, al tratamiento farmacológico con dapsona y lentamente, aunque de forma definitiva, a la DSG. Se presenta entre el 20-30% de pacientes con EC y su presencia es un signo inequívoco (100%), de la existencia de una EC concomitante.

Síntomas ósteo-articulares

La osteopenia y la artritis, han sido frecuentemente vistas como manifestaciones extradigestivas de la EC. En ocasiones, la osteoporosis sólo puede ser demostrada mediante densitometría ósea. La artritis de la EC puede ser periférica, axial, o combinada, y está presente en un 25% de los pacientes celíacos. Tanto la desmineralización ósea, como los dolores articulares, mejoran tras la instauración de una DSG.

Trastornos reproductivos

Entre mujeres celíacas, el riesgo de abortos espontáneos y de partos con niños de bajo peso al nacer, está aumentado de forma significativa, y se corrige con DSG. Dada la elevada frecuencia de la EC en la población general, creemos que podría indicarse el cribado serológico de las embarazadas durante el primer trimestre, pues aquellas mujeres que fuesen diagnosticadas de EC, podrían corregir el riesgo de complicaciones descritas anteriormente al instaurarse la DSG.

Otras alteraciones, como impotencia, esterilidad o disminución de la apetencia sexual, también son frecuentes entre los pacientes celíacos no tratados.

Afectación neurológica

Clásicamente, se han asociado manifestaciones neurológicas con la EC. Un estudio de Hadjivassiliou y cols. demostró que el 57% de los pacientes con enfermedades neurológicas de causa desconocida (ataxia, neuropatía periférica, mielopatía, miopatía, neuropatía motora y mononeuritis múltiple), tenían niveles elevados de anticuerpos antigliadina, siendo la prevalencia de EC en el mismo grupo, de al menos un 16%.

La ataxia es el síntoma neurológico, que más frecuentemente se ha visto asociado con la EC, aunque se han descrito otras formas neurológicas de presentación de la EC, tales como epilepsia, mioclonias, etc.... Otros síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la EC, como son los cambios de carácter, irritabilidad y depresión, habitualmente mejoran de forma significativa al diagnosticarse la enfermedad de base y realizar el tratamiento con DSG.

Hipertransaminasemia criptogenética y hepatopatías

La EC se asocia con frecuencia a alteraciones hepáticas; al diagnóstico de la misma, aproximadamente un 30% de los celíacos tienen hipertransaminasemia, debida a una hepatitis reactiva inespecífica. Tanto la alteración analítica, como la lesión histológica, desaparecen tras la supresión del gluten. En estos casos no es necesario realizar biopsia hepática, reservando esta técnica para cuando no se normalizan las transaminasas, tras un año de dieta sin gluten, o cuando haya sospecha de una enfermedad hepática específica.

La EC es causa de un 10% de las hipertransaminasemias criptogenéticas, debiendo incluir-

se la determinación de anticuerpos anti-TGt en los protocolos diagnósticos de estos pacientes. De hecho, se considera a la hepatitis reactiva inespecífica, el sustrato morfológico de las hipertransaminasemias criptogenéticas, descritas en pacientes celíacos. Aunque no se conoce la patogenia de esta hepatitis reactiva, se piensa que se debería al aumento de la permeabilidad intestinal, existente en pacientes con EC, lo cual provocaría el paso de antígenos y toxinas al hígado, a través de la circulación portal, produciendo una amplia variedad de lesiones hepáticas autoinmunes.

Recientemente, se ha descrito la posibilidad de aparición de formas graves de hepatopatía, incluso en forma de hepatitis agudas de curso fulminante, que se han podido controlar eficazmente, mediante la instauración de una dieta exenta de gluten, evitando de esta forma la realización de un trasplante de hígado, para tratar esta grave enfermedad.

GRUPOS DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD CELÍACA

En los últimos años, se han ido delimitando una serie de grupos de riesgo para la EC. Algunos de estos procesos podrían en el futuro ser considerados como manifestaciones extra-digestivas de la enfermedad, como hace tiempo ocurrió con la dermatitis herpetiforme, la cual se considera actualmente como la manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten. Los principales grupos de riesgo para la EC, distribuidos por órganos o sistemas afectados, se presentan en la Tabla 4.

Familiares de primer grado de pacientes con EC

La prevalencia de EC entre familiares, es del orden del 10%. Esta elevada frecuencia media, que varía según diversos autores entre un 5-20%, puede deberse al tipo de método de cribado usado, así como a la inclusión de sujetos con formas latentes de la enfermedad (antienodosis positivo con histología normal o lesiones Marsh tipos I-II). Por lo general, entre un 30-50% de los familiares afectados, están completamente asintomáticos, aunque presentan un riesgo similar que los propios pacientes celíacos, de desarrollar un linfoma intestinal u otro tumor digestivo, por lo que es importante la retirada del gluten de la dieta, para prevenir estas complicaciones.

El cribado de los familiares de los celíacos, debe hacerse usando un procedimiento no invasivo, siendo la serología la más utilizada en

Tabla 4. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas

<ul style="list-style-type: none"> • Familiares de primer grado • Síndrome de Down • Déficit selectivo de Ig A • Enfermedades endocrinológicas <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus insulín-dependiente - Enfermedades tiroideas autoinmunes • Enfermedades neurológicas <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Gobbi - Ataxia cerebelosa gluten-dependiente • Enfermedades reumáticas <ul style="list-style-type: none"> - Artritis reumatoide - Síndrome de Sjögren • Enfermedades cutáneas <ul style="list-style-type: none"> - Vitíligo y alopecia areata - Psoriasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades cardíacas <ul style="list-style-type: none"> - Miocardiopatía dilatada idiopática - Pericarditis recurrente • Enfermedades hepáticas <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis biliar primaria - Hepatitis autoinmune - Colangitis esclerosante primaria • Nefropatía Ig A • Otras <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidosis - Dermatomiositis, LES - Hipoplasia del esmalte dentario - Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis colágena...
--	--

estos casos. Varios estudios han demostrado que la determinación de los anticuerpos anti-TGt es muy eficaz, por su elevada fiabilidad y mayor facilidad para su determinación. La historia clínica, aunque no debe obviarse, no sirve como método de sospecha de EC entre familiares, dado que la mayoría de los casos nuevos, son asintomáticos por completo. Tiene gran inte-

rés en este grupo de riesgo los estudios genéticos, pues los familiares DQ2 negativos, tendrían muy baja probabilidad de ser celíacos, mientras que los DQ2 positivos, necesitarán de un seguimiento adecuado. Proponemos un algoritmo diagnóstico escalonado, para el estudio de familiares de primer grado, de pacientes celíacos, que se detalla a continuación (Fig. 4.)

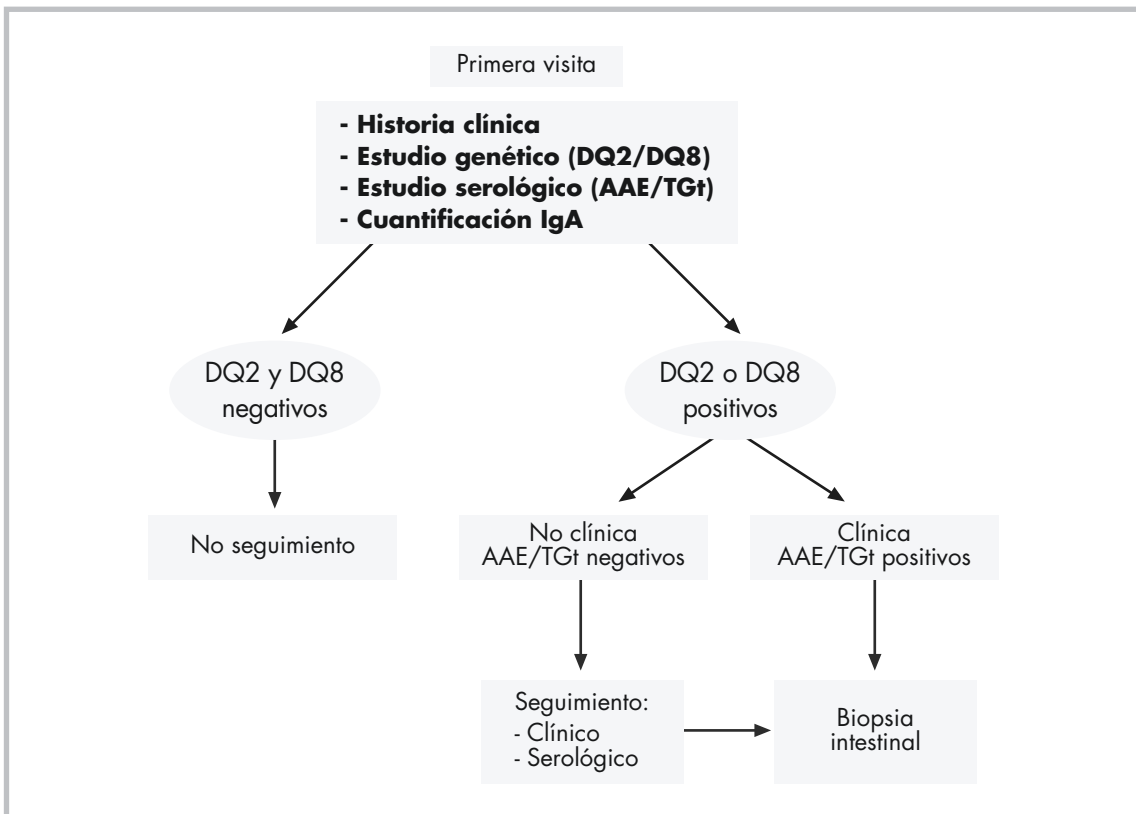


Figura 4. Algoritmo diagnóstico propuesto para el despistaje de enfermedad celíaca, en familiares de primer grado

Deficiencia selectiva de IgA

La prevalencia de EC entre sujetos con déficit selectivo de IgA, varía ampliamente, aunque en un estudio en el que se realizó biopsia intestinal a todos los casos (independientemente de que existiese clínica digestiva o no), se comunicó la presencia de un 8% de EC, entre ellos. Por otra parte, aproximadamente un 2,5% de los pacientes celíacos, presentan una deficiencia de IgA asociada. Las manifestaciones clínicas y la respuesta a la DSG en pacientes celíacos con déficit de IgA, son similares a los que no la presentan. Hay que tener en cuenta que para el diagnóstico de estos pacientes, hay que utilizar marcadores serológicos del tipo IgG, pues los utilizados habitualmente son del tipo IgA y pueden dar resultados falsamente negativos.

Es por ello por lo que, cuando hacemos la determinación de estos anticuerpos, ante la sospecha de EC, debemos hacer simultáneamente una cuantificación de los niveles séricos de IgA total, para poder descartar déficits selectivos de esta inmunoglobulina.

Síndrome de Down

La primera comunicación sobre la asociación de EC y síndrome de Down, fue hecha por Bentley en 1975. Desde entonces se han llevado a cabo varios estudios que han investigado la prevalencia de EC, entre personas con esta cromosomopatía, que es del 6%. Un hallazgo importante es que la instauración de una dieta sin gluten, se sigue en algunos casos, de mejoría en la talla de estas personas, por lo que la EC podría a veces explicar el retraso en el crecimiento que se ha achacado clásicamente a una causa genética.

La patogenia común de ambos procesos, es desconocida, aunque en los dos casos hay mayor riesgo de enfermedades auto-inmunes y en ambas existe una base genética. Se sabe que la distribución de los haplotipos HLA de susceptibilidad para la EC, es la misma entre las personas con síndrome de Down y población general, por lo que éste no parece el mecanismo común. Por otra parte, no se ha observado que el riesgo de presentar EC, radique en otros genes localizados a nivel del cromosoma 21.

Diabetes mellitus insulín-dependiente

Entre el 1-7% de los diabéticos tipo I, o insulín-dependientes, son celíacos, mientras que un 5% de los pacientes celíacos, desarrollan una diabetes insulín-dependiente. En España, se han llevado a cabo tres estudios en niños diabéti-

cos, con una prevalencia de EC del 3-6,5%. Los pacientes con diabetes tipo II, no presentan un mayor riesgo de desarrollar una EC.

En la mayoría de los diabéticos, la EC se manifiesta por síntomas extradigestivos, siendo la ferropenia, la más frecuente. Un tercio de ellos están asintomáticos al diagnóstico. La EC es más frecuente entre diabéticos con enfermedad de larga evolución, o en los que el debut, fue más precoz. Casi siempre se diagnostica antes la diabetes, que la EC. Tras la instauración de una dieta sin gluten, el control metabólico de la diabetes no suele verse alterado. Dado que no se suelen diagnosticar simultáneamente ambos procesos, es necesario predecir qué sujetos van a desarrollar la otra enfermedad. Se ha visto que la presencia del HLA-DQ2 en diabéticos, se asocia con un mayor riesgo de aparición de EC. La monitorización de los niveles de anticuerpos específicos de la EC puede servirnos para sospechar el desarrollo de una enteropatía por sensibilidad al gluten. Entre celíacos, la presencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos, puede suponer un mayor riesgo de aparición de diabetes.

La causa de la asociación entre EC y diabetes no es conocida, aunque se piensa que el factor de riesgo común se encuentra en el haplotipo DR3 y el heterodímero DQ2. Por otra parte, se sabe que el riesgo de desarrollar diabetes, se relaciona con el tiempo de exposición al gluten.

Enfermedades tiroideas autoinmunes

Se conoce desde hace tiempo, que los pacientes con EC presentan con frecuencia patología tiroidea asociada (4-14%), fundamentalmente hipotiroidismo. Recientemente se han realizado varios estudios de cribado serológico de EC, entre pacientes con distintas patologías tiroideas autoinmunes. Globalmente, la EC aparece asociada en un 3% de pacientes con enfermedad de Graves y alrededor del 5% con tiroiditis de Hashimoto.

La mayoría de los pacientes no muestran síntomas, siendo la ferropenia el hallazgo más frecuente. En general la retirada del gluten se sigue de una mejoría del hipotiroidismo, y una disminución de las necesidades de suplementos hormonales.

Como ocurre con otras enfermedades autoinmunes, una base genética común, junto con un factor ambiental (gluten), parecen ser la base de esta asociación. La gliadina desencadena la

producción de anticuerpos órgano-específicos, entre los que se encontrarían los anticuerpos antiperoxidasa, los cuales están implicados en la patogenia de la patología tiroidea. La retirada del gluten de la dieta, se sigue de la desaparición de estos autoanticuerpos, lo cual es una evidencia biológica, de la fuerte relación existente entre la ingesta de gluten y el desarrollo de patología tiroidea autoinmune.

Enfermedades neurológicas

Si bien no está totalmente aclarado un mecanismo inmunológico, existen al menos dos entidades que se asocian con la EC.

Síndrome de Gobbi: La asociación entre EC, epilepsia y calcificaciones cerebrales occipitales, fue descrita por Gobbi en 1992. Habitualmente los pacientes están asintomáticos desde el punto de vista digestivo, cuando son diagnosticados de epilepsia, aunque en casi todos los casos, existen antecedentes de diarrea en los primeros años de la vida. La epilepsia responde mal al tratamiento farmacológico, y sí lo hace a la DSG, si el diagnóstico es precoz. Al igual que ocurre en otros procesos, el tiempo de exposición al gluten se ha relacionado con la aparición de este tipo de epilepsia. Existen evidencias de lesiones de vasculitis cerebral como patógena del proceso.

Ataxia cerebelosa: La ataxia es el proceso neurológico que con más frecuencia se asocia con la EC. Las características clínicas de estos pacientes, son las siguientes. La ataxia suele ser de inicio tardío, muchos pacientes tienen neuropatía periférica, pero el temblor u otras manifestaciones extrapiramidales, son muy raros. Por otra parte, la mayoría de los pacientes no presentan sintomatología digestiva, si bien en todos los casos hay anticuerpos antigliadina y una base de susceptibilidad genética (DQ2 o DQ8). La enteropatía es variable, pues un 40% muestran datos de EC, un 6% aumento de LIE, mientras que en un 54% de los casos, la mucosa intestinal es normal.

La patogenia de este proceso, se cree relacionada con una forma de sensibilidad al gluten, con manifestaciones a nivel del sistema nervioso central y periférico. Así, se ha descrito la existencia de un infiltrado linfocitario en el cerebelo, en las astas posteriores de la médula espinal y en los nervios periféricos, junto con la presencia de anticuerpos anti-células de Purkinje. La respuesta a la supresión del gluten, dependerá de la duración de la actividad inmunológica,

pues se ha visto que hay mejoría clínica sólo en los casos en los que se ha hecho un diagnóstico temprano de la causa de la ataxia (en los seis primeros meses de aparición).

Enfermedades reumáticas

La EC se ha visto asociada con enfermedades reumáticas específicas, como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren. El cribado serológico de la EC, puede estar indicado en estos dos procesos.

Artritis reumatoide: Se han observado niveles elevados de anticuerpos antigliadina, tanto en la forma juvenil, como del adulto, de la artritis reumatoide. Una explicación, podría ser el aumento de la permeabilidad intestinal, inducido por la toma de fármacos anti-inflamatorios, si bien un mecanismo inmunológico, tampoco puede descartarse.

La prevalencia de EC entre pacientes con artritis crónica juvenil, es del 1,5-2,5%.

Síndrome de Sjögren: Es la enfermedad con manifestaciones articulares, que con más frecuencia se ha asociado con la EC, pues hasta un 15% de los pacientes presentan ambos procesos. Incluso entre sujetos con síndrome de Sjögren sin EC, se ha objetivado un estado de activación inmunológica de la mucosa del intestino delgado.

Enfermedades cutáneas

Psoriasis: Aproximadamente un 16-30% de los pacientes con psoriasis, tienen anticuerpos típicos de la EC, y de ellos la mitad, presentan enteropatía de distinta intensidad. La DSG mejora las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, incluso en los casos con lesiones intestinales leves, e incluso ausentes.

Vitiligo y alopecia areata: En 1995 Corazza y cols. comunicaron por primera vez la asociación entre alopecia areata y EC. El cribado serológico prospectivo de 256 pacientes con esta enfermedad cutánea, demostró la existencia de tres casos de EC, asintomáticos desde el punto de vista digestivo. Recientemente Bardella y cols., no encontraron ningún efecto de la DSG, sobre el crecimiento del pelo en estos pacientes.

Enfermedades cardíacas

Miocardiopatía idiopática dilatada: En una serie estudiada por Curione y cols, tres de 52 pacientes con miocardiopatía idiopática dilatada, eran celíacos. La presencia de autoanti-

cuerpos cardiospecíficos en algunos pacientes y en sus familiares, parece indicar una base autoinmune en la patogenia de esta cardiopatía. Se necesitan más estudios que confirmen esta asociación, e investiguen si una DSG puede mejorar la función cardiaca en estos pacientes.

Pericarditis recurrente: Se han comunicado varios casos con esta asociación, con mejoría clínica y electrocardiográfica tras la supresión del gluten. No obstante, no existen series publicadas, que permitan establecer una relación causal.

Enfermedades hepáticas

Hipertransaminasemia idiopática y hepatopatías autoinmunes: La mayoría de los pacientes con EC e hipertransaminasemia, presentan una hepatitis reactiva, gluten-dependiente, como causa de la misma. Un pequeño porcentaje de ellos, puede tener otras enfermedades hepáticas específicas, fundamentalmente de base inmunológica (cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante). Existen pocos estudios que incluyan series grandes de enfermos, por lo que muchas veces los resultados sobre asociaciones de enfermedades, son discordantes. En todos los casos, existe una base inmunológica en la patogenia de estas hepatopatías, al igual que ocurre con la EC. Recientemente se ha publicado una revisión de enfermedades hepáticas y EC, que actualiza esta asociación.

Cirrosis biliar primaria (CBP): Es la enfermedad hepática más investigada, en relación con la EC. Entre un 1-10% de los pacientes con CBP, tienen EC asociada, mientras que un 0,3-3% de los pacientes con EC, presentan también una CBP. Desde un punto de vista práctico, debe recomendarse realizar cribado de CBP en pacientes celíacos, mediante la determinación de anticuerpos anti-mitocondriales, mientras que entre pacientes con CBP, se deben solicitar los anticuerpos anti-TGt, o bien realizar una biopsia intestinal durante la gastroscopia, que está indicada para descartar presencia o no de hipertensión portal.

Hepatitis autoinmune (HAI): Dos series que incluyeron un gran número de pacientes han coincidido en que la prevalencia de EC entre sujetos con hepatitis autoinmune es del 5%. La asociación entre ambos procesos puede estar en relación con el haplotipo HLA-B8/DR3/DQ2.

Colangitis esclerosante primaria (CEP):

Solamente existen comunicaciones de casos aislados con esta asociación, no existiendo series, con búsqueda activa de casos. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con colangitis esclerosante primaria, presentan además una colitis ulcerosa asociada, la cual también se ha asociado con la EC. Actualmente no se sabe si existe una asociación real entre ambos procesos.

Enfermedades renales

Nefropatía tipo IgA: Entre un 20-50% de los pacientes con nefropatía IgA, presentan anticuerpos antigliadina positivos, lo que hace sospechar que muchos de ellos, presenten una EC asociada. No existe presencia de otros anticuerpos específicos (anti-endomisio o anti-TGt), por lo que actualmente se piensa que no existe una asociación entre ambas enfermedades. La producción de anticuerpos antigliadina se correlaciona con la edad, duración de la enfermedad e hipertensión arterial.

En pacientes celíacos se encuentran depósitos glomerulares de IgA, pero dada la ausencia de depósitos de complemento, éstos no son capaces de inducir la aparición de glomerulonefritis.

Otras

Sarcoidosis: Aunque se han comunicado casos aislados de EC y sarcoidosis y con frecuencia se encuentran anticuerpos antigliadina, en estos pacientes, la evidencia actual es que no parece existir un riesgo aumentado de EC entre ellos.

Dermatomiositis, Lupus Eritematoso Sistémico (LES): Sólo existen publicaciones sobre casos clínicos aislados y no de series de enfermos.

Hipoplasia del esmalte dentario: Con frecuencia se encuentra entre los pacientes celíacos, la presencia de defectos a nivel del esmalte dentario, que se caracterizan por ser bilaterales, simétricos, y cronológicamente distribuidos en los 4 sectores de la dentición. La detección de estas alteraciones del esmalte dentario, podría usarse como método de cribado de EC, entre niños y familiares.

La causa de este proceso no parece estar relacionado con defectos nutricionales, pues no guarda relación con la gravedad del proceso malabsortivo, sino más bien con mecanismos inmunológicos (anticuerpos anti-esmalte).

Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis colágena y gastritis linfocítica: El riesgo de presentar una enfermedad inflamatoria intestinal en los pacientes celíacos, está aumentado 5 veces, respecto a la población general. La gastritis linfocítica, aparece en el 10% de los pacientes con EC y podría tratarse de una manifestación extraintestinal de la misma. Se han descrito varios casos de colitis colágena y EC asociada.

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Pueden aparecer tres tipos de complicaciones asociadas con la EC de larga evolución, que son las siguientes:

- a) Mayor incidencia de tumores malignos (digestivos y extra-digestivos).
- b) Aparición de una EC refractaria.
- c) Desarrollo de una yeyuno-ileitis ulcerativa.

A. Tumores malignos: Dentro de ellos, se incluyen el linfoma no-Hodgkin (tanto intestinal, como extra-intestinal), el adenocarcinoma de intestino delgado y otros tumores digestivos

Linfoma intestinal. En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Inglaterra en 1.983, sobre un total de 259 tumores malignos encontrados, en una serie de 235 pacientes con EC, 133 fueron linfomas; de las restantes neoplasias, 19 fueron adenocarcinomas de intestino delgado, lo que representa una incidencia 80 veces mayor de linfomas intestinales de la esperada en población no celíaca.

El mecanismo por el que la EC predispone al linfoma de células T, se desconoce. La forma de presentación más frecuente, es la reaparición de la diarrea, acompañada de pérdida de peso y astenia marcadas. El TAC y la RNM abdominales, pueden ser muy útiles para comprobar su localización y extensión extraluminal. El diagnóstico se realizará mediante biopsias, tránsito intestinal, cápsula endoscópica y/o enteroscopia con múltiples biopsias yeyunales o ileales, para confirmación anatómico-patológica. En ocasiones hay que recurrir a laparotomía exploradora, o confirmar la existencia del tumor por una complicación local, como una obstrucción intestinal, una hemorragia, o una perforación. El riesgo de linfoma es mayor cuando se diagnostica la EC en adultos.

El tratamiento incluye una aproximación combinada a base de cirugía, quimioterapia y radio-

terapia pre o post-operatoria, según cada caso. El pronóstico es malo, pues la supervivencia a largo plazo (más de 5 años), se estima en alrededor del 10%.

Adenocarcinoma de intestino delgado. Los pacientes con EC, presentan un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de intestino delgado que la población general. Los síntomas relacionados con su aparición son inespecíficos, por lo que muchas veces se retrasa el diagnóstico, presentando metástasis en el momento del diagnóstico, ya que es un tumor maligno muy poco frecuente. El tratamiento se basa en la cirugía, con o sin quimioterapia complementaria. El pronóstico generalmente es malo, con una supervivencia a largo plazo (más de 5 años), de alrededor del 10% de los casos, debido a que en la mayoría de los casos, nos encontramos con tumores extensos, acompañados de metástasis loco-regionales, debido al retraso diagnóstico.

Otros tumores digestivos. Se ha descrito una mayor incidencia de todo tipo de tumores, tanto a nivel de todo el tracto gastrointestinal, así como algunos extra-digestivos, en pacientes con EC, que no siguen una DSG estricta, o que presentan una enfermedad refractaria. Su incidencia no es bien conocida. Entre ello se incluyen tumores de la cavidad oral, del esófago, colon e hígado. El pronóstico depende de la localización, del grado de extensión y es similar al de los pacientes no celíacos.

B. Enfermedad celíaca refractaria: Se trata por lo general de pacientes, que responden precozmente a la instauración de una DSG, pero después de un período de remisión, de duración variable, experimentan recidivas, pese a continuar con una adherencia estricta a la dieta exenta de gluten.

Algunos de estos pacientes responden, al menos parcialmente, al tratamiento oral con corticoides u otros inmunosupresores, como la azatioprina. Otros pacientes no responden a estos tratamientos y su curso clínico se caracteriza por la persistencia de una atrofia vellositaria permanente, un cuadro de malabsorción persistente, con sintomatología clínica prominente y pueden acabar falleciendo, a medio o largo plazo, como consecuencia de su enfermedad.

Si aparece un depósito colágeno subepitelial en las biopsias intestinales, entonces se denomina esprue colágeno.

En todos los pacientes con EC refractaria, es obligatorio descartar la posible existencia de un linfoma intestinal asociado.

La frecuencia de esta complicación, afortunadamente es muy escasa y realmente desconocida. Su patogenia se considera de tipo autoinmune.

C. Yeyuno-ileitis ulcerativa: Es una complicación poco frecuente, caracterizada por la presencia de múltiples úlceras y estenosis, distribuidas a lo largo del yeyuno e ileon. Su incidencia es muy escasa y aparece por lo general en pacientes no respondedores a la dieta sin gluten. Los característicos hallazgos clínicos son la presencia de diarrea, dolor abdominal, hemorragia y obstrucción intestinal. Las úlceras pueden aparecer a cualquier nivel del intestino delgado y la perforación con peritonitis, es la complicación más habitual que se presenta en esta enfermedad.

El tratamiento de esta complicación consiste en administración de inmunosupresores, tipo corticoides o azatioprina y recomendar una DSG estricta. Si no se produce una respuesta al tratamiento médico, se recomienda realizar una resección quirúrgica de las zonas más afectas. El pronóstico es reservado, ya que la supervivencia a largo plazo (más de 5 años), se estima en alrededor del 50% de los casos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en la combinación de síntomas clínicos, datos analíticos, pruebas serológicas, hallazgos histológicos y fundamentalmente, la existencia de una buena respuesta terapéutica, a la supresión completa del gluten de la dieta.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Hace unas décadas, la EC se sospechaba fundamentalmente por la presencia de síntomas de malabsorción intestinal. Desde entonces, se ha visto un aumento en las formas oligo o asintomáticas, así como un mayor porcentaje de adultos con la enfermedad. Este cambio es aparente, pues lo que en realidad se ha producido, es un mejor conocimiento del amplio espectro clínico del proceso. Por otra parte, al ser más conocidos los grupos de riesgo y los procesos asociados a la EC, se diagnostican formas latentes

y silentes, cada vez en mayor proporción. Un apartado especial de la presente revisión, se centrará en las manifestaciones extra-digestivas y los grupos de riesgo para la EC, aunque a continuación enumeramos las formas clínicas más habituales de presentarse la misma.

- Forma clásica: Cursa con un síndrome de malabsorción y afecta a niños con edades comprendidas entre los 2 y los 5 años, siendo la forma más frecuente de presentación. En adultos, la aparición de diarrea crónica o intermitente, con pérdida de peso, debe hacernos sospechar la enfermedad.
- Forma de inicio precoz: Es muy infrecuente y ocurre en niños menores de 2 años como consecuencia de la introducción precoz del gluten en la dieta. La lactancia materna, no previene la aparición de la enfermedad; simplemente, retrasa su momento de aparición.
- Formas "no clásicas": Aparecen en sujetos con manifestaciones extraintestinales, o con síntomas digestivos poco llamativos.
- Formas con síntomas digestivos inespecíficos: Pueden manifestarse con síntomas digestivos muy variados, tales como dispepsia, flatulencia, diarrea crónica o recurrente en niños, o síndrome de colon irritable en adultos, incluso con predominio de estreñimiento.
- Formas silentes o asintomáticas: Se diagnostican principalmente en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo para presentar la enfermedad celíaca.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

La medición de los anticuerpos séricos se utiliza ampliamente en el diagnóstico de la EC, con varias finalidades: 1). Como método de cribado de poblaciones en riesgo, para identificar candidatos para biopsia intestinal 2). Como información complementaria de apoyo, para el diagnóstico de la enfermedad y 3). Para monitorizar el cumplimiento de la dieta sin gluten y su grado de respuesta.

Hay dos grandes grupos de anticuerpos, unos dirigidos frente a proteínas alimentarias, como los anticuerpos anti-gliadina (AAG) y otros que son autoanticuerpos que reconocen proteínas no colágenas, producidas por los fibroblastos, como los anticuerpos anti-endomisio (AAE). Estudios recientes han demostrado que todos estos autoanticuerpos, reconocen el mismo antígeno (transglutaminasa tisular), pero usando distintos sustratos antigénicos.

Anticuerpos anti-gliadina (AAG):

La determinación de estos anticuerpos es sencilla, barata y ampliamente usada, para el despistaje serológico inicial de la EC. Se pueden detectar en suero isotipos IgG e IgA, mediante técnicas de ELISA. La sensibilidad y especificidad de los AAG es muy variable, dependiendo sobre todo de la edad de los sujetos, de los niveles normales de AAG en la población, de los umbrales de positividad en cada estudio, etc... Los AAG-IgG se consideran más sensibles, pero menos específicos que los del tipo IgA. Un aspecto a tener cuenta, es el muy bajo valor predictivo positivo de estos anticuerpos, cuando se aplican en poblaciones de bajo riesgo, como puede ser la población general, pues pueden estar presentes, tanto en sujetos sanos, como en otras patologías, en las que hay un aumento de la permeabilidad intestinal.

Anticuerpos anti-endomisio (AAE):

Los AAE son auto-anticuerpos dirigidos frente al endomisio del músculo liso del esófago distal de mono o del cordón umbilical humano. Su detección se lleva a cabo mediante técnicas de inmunofluorescencia, con los inconvenientes derivados de ello. La técnica es cara, si bien la posible utilización de cordón umbilical, abarata los costes. Los de mayor aplicación clínica son los AAE del tipo IgA, si bien también pueden detectarse del tipo IgG, en sujetos con déficit selectivo de IgA. La sensibilidad y especificidad de los AAE-IgA es alta, por lo que se considera un marcador serológico de gran valor diagnóstico. Sin embargo, en la actualidad, la determinación de los AAE ha sido sustituida por los anti-TGt, ya que miden el mismo sustrato, por diferentes técnicas.

Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-TGt)

Una vez se identificó la transglutaminasa tisular, como el autoantígeno frente al que se dirigen los AAE, se desarrollaron técnicas de ELISA, para la determinación de anti-TG. Existen diversas variedades y actualmente sólo se utilizan los de origen humano, tanto purificados como recombinantes, que muestran ambos una elevada sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico. Con ellos no es necesario determinar los anticuerpos anti-gliadina y han sustituido con ventaja a los anti-endomisio pues se determinan con técnicas de ELISA, que son más baratas y sencillas que las de inmunofluorescencia. Actualmente son los anticuerpos de elección, para el diagnóstico serológico y seguimiento de pacientes con EC, ya que son los que mejor valor predictivo positivo presentan (Tabla 5).

Tabla 5. Utilidad diagnóstica de las pruebas serológicas

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
AGA	45-85	60-95
AAE	55-95	90-95
TG-t	65-95	90-95

AGA= Anticuerpos anti-gliadina; AAE= Anticuerpos anti-endomisio; TG-t= Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El Dr. Marsh describió en 1.992, una clasificación anatomopatológica de las lesiones histológicas observadas a nivel de la mucosa duodenal de la EC, clasificándola en 4 estadios, que van desde la ausencia de lesiones, a unas muy avanzadas, que está internacionalmente muy aceptada e incluye los siguientes apartados:

Tipo 0:

Lesión pre-infiltrativa, que puede presentarse con una mucosa completamente normal.

Tipo 1:

Lesión infiltrativa, con aumento de linfocitos intraepiteliales (más de 30-40 linfocitos/100 células epiteliales), como único hallazgo.

Tipo 2:

Lesión hiperplásica, con hipertrofia y proliferación celular, de las criptas e infiltrado inflamatorio a nivel de la submucosa.

Tipo 3:

Lesión destructiva plana, que puede cursar con tres variedades (A = Leve, B = Moderada y C = Severa).

Tipo 4: Lesión atrófico-hipoplásica.

La importancia de esta clasificación, es que permite además entender el proceso evolutivo de la enteropatía asociada a la sensibilidad al gluten. Asimismo, se puede demostrar en el mismo paciente, la evolución desde una fase inicial a fases más avanzadas de enteropatía y, en animales de experimentación, se observó un efecto dosis-dependiente del gluten (a más dosis, mayor lesión histológica). Desde un punto de vista cronológico, la primera lesión demostrable es un aumento de los linfocitos intra-epiteliales, que en realidad es un marcador de activación del sistema inmune mucoso; después aparece la hiperplasia de las criptas y, por último, la atrofia vellositaria. (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de Marsh de las lesiones mucosas intestinales, inducidas por el gluten

Grados	Características histológicas
0 (Pre-infiltrativo)	Mucosa normal
1 (Infiltrativo)	Aumento de linfocitos intraepiteliales
2 (Hiperplásico)	Hiperplasia de las criptas
3 (Destructivo-atrófico)	
3a	Atrofia vellositaria parcial
3b	Atrofia vellositaria subtotal
3c	Atrofia vellositaria total
4 (Atrófico-hipoplásico)	Destrucción total de la mucosa y submucosa

OTROS PROCEDIMIENTOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

Laboratorio

Los estudios de determinación de grasa en heces (Van de Kamer), sólo son útiles en formas sintomáticas clásicas, con presencia de un síndrome de malabsorción asociado. Así, sólo un 30% de los pacientes con EC, presentan esteatorrea en fase de actividad de la enfermedad. Los estudios de permeabilidad intestinal en estos pacientes, se basan en la alteración de la eliminación de diferentes sustancias, que de este modo aparecen intactas en la orina. Así, los pacientes celíacos no tratados, presentan una menor permeabilidad a moléculas pequeñas, como el manitol, a través de la superficie del enterocito, y un incremento de la permeabilidad de moléculas mayores, como la lactulosa, por los espacios intercelulares. La prueba de absorción de lactulosa/manitol, ha demostrado una sensibilidad mayor del 90%, en la identificación de la actividad de la enfermedad.

Las determinaciones hematológicas y bioquímicas pueden mostrar anemia, sobre todo ferropénica, hallazgos propios del hipoesplenismo (trombocitosis, presencia de punteado en los hematíes y de cuerpos de Howell-Jolly), déficit de protrombina, hipertransaminasemia, etc. Por

otra parte, los estudios genéticos son importantes para conocer el riesgo de desarrollar la enfermedad en ciertos grupos, como son los familiares de primer grado, así como para apoyar el diagnóstico en casos dudosos. El 90-95% de los pacientes celíacos presentan el haplotipo HLA-DQ2 (+) y el resto suelen ser DQ8 (+).

Radiología

Los estudios radiológicos con contraste de intestino delgado, son normales hasta en el 50% de los pacientes con EC sintomática, por lo que su normalidad, no excluye de ninguna manera la presencia de la enfermedad celíaca. Por otra parte, los hallazgos que podemos encontrarnos son inespecíficos y propios de cualquier otro proceso, que curse con malabsorción intestinal. La única utilidad que tendría la radiología, sería la búsqueda de complicaciones, como linfoma, adenocarcinoma o presencia de úlceras, a nivel del intestino delgado.

Endoscopia digestiva alta

Existen una serie de signos endoscópicos macroscópicos característicos de la EC, como reducción en el número, o desaparición de los pliegues circulares propios del duodeno distal, el "peinado" de los mismos, producido por surcos transversales que los festonean, o la presencia de un dibujo geométrico hexagonal en la superficie mucosa, que ha sido reconocido

como "en mosaico". Estos hallazgos endoscópicos son altamente sensibles y específicos y presentan una estrecha correlación con las lesiones histológicas atróficas, encontrándose en el 90% de los pacientes, que muestran algún grado de alteración mucosa.

El algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca, se establece tanto en los casos leves, como en los de riesgo moderado-intenso de padecerla, en base a los datos clínicos y analíticos.

Actualmente dada la elevada sensibilidad de los anticuerpos anti-transglutaminasa, junto con los resultados de las biopsias duodenales obtenidas durante la endoscopia digestiva alta, se pueden clasificar con relativa facilidad, la mayor parte de los pacientes.

No obstante, siempre quedan casos dudosos, en los que un seguimiento periódico clínico-analítico, permitirá llegar a un diagnóstico más preciso, en un tiempo prudencial de 6-12 meses, en la mayor parte de los pacientes (Fig. 5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El primer paso para orientar el diagnóstico, es a través de la sospecha clínica, al realizar la anamnesis, junto con la exploración física y los análisis de rutina de laboratorio, que pueden mostrar la presencia de una absorción intestinal defectuosa.

La existencia de malabsorción intestinal puede resultar evidente, si el paciente se encuentra muy desnutrido, pero ello es poco frecuente. Más a

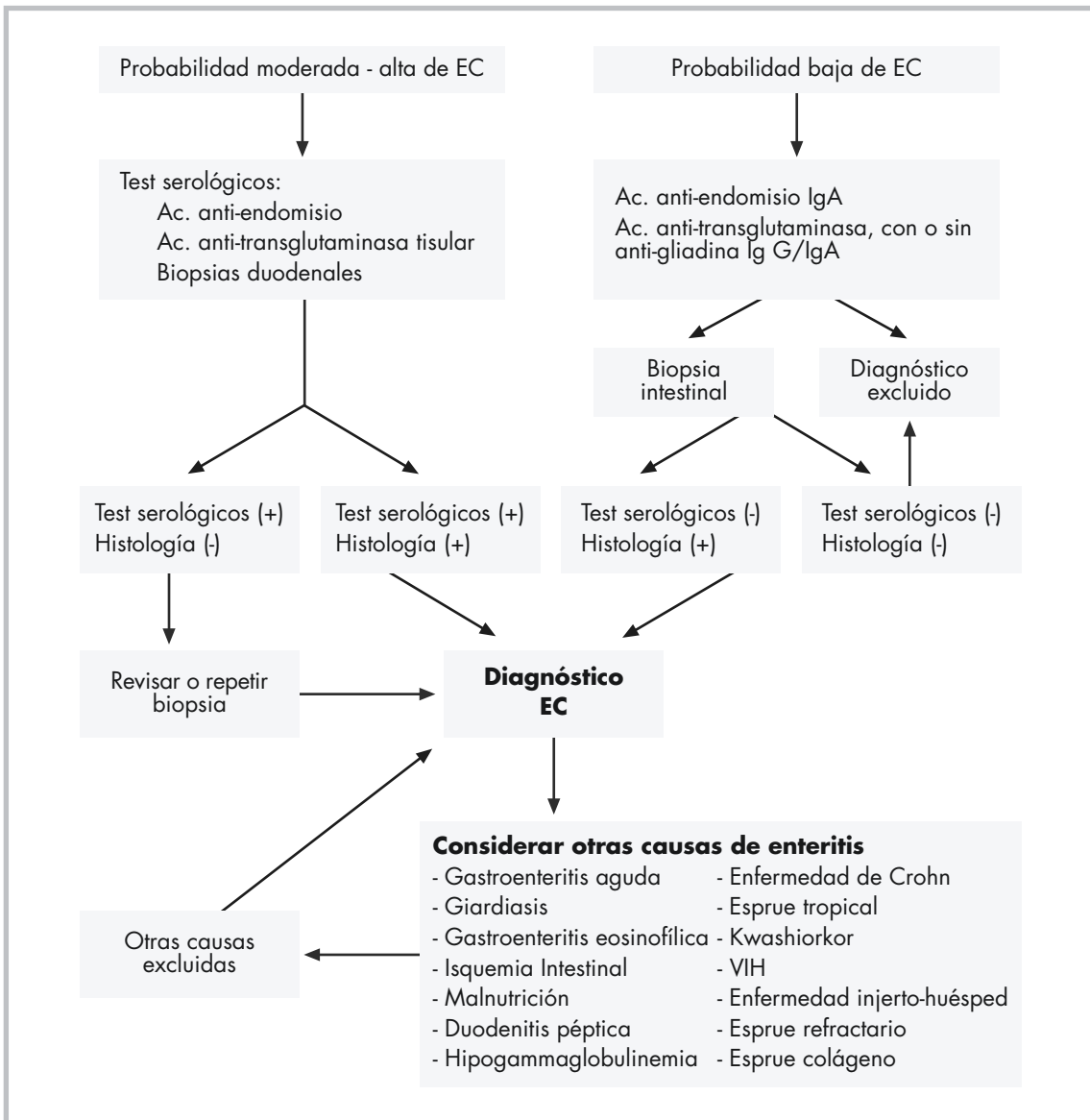


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca

menudo, el paciente no tiene esteatorrea y sólo existen defectos parciales y sutiles, tales como una anemia ferropénica, refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral, una osteopenia de origen no aclarado y por tanto el clínico tiene que poseer un elevado índice de sospecha y un gran interés por esta enfermedad, para poder sospecharla y diagnosticarla ante un paciente con mínimos síntomas, aunque de larga duración por lo general, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas y poco intensas.

Entre las enfermedades con las que hay que establecer un diagnóstico diferencial señalaremos las siguientes:

Síndrome de colon irritable (SCI)

Es un trastorno funcional que afecta predominantemente a mujeres y que tiene una sintomatología muy parecida, pues cursa con brotes o episodios de dolor abdominal, junto con alteración del hábito intestinal, con predominio de diarrea e hinchazón abdominal y alivia con la defecación y la expulsión de gases.

La diferencia fundamental, es que en estos pacientes no se encuentran alteraciones analíticas, ni en el hemograma, ni en la bioquímica y que los episodios se agravan con aumentos de la tensión emocional.

No obstante, en ocasiones hay que recurrir incluso, a la toma de biopsias duodenales, para descartar el diagnóstico de EC, ante un paciente con SCI.

Episodios de gastroenteritis agudas (GEA) de repetición

Se observa con relativa frecuencia, que algunos pacientes con EC son etiquetados de GEA, en base a episodios de agudización, con crisis de diarreas, acompañadas de intolerancia digestiva, manifestada en forma de náuseas y vómitos.

En estos pacientes no suele existir una fórmula infecciosa y los coprocultivos son negativos. No coinciden con otros datos epidemiológicos, siendo por lo general en casos aislados.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

En alguna ocasión los brotes de agudización de una EC, se pueden confundir con una reactivación de una EII, preferentemente una enfermedad de Crohn (EC) y menos frecuentemente una colitis ulcerosa (CU).

El diagnóstico se establece en base a los hallazgos clínicos, analíticos y endoscópicos.

En la EII están elevados los llamados reactantes de fase aguda (PCR y orosomucoide), que por lo general son normales en la EC.

En casos complejos, es conveniente, realizar una colonoscopia con tomas de biopsia, para confirmar o descartar el diagnóstico de sospecha.

Finalmente, señalaremos que existen algunos casos de asociación entre EC y EII, poco frecuentes por lo general.

Hipogammaglobulinemia y Giardiasis

Los pacientes con hipogammaglobulinemia total, padecen infecciones bacterianas y parasitarias de repetición. Dentro de éstas, es muy frecuente la Giardiasis intestinal, que cursa con brotes de diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso.

El diagnóstico se confirma mediante la medición de inmunoglobulinas circulantes en suero y la identificación de la *Giardia lamblia*, en heces, aspirado duodenal o por biopsia intestinal, obtenida por endoscopia.

El tratamiento consiste en el empleo de metronidazol y aporte de gammaglobulina por vía parenteral, de forma periódica.

TRATAMIENTO

Consiste única y exclusivamente en la realización de una dieta estricta sin gluten, de forma continuada, de por vida. Los alimentos exentos de gluten son en general más costosos que los contenidos en una dieta normal y las limitaciones que conlleva su estricta adherencia, pues limita notablemente la vida social de los pacientes que la presentan, no se debería recomendar, a menos que el diagnóstico esté firmemente establecido (confirmado por biopsia).

Se puede intentar un ensayo terapéutico con dieta sin gluten en casos dudosos, porque si la respuesta de los pacientes es clínica y analíticamente positiva, es muy probable que el paciente tenga una EC larvada.

Muchos pacientes refieren una mejoría rápida con DSG, que se presenta tan precozmente, como en las primeras 48 horas. No obstante, en un porcentaje variable, (20-40%) de los casos, la respuesta no es tan precoz y tarda varias semanas en ser claramente manifiesta y los resultados objetivos confirmados por la analítica, se observan mejor al cabo de 2-4 meses.

Los productos que contienen trigo, cebada o centeno, deben ser excluidos por completo de la dieta. En realidad, la eliminación completa del gluten es muy difícil de conseguir y mantener, ya que el trigo se usa como espesante en muchos productos elaborados, tipo conservas, embutidos, helados, etc...

La harina de avena frecuentemente está "contaminada" con pequeñas cantidades de trigo, por lo que debería excluirse de la dieta, en todos los pacientes con el diagnóstico "de novo" de EC, hasta conseguir la remisión. Entonces se puede iniciar el consumo de avena en pequeñas cantidades y continuar si el paciente no presenta síntomas.

Los productos lácteos deben evitarse en pacientes no tratados, porque a menudo coexiste con la enfermedad celíaca, una deficiencia de lactasa secundaria. Después de tres a seis meses de dieta sin gluten, pueden reintroducirse los lácteos de forma progresiva, siempre que el paciente no presente molestias relacionadas con su ingesta.

La cerveza debe suprimirse por completo, porque contiene importantes cantidades de lúpulo, cebada y centeno fermentados, así como el whisky, elaborado con malta destilada.

El especialista debería advertir al paciente de la existencia de productos alimenticios que contienen gluten oculto, como los cereales preparados del desayuno, que contienen pequeñas cantidades de centeno, que no darán problemas en la mayoría de los pacientes, pero pueden causar importantes síntomas en enfermos celíacos sensibles.

No se debe olvidar que el gluten puede estar presente en el excipiente de algunos medicamentos, cuyo listado es proporcionado por las asociaciones de celíacos.

La dieta sin gluten, es baja en fibra y puede inducir estreñimiento, que mejora habitualmente con salvado de arroz, o con suplementos abundantes de verduras y frutas con su piel.

Aproximadamente el 70% de los pacientes experimentan una mejoría sintomática tras dos semanas de dieta sin gluten, la velocidad y el grado de reversión histológica son impredecibles, pero invariablemente hay un retraso con respecto a la mejoría clínica y puede no ser evi-

dente en biopsias repetidas, hasta tres a seis meses. Por ello se recomienda repetir la toma de biopsias al cabo de 2 años, de instaurada una DSG. Aunque los hallazgos histológicos suelen revertir en niños, la mitad de los adultos sólo tienen una resolución histológica parcial. La causa más común de fallo en la respuesta, es la adherencia incompleta a la dieta, que puede ser intencional o no, por lo que los grupos de apoyo como las asociaciones regionales y nacionales de enfermos celíacos, son fundamentales para la correcta instrucción del paciente en la alimentación evitando el gluten, señalando marcas comerciales y productos seguros que previamente analizados, son con toda garantía, totalmente exentos de gluten.

Síntomas persistentes pueden ser causados por anomalías coexistentes, como un síndrome de intestino irritable, una intolerancia a la lactosa, una colitis colágena o linfocítica microscópica, o una insuficiencia pancreática exocrina.

Todos los pacientes con el diagnóstico "de novo" de enfermedad celíaca, que presentan malabsorción evidente, deberían recibir preparados multi-vitamínicos y suplementos apropiados, para corregir las deficiencias de hierro y ácido fólico asociadas.

Los pacientes que presentan esteatorrea, hipocalcemia u osteopenia, deben recibir tratamiento sustitutivo con suplementos de calcio oral y vitamina D, hasta su reposición.

Se debe administrar profilaxis antibiótica a los pacientes con hipoesplenismo, antes de maniobras invasivas, y deberían ser candidatos a la vacunación anti-neumocócica.

En raras ocasiones, se requieren corticoides intravenosos u orales, para pacientes con crisis agudas de celíaca, diarrea grave, deshidratación, pérdida de peso, acidosis, hipocalcemia e hipoproteinemia.

Un pequeño grupo de pacientes tratados, continúa con deficiencia de disacaridasas, que puede diagnosticarse con un test del aliento de hidrógeno, para excluir el disacárido concreto de la dieta.

Ocasionalmente, puede coexistir un sobrecrecimiento bacteriano, que debe tratarse con antibióticos, tipo cotrimoxazol o metronidazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serological screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
2. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-24.
3. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
4. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, López-Larrea C. 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. Riestra S, Fuentes D, Fernández E, Rodrigo L. Aspectos actuales de la enfermedad celíaca. *Rev. Gastroenterol* 2001; 3: 153-68.
6. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, López-Larrea L. MICA-A5.1 allele is associated with atypical forms of coeliac disease in HLA-DQ2 negative patients. *Immunogenetics* 2002; 53: 989-91.
7. González S, Rodrigo L, López-Vázquez A, Fuentes D, Agudo-Ibáñez L, Rodríguez-Rodero S, Fdez-Morera JL, Martínez-Borra J, López-Larrea C. Association of MHC class I related gene B (MICB) to celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 676-80.
8. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L. Afectación hepática en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 846-52.
9. 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.
10. López-Vázquez A, Fuentes D, Rodrigo L, González S, Moreno M, Fernández E, Martínez-Borra J, López-Larrea C. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a saharawi population. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 662-7.
11. Rodrigo L, Riestra S, Fuentes D, González S, López Vázquez A, López Larrea C. Diverse clinical presentations of celiac disease in the same family. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 612-9.
12. Collin P, Kaukinen K, Vvalimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 468-86.
13. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C 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.
14. Sari R, Yildirim B, Serinc A, Buyukberber S. Gluten-free diet improves iron-deficiency anaemia in patients with celiac disease. *J Health Popul Nutr* 2000; 18: 54-6.
15. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.