

Capítulo 12

Enfermedad celíaca en el adulto

Miguel Montoro Huguet, Manuel Domínguez Cajal

Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge de Huesca, España.

Departamento de Medicina. Universidad de Zaragoza, España.

maimontoro@gmail.com

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.32>

Referenciar este capítulo

Montoro M, Domínguez Cajal M. *Enfermedad celíaca en el adulto*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 233-284.

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno frecuente que afecta al 1% de la población adulta de origen caucásico y surge debido a una respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal tras su exposición al gluten de la dieta, en individuos genéticamente susceptibles.

Existen cuatro patrones de presentación: 1) Patrón clásico, definido por la presencia de diarrea y pérdida de peso o fallo de crecimiento (presentación inusual en el adulto); 2) Formas “atípicas” con síntomas gastrointestinales inespecíficos y persistentes (a menudo malinterpretados como un trastorno funcional digestivo); 3) Patrón extraintestinal, basado en la presencia de síntomas o signos extraintestinales tales como anemia ferropénica o estatura baja y 4) Formas silentes. Estas últimas se diagnostican al investigar a grupos de riesgo, tales como familiares de 1^{er} grado o afectados de condiciones típicamente asociadas a la EC (por ejemplo, diabetes tipo 1).

El diagnóstico de EC se confirma si se cumplen 4 de las 5 siguientes condiciones: 1) Síntomas típicos de EC. 2) Seropositividad de autoanticuerpos específicos de EC de tipo IgA a títulos altos. 3) Presencia de los haplotipos HLA-DQ2- o -DQ8. 4) Presencia de enteropatía compatible en las biopsias de intestino delgado. 5) Respuesta a la dieta sin gluten. La EC seronegativa probablemente está infraestimada, debido a la tendencia a biopsiar únicamente el intestino delgado, en aquellos individuos con serología positiva. Aunque la mayoría de los pacientes responden a la dieta sin gluten, una significativa minoría seguirán sintomáticos. En tales casos es esencial llevar a cabo un protocolo de evaluación específico.

Abstract

Celiac disease (CD) is a common condition affecting up to 1% of the adult population of Caucasian origin. It results from an inflammatory response to dietary gluten in the small intestine in genetically predisposed individuals.

The clinical presentations are grouped into four categories; 1) Classic celiac disease, defined on the basis of diarrhea with failure to thrive or weight loss (a rare occurrence in contemporary presentation in adults). 2) “Atypical” gastrointestinal presentation, defined on the basis of a set of nonspecific and persistent gastrointestinal symptoms, often misdiagnosed as a digestive functional disorder. 3) Extraintestinal presentation, defined on the basis of signs or symptoms outside the gastrointestinal tract, such as iron deficiency anemia, or short stature. 4) Silent presentation. The latter are identified through testing because of a family history of CD or celiac disease-associated condition (e.g. type 1 diabetes mellitus).

The diagnosis of CD is confirmed if at least 4 of the following 5 criteria are satisfied: typical symptoms of CD; positivity of serum celiac disease immunoglobulin-A class autoantibodies at high titer; the presence of HLA-DQ2 and/or -DQ8; celiac enteropathy at the small bowel biopsy; and response to the gluten-free diet. Seronegative CD is likely to be underestimated due to the tendency to perform small intestinal biopsy only in patients with positive celiac disease serum markers. Whilst the majority of patients will respond to a gluten-free diet, a significant minority will continue to be symptomatic. In such cases, it is essential that a systematic follow-up approach would be adopted.

“Si el vientre no realiza la digestión de los alimentos, la alimentación fluye sin digerir, inmutable y cruda, y no se transmite nada al conjunto del cuerpo, a tales cosas las denominamos celíaca...”

Areteo de Capadocia, *Obra Médica*, L. VIII, 7(1)

1. Introducción

La introducción de cereales que contienen gluten, hace aproximadamente 10.000 años, con el advenimiento de la agricultura, propició las condiciones necesarias para el desarrollo de un conjunto de trastornos inmunes con la exposición al gluten, entre los que se citan básicamente la alergia al trigo y la enfermedad celíaca (EC).¹ Aunque las primeras descripciones de este trastorno se remontan a los tiempos de *Areteo de Capadocia*, en la antigua Grecia (hoy Turquía), es en la década de 1940-1950 cuando Dicke, un pediatra holandés, establece una relación entre el gluten contenido en el trigo y los síntomas propios de esta afección.² Desde las primeras definiciones de consenso establecidas en 1970,³ en las que el diagnóstico de la enfermedad exigía la demostración de una atrofia grave de las vellosidades, que revierte tras la supresión del gluten de la dieta, y reaparece al permitir de nuevo la ingestión de estos cereales, han pasado más de 40 años. En la última década, se han sumado evidencias que sugieren que la ingesta de gluten en la dieta puede provocar un amplio espectro de síntomas, en algunos casos sin evidencia de lesión histológica duodenal (LHD). Todo ello ha suscitado una gran controversia en la comunidad científica, respecto a la nomenclatura que debe aplicarse para cada situación.⁴ Recientemente se han publicado tres conferencias de consenso cuya lectura es altamente recomendable para comprender la verdadera dimensión del problema.^{1-5,6} En los últimos años, el consumo de alimentos libres de gluten se ha incrementado exponencialmente, no solamente entre los pacientes celíacos, sino en otros muchos pacientes anteriormente diagnosticados de un trastorno funcional digestivo (TFD) que finalmente encontraron alivio cuando el gluten fue retirado definitivamente de su dieta, bien porque padecían una verdadera EC, hasta entonces insospechada,⁷ bien porque padecían una sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC)⁸ o por el efecto placebo que comporta cualquier dieta. El presente capítulo se circunscribe primordialmente a la EC, y para ello se emplearán los conceptos definidos en las últimas guías establecidas por ESPGHAN,⁵ así como las reuniones de Consenso de Oslo⁶ y de Londres,¹ todos ellos publicados en 2012.

2. Definiciones y nomenclatura

La EC forma parte de un espectro de trastornos relacionados con el gluten entre los que se incluyen aquellos de etiología claramente inmune (EC, dermatitis herpetiforme y ataxia relacionada con el gluten), otros de etiología alérgica, mediada por IgE (alergia al trigo) y otros no dependientes de alergia o inmunidad adquirida, como la SGNC (Figura 1).¹ A continuación se describen las definiciones de las diferentes condiciones clínicas relacionadas con el gluten.^{1,4,5,6}

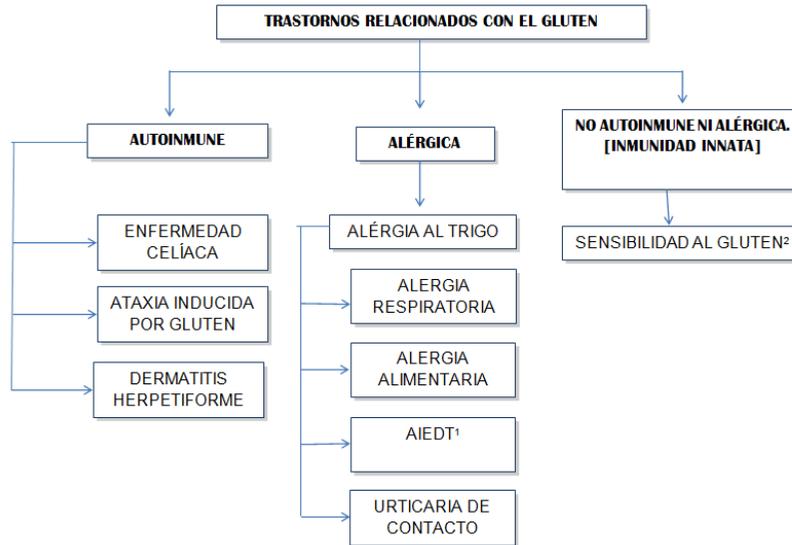


Figura 1. Clasificación de los trastornos relacionados con el gluten.

1) AIEDT: Alergia inducida por el ejercicio, dependiente del trigo.

2) Término admitido en el Consenso de Londres, pero no admitido por el Consenso de Oslo, que aconseja emplear la expresión sensibilidad al gluten no celiaca.

Enfermedad celiaca. De acuerdo con la guía de la ESPGHAN publicada en 2012,⁵ la EC se define como una enfermedad sistémica, mediada por el sistema inmunológico y precipitada por el contacto de la mucosa intestinal con el gluten y otras prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles. El trastorno se caracteriza por una combinación variable de síntomas y signos dependientes de la ingesta de gluten, anticuerpos específicos de la EC (anti-transglutaminasa-2, antiendomiso y anti-péptidos de la gliadina deamidada), presencia de los haplotipos DQ2 o DQ8 del sistema HLA y diversos grados de enteropatía. Históricamente se han empleado otras nomenclaturas equivalentes para denominar a la misma enfermedad, incluyendo términos como esprúe, esprúe celiaco, enteropatía sensible al gluten o intolerancia al gluten, así como esprúe no tropical o esteatorrea idiopática. Ninguno de estos términos goza en este momento de una aceptación universal, por lo que no pueden ser recomendados.⁶

Enfermedad celiaca clásica. Este término hace referencia a aquellos pacientes cuya enfermedad se presenta con un patrón de malabsorción florida con diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso o retraso en el crecimiento.⁹ Este patrón es frecuentemente visto en la edad pediátrica, donde también es frecuente observar pérdida de masa muscular, falta de apetito, anemia, distensión abdominal e irritabilidad; sin embargo, es excepcional en el adulto, de ahí que el

término celíaca “típica” no sea recomendable en el momento actual, dado que ambas condiciones (clásica y típica) no son coincidentes. Lo común (lo típico) es que en el adulto la enfermedad se manifieste por síntomas y signos inespecíficos que no recuerdan a los de un estado de malabsorción con emaciación.^{10,11}

Enfermedad celíaca no clásica. Esta acepción se aplica a aquellos que presentan síntomas y signos no asociados a un estado de malabsorción florido. Incluye los casos de pacientes con síntomas que imitan a los de una dispepsia “funcional”,⁸ un síndrome de intestino irritable (SII), o un cuadro de estreñimiento crónico, y aquellos con manifestaciones extraintestinales, no siendo infrecuente su presentación como formas monosintomáticas. En este apartado se incluyen, por tanto, casos de disfunción tiroidea (hiper o hipo),¹² síntomas neurológicos,¹³ depresión,¹⁴ trastornos de la fertilidad,^{15,16} estomatitis aftosa,¹⁷⁻²⁰ alteraciones esqueléticas²¹ o de la piel²² o “transaminitis”.²³ Nuevamente, la expresión celíaca “atípica” debería ser desestimada, porque en el momento actual es más común la presentación en forma de cualquiera de estos trastornos.⁶

Enfermedad celíaca asintomática: Este subgrupo de pacientes no presenta síntoma alguno que pueda sugerir el diagnóstico, incluso después de ser interrogados de acuerdo con un cuestionario estructurado. A menudo se trata de pacientes en los que el diagnóstico se ha establecido al llevar a cabo un cribado poblacional o al estudiar individuos portadores de comorbilidades asociadas a un alto riesgo de EC. No es infrecuente que al retirar el gluten, el enfermo manifieste una clara mejoría de un cuadro de astenia hasta entonces no reconocido. De acuerdo con el Consenso de Oslo, el término «celíaco silente» es coincidente y equivalente al de «asintomático» y debería ser abandonado.

Enfermedad celíaca subclínica. Hoy en día, este término se reserva para aquellos pacientes con un conjunto de síntomas o signos que no se consideran suficientes para despertar la sospecha clínica, y que se hallan por debajo del umbral requerido para promover una investigación clínica para confirmar o descartar la presencia de la enfermedad.^{6,24}

Enfermedad celíaca sintomática. Esta nomenclatura hace referencia a un paciente con EC que presenta cualquier síntoma incluido en el amplio espectro de manifestaciones atribuibles a la enfermedad, tanto si se trata de síntomas gastrointestinales (dispepsia, diarrea, hinchazón), como extraintestinales (astenia, depresión o aftas orales).

Enfermedad celíaca latente y enfermedad celíaca potencial. Al menos 5 diferentes acepciones o significados se detectaron en la literatura médica para el término “latente”,⁶ siendo, probablemente, el más aceptado el relativo a un paciente que, tomando gluten en la dieta, presenta una mucosa intestinal “normal” en el momento de ser evaluado, pero que en un tiempo anterior o posterior padeció (o desarrollará) una lesión intestinal característica. Respecto al término «potencial», la acepción recomendada por el grupo de Oslo es la que hace referencia a un paciente con una mucosa intestinal “normal” y un riesgo incrementado de desarrollar EC al haberse detectado una serología positiva para EC, especialmente si presenta los haplotipos DQ2 o DQ8 del sistema HLA.^{25,26}

Enfermedad celíaca refractaria. Este término se aplica a aquellos pacientes diagnosticados de EC que mantienen síntomas o signos persistentes de malabsorción (por ej: diarrea con pérdida

involuntaria de peso, niveles bajos de hemoglobina o hipoalbuminemia), con persistencia de atrofia vellositaria, a pesar de una dieta estricta sin gluten (DSG) durante más de 12 meses, después de haber excluido otras causas de atrofia vellositaria o la presencia de malignidad. Se incluyen en este apartado, aquellos que presentan síntomas graves y persistentes, con independencia de la duración de la DSG. Es obvio que no todos los pacientes que no responden a la DSG pueden ser etiquetados como refractarios, dado que en muchos casos, la persistencia de los síntomas se explica por un cumplimiento poco ortodoxo de la dieta, o por la presencia de condiciones asociadas a la EC que explican la persistencia de los síntomas (intolerancia a lactosa o fructosa, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, insuficiencia exocrina del páncreas o colitis microscópica).

Riesgo genético de desarrollar enfermedad celíaca. El concepto de «individuo con riesgo genético de EC» debería limitarse a los familiares de pacientes con EC que comparten los haplotipos DQ2 y/o DQ8 del HLA, elevándose el riesgo al 20-25% cuando se trata de familiares de primer grado.

Dermatitis Herpetiforme (DH). La DH es una expresión cutánea de la misma enteropatía precipitada por la ingesta de gluten en la dieta (EC). Aparece en 1 de cada 10.000 personas de raza blanca y ascendencia europea y su incidencia es de 0,98 casos por 100.000 habitantes y año.^{6,32,33} La DH es rara en otros continentes como África y Asia. La enfermedad comparte los mismos haplotipos DQ2 (90%) y DQ8 (5%) del sistema HLA³⁴ y predomina en el varón (1,5 a 1,9:1). Existe una clara agregabilidad familiar y la edad media de presentación es sobre los 40 años.¹ Típicamente se manifiesta por la aparición de pequeñas máculas eritematosas que pronto se convierten en pápulas intensamente pruriginosas, que acaban rompiéndose para formar costras. La distribución de las lesiones es simétrica, afectando a los codos en el 90% de los casos. Otras regiones afectadas incluyen la cara, cuero cabelludo, cuello, hombros, tronco, región sacra, nalgas y rodillas.¹ Su curso es crónico y recurrente. Aun cuando solo el 10% de los pacientes manifiestan síntomas gastrointestinales, casi 2/3 presentan algún grado de atrofia vellositaria en la mucosa intestinal.^{6,20} El resto de los casos pueden mostrar una mucosa normal o un incremento de linfocitos intraepiteliales de tipo γ/δ como expresión inequívoca de sensibilización al gluten. En el suero de estos pacientes se identifican los mismos biomarcadores de autoinmunidad que en la EC (anti-TG, antiendomiso y anti-PGD) y, de hecho, no es infrecuente su asociación a otras dolencias autoinmunes. El diagnóstico se sustenta en la evidencia serológica de estos marcadores y la demostración por inmunofluorescencia de depósitos granulares de IgA, en las papilas dérmicas. Dado que la DH es el equivalente de la EC en la piel, la biopsia intestinal no es un requerimiento obligado. Una vez diagnosticada, es imprescindible iniciar DSG y algunos requieren ser tratados con dapsona. A largo plazo, casi la mitad de los pacientes que cumplen bien la dieta pueden interrumpir el tratamiento con este inhibidor de neutrófilos.³⁵⁻³⁸

Ataxia relacionada con el gluten (AG). La AG se define como una enfermedad autoinmune asociada a la presencia de anticuerpos anti gliadina (AGA) en el suero, capaz de provocar un daño en el cerebelo que resulta en un cuadro de ataxia, todo ello con independencia de la presencia o ausencia de enteropatía.^{1,39-43} Clínicamente se expresa como un cuadro de ataxia cerebelar pura, o más raramente en combinación con mioclonias y temblor palatal. Su comienzo es insidioso, con una edad media de presentación de 53 años.^{44,45} Al igual que ocurre con la DH, menos de un 10% de los pacientes refieren síntomas digestivos, pero hasta 1/3 muestran diferentes grados de

enteropatía, con depósitos de IgA en la mucosa duodenal.⁴⁵ La patogenia de este trastorno no está clara, pero en estos pacientes se han identificado depósitos de anti-TG alrededor de los vasos cerebrales, siendo más pronunciados en el cerebelo y en la médula espinal. A su vez, se han detectado anticuerpos frente a la transglutaminasa-6, una transglutaminasa que se expresa principalmente en el cerebro.⁴⁶ La recomendación actual es que los pacientes que se presentan con una ataxia cerebelar progresiva deben ser testados para AGA, anticuerpos de tipo IgG e IgA anti-TG2 y anticuerpos anti-TG6 (IgG e IgA). Si alguna de estas determinaciones serológicas resulta positiva, se recomienda realizar una biopsia duodenal. Si el diagnóstico se realiza tarde, cuando ya se ha producido una pérdida notable de las células de Purkinje, la respuesta a la retirada del gluten puede ser pobre.¹

Alergia al trigo. La alergia al trigo (AT) es una reacción inmunológica adversa a las proteínas del trigo e incluye la alergia alimentaria clásica, origen de síntomas gastrointestinales, cutáneos y respiratorios; la anafilaxia inducida por el ejercicio, dependiente del trigo (AIEDT), el asma ocupacional (asma del panadero) y la urticaria de contacto (Figura 1). La patogénesis de estos trastornos esta mediada por anticuerpos de tipo IgE frente a diversos componentes proteicos del grano de trigo (α -gliadinas, β -gliadinas, γ -gliadinas, ω -gliadinas y otras subunidades de alto peso molecular) y su prevalencia global oscila entre el 1-3%.⁴⁷ El diagnóstico se apoya en pruebas de punción cutánea y la determinación *in vitro* de IgE frente a los diversos alérgenos. A menudo se hacen necesarias pruebas de provocación¹.

Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC). Una proporción creciente de personas padecen un conjunto de síntomas gastrointestinales (algunos atribuidos a un SII)⁷ que mejoran o desaparecen en su totalidad tras eliminar el gluten en la dieta, reapareciendo al volver a ingerir cereales que contienen este ingrediente. Cuando estos pacientes son investigados, se descubre que no presentan anticuerpos específicos frente al gluten, ni lesión histológica alguna en la mucosa duodenal, motivo por el que no pueden ser catalogados como celíacos.⁵ Esta condición clínica, fue reconocida por primera vez hace más de 30 años²⁷ y es nombrada por algunos como "sensibilidad al gluten"¹, o mejor como sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC),⁴ término aceptado por la mayoría de las autoridades en esta materia.^{7,27,28} Ambas enfermedades (EC y SGNC) comparten la presencia de síntomas inespecíficos que mejoran tras instaurar un DSG, pero difieren por el hecho de que en la última (SGNC) no logran identificarse mecanismos alérgicos o de autoinmunidad, alteraciones de la permeabilidad intestinal, ni cambios morfológicos en la mucosa duodenal.^{29,30} Existen algunas evidencias de que este trastorno puede afectar hasta el 6% de la población, siendo común la asociación con dolor abdominal (68%), síntomas cutáneos como rash y/o eccema (40%), cefalea (35%), mente confusa (34%), cansancio (33%), diarrea (33%), depresión (22%), anemia (20%), piernas, manos y dedos entumecidos (20%) y dolores articulares (11%).¹ La prevalencia del gen DQ2 (50%) es inferior a la observada entre los pacientes con EC y algo superior a la observada en la población general.³¹ Se trata de un diagnóstico por exclusión, en el que uno de los criterios (mejoría sintomática tras instaurar DSG) debería ser validado de forma ciega para evitar el efecto placebo inherente a cualquier dieta.

Intolerancia al gluten. Éste es un término sin ninguna especificidad, que puede conducir a confusión y contradicciones. A la luz del conocimiento actual no puede ser sinónimo de EC y, por otra parte, los síntomas que a menudo se atribuyen al gluten podrían ser la consecuencia de

otros componentes del trigo, por lo que hoy en día esta expresión resulta inapropiada y no goza de consenso.

Una vez aclarados estos términos (Figura 1), algo esencial para evitar etiquetar a un paciente de una EC, cuando en realidad padece otro trastorno, en lo sucesivo nos ceñiremos exclusivamente a aspectos relacionados con la EC.

3. Epidemiología

La prevalencia de EC depende de numerosos factores incluyendo el momento histórico en que se llevaron a cabo los estudios,⁴⁸⁻⁵² el área geográfica donde se han llevado a cabo,⁵⁰⁻⁵⁵ los procedimientos empleados para el cribado (serología, biopsia intestinal o ambas) y el tipo de población estudiada (personas asintomáticas, individuos con riesgo genético, o voluntarios sanos).⁴⁸ Estudios de cohortes y de base poblacional efectuados sobre voluntarios sanos en EE.UU, Reino Unido y otros países europeos permiten estimar una prevalencia que oscila entre el 0,5-1%, lo que permite considerar a la EC como la enfermedad intestinal crónica más frecuente.⁵¹⁻⁵³ Cuando los estudios de cribado estratifican diferentes tipos de población, la prevalencia de EC se estima en 1 de cada 22 parientes de primer grado, 1 de cada 56 pacientes sintomáticos y de cada 133 personas sin elevado riesgo de padecer la enfermedad.⁵¹ Pese a estas elevadas cifras de prevalencia, los casos identificados siguen siendo la punta de un *iceberg*, por debajo de la cual se halla un contingente importante de pacientes todavía no diagnosticados (> 75%).^{8,55-57} La prevalencia de EC en población general sigue aumentando.⁵⁸⁻⁶⁴ Las razones de este fenómeno no pueden ser atribuidas exclusivamente a la mejora en los métodos de cribado y diagnóstico, sino también al concurso de factores ambientales y geográficos. En países asiáticos, por ejemplo, donde la prevalencia ha sido tradicionalmente baja, se está incrementando el número de nuevos casos, debido a los cambios en los patrones de alimentación introducidos en las áreas urbanas, donde las harinas de trigo, empleadas en la elaboración de comida rápida, han comenzado a sustituir a otros cereales clásicos como el arroz.^{1,60} En India, existe una zona geográfica, donde aparece un síndrome típico conocido como “diarrea estival” coincidiendo con la estación donde los cultivos de maíz son sustituidos temporalmente por los de trigo.⁶⁵ Cabe considerar que en la mayoría de los estudios de prevalencia, el diagnóstico se ha llevado a cabo, partiendo de un resultado positivo en la determinación de anticuerpos específicos. Sin embargo, la serología posee una sensibilidad baja en pacientes con lesiones histológicas leves (“*slight enteropathy*”). Por tanto, no indicar una biopsia duodenal en pacientes con síntomas digestivos inespecíficos, por el hecho de tener una serología negativa, podría infraestimar la verdadera prevalencia de EC, especialmente cuando estos pacientes son portadores de los haplotipos DQ2-DQ8 del sistema HLA.^{8,66,67} Finalmente, el 15% de los nuevos diagnósticos de EC inciden en personas de más de 65 años, la mayoría de las cuales venían padeciendo síntomas por un período de tiempo de 11 ± 19 años.⁶⁸ Un estudio finlandés demostró una prevalencia de EC comprobada por biopsia del 2% en población comprendida entre 52 y 74 años.⁶⁹ El patrón de presentación también se ha modificado con el tiempo, de tal manera que en el adulto, el debút en forma de diarrea grave con malabsorción es, hoy en día, inusual.^{64,67-71}

4. Patogenia

La EC responde a un modelo multifactorial de interacción entre factores genéticos y ambientales,^{72,73} con participación de la inmunidad adaptativa (adquirida) e innata.⁷⁴⁻⁸¹

- **Inmunidad adaptativa:** El gluten contiene péptidos inmunogénicos que después de atravesar el epitelio y sufrir deamidación por la transglutaminasa-2, son presentados por células dendríticas, a los linfocitos CD4 de la lámina propia, en presencia de moléculas HLA DQ2-DQ8. La activación de estos linfocitos promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias que conducen a lesión tisular, a la vez que proporcionan una señal a las células B específicas de TG2 para la síntesis de anticuerpos frente a la transglutaminasa-2.⁷⁴
- **Inmunidad innata:** los mecanismos de la inmunidad innata que llevan a la activación de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) son menos conocidos. En síntesis, ciertos péptidos del gluten como p31-43/49 (α -gliadina) pueden dañar directamente el epitelio mediante la activación de mecanismos dependientes de la inmunidad innata y la producción de interleucina (IL)-15, responsables, en definitiva, de alteraciones en la permeabilidad de las uniones intercelulares, (barrera intestinal), y de apoptosis de enterocitos. La IL-15 induce proliferación y activación de LIEs T CD8+, a la vez que promueve la producción de interferón (IFN)- γ por los LIEs y citotoxicidad epitelial directa dependiente de proteínas citolíticas.⁷⁴

En resumen, el daño tisular que acontece en la mucosa intestinal del paciente con EC, representa la suma de mecanismos de activación de linfocitos T CD4+ de la lámina propia (dependientes de la inmunidad adaptativa) y de linfocitos CD8+ intraepiteliales (dependientes de la inmunidad innata). Ambos mecanismos son necesarios y contribuyen a desencadenar una respuesta de tipo Th1 dominada por IFN- γ , el factor de transcripción T bet y otras citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF]- α , IL-18, IL-21), junto a un descenso de citoquinas inmunosupresoras (IL-10 y TGF- β 35-37), –que en condiciones normales contribuirían a preservar la tolerancia a los antígenos de la dieta–, así como la producción de IL-15 por los enterocitos. Este perfil pro-inflamatorio, acaba por activar mecanismos efectores del daño tisular, como el factor de crecimiento de keratinocitos (KGF), y metaloproteinasas de matriz (MMPs), implicadas en la degradación de la matriz extracelular y la transformación mucosa.⁷⁴⁻⁷⁶ Todos estos mecanismos se desactivan cuando el paciente entra en remisión. Debe notarse que si bien la presencia de los haplotipos DQ2 o DQ8 resulta necesaria para el desarrollo de la enfermedad, existen otros múltiples genes implicados, sin los cuales, la enfermedad no puede aparecer en un individuo concreto.⁷⁷⁻⁸⁷ Una prueba fehaciente de ello es que los genes vinculados al HLA están presentes en el 25-35% de la población general, en tanto que la EC únicamente aparece en un 1% (Figura 2).

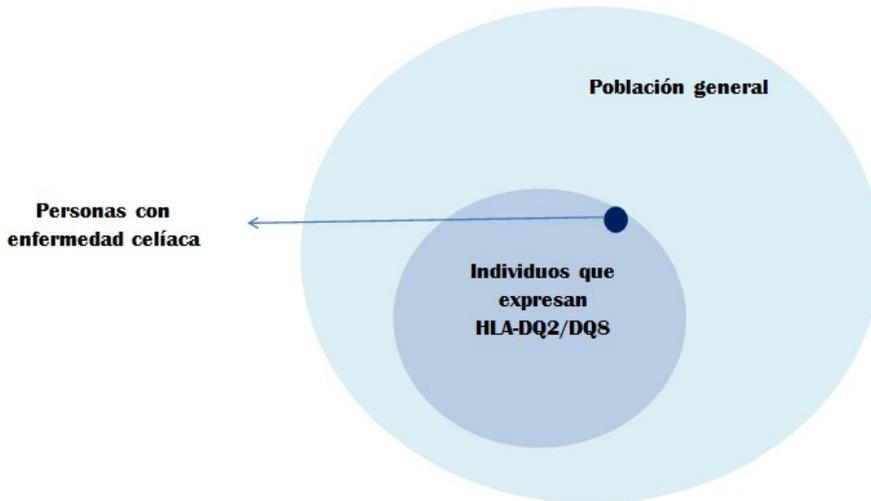


Figura 2. Prevalencia de la enfermedad celíaca y su relación con los heterodímeros DQ2 del sistema HLA. La enfermedad celíaca afecta aproximadamente a 0,5-1% de la población general. Salvo casos excepcionales, en su gran mayoría incide en pacientes que expresan el heterodímero DQ2 (95%) o DQ8 (5%) del sistema HLA. Sin embargo, no todas las personas HLA DQ2/DQ8 desarrollan la enfermedad. Por tanto, ésta parece una condición necesaria, pero no suficiente, siendo obligado el concurso de otros genes.

5. Anatomía patológica

Los cambios que ocurren en el intestino delgado del enfermo con EC se limitan habitualmente a la mucosa, quedando preservada la submucosa, muscular propia y serosa.^{88,89} En un intestino sano, las vellosidades constituyen el 65-80% del espesor total de la mucosa, mientras que las criptas ocupan el resto. El epitelio está formado por células cilíndricas altas con un borde “en cepillo” nítido y un núcleo situado basalmente. Las criptas están revestidas por células indiferenciadas que, mediante un proceso de división, migración y maduración, sustituyen a las células absortivas maduras que se pierden continuamente por el extremo de las vellosidades.⁸⁸ En la EC, el efecto tóxico de los péptidos de la gliadina sobre la maduración de los enterocitos tiene como resultado una pérdida prematura de los mismos en la luz intestinal, lo que conduce a un incremento compensatorio de su replicación en las criptas (“enteropoesis”).^{90,91} Este mecanismo central explica la mayoría de los cambios morfológicos observados en la EC.

- **Cambios en la arquitectura de la mucosa:** en la EC, se produce un acortamiento de las vellosidades que aparecen más ensanchadas, a la vez que se produce un elongamiento e hiperplasia de las criptas, que pueden aparecer ramificadas, y con aumento de las mitosis. En la mayoría de los casos, el grosor de la mucosa es normal o solo discretamente reducido, debido a que el acortamiento de las vellosidades se ve compensado por la hiperplasia de las criptas.^{88,92} Estos cambios arquitecturales conducen a una reducción en la superficie anatómica de absorción.

- **Cambios en el epitelio de revestimiento:** las células absortivas remanentes pierden su disposición columnar y aparecen cuboidales o escamosas, a la vez que los núcleos pierden su polaridad basal. El citoplasma se vuelve más basófilo y el borde en cepillo aparece marcadamente atenuado. Cambios que pueden observarse al microscopio electrónico incluyen un incremento de los ribosomas y cambios degenerativos, incluyendo vacuolización citoplasmática y mitocondrial y aumento en el número y tamaño de los lisosomas. El aumento de las uniones intercelulares explicaría el incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y el deterioro de su función de barrera.⁹¹ La escasa actividad del retículo endoplásmico refleja el bajo nivel de síntesis de enzimas digestivas (disacaridasas y peptidasas), lo que refuerza el concepto de que en la EC no solo existe una disminución en el número de células absortivas, sino también de su función.^{88,90} Se ha observado igualmente un aumento en el número de células que contienen secretina y CCK, debido a una anomalía en los mecanismos de liberación de estas hormonas que favorece la aparición de insuficiencia exocrina del páncreas. En contraste con las células del epitelio absortivo, las características citológicas e inmunohistoquímicas de las células de las criptas, no difieren de la normalidad y, de hecho, algunos estudios sugieren que en pacientes con EC no tratada, la enteropoesis dependiente de las criptas es 6 veces superior a la observada en condiciones normales.⁹¹
- **Cambios en la celularidad.** La celularidad de la lamina propia está notablemente incrementada en la EC, a expensas fundamentalmente de células plasmáticas, productoras de IgA, IgG e IgM (especialmente de IgA), y de linfocitos CD4⁹² (cooperadores/inductores) activados. Otros componentes celulares que contribuyen a la densa infiltración de la lámina propia son leucocitos poliformonucleares (PMN), eosinófilos y mastocitos.⁸⁹ Por su parte, en el epitelio se constata un aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIEs) que además de ser real, también es la consecuencia de la disminución proporcional en la superficie anatómica de absorción; de ahí que lo correcto sea expresar este fenómeno como un valor numérico referido a una unidad de área absortiva (100 células epiteliales).⁹³ Se trata de linfocitos CD8+ (citotóxicos/supresores). Marsh planteó la hipótesis de que los cambios morfológicos descritos aparecían de un modo secuencial y progresivo.⁹⁴ Así, partiendo de una mucosa normal,-preinfiltrativa- (estadio 0), el primer cambio morfológico observado sería un incremento de los LIEs, seguido de una infiltración de la lámina propia por linfocitos (estadio I). La hiperplasia de las criptas (estadio II) precede a la atrofia vellositaria (estadio 3), fenómeno que solo se observa en presencia de una marcada linfocitosis en la lámina propia, sugiriendo con ello que los LIEs no son suficientes para inducir los cambios arquitecturales descritos en la EC. Oberhuber, modificó esta clasificación estratificando diferentes grados de atrofia (leve, moderada y grave). Algunos inconvenientes de estas clasificaciones, derivados del sesgo que introducen las variaciones interobservador, se han soslayado, en gran medida con la versión simplificada de Corazza (Tabla 1)⁹³.

Marsh	Morfología	LIEs%
Tipo 0	Ningún cambio en células inflamatorias o en la relación cripta: vellosidad (preinfiltrativa).	> 40
Tipo 1	Incremento en el número de linfocitos intraepiteliales.	> 40
Tipo 2	Linfocitosis intraepitelial, aumento de la relación cripta: vellosidad (hiperplásica)	> 40
Tipo 3	Intensa inflamación, atrofia vellositaria, hiperplasia de criptas (destruktiva)	> 40
Oberhuber		
Tipo 0	Mucosa Normal	> 40
Tipo 1	Aumento de LIEs, arquitectura vellositaria normal, altura normal de las criptas	> 40
Tipo 2	Arquitectura vellositaria normal, aumento de LIEs, hiperplasia de criptas	> 40
Tipo 3	Tipo destructivo con grados variables de atrofia, criptas elongadas y cél. Inflamatorias.	> 40
3a	Atrofia parcial leve; vellosidades ensanchadas y acortadas con relación V/C: 1.1	> 40
3b	Atrofia subtotal, vellosidades atróficas, pero separadas y todavía reconocibles.	> 40
3c	Atrofia total; vellosidades rudimentarias o ausentes. Mucosa se asemeja a la del colon.	> 40
Tipo 4	Lesión hipoplásica atrófica. Mucosa plana con altura de las criptas normales. Apenas se aprecia celularidad inflamatoria. Recuento de LIEs normal.	> 40
Corazza	Morfología	Equivalencia con Marsh-Oberhuber
Grado A	Arquitectura normal sin atrofia	Tipo 1 y Tipo 2; se retira el tipo 0
Grado B1	Atrófica con relación vellosidad/cripta < 3:1	Tipo 3a y Tipo 3b
Grado B2	Atrófica sin vellosidades detectables	Tipo 3c, no se incluye el estadio 4.

LIEs: Linfocitos intraepiteliales

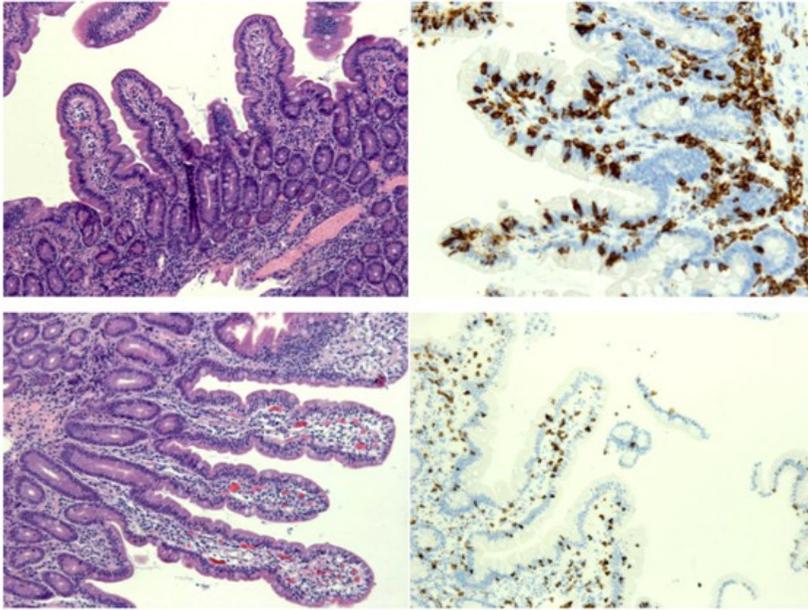
Tabla 1. Comparación entre las clasificaciones de Marsh/Oberhuber/Corazza.⁹³

Ninguna de las alteraciones descritas es patognomónica para la EC, de ahí que los diferentes hallazgos descritos hayan de ser necesariamente armonizados por un clínico experto capaz de realizar un correcto diagnóstico diferencial. Ello es particularmente importante cuando las lesiones histológicas se circunscriben a los estadios 1 y 2 de Marsh-Oberhuber (Grado A de Corazza) y grados 3a y 3b de Marsh-Oberhuber (grado B de Corazza), lesiones que pueden ser compartidas por otras entidades distintas de la EC (Tabla 2). La distribución de las lesiones típicas de la EC guarda alguna relación con la gravedad de los síntomas. De hecho, una afectación global del intestino, desde el duodeno proximal, hasta el íleon terminal únicamente se aprecia en formas clínicamente graves de la enfermedad. En el resto de los casos, suele haber un gradiente de severidad lesional, siendo, por lo general, más intensas las lesiones observadas en el duodeno proximal.^{88,89} El íleon, y en algunos casos el yeyuno, pueden estar libres de lesiones, quedando éstas circunscritas al duodeno. En algunos casos, solo se aprecia atrofia vellositaria en el bulbo duodenal.⁹⁶

Primaria	Secundaria	
<ul style="list-style-type: none"> • Enteropatía inducida por gluten • Hipersensibilidad a proteínas no relacionadas con el gluten: <ul style="list-style-type: none"> - Leche de vaca - Cereales - Huevos - Cacahuetes - Soja • Otros: <ul style="list-style-type: none"> - Gastroenteritis aguda - Enteritis autolimitada. - Duodenitis colágena - Esprúe tropical. - Enteropatía autoinmune. - Enfermedad del injerto contra el huésped. 	<p>Enfermedades autoinmunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis autoinmune • Tiroiditis de Hashimoto • Diabetes tipo 1 • Enfermedad de Graves • Artritis reumatoide • Psoriasis • Esclerosis múltiple • Lupus eritematoso sistémico • Anemia hemolítica 	<p>Otros trastornos inmunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis • Hipogammaglobulinemia IgA o inmunodeficiencia común variable (pueden coexistir con enfermedad celíaca).
	<p>Trastornos inflamatorios crónicos</p>	<p>Enfermedades neoplásicas</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal • Colitis ulcerosa • Enfermedad de Crohn • Colitis microscópica • Colitis colágena • Enfermedad por depósito de Glucógeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Enteropatía asociada a linfoma de células T. • Enfermedad linfoproliferativa CD4+ • Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID) • Timoma • Esprue refractario
	<p>Fármacos</p>	<p>Infecciones</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) • Inhibidores de la bomba de protones • Quimioterapia • Idiosincrasia por otros fármacos 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Giardia Lamblia</i> • <i>Cryptosporidium</i> • Viral • Esprue tropical • Infección por <i>Helicobacter Pylori</i> • Sobrecrecimiento bacteriano.

Tabla 2. Causas de enteropatía linfocítica.

La instauración de una dieta sin gluten (DSG) conduce a una notable y significativa mejoría de las lesiones en la EC (Figura 3). Las células del epitelio absortivo recuperan su morfología columnar, así como la polaridad basal de sus núcleos y el borde en cepillo característico. La densidad de linfocitos intraepiteliales tiende a disminuir y la arquitectura vellositaria termina por recuperarse, así como la densidad del infiltrado linfoplasmocitario de la lamina propia. Habitualmente, la mucosa del intestino delgado distal se recupera antes que los segmentos más proximales, más severamente afectados. En algunos pacientes puede tardarse años hasta observar una recuperación histológica completa o casi completa. No es infrecuente la persistencia de un cierto grado de linfocitosis intraepitelial, especialmente cuando el paciente sigue realizando transgresiones voluntarias o inintencionadas de la dieta.^{95,97-100}



*Figura 3. Imágenes histológicas correspondientes a una biopsia de 2ª porción duodenal de un varón de 21 años con clínica de dispepsia tipo distrés postprandial (plenitud e hinchazón postprandial) de larga duración, sin respuesta al tratamiento empírico con procinéticos y antisecretores (IBP). Anti-TG: 2.1 U/mL. [DQA1*05 positivo; DQB1*02 positivo].*

En la figura parte superior (izda) se aprecia atrofia leve y focal de vellosidades; a la dha las inmunotinciones para CD3 muestran un recuento de LIEs del 31%, con una localización predominante en el extremo de las vellosidades (Marsh-Oberhuber 3a; Corazza B1). En la parte inferior se aprecian las imágenes obtenidas 18 meses después de una dieta libre de gluten. A la izda puede observarse la recuperación de la altura de las vellosidades que han recuperado su arquitectura con una adecuada relación vellosidad/cripta. La imagen de la dha muestra los resultados de la inmunohistoquímica, apreciando normalización en el recuento de LIEs (8%) (Marsh-Oberhuber 0). Cortesía del Dr. Vera. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Jorge. Huesca.

6. Presentación clínica

La edad media de presentación de la EC en el adulto oscila entre los 42-45 años (rango 18-74 años), con un claro predominio en mujeres (1:3).⁸⁹ En algunos casos se descubre una historia de retraso de crecimiento u otros síntomas sugestivos del padecimiento de una EC que no fue reconocida en la infancia. Algunos pacientes recuperaron el ritmo de crecimiento en la adolescencia hasta igualarse al de la población general. Otros pacientes presentaron siempre una estatura elevada, y otros muestran un índice de masa corporal elevado, incluso con obesidad. Factores asociados al debút de la enfermedad, tras un largo período silente, son una cirugía que implica aceleración del vaciado gástrico (gastrectomía, piloroplastia), el período post-

parto, una infección gastrointestinal o una época de estrés emocional. En nuestra Unidad, hasta un 56% de los pacientes diagnosticados de EC en la edad adulta habían sido diagnosticados previamente de un TFD, incluyendo pirosis refractaria, dispepsia «funcional», intestino irritable o estreñimiento crónico. Aproximadamente un 15-25% de los casos son diagnosticados a una edad igual o superior a los 65 años.

6.1. Síntomas gastrointestinales

En el adulto, la presentación clásica de la enfermedad como un cuadro florido de malabsorción con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y flatulencia es muy poco frecuente (< 25%), siendo más común la presentación en forma de síntomas gastrointestinales “atípicos” o inespecíficos.^{56,101-103} Ello resulta particularmente aplicable a los pacientes en quienes la afectación se limita al intestino delgado proximal.⁸⁹ La Tabla 3 muestra el conjunto de alteraciones fisiopatológicas que explican la diarrea de estos pacientes y su origen multifactorial. Aunque generalmente se trata de deposiciones diurnas, y frecuentemente postprandiales, no es infrecuente que también despierten al paciente por la noche. El volumen de las heces puede verse aumentado, debido a la pérdida de nutrientes (grasas, carbohidratos, proteínas y electrolitos) o tratarse más bien de deposiciones acuosas y mezcladas con abundante gas, fruto de la fermentación bacteriana de azúcares no absorbidos. Este hecho viene agravado porque hasta 2/3 de los pacientes con EC presentan fenómenos de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) y/o intolerancia a lactosa, que contribuyen a la producción de H₂, CO₂ y CH₄. Algunos pacientes presentan períodos de diarrea que alternan con fases de normalidad, o estreñimiento, simulando el curso típico de un SII.¹⁰¹ Una historia de estreñimiento crónico inveterado no excluye, en modo alguno, la enfermedad. La presencia de pirosis refractaria a los fármacos antisecretores debería hacer considerar la posibilidad de una EC en el diagnóstico diferencial. Un subgrupo de estos pacientes presentan, en realidad, reflujo gaseoso, y la administración de IBP puede contribuir a incrementar la presión intraabdominal al favorecer el SBI y la producción de gas. En este contexto, no es excepcional que la pirosis «refractaria» de estos pacientes desaparezca totalmente al retirar el gluten de la dieta. Hemos visto algunos casos con esta singularidad. Algunos pacientes con dispepsia y aparentes criterios de funcionalidad (ausencia de síntomas de alarma y endoscopia negativa), presentan, en realidad, una EC o una SGNC, erróneamente etiquetada de dispepsia «funcional», como han demostrado algunos estudios recientes.^{8,103-110} Lo mismo puede aplicarse a un subgrupo de pacientes con clínica de diarrea crónica «funcional», o el subtipo de SII-D.¹¹¹⁻¹¹⁶ Algunos de estos pacientes no pueden ser categorizados como celíacos y responden más bien a los criterios de una SGNC.^{1,6,115} No es infrecuente el perfil clínico de pacientes, por lo general del sexo femenino, que consultan por reiterados episodios de intenso dolor en epigastrio, que puede simular un «cólico biliar», sin evidencia alguna de organicidad en las pruebas complementarias. Algunos experimentan una notable mejoría de la frecuencia e intensidad de las crisis, tras iniciar DSG. No se ha establecido de forma fehaciente la posible relación entre la EC y la ausencia de relajación del esfínter de Oddi, aunque sí se ha documentado relación entre pancreatitis aguda idiopática y EC.¹¹⁷ La prevalencia de Shock gliadínico, cuadro caracterizado por vómitos incoercibles, dolor abdominal y signos de colapso periférico, 2-4 horas después de una ingesta con gluten, es excepcional en el adulto.⁸⁸

Mecanismo osmótico
<ul style="list-style-type: none"> • Malabsorción de lactosa por déficit secundario de disacaridasas.
Mecanismo secretor
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la absorción de proteínas, grasas, carbohidratos (esteatorrea, creatorrea). • Estímulo de la secreción de agua y electrolitos. • Insuficiencia exocrina del páncreas por fallo en la liberación de secretina y CCK por la mucosa duodenal.¹ • Efecto catártico de los ácidos grasos no absorbidos e hidroxilados por las bacterias. • Efecto catártico de sales biliares hidroxiladas por bacterias (únicamente en casos con afectación ileal).
Alteraciones en la motilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Fallo en el aclaramiento (barrido) de bacterias que conduce a sobrecrecimiento bacteriano intestinal.²
Mecanismo inflamatorio
<ul style="list-style-type: none"> • La probabilidad de una enfermedad inflamatoria intestinal es 10 veces superior entre los pacientes con EC. • En casos de celíaca refractaria complicada con yeyunoileitis ulcerativa parece exudación de sangre, moco y proteínas. • Algunos pacientes con enfermedad celíaca presentan una colitis microscópica (linfocítica o colágena).

¹ Puede aparecer incluso en casos sin atrofia vellositaria.^{252,261-263}

² Puede explicar la persistencia de diarrea y flatulencia en pacientes con EC y buen cumplimiento de la DSG.

Tabla 3. Factores que contribuyen a la diarrea en la EC.

6.2. Síntomas extraintestinales

La prevalencia de manifestaciones extraintestinales en la EC es muy elevada entre los pacientes adultos, especialmente si se realiza una búsqueda intencionada.¹³⁻²² En nuestra experiencia más del 90% de los pacientes presentan síntomas o signos sistémicos, siendo los más frecuentes astenia y lasitud, anemia ferropénica, aftas orales, distimia, osteoporosis y lesiones cutáneas. No es infrecuente que una de éstas sea el motivo de consulta inicial, ya que algunos síntomas digestivos menores han podido pasar desapercibidos y nunca fueron motivo de consulta. En ocasiones, estos síntomas y signos vienen condicionados por la malabsorción de nutrientes y en otros, la relación con la malabsorción puede no ser tan clara (Tabla 4).

Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

Órgano o sistema implicado.	Mecanismo
Hematológicas	
Anemia	Malabsorción de Fe, Folato, Vitamina B12 o deficiencia de Piridoxina.
Diátesis hemorrágica	Déficit de Vitamina K. Trombocitopenia debida a déficit de folato. Existe una asociación epidemiológica entre EC y púrpura trombocitopénica idiopática. ²¹¹⁻²¹⁷
Trombocitosis	Hipoesplenismo.
Esquelético	
Osteopenia/osteoporosis	Malabsorción de calcio y vitamina D
Fracturas patológicas	Osteopenia / osteoporosis.
Muscular	
Atrofia	Malnutrición debida a malabsorción / Osteoporosis.
Tetania	Malabsorción de calcio, vitamina D y de magnesio
Debilidad	Atrofia muscular, hipokaliemia.
Cutáneas	
Dermatitis herpetiforme	Equivalente cutáneo de la EC.
Edema	Hipoproteinemia
Equimosis y petequias	Malabsorción de Vitamina K
Hiperqueratosis folicular	Malabsorción de Vitamina A y complejo B
Lesiones psoriasisiformes	Enfermedad asociada de origen inmune.
Neurológicas	
Neuropatía periférica	Deficiencias de Vit B12 y tiamina.
Ataxia	Daño del cerebelo y columnar posterior.
Lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central.	Mecanismo no aclarado.
Vértigo	Mecanismo no aclarado.
Endocrinológicas	
Amenorrea, infertilidad, impotencia	Malnutrición, disfunción hipotálamo-hipofisaria.
Hiperparatiroidismo secundario	Déficit de absorción de calcio y Vitamina D.
Hepáticas	
Elevación de aminotransferasas	Mecanismo no aclarado.

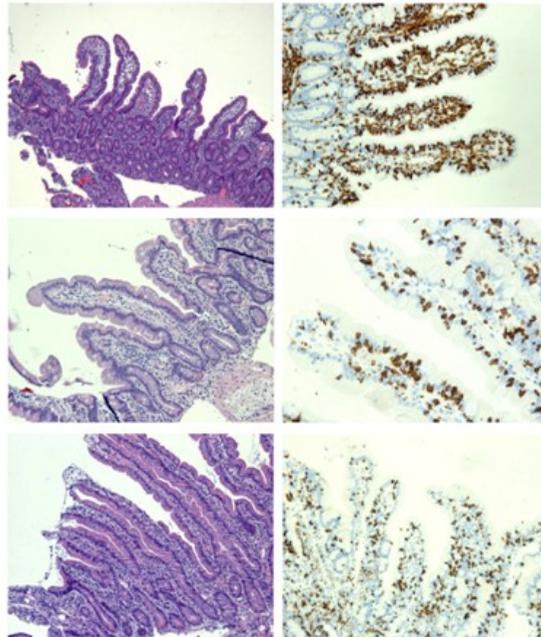
¹ Puede aparecer incluso en casos sin atrofia vellositaria.^{252,261-263}

² Puede explicar la persistencia de diarrea y flatulencia en pacientes con EC y buen cumplimiento de la DSG.

Tabla 4. Síntomas y signos extraintestinales agrupados por órganos y sistemas en la EC.

6.3. Anemia

La anemia es un hallazgo común entre los enfermos celíacos y su origen suele relacionarse con malabsorción de hierro o folato, cuando se afecta el intestino proximal.^{88,118} En algunos casos también se aprecia malabsorción de vitamina B12, cuando existe afectación concomitante del íleon o cuando existe SBI. Especial dificultad comporta la valoración de una anemia ferropénica, cuando la lesión histológica se limita a la existencia de una enteropatía linfocítica (> 25% LIEs) (Marsh 1; Corazza) asociada a una infección por H.Pylori (Hp). La dificultad estriba en que la infección por Hp es una causa reconocida de ferropenia que puede desaparecer al erradicar la infección.¹¹⁹⁻¹²¹ Distinguir ambas situaciones puede ser difícil en pacientes con serología negativa y DQ2-DQ8 positivo y obliga a realizar una valoración especializada. La Figura 4 muestra el caso de un paciente con anemia ferropénica, enteropatía linfocítica e infección por Hp, cuya lesión histológica no remitió de forma definitiva hasta suprimir el gluten de la dieta. En formas graves, la anemia puede ser el resultado de una diátesis hemorrágica debida a malabsorción de vitamina K, o a hemorragia gastrointestinal secundaria a yeyunoileitis ulcerativa o linfoma.



*Figura 4. Imágenes correspondientes a un varón de 45 años de edad con dispepsia y flatulencia. Anti-TG: 1.8 U/mL.[DQA1*05 positivo; DQB1*02 positivo] Arriba (izda) se aprecia atrofia focal leve de vellosidades. La inmunohistoquímica (dha) muestra un recuento de LIEs del 35%. Debajo, puede apreciarse el resultado de erradicar la infección por Helicobacter Pylori 4 meses después. A la izda, persiste atrofia focal y leve de vellosidades. La imagen de la derecha muestra un descenso en recuento de LIEs (19%). Más abajo (izda) se aprecia la recuperación completa de la arquitectura de la mucosa y la altura de las vellosidades, un año después de haber retirado el gluten de la dieta. A la dha puede apreciarse el efecto de la dieta sin gluten sobre el recuento de LIEs que se sitúa en un 15%. Cortesía del Dr. Vera. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Jorge. Huesca.*

6.4. Osteopenia y osteoporosis

La prevalencia de osteopenia y de osteoporosis entre los pacientes con EC es alta, tanto en niños, como en adultos,^{88,122,123} y es la consecuencia de una suma de factores como deficiencias en el transporte del ion calcio a través de la mucosa intestinal, malabsorción de Vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, que promueve la movilización del calcio óseo, agravando la osteopenia, y el efecto de los mediadores de la inflamación. Nótese que la osteopenia y el riesgo de fracturas también aparece en pacientes con formas de enteropatía leve, incluso sin atrofia vellositaria.¹²⁴⁻¹³⁰ Algunas evidencias sugieren que los niños con un diagnóstico de EC que abandonaron la dieta sin gluten, y permanecieron asintomáticos en la edad adulta, desarrollaron osteoporosis, una prueba fehaciente de que la dieta debería mantenerse de por vida.¹²⁶ La Figura 5 muestra el caso de un varón con retraso de crecimiento en la infancia y síntomas gastrointestinales leves, que presentó una fractura vertebral a los 34 años, sin conocer que padecía una EC. Diferentes estudios coinciden en señalar que la DSG permite obtener una notable recuperación de la masa ósea en niños. El beneficio es menor en la población adulta, pero sigue siendo patente.¹³¹⁻¹³⁵ Un estudio demostró que la administración de suplementos de magnesio mejoraba la masa ósea en adultos con EC.¹³⁶

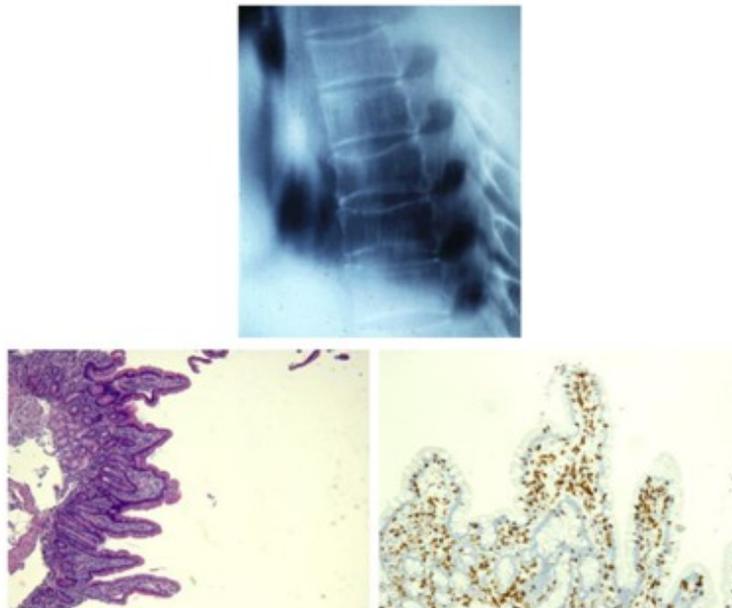


Figura 5. Imágenes histológicas correspondientes a un varón de 51 años de edad, con historia de retraso de crecimiento en la infancia (no investigada).

A los 34 años presentó un aplastamiento de la 10ª vértebra dorsal (Rx de columna dorsal) con motivo de una caída banal (fractura patológica), que llevó a un diagnóstico de "osteoporosis idiopática del adulto joven". 9 años después se llevó a cabo una biopsia de yeyuno con cápsula de Crosby que fue informada como normal (abajo y a la izda). La biopsia fue revisada 9 años más tarde por un patólogo experto que informó la presencia de una atrofia vellositaria focal leve y un recuento de LIEs del 24% (abajo y a la dha). 1 familiar de 1º grado y 2 familiares de 2º grado fueron diagnosticados posteriormente de una EC, todos con HLA-DQ2 positivo. Cortesía del Dr. Vera. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Jorge. Huesca.

6.5. Síntomas neurológicos

La asociación entre EC y alteraciones neurológicas ha sido ampliamente documentada.¹³⁷⁻¹⁴⁴ Algunos pacientes con EC pueden desarrollar síntomas neurológicos, debidos a la malabsorción de vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B6 (piridoxina), B12 (cobalamina) y vitamina E.⁸⁸ Este tipo de deficiencias, es inusual salvo en formas con grave y extensa afectación del intestino. Otros síntomas neurológicos frecuentemente observados en los pacientes con EC incluyen cefalea, vértigos y neuropatía periférica, consistente en sensación de quemazón, parestesias y entumecimiento de manos y piernas, síntomas que pueden aparecer hasta en el 50%, antes del diagnóstico.¹³ Es bien conocida la asociación de ataxia cerebelosa y de diversas formas de epilepsia,¹⁴⁵⁻¹⁴⁹ que no siempre guardan relación con la presencia de calcificaciones cerebrales.¹⁴⁹ Su pronóstico es variable, oscilando desde casos benignos hasta formas intratables con evolución a encefalopatía grave, incluyendo la epilepsia mioclónica progresiva.¹⁴⁹

6.6. Síntomas psiquiátricos

Clásicamente se describe que los pacientes con EC, especialmente los niños, presentan irritabilidad, así como frecuentes cambios de humor en el estado de ánimo. La asociación de EC con depresión en el adulto no está clara, como una variable independiente de otras condiciones clínicas.^{14,150-152} Un estudio sueco que incluyó 13.776 pacientes con EC y 66.815 controles encontró una mayor prevalencia de depresión en el primer grupo.¹⁵¹ Estos datos, sin embargo, no han sido reproducidos en otros estudios.¹⁵² Otro estudio ha mostrado mejoría de los niveles de ansiedad, pero no de la depresión, en pacientes diagnosticados de EC, un año después de haber retirado el gluten de la dieta.¹⁵³

6.7. Infertilidad y trastornos menstruales

Las mujeres con EC no tratada presentan una mayor incidencia de anomalías menstruales, incluyendo menarquia tardía, menopausia precoz, amenorrea secundaria, abortos no deseados, infertilidad y retraso de crecimiento de los niños intraútero.¹⁵²⁻¹⁵⁹ Un estudio caso-control llevado a cabo en mujeres en edad fértil mostró una prevalencia de EC del 6,7% entre las mujeres que referían abortos no deseados, del 5,7% entre las mujeres con historia de muerte fetal intraútero, del 5,6% en aquellas con imposibilidad de ser fecundadas y de un 9,3% en aquellas con retraso del crecimiento fetal intraútero. En el mismo estudio, la prevalencia de EC en el grupo control fue del 1,3%. Estas cifras podrían estar infraestimadas, ya que el diagnóstico de la EC se realizó sobre la base de estudios serológicos, sin biopsia duodenal.¹⁵⁹ En el hombre se han documentado anomalías en la morfología y motilidad del esperma, y resistencia al efecto de los andrógenos, manifestada por elevados niveles de testosterona y de LDH que se normalizan un tiempo después de iniciar DSG.¹⁶⁰⁻¹⁶¹

7. Condiciones clínicas asociadas

Un conjunto de enfermedades son más prevalentes entre los pacientes con EC. Además de la dermatitis herpetiforme, ya mencionada, cabe destacar las siguientes.

7.1. Diabetes mellitus tipo I

La diabetes mellitus tipo 1 comparte algunos de los haplotipos del sistema HLA (HLA-DR3, HLA-DQ2, HLA-DQ8) y otras variantes genéticas de la EC.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Ello explica que entre el 2-8% de los pacientes con DM-tipo 1 presenten anticuerpos anti-TG2.¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ Un estudio demostró que un tercio de los pacientes con DM-tipo 1, portadores de HLA-DQ2 presentaban anti-TG2, en tanto que la prevalencia de estos anticuerpos entre la población de diabéticos tipo 1 sin este haplotipo era del 2%.¹⁶⁸ Aunque existen opiniones contrarias,¹⁶⁹ la EC no parece ser un factor que contribuya al desarrollo de diabetes tipo-1, dado que la aparición de anti-TG2 suele ser posterior al comienzo de la diabetes.¹⁷⁰ No está claro, si la instauración de una DSG mejora el curso de la DM-tipo 1 y los requerimientos de insulina.

7.2. Enfermedad hepática

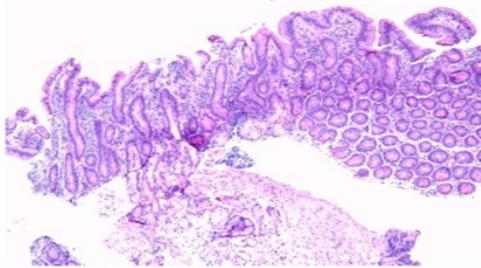


Figura 6. Imagen histológica correspondiente a una mujer de 53 años de edad, anteriormente diagnosticada de cirrosis biliar primaria, hipotiroidismo autoinmune, síndrome de Sjögren y poroqueratosis folicular.

Desde hacía años venía padeciendo dispepsia y flatulencia sin otros síntomas gastrointestinales asociados. La biopsia muestra una marcada desorganización de la arquitectura vellositaria con atrofia grave de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y un recuento de LIEs del 63%. (Mrash-Oberhuber 3b / Corazza B2). Una familiar de 1º grado fue diagnosticada a posteriori de EC. Cortesía del Dr. Vera. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Jorge. Huesca.

Hasta un 25% de los pacientes presentan una elevación inespecífica de las transaminasas (< 3 LSN) en el momento de ser diagnosticados de una EC, que normalizan tras instaurar una DSG, en el 65-90% de los casos.¹⁷¹⁻¹⁷⁵ De hecho, la probabilidad de EC entre los pacientes con enfermedad hepática crónica es 10 veces superior a la observada en población general.¹⁷³⁻¹⁷⁶ Existe igualmente una asociación bien documentada con la cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), fibrosis hepática congénita (FHC) y esteatosis masiva. La Figura 6 ilustra el caso de una paciente con cirrosis biliar primaria que refería dispepsia, como única manifestación gastrointestinal de su enfermedad. El reconocimiento de ambas

enfermedades en una misma paciente es importante dado que ambas pueden conducir a osteoporosis. Un estudio identificó la presencia de EC en un 4% de los pacientes que fueron receptores de un trasplante hepático; se trataba de pacientes con hepatitis autoinmune, CPB, CEP y FHC.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ En algunos pacientes, el comienzo de una DSG ha conducido a una regresión de una enfermedad hepática avanzada.^{180,182} Otros autores han demostrado la regresión de una esteatosis asociada a un síndrome metabólico.¹⁸²

7.3. Enfermedad tiroidea

La probabilidad de enfermedad tiroidea autoinmune (especialmente hipotiroidismo) es más elevada entre los pacientes con EC.^{183,184}

7.4. Déficit selectivo de IgA

La prevalencia de EC entre los pacientes que presentan este déficit inmunológico llega a ser hasta del 8%. A su vez, la prevalencia de déficit selectivo de IgA entre los pacientes con EC alcanza el 1-2%.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

7.5. Síndrome de Down

Existe una asociación bien establecida entre EC y síndrome de Down, alcanzando, en algunos estudios, una prevalencia de hasta el 16%, un valor 20 veces superior al observado en población general.¹⁸⁸⁻¹⁸⁹ En España, la prevalencia de EC confirmada por biopsia intestinal en una serie de 286 pacientes alcanzó el 6,5%; la mayoría de ellos referían tanto síntomas gastrointestinales, como manifestaciones extraintestinales.¹⁹⁰

7.6. Enfermedad inflamatoria intestinal

La probabilidad de que un paciente con EC desarrolle o padezca una EII concomitante es 10 veces más alta que en población general, especialmente para colitis ulcerosa (CU).¹⁹¹⁻¹⁹³ A su vez, la CU es 5 veces más frecuente entre los familiares de un paciente con EC.¹⁹⁴ Ello podría guardar relación con el hecho de que ambas comparten un polimorfismo del gen receptor de la IL-23, que condiciona un estado proinflamatorio.^{195,196} Se ha descrito asociación entre EC, CU y CEP.¹⁹⁹ Por el contrario, la prevalencia de EC entre los pacientes con EII no parece más elevada que la observada en población general.

7.7. Esofagitis eosinofílica

Varios estudios coinciden en señalar que la prevalencia de esofagitis eosinofílica es más elevada en niños o adultos con EC. Este aspecto debería ser firmemente considerado en pacientes celíacos con pirosis persistente o disfagia.¹⁹⁸⁻²⁰⁰

7.8. Pancreatitis

Un estudio llevado a cabo sobre una serie de 14.000 pacientes con EC ha demostrado que la prevalencia de pancreatitis de cualquier tipo es más alta entre los pacientes adultos con EC (OR 3.2; 95% CI 2.5 –4.3; P < .001). El riesgo de desarrollar pancreatitis crónica también es mayor

(OR 7.3; 95% CI 4.0 –13.5; P < .001). Este riesgo fue independiente del estado socioeconómico, hábito de beber alcohol y presencia de cálculos biliares.²⁰¹

7.9. Glositis atrófica

Diversos informes coinciden en señalar una mayor prevalencia de glositis atrófica^{17,202} y otros síntomas orales entre los enfermos con EC, que mejoran habitualmente tras iniciar DSG.

7.10. Cardiopatía

Otras asociaciones descritas para la EC incluyen casos de miocarditis autoinmune y cardiomiopatía dilatada que también mejoran tras iniciar DSG, con independencia de que tomen o no medicación inmunosupresora (la mayoría de ellos presentan deficiencia de hierro).²⁰³⁻²⁰⁵ Algunos estudios sugieren una mayor incidencia de cardiopatía isquémica.²⁰⁶⁻²⁰⁸

7.11. Púrpura trombocitopénica idiopática

Al igual que con otras enfermedades autoinmunes, existen informes aislados de una asociación entre la púrpura trombocitopénica idiopática y la EC.²⁰⁹⁻²¹⁵ No es infrecuente una triple asociación con otros trastornos de la inmunoregulación, incluyendo troiditis,²¹¹ esclerosis múltiple,²¹² deficiencia selectiva de IgA,²¹³ hepatitis granulomatosa²¹⁶ y miositis.²¹⁵ La Figura 7 muestra la biopsia duodenal de una de nuestras pacientes con PTI, síndrome de Sjögren y EC. Existen informes que establecen una relación entre el síndrome seco y la EC.²¹⁶⁻²¹⁸

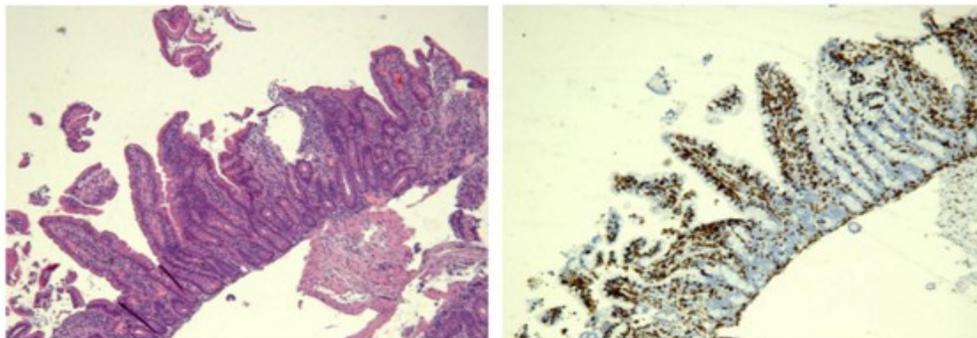


Figura 7. Imágenes correspondientes a una mujer de 45 años de edad de estatura baja, afectada por una trombocitopenia autoinmune, sequedad de boca y ocular con marcada elevación de anti-Ro y anti-SSLab compatible con síndrome de Sjögren.

*Únicamente refería síntomas gastrointestinales inespecíficos. Anti-TG: 2 U/mL. HLA-DQ2 positivo (DQAI*05/DQB1*02). La imagen muestra una atrofia focal y leve de las vellosidades (izda) y un recuento de LIEs del 35% (dha). Cortesía del Dr. Vera. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Jorge. Huesca.*

8. Diagnóstico

8.1. Índice de sospecha

El índice de sospecha para la EC es extremadamente bajo y, de hecho, al menos un 75% de los casos, permanecen sin diagnóstico.^{8,9} Datos obtenidos del registro ARETAEA permiten establecer que el tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el momento del diagnóstico es de 10 años como promedio (observaciones no publicadas); hasta un 60% de estos pacientes han sido diagnosticados de uno o más TFD a lo largo del tiempo, y más de la mitad han sido sometidos a diversos estudios radiológicos o endoscópicos, que no aportan ningún beneficio al curso clínico de su enfermedad. Estos datos encuentran su explicación en diversas consideraciones; 1) El patrón de presentación clásico de la EC, basado en un cuadro de malabsorción florido es excepcional en el adulto (< 20%), siendo más frecuente la presentación en forma de síntomas gastrointestinales menores o inespecíficos;^{56,101-103} una proporción importante de estos pacientes no llegan a consultar con el médico y quienes consultan, a menudo lo hacen cargados de ansiedad, por la persistencia y recurrencia de sus síntomas, lo que lleva al médico a emitir un juicio preconcebido de neuroticismo, hipocondriasis o trastorno por somatización.²¹⁹ 2) De acuerdo con los criterios de Roma, el diagnóstico de un TFD se basa en la presencia de un conjunto de síntomas, no siendo necesaria la realización de pruebas complementarias, salvo cuando existen los denominados «síntomas de alarma». La presencia de pirosis, plenitud postprandial, hinchazón, dolor abdominal inespecífico o cambios frecuentes en el ritmo intestinal, (síntomas habituales en la EC del adulto), no son suficientes para ordenar una evaluación específica, salvo que exista anemia, vómitos persistentes, fiebre, rectorragia o pérdida de peso. 3) Algunos antecedentes como un retraso de crecimiento en la infancia, una historia previa de ferropenia, un retraso de la menarquia, una menopausia precoz, abortos no deseados, infertilidad, fracturas ante traumatismos mínimos, aftas orales recurrentes, lesiones psoriasiformes en la piel, a menudo son pasados por alto, porque el interrogatorio del gastroenterólogo se ha centrado de forma exclusiva en los síntomas gastrointestinales, olvidando que la EC es un trastorno de expresión multisistémica;⁵ 4) Los expertos que participan en las Reuniones periódicas de los Comités de Roma, son especialmente incisivos en la búsqueda intencionada de síntomas de alarma (*“red flags”*), orientados a la exclusión de malignidad, pero menos concienciados en definir un contexto favorable a la sospecha de una EC (incluyendo la coexistencia de otras dolencias autoinmunes);^{220,221} 5) La mayoría de los expertos en SII coinciden en señalar que una determinación de anti-TG2 o antiendomiso, es de utilidad para el despistaje de una EC en el SII del subtipo diarrea,^{222,223} pero pocos consideran que una serología negativa es bastante habitual en pacientes con formas de enteropatía leve (Marsh 1, 2 y 3a),^{8,224-227} lo que excluye al paciente de una investigación más avanzada; 6). Finalmente, las guías de práctica clínica actuales no incluyen la necesidad de biopsiar el duodeno en pacientes con dispepsia y endoscopia «negativa». Además, cuando éstas se realizan, la aplicación de inmunotinciones específicas para CD3, no es una práctica estandarizada, perdiendo, de este modo, muchos casos de enteropatía linfocítica que puede ser clínicamente relevante.^{8,228} El Ministerio de Sanidad de España, promovió en 2008 el desarrollo de un protocolo de diagnóstico precoz y un decálogo de recomendaciones para incrementar el índice de sospecha en la EC.²²⁹ El proyecto AEGastrum de Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología para la práctica clínica en atención primaria establece una serie de puntos clave para la sospecha de enfermedad celíaca en el ámbito de la atención primaria de salud (www.aegastro.es).

8.2. Aproximación al paciente con sospecha clínica de EC

El abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de EC es complejo, especialmente en el adulto, dada la diversidad de contextos clínicos posibles.²³⁰⁻²³¹ Debe considerarse que, en ningún caso, los resultados de la serología, el test genético o la biopsia duodenal son patognomónicos. Ello hace que en determinados casos sea extremadamente difícil confirmar o descartar la enfermedad. La ESPGHAN editó en 2012 una guía de práctica clínica⁵ y el lector puede consultar igualmente las recomendaciones de los Consensos de Oslo⁶ y de Londres,¹ así como los recientes criterios propuestos por Catassi y Fasano²³² que ponen énfasis en que la aplicación de rígidos algoritmos, no proporciona cobertura a todo el espectro de situaciones, siendo preferible la aplicación de reglas sencillas, que en manos de un gastroenterólogo experimentado pueden ser igualmente eficientes (Tabla 5). Brevemente, mencionaremos la actitud más recomendable en los dos escenarios más frecuentemente observados en adultos. Se parte siempre de la base de que ante la sospecha clínica, el primer test a realizar es una determinación de anticuerpos específicos (Anti-TG-2; antiendomiso o anti-PGD).

	Al menos 4 de 5 o 3 de 4 si no se dispone de los genotipos HLA.
1	Síntomas típicos de enfermedad celíaca. ¹
2	Anticuerpos de clase IgA específicos de enfermedad celíaca a títulos altos. ²
3	Genotipos HLA DQ2o DQ8. ³
4	Enteropatía compatible con enfermedad celíaca en la biopsia intestinal. ⁴
5	Respuesta a la dieta sin gluten. ⁵

Nota: Una historia familiar de enfermedad celíaca añade evidencias al diagnóstico; en pacientes asintomáticos, particularmente en niños, es aconsejable confirmar la positividad de la serología en 2 0 más muestras de sangre con una diferencia de al menos 3 meses; en casos seleccionados puede ser necesaria una prueba de provocación, al menos 2 años después de una dieta sin gluten.

¹ Ejemplos de síntomas típicos son diarrea crónica, retraso de crecimiento (niños) o pérdida de peso (adultos) o anemia ferropénica.

² IgA anti-TG o IgA antiendomiso en pacientes sin déficit de IgA o IgG anti-TG o anti-endomiso, en pacientes con déficit de IgA. El hallazgo de IgG anti péptidos de la gliadina deamidada añade evidencia al diagnóstico.

³ La positividad para el HLA-DQ2 incluye a sujetos con la mitad del heterodímero (HLA-DQB1*02 positivo).

⁴ Incluye lesiones Marsh-Oberhuber tipo 3, Marsh Oberhuber tipos 1-2 asociadas a la presencia de anticuerpos específicos de EC o Marsh-Oberhuber tipo 1-3 asociadas a depósitos de subepiteliales de IgA.

⁵ Se requiere respuesta histológica en pacientes con serología negativa o asociados a déficit de IgA.

Tabla 5. Criterios propuestos por Catassi para el diagnóstico de EC.

8.2.1. Paciente sintomático con positividad para anti-TG-2

En una situación de este tipo, si el título de anti-TG- se halla elevado más de 10 veces por encima del LSN, podría obviarse la biopsia intestinal (criterio plenamente aceptado en niños), dado que la probabilidad de detectar atrofia vellositaria es muy elevada⁵. Antes de tomar esta decisión es prudente investigar y confirmar la presencia de Acs-antiendomiso (realizando la extracción en un momento diferente de la primera) y verificar la presencia del heterodímero DQ2 o DQ8 del sistema HLA, dado que un resultado positivo refuerza el diagnóstico.²³³ En contraste, si el título de Acs-antiTG2 es < 10 LSN, resulta obligado realizar biopsia duodenal (2 biopsias de bulbo y 4 de la 2ª porción duodenal), para verificar la presencia de enteropatía. En caso positivo, puede iniciarse DSG. Si la biopsia duodenal no revela anomalías y el test genético es positivo, nos

hallamos ante una EC “potencial”. Algunos autores recomiendan DSG en esta circunstancia, tanto para tratar los síntomas, como para prevenir complicaciones de aparición tardía.^{232,234}

8.2.2. Paciente con seronegatividad para anticuerpos específicos y elevada sospecha

Éste es un apartado de importancia crucial, especialmente en la población adulta. De hecho, la verdadera prevalencia de EC en esta población ha sido infraestimada, debido a que tanto en los programas de cribado poblacional, como en personas sintomáticas o de elevado riesgo genético, una biopsia intestinal únicamente se indicaba en presencia de una serología positiva.^{237,238} Sin embargo, existen evidencias de que la sensibilidad de los diferentes anticuerpos, es considerablemente más baja, en ausencia de gravedad histológica.^{225-227,237-240} Por tanto, una vez consideradas algunas causas de falsos negativos en la serología (déficit selectivo de IgA, tratamientos inmunosupresores o dieta con un bajo contenido en gluten),¹⁸⁷ ante una sospecha clínica bien fundada de EC, el clínico no debería dudar en solicitar una biopsia duodenal,^{230,240} dado que existen pruebas de que la DSG proporciona alivio sintomático y regresión de las lesiones, incluso en casos de enteropatía leve.^{8,241,243}

8.3.3. Consideraciones importantes en pacientes con serología negativa y enteropatía leve

La presencia de una lesión histológica leve (“*slight enteropathy*”) (Marsh-Oberhuber 1 y 2) representa una “zona gris” difícil de interpretar. Debe considerarse que este tipo de lesiones son inespecíficas y que la mejoría sintomática observada en algunos pacientes, tras retirar el gluten, podría reflejar cambios en la función intestinal, un efecto placebo o la combinación de ambos. El manejo de estos pacientes debe ser cauteloso. Algunas consideraciones permiten reforzar la hipótesis de una enteropatía inducida por el gluten: A) De acuerdo con los criterios de Catassi (Tabla 5), en presencia de enteropatía leve (Marsh 1 y 2) y serología negativa, la presencia de depósitos subendoteliales de IgA refuerza claramente el diagnóstico.^{234,245} B) Otros rasgos sugestivos son el predominio de poblaciones linfocitarias γ/δ en el epitelio de revestimiento y la localización preferente de los LIEs en el extremo de las vellosidades.²⁴⁵ C) La enteropatía linfocítica (EL) puede ser la consecuencia de una duodenitis péptica, una infección por *Helicobacter Pylori* (Hp), la toma frecuente de AINE, el SBI, otras infecciones víricas, la enfermedad de Crohn o el padecimiento de otra dolencia autoinmune (Tabla 2). Todas estas causas deben ser firmemente consideradas en el diagnóstico diferencial. Así, por ejemplo, una EL (nombrada también como duodenosis linfocítica) puede revertir tras erradicar la infección por Hp y hacer desaparecer con ello una anemia ferropénica, que de otro modo hubiese podido atribuirse erróneamente a una EC.¹¹⁹⁻¹²¹ D) En todos estos casos, obtener información sobre los principales determinantes de susceptibilidad genética para la EC puede ser de valiosa ayuda, dado su elevado valor predictivo negativo. Más del 95% de los enfermos con EC comparten el heterodímero DQ2 del HLA, bien sea en posición *cis* (codificado por HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201) o en posición *trans* (codificada por HLA-DR11-DQA1*0505 DQB1 0301/DR7-DQA1*0201 DQB1 0202). La mayoría de los restantes son portadores del HLA-DQ8 (codificado por DQA1*0301-DQB1*0302). Debe subrayarse que la expresión de HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. De hecho, estos haplotipos están presentes en el 30-40% de la población caucásica, mientras la EC está solo presente en el 1%. Por otro lado, un test genético negativo excluye casi totalmente la posibilidad de EC, pero se han descrito casos, sin estos haplotipos (0,4%).²⁴⁴ Nosotros seguimos los criterios propuestos por Catassi (“*4 out of 5 rule*”) subrayando la importancia de una búsqueda

intencionada de síntomas y signos compatibles y la necesidad de un correcto diagnóstico diferencial en las formas de enteropatía leve.²⁴⁵

9. Seguimiento del paciente con EC

El tratamiento de la EC se basa en una DSG estricta que ha de mantenerse de por vida. En la mayoría de los casos, esta medida será suficiente para inducir una mejoría de los síntomas, a la vez que una normalización de la serología y una regresión de las lesiones. Diversos estudios coinciden en señalar que en el adulto, una regresión total de las lesiones mucosas es más bien una excepción y no la regla, aunque los síntomas hayan remitido.^{224,246,247} Los pacientes con atrofia vellositaria más intensa suelen asociar un déficit secundario de lactasa, haciendo aconsejable la retirada temporal de productos lácteos. Algunos pacientes con estados de malnutrición significativa, pueden requerir temporalmente suplementos nutricionales y preparados multivitamínicos. Los enfermos con osteopenia u osteoporosis, requieren suplementos adicionales de calcio y vitamina D (nótese que algunos preparados comerciales de calcio contienen gluten en su composición) y los pacientes con anemia, sales ferrosas por vía oral, y en algunos casos ácido fólico y vitamina B12, según el tipo de déficit identificado. Los casos de anemia refractaria o con intolerancia al hierro oral, pueden beneficiarse de la administración de hierro carboximaltosa por vía i.v. Una vez lograda la estabilización clínica, los pacientes pueden ser evaluados por su médico de atención primaria, con la recomendación de llevar a cabo una visita facultativa anual, vigilando el cumplimiento de la dieta, el peso, y algunos parámetros analíticos elementales, incluyendo un metabolismo del hierro.

10. Actitud a seguir en el paciente con síntomas persistentes

La persistencia de los síntomas en un paciente diagnosticado de EC obliga a realizar una reevaluación, debiendo distinguir dos situaciones bien diferenciadas 1) Falta de respuesta inicial a la DSG y 2) EC refractaria (ECR).²⁴⁸ El lector puede ampliar información sobre el diagnóstico y manejo de la ECR, así como de las complicaciones graves de la EC (yeyunoileitis no granulomatosa y linfoma de células T asociado a la EC) en otra sección de esta obra (Figuras 8 y 9). Esta última condición, se define por la persistencia de síntomas de malabsorción y atrofia vellositaria, a pesar de una DSG estricta, con anti-TG2 y AEM negativos y que persiste por un tiempo > 12 meses.²⁴⁹ Se trata de una condición rara (8-18% de los pacientes remitidos a un hospital terciario para investigar la falta de respuesta a la dieta).²⁵⁰⁻²⁵² Distinta es la situación del paciente que no responde inicialmente a la DSG una vez establecida la hipótesis de una EC. Las tres causas más comunes de esta situación son: 1) El diagnóstico inicial no es correcto; 2) El paciente realiza transgresiones voluntarias o inadvertidas de la dieta y 3) Existe una condición clínica asociada a la EC que explica la persistencia de los síntomas.²⁴⁸

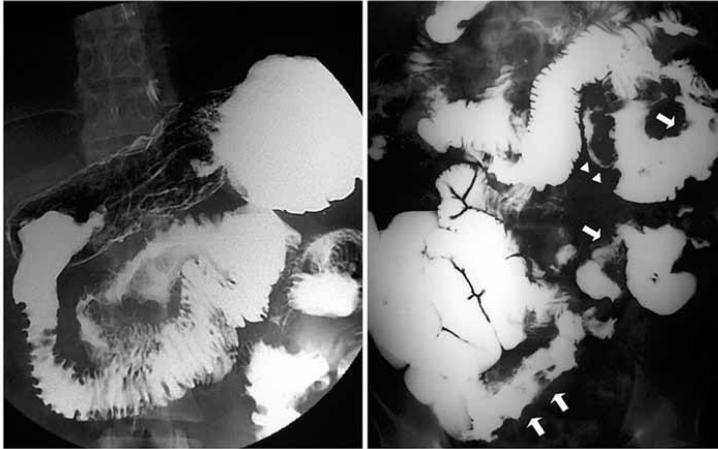


Figura 8. El linfoma puede complicar la evolución del paciente con enfermedad celíaca. Radiología baritada de un paciente celíaco afectado por un linfoma. Cortesía del Dr. Domínguez. Hospital San Jorge. Reproducida con permiso de Jarpyo Editores, de la 2ª edición de la obra "Problemas Comunes en la Práctica Clínica" (Montoro M, García Pagán JC (eds) (Copyright, 2012).

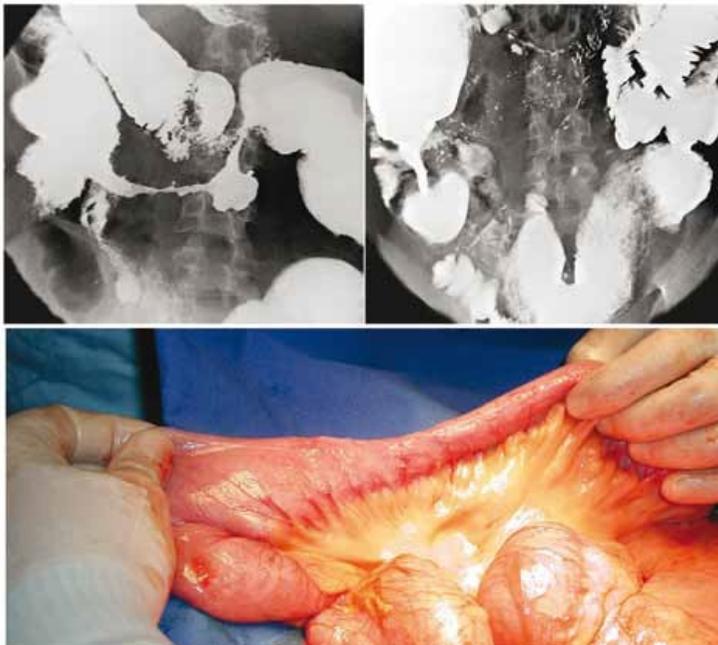


Figura 9. Yeyunoileitis ulcerativa en un paciente con enfermedad celíaca y esquizofrenia. Las imágenes radiológicas muestran áreas de estenosis y dilatación del intestino delgado. Obsérvese la estenosis del intestino delgado durante la laparotomía. Cortesía de los doctores Domínguez y Ligorred. Hospital San Jorge de Huesca. Reproducida con permiso de Jarpyo Editores, de la 2ª edición de la obra "Problemas Comunes en la Práctica Clínica" (Montoro M, García Pagán JC (eds) (Copyright, 2012).

10.1. El diagnóstico inicial no es correcto

Esta situación puede afectar tanto a pacientes con enteropatía leve y serología negativa, como a pacientes con atrofia de vellosidades (con o sin serología positiva). Algunos de estos pacientes, han experimentado una mejoría transitoria de sus síntomas tras iniciar DSG para reaparecer posteriormente. En ambas situaciones, un patólogo experimentado debe revisar las biopsias, incluyendo una evaluación de la orientación de las vellosidades, el grado de atrofia y elongación de las criptas, la relación vellosidad: cripta y el grado de linfocitosis intraepitelial. En algunos casos se aconseja repetir la biopsia para evaluar la presencia de depósitos subendoteliales de IgA y obtener un linfograma intraepitelial por citometría de flujo, con el fin de examinar la presencia de un inmunofenotipo característico de EC (claro predominio de linfocitos γ/δ). En una serie de 55 casos referidos a un centro terciario, la revisión de las biopsias por un patólogo experto desestimó finalmente el diagnóstico de EC en 6 casos.²⁵⁰ Ya se ha mencionado la implicación de otros agentes etiológicos en formas leves de enteropatía (Tabla 2). En última instancia, debe recordarse que los criterios de Catassi, exigen la demostración de una regresión (o notable mejoría) de las lesiones histológicas, cuando se trata de enteropatías seronegativas, aspecto de singular importancia para validar el diagnóstico. En circunstancias especiales podría ser necesaria una prueba de provocación.⁵ Finalmente, el clínico y el patólogo no pueden olvidar que existe una lista de condiciones clínicas que pueden cursar con atrofia vellositaria, incluyendo alergia a proteínas diferentes del gluten (pollo, leche de vaca, clara de huevo, pescado y soja), el SBI, la hipogammaglobulinemia, la giardiasis y la enteropatía autoinmne, entre otras (Tabla 6).^{70,248}

- Espirue tropical
- Parasitosis (Giardia Lamblia)
- Inmunodeficiencia común variable
- Linfoma
- Enfermedad de Whipple
- Mastocitosis
- Abetalipoproteinemia.
- Vasculitis
- Amiloidosis
- Enfermedad de Crohn
- Gastroenteritis eosinofílica.
- Enteropatía autoinmune
- Intolerancia a proteínas alimentarias (proteinas leche vaca, huevo, etc)
- Gastroenteritis infecciosa
- Enfermedad del injerto contra el huésped
- Isquemia crónica de Intestino delgado
- Déficit de IgA

Tabla 6. Enfermedades que cursan con atrofia vellositaria.

10.2. El paciente no cumple bien la dieta

El primer paso a la hora de evaluar a un paciente que no responde inicialmente a la DSG es evaluar el grado de cumplimiento de la dieta, incluso si el paciente asegura un correcto cumplimiento de la misma.²⁵⁰ Ciertamente, una completa falta de cumplimiento de la DSG es

inusual (< 5% en la mayoría de los estudios con un rango del 0-32%),²⁵³ pero las cifras estimadas de una adherencia realmente efectiva a la DSG oscilan entre el 42-91%.²⁵³⁻²⁵⁵ El contenido habitual de gluten en la dieta oscila alrededor de 13 g por día en una persona sana. Muchas personas con EC pueden tolerar pequeñas cantidades de gluten; sin embargo, existen pruebas de que una cantidad tan pequeña como 10 mg por día es capaz de inducir anomalías en la mucosa (la normativa reguladora internacional establece que un alimento libre de gluten debe de contener una cantidad < 20-100 parte por millón-ppm-) y algunos pacientes son extremadamente sensibles.^{248,256} Es por ello, por lo que algunos enfermos, especialmente aquellos que tienen firme voluntad de cumplir con el régimen pueden beneficiarse de los consejos proporcionados por un nutricionista o una asociación de pacientes, haciendo desaparecer definitivamente sus síntomas, particularmente si son muy sensibles.²⁴⁸ Es importante remarcar que la persistencia de algún grado de lesión histológica, un tiempo después de haber iniciado la DSG, en individuos que permanecen asintomáticos, no es un hecho inusual, y no debe ser considerado necesariamente como un indicador de transgresión de la dieta. En este punto debe recordarse que la regresión de las lesiones se inicia en los tramos más distales del intestino y que el duodeno es la última región anatómica en experimentar una curación definitiva.²⁵⁷

10.3. Existe una condición clínica asociada que explica la persistencia de los síntomas

Algunos pacientes con EC que cumplen bien con la dieta, muestran síntomas persistentes, incluso en presencia de una mejoría notable de sus lesiones histológicas.^{258,259} Tales casos pueden presentar un conjunto de condiciones asociadas, que explican la persistencia de la diarrea, bien sea por una alteración en la fisiopatología del intestino delgado, relacionada con la propia EC, o por la existencia de una dolencia concomitante, cuya prevalencia es más alta entre la población de pacientes con EC.^{250,260} Entre las primeras debe considerarse la intolerancia a lactosa,²⁵⁵ el déficit de fructosa (una entidad a menudo infradiagnosticada),²⁴⁸ el SBI probablemente relacionado con cambios microinflamatorios que comprometen los mecanismos de aclaramiento intestinal de bacterias,²⁶¹⁻²⁶⁶ y la insuficiencia exocrina del páncreas, debida a un fallo en la percepción de la señal que activa la secreción de enzimas pancreáticos tras la liberación de secretina endógena por la mucosa duodenal.^{250,259-261} Una o varias de estas anomalías fisiopatológicas pueden contribuir a la diarrea que persiste tras haber iniciado correctamente una DSG. Un test respiratorio del H₂, un cultivo del aspirado duodenal o, en su defecto, un test de Glucosa-H₂, así como la determinación de elastasa fecal, pueden ser de valiosa ayuda en este contexto y permiten adoptar medidas específicas dirigidas al control de estos mecanismos (supresión de lactosa o de fructosa, rifaximina o enzimas pancreáticos). Obsérvese, que la insuficiencia exocrina del páncreas puede estar presente, incluso en casos sin una atrofia grave de vellosidades, como se ha demostrado en algunos estudios, donde los pacientes consintieron en efectuar una biopsia duodenal, antes de prescribir fermentos pancreáticos.^{250,259-261} La otra categoría de pacientes incluye aquellos que padecen una condición clínica, cuya prevalencia es superior a la observada en población general. Tal es el caso de la colitis microscópica,²⁶⁷ la disfunción del esfínter anal,²⁵⁹ la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁹¹⁻¹⁹³ o el propio SII,^{230,248} una entidad cuya prevalencia en población general^{267,268} alcanza el 8-12%. Algunos pacientes etiquetados como SII pueden mejorar tras instaurar un régimen sin gluten;⁷ otros, sin embargo, pueden referir estreñimiento e hinchazón propiciados por la ingesta de una menor cantidad de fibra en la dieta.²⁴⁸ La frecuente asociación entre EC y colitis microscópica

(50 veces mayor a la esperada en población general),²⁶⁷ obliga a realizar una colonoscopia con biopsias escalonadas en casos de diarrea acuosa refractaria.²⁶⁹

11. Terapias emergentes

Las transgresiones dietéticas voluntarias o inadvertidas suponen un importante hándicap para los pacientes con EC. De ahí, que en los últimos años se hayan desarrollado diferentes líneas de investigación cuyo objetivo primordial es promover alternativas eficaces para la prevención y control de los síntomas. Brevemente, estas terapias emergentes incluyen modificaciones dietéticas, dirigidas al desarrollo de granos de trigo, sin los epítomos nocivos del gluten, por tecnología transgénica,²⁷⁰⁻²⁷¹ o a la incorporación de enzimas proteolíticas (prolil-endopeptidasas) dirigidas a degradar los péptidos ricos en prolina que puedan ser finalmente hidrolizados por endopeptidasas intestinales.²⁷²⁻²⁷⁶ Se ha ensayado igualmente el uso de polímeros secuestradores de gluten y el de agentes moduladores de la permeabilidad, incluyendo los inhibidores de la zonulina, una proteína humana que actúa sobre las uniones intercelulares provocando disrupción de la barrera epitelial y cuya expresión está incrementada por la exposición a la gliadina en los pacientes celíacos.²⁷⁷⁻²⁷⁸ El AT-1001 (Lazarotide acetato) es un octapéptido derivado de una proteína secretada por *Vibrio. Cholerae*, que se une a la zonulina, actuando como agonista competitivo e induciendo inhibición del reordenamiento celular epitelial. Su utilización en un estudio caso-control y doble ciego demostró una disminución de la permeabilidad, de los niveles de interferón gamma y de los síntomas gastrointestinales, sin presencia de efectos adversos significativos.²⁷⁸ Otras terapias avanzadas incluyen agentes dirigidos al bloqueo de presentación de antígenos, mediante inhibidores de la transglutaminasa tisular²⁷⁹⁻²⁸³ o de agentes que eviten la intervención de los haplotipos DQ2 oDQ8 del sistema HLA, en el lugar de presentación de los antígenos.²⁸⁴⁻²⁸⁵ Terapias avanzadas para el control de la enfermedad incluirían diferentes anticuerpos monoclonales dirigidos a modular la inflamación.²⁸⁶⁻²⁹¹ Es bien conocido que la activación de linfocitos T induce secreción de IFN- γ y de TNF- α , mediadores de la respuesta inflamatoria y de la cascada proteolítica responsable del daño tisular, respectivamente. Se han comunicado buenos resultados con infliximab en casos de EC refractaria grave.²⁸⁸ Otros anticuerpos frente al IFN- γ (fontolizumab) podrían ser ensayados en un futuro.²⁸⁷ Este espectro de terapias avanzadas se completa con el uso de agentes que bloquean la sobreexpresión de IL-15, responsable de la apoptosis de células epiteliales inducida por linfocitos citotóxicos,²⁸⁹⁻²⁹⁰ y por sustancias que inhiben de forma selectiva la adhesión de linfocitos incluyendo el natalizumab,²⁹¹ otras moléculas dirigidas contra la propia integrina- α 4 y la integrina- α 4 β 7, y agentes que bloquean la interacción entre el ligando de quimioquinas 25, secretado por las células del epitelio intestinal y el CCR9, localizado en la superficie de los linfocitos. La Tabla 7 resume las terapias emergentes mencionadas.

Tratamientos	Resumen
Modificaciones dietéticas	
Terapias enzimáticas	Prolil Endopeptidasas que colaboran en la degradación del gluten mediante proteólisis, disminuyendo su inmunogenicidad.
Alteración del trigo	Desarrollo de granos de trigo con bajo o nulo contenido en péptidos inmunogénicos y alta calidad dietética.
Modulación de la permeabilidad	
Inhibidores de la Zonulina	Agonista competitivo de la Zonulina que inhibe el aumento de permeabilidad intestinal que ésta produce.
Bloqueo de la presentación de antígenos	
Inhibición de la TG2	Bloqueo del proceso de deamidación, evitando la presentación efectiva de los antígenos del gluten.
Inhibición del HLA	Bloqueo de los lugares de unión de HLA DQ2 y/o DQ8 a los péptidos del gluten.
Modulación de la inflamación	
Ac. anti Interferón- γ y anti TNF- α	Impedir la respuesta inflamatoria aberrante provocada por estas citoquinas.
Ac. anti IL-15	Impedir la proliferación de Linfocitos T citotóxicos.
Inhibición de la adhesión de linfocitos	Inhibición selectiva de la adhesión de linfocitos para prevenir su migración a tejidos inflamados.
Otros	
Vacuna	Desensibilización mediante la inyección repetida de soluciones con gluten.
Parásitos	Uso de parásitos intestinales como moduladores del sistema inmune.

Tabla 7. Terapias emergentes en la enfermedad celíaca.

Referencias

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Verde PH, Hadjivassiliou M et al. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification*. BMC Med. 2012; 10: 13. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
2. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. *Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905 e 1962, over 50 years of gluten free diet*. Gut. 1993; 34: 1473-5. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.34.11.1473>
3. Meeuwisse GW. *Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease*. Acta Paediatr. 1970; 59: 461-3.
4. Maki M. *Lack of consensus regarding definitions of coeliac disease*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2012; 9: 305-6. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.91>
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136-60. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
6. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. Gut. 2013; 62: 43-52. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
7. Biesiekiersky JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD. *Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Am. J. Gastroenterol. 2011; 106: 508-14. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.487>
8. Santolaria S, Alcedo J, Cuartero B, Díez I, Abascal M, García-Prats D et al. *Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in patients with dysmotility-like dyspepsia*. Gastroenterol Hepatol, 2013; 36(1): 11-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.07.011>
9. Farrell RJ, Kelly CP. *Diagnosis of celiac sprue*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 3237-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05320.x>
10. Wahab PJ, Meijer JW, Goerres MS, Mulder CJ. *Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy*. Scand J Gastroenterol Suppl. 2002; 236: 60-5. <http://dx.doi.org/10.1080/003655202320621472>
11. Mulder CJ, Cellier C. *Coeliac disease: changing views*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005; 19: 313-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.01.006>
12. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. *Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease*. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 3915-21. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0798>
13. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. *A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases*. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 1317-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03329.x>
14. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. *Depressive symptoms in adult coeliac disease*. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 247-50. <http://dx.doi.org/10.1080/00365529850170801>
15. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. *A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility*. Gut. 2010; 59: 1471-5. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.219030>

16. Santonicola A, Iovino P, Cappello C, Capone P, Andreozzi P, Ciacci C. *From menarche to menopause: the fertile life span of celiac women*. *Menopause*. 2011; 18: 1125-30. <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e3182188421>
17. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, PH Verde. *The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort*. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 191-4. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181ac9942>
18. Ludvigsson JF, Lindelof B, Zingone F, Ciacci C. *Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease*. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 2010-16. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.162>
19. Pastore L, Lo Muzio L, Serpico R. *Atrophic glossitis leading to the diagnosis of celiac disease*. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2547. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc070200>
20. Zone JJ. *Skin manifestations of celiac disease*. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 Suppl 1): S87-91. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.026>
21. Collin P, Korpela M, Hallstrom O, Viander M, Keyriläinen O, Mäki M. *Rheumatic complaints as a presenting symptom in patients with coeliac disease*. *Scand J Rheumatol*. 1992; 21: 20-3. <http://dx.doi.org/10.3109/03009749209095057>
22. Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P. *Gastroenterol Res Pract. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clues to unfold gluten-sensitive enteropathy*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/952753>
23. Volta U, Granito A, De Franceschi L, Petrolini N, Bianchi FB. *Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin*. *Dig Liver Dis*. 2001; 33: 420-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(01\)80014-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(01)80014-1)
24. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. *The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases*. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 691-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00938.x>
25. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, C Tennyson, Lewis SK, Bhagat G et al. *Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease*. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72: 758-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2010.06.026>
26. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, Hale MF, Cross SS, Sanders DS. *Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site?* *Gastrointest Endosc*. 2012; 75: 1190-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.025>
27. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. *Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease*. *Gastroenterology*. 1980; 79: 801-6.
28. Verdu EF. *Editorial: Can gluten contribute to irritable bowel syndrome?* *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 516-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.490>
29. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V et al. *Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 152: 75-80. <http://dx.doi.org/10.1159/000260087>
30. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M et al. *Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity*. *BMC Med*. 2011; 9: 23. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-23>
31. Monsuur AJ, Wijmenga C. *Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal*. *Ann Med*. 2006; 38: 578-91. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890600989054>

32. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. *The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah*. Arch Dermatol. 1992; 128: 1608-10.
<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1992.04530010046006>
33. Bolotin D, Petronic-Rosic V. *Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation*. J Am Acad Dermatol. 2011; 64: 1017-24.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.777>
34. 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.
<http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200304010-00002>
35. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. *Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23: 633-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x>
36. Reunala T, Blomqvist K, Tarpila S, Halme H, Kangas K. *Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. Clinical response of skin lesions in 81 patients*. Br J Dermatol. 1977; 97: 473-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1977.tb14122.x>
37. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. *25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis*. Br J Dermatol. 1994; 131: 541-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08557.x>
38. Herrero-González JE. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis*. Actas Dermosifiliogr. 2010; 101: 820-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2010.06.018>
39. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA et al. *Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia*. Lancet. 1998; 352: 1582-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05342-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05342-2)
40. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. *Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?* Lancet. 1996; 347: 369-371. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90540-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90540-1)
41. Pellicchia MT, Scala R, Filla A, De Michele G, Ciacci C, Barone P. *Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 66: 32-35. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.66.1.32>
42. Luostarinen LK, Collin PO, Peräaho MJ, Mäki MJ, Pirttilä TA. *Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin*. Ann Med. 2001, 33: 445-9.
<http://dx.doi.org/10.3109/07853890108995958>
43. Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M. *Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity*. Brain. 2001; 124: 1013-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.5.1013>
44. Cooke WT, Smith WT. *Neurological disorders associated with adult coeliac disease*. Brain. 1966; 89: 683-722. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/89.4.683>
45. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, Williamson CA, Grunewald RA, Woodroffe NM et al. *Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia*. Neurology. 2006; 66: 373-7. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000196480.55601.3a>
46. 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. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21450>

47. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C et al. *The prevalence of plant food allergies: a systematic review*. J Aller Clin Immunol. 2008; 121: 1210-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.019>
48. Schuppan D, Dieterich W. *Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults*. Uptodate. 2012.
49. Fasano A. *Where have all the American celiacs gone?* Acta Paediatr Suppl. 1996; 412: 20-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14242.x>
50. Not T, Horvath K, Hill ID, Hamed A, Magazzu G, Fasano A. *Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors*. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 494-8. <http://dx.doi.org/10.1080/00365529850172052>
51. Fasano A, Berti I, Gerrarduzzi T, T No, Colletti RB, Drago S et al. *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study*. Arch Intern Med. 2003; 163: 286-92. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>
52. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R et al. *Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England*. Gut. 2003; 52: 960-5. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.7.960>
53. Green PH, Jabri B. *Coeliac disease*. Lancet. 2003; 362(9381): 383-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14027-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14027-5)
54. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clippet SL et al. *Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974*. Ann Med. 2010; 42: 530-8. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2010.514285>
55. Catassi C, Fabiani E, Rätsch IM, GV Coppa, PL Giorgi, Pierdomenico R et al. *The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects*. Acta Paediatr Suppl. 1996; 412: 29-35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x>
56. Green PH. *The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population*. Gastroenterology. 2005; 128(4 Suppl 1): S74-8. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.016>
57. Fasano A, Catassi C. *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum*. Gastroenterology. 2001; 120: 636-51. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.22123>
58. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H et al. *Increasing prevalence of coeliac disease over time*. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 1217-25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x>
59. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, W Page, Erdtmann F et al. *Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease*. Gastroenterology. 2009; 137: 88-93. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.059>
60. Catassi C, Gobellis G. *Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world*. Dig Liver Dis. 2007; 39: 908-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2007.07.159>
61. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE et al. *Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America*. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1454-1460. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01173.x>
62. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T et al. *Prevalence of Celiac disease among children in Finland*. N Engl J Med. 2003; 348: 2517-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021687>

63. Reilly NR, Green PH. *Epidemiology and clinical presentations of celiac disease*. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 473-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0311-2>
64. Lee SK, Green PH. *Celiac sprue (the great modern-day imposter)*. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18: 101-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000198008.11439.c9>
65. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF. *High risk of coeliac disease in Punjabis. Epidemiological study in the south Asian and European populations of Leicestershire*. *Digestion* 1993; 54: 178-82. <http://dx.doi.org/10.1159/000201035>
66. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Bañares F, Farre C, Salas A, Alsina M et al. *Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis*. *Gut*. 2006; 55: 1739-45. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.095299>
67. Esteve M, Carrasco A, Fernandez-Bañares F. *Is a gluten-free diet necessary in Marsh I intestinal lesions in patients with HLA-DQ2, DQ8 genotype and without gastrointestinal symptoms?* *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2012; 15: 505-10. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283566643>
68. Patel D, Kalkat P, Baisch D, Zipser R. *Celiac disease in the elderly*. *Gerontology*. 2005; 51: 213-4. <http://dx.doi.org/10.1159/000083996>
69. Vilppula A, Collin P, Mäki M et al. *Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study*. *Dig Liver Dis*. 2008; 40: 809-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2008.03.013>
70. Vivas S, Santolaria S. *Enfermedad Celíaca*. En Ponce J, Castells A, Gomollon F (eds.). *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas*. 3ª ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología. 2010; 265-78.
71. Santolaria S, Fernandez-Banares F. *Gluten-sensitive enteropathy and functional dyspepsia*. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35: 78-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.10.006>
72. Kagnoff MF. *Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21: 405-25.
73. Schuppan D. *Current concepts of celiac disease pathogenesis*. *Gastroenterology*. 2000; 119: 234-42. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.8521>
74. Arranz E. *Inmunología de la enfermedad celíaca. ¿Qué debe saber el clínico?* *GH* continuada. 2010; 9: 124-6.
75. Jabri B, Sollid LM. *Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease*. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3: 516-25. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpgasthep0582>
76. Kagnoff MF. *Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease*. *J Clin Invest*. 2007; 117: 41-9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI30253>
77. Sollid LM, Lie BA. *Celiac disease genetics: current concepts and practical applications*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 843-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00532-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00532-X)
78. Wolters VM, Wijmenga C. *Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications*. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 190-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x>
79. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O et al. *Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients*. *J Exp Med*. 1993; 178: 187-96. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.178.1.187>

80. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L et al. *Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease*. Nat Med. 1998; 4: 713-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/nm0698-713>
81. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN et al. *Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease*. Immunity. 2004; 21: 357-66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2004.06.020>
82. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P et al. *Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease*. Ann Hum Genet. 1997; 61: 307.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0003480097006258>
83. Houlston RS, Ford D. *Genetics of coeliac disease*. QJM. 1996; 89: 737-43.
<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/89.10.737>
84. Houlston RS, Tomlinson IP, Ford D, Seal S, Marossy AM, Ferguson A et al. *Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes*. Hum Mol Genet. 1997; 6: 1335-9. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/6.8.1335>
85. Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S et al. *Genome search in celiac disease*. Am J Hum Genet. 1998; 62: 669-75.
<http://dx.doi.org/10.1086/301754>
86. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J et al. *Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease*. Gastroenterology. 2009; 137: 834-40. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.040>
87. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. *HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 695-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x>
88. Cooke WT, Holmes GKT. *Enteropatía inducida por el gluten (celiaquía)*. En Berk JE, Haubrich WS, Kalsner M, Roth JL, Schafnner F (eds.). Gastroenterología 4ª edición. Barcelona: Salvat Editores. 1987; 1897-38.
89. Farrell RJ, Kelly CP. *Celiac Disease, and refractory Celiac Disease*. En Feldman M, Friedmann L, Brandt LJ (eds.). Sleisenger-Fordtran 9th Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Saunders. 2010: 1797-820.
90. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. *Studies of celiac disease: I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue*. Gastroenterology. 1960; 38: 28.
91. Madara JL, Trier JS. *Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue*. Lab Invest. 1980; 43: 254-61.
92. Baklien K, Brandtzaeg P, Fausa O. *Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac disease*. Scand J Gastroenterol. 1977; 12: 149.
93. Walker MM, Murray JA. *An update in the diagnosis of coeliac disease*. Histopathology. 2011; 59: 166-79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03680.x>
94. 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.
95. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, Jansen W, Kleibeuker JH. *Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten-sensitive enteropathy*. J Clin Pathol. 1988; 41: 886-91.

96. MacDonald RM. *A importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice.* Gastroenterol. BMC. 2009; 9: 78.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-9-78>
97. Mahadeva S, Wyatt JI, Howdle PD. *Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture clinically relevant?* J Clin Pathol. 2002; 55: 424-8.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.6.424>
98. Vande Voort JL, Murray JA, Lahr BD, Van Dyke CT, Kroning CM, Moore SB et al. *Lymphocytic duodenosis and the spectrum of celiac disease.* Am J Gastroenterol. 2009; 104: 142-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.7>
99. Pellegrino S, Villanacci V, Sansotta N, Scarfi R, Bassotti G, Vieni G et al. *Redefining the intraepithelial lymphocytes threshold to diagnose gluten sensitivity in patients with architecturally normal duodenal histology.* Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 697-706.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04578.x>
100. Owens SR, Greenson JK. *The pathology of malabsorption: current concepts.* Histopathology. 2007; 50: 64-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02547.x>
101. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME. *Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care.* Lancet. 2001; 358(9292): 1504-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06581-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06581-3)
102. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M et al. *Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire.* Postgrad Med J. 2002; 78(915): 31-3.
<http://dx.doi.org/10.1136/pmj.78.915.31>
103. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H et al. *Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey.* Am J Gastroenterol. 2001; 96: 126-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x>
104. Santolaria-Piedrafita S, Fernandez-Banares F. *Gluten-sensitive enteropathy and functional dyspepsia.* Gastroenterol Hepatol. 2012; 35: 78-88.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.10.006>
105. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. *Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia.* Aliment Pharmacol Ther. 2009; 30: 28-36.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04008.x>
106. Dickey W. *Diagnosis of coeliac disease at open-access endoscopy.* Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 612-5. <http://dx.doi.org/10.1080/00365529850171882>
107. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D, Radaelli F, Velio P, Quatrini M et al. *Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia.* Arch Intern Med. 2000; 160: 1489-91. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.10.1489>
108. Cammarota G, Pirozzi GA, Martino A, Zuccala G, Cianci R, Cuoco L et al. *Reliability of the "immersion technique" during routine upper endoscopy for detection of abnormalities of duodenal villi in patients with dyspepsia.* Gastrointest Endosc. 2004; 60: 223-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01553-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01553-6)
109. Lima VM, Gandolfi L, Pires JA, Pratesi R. *Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients.* Arq Gastroenterol. 2005; 42: 153-6.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032005000300005>

110. Giangreco E, D'Agate C, Barbera C, Puzzo L, Aprile G, Naso P et al. *Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: value of routine duodenal biopsy*. World J Gastroenterol. 2008; 14: 6948-53.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.6948>
111. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME et al. *Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care*. Lancet. 2001; 358: 1504-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06581-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06581-3)
112. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghdam S, Vahedi H et al. *Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: 231-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01666.x>
113. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BMR, Moayyedi P. *Yield of Diagnostic Tests for Celiac Disease in Individuals With Symptoms Suggestive of Irritable Bowel Syndrome Systematic Review and Meta-analysis*. Archives of Internal Medicine. 2009; 169: 651-58. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.22>
114. Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farre C, Gonzalez C et al. *Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics*. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2520-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01438.x>
115. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. *Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The "No Man's Land" of Gluten Sensitivity*. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1587-94. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.188>
116. Mearin F, Montoro M. *Síndrome de intestino irritable*. En Montoro M, García Pagan J, (eds.). *Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica*. Barcelona: Jarpuyo. 2011; 523-68.
117. Patel RS, Johlin FC Jr, Murray JA. *Celiac disease and recurrent pancreatitis*. Gastrointest Endosc. 1999; 50: 823-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(99\)70166-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(99)70166-5)
118. Rodrigo L, Fuentes D, Pérez I, Álvarez N, Niño P, de Francisco R. *Anemia ferropénica refractaria e intolerancia al gluten: respuesta a la dieta sin gluten*. Rev Enf Digest. 2011; 103: 349-54.
119. Nahon S, Patey-Mariaud De Serre N, Lejeune O, Huchet FX, Lahmek P, Lesgourgues B et al. *Duodenal intraepithelial lymphocytosis during Helicobacter pylori infection is reduced by antibiotic treatment*. Histopathology. 2006; 48: 417-23.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02358.x>
120. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG et al. *Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis*. World J Gastroenterol. 2010; 16: 886-96. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i7.886>
121. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E, Senses Z, Okutan V et al. *Is there a relationship between childhood Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia?* Trop Pediatr. 2005; 51: 166-9. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmi015>
122. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. *Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease*. Endokrynol Pol. 2012; 63: 270-6.
123. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. *Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 112-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03507.x>

124. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F et al. *Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Sep 27. Pii: S1542-3565(12)01142-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.027>
125. Kurppa K, Collin P, Sievänen H, Huhtala H., Mäki M, Kaukinen K. *Gastrointestinal symptoms, quality of life and bone mineral density in mild enteropathic coeliac disease: A prospective clinical trial*. Scand J Gastroenterol. 2010; 45: 305-14. <http://dx.doi.org/10.3109/00365520903555879>
126. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. *Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease*. Lancet. 2000; 355: 806. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04855-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04855-2)
127. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Pedreira S et al. *Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 127-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(03\)00320-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00320-3)
128. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S et al. *Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study*. Am J Gastroenterol. 2000; 95: 183-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01682.x>
129. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. *Coeliac disease and the risk of fractures — a general population-based cohort study*. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 273-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03203.x>
130. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00891-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00891-6)
131. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R et al. *Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients*. BMC Gastroenterol. 2011; 11: 136. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-11-136>
132. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M et al. *Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study*. Bone. 1999; 25: 355-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(99\)00171-4](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(99)00171-4)
133. Capriles VD, Martini LA, Arêas JA. *Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet*. Nutr Rev. 2009; 67: 599-606. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00232.x>
134. Blazina S, Bratanic N, Campa AS, Blagus R, Orel R. *Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease*. Bone. 2010; 47: 598-603. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.06.008>
135. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M et al. *Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study*. Bone. 1999; 25: 355-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(99\)00171-4](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(99)00171-4)
136. Rude RK, Olerich M. *Magnesium Deficiency: Possible Role in Osteoporosis Associated with Gluten-Sensitive Enteropathy*. Osteoporos Int. 1996; 6: 453-61. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01629578>
137. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Verde PH, Hays AP, Alaedini A et al. *Celiac neuropathy*. Neurology. 2003; 60: 1581-5. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000063307.84039.C7>
138. Freeman HJ. *Neurological disorders in adult celiac disease*. Can J Gastroenterol. 2008; 22: 909-11.
139. Grossman G. *Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence?* Pract Neurol. 2008; 8: 77-89. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.139717>

140. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodrooffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. *Gluten sensitivity: from gut to brain*. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 318-30.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70290-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70290-X)
141. Hernández-Lahoz C, Mauri-Capdevila G, Vega-Villar J, Rodrigo L. *Neurogluten: patología neurológica por intolerancia al gluten*. *Rev Neurol*. 2011; 53: 287-300.
142. Hernández-Lahoz C, Rodrigo L. *Gluten sensitivity and the CNS: diagnosis and treatment*. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 653-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70149-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70149-6)
143. Hernández-Lahoz C, Rodríguez S, Tuñón A, Saiz A, Santamarta E, Rodrigo L. *Remisión clínica sostenida en paciente con esclerosis múltiple tpo remitente-recurrente y enfermedad celíaca con dieta sin gluten durante 6 años*. *Neurología*. 2009; 24: 213-5.
144. Wills AJ, Unsworth DJ. *The neurology of gluten sensitivity: separating the wheat from the chaff*. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15: 519-23.
<http://dx.doi.org/10.1097/00019052-200210000-00001>
145. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. *Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy*. *Lancet*. 1992; 340: 439.
[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91766-2](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)91766-2)
146. Ferroir JP, Fénelon G, Billy C, Huon R, Herry JP. *Epilepsy, cerebral calcifications, and celiac disease*. *Rev Neurol*. 1997; 153: 354.
147. Gobbi G. *Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications*. *Brain Dev*. 2005; 27: 189-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2004.05.003>
148. Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. *Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies*. *Rev Med Child Neurol*. 2013; 55: 90-3.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04369.x>
149. Licchetta L, Bisulli F, Di Vito L, La Morgia C, Naldi I, Volta U et al. *Epilepsy in coeliac disease: not just a matter of calcifications*. *Neurol Sci*. 2011; 32: 1069-74.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-011-0629-x>
150. Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekblom A, Montgomery SM. *Coeliac disease and risk of mood disorders--a general population-based cohort study*. *J Affect Disord*. 2007; 99: 117-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.032>
151. Garud S, Leffler D, Dennis M, Edwards-George J, Saryan D, Sheth S et al. *Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 898-905.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03942.x>
152. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C et al. *Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study*. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36: 502-6.
153. Soni S, Badawy SZ. *Celiac disease and its effect on human reproduction: a review*. *J Reprod Med*. 2010; 55(1-2): 3-8.
154. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. *The prevalence of coeliac disease in infertility*. *Hum Reprod*. 1999; 14: 2759-61.
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.11.2759>
155. Sher KS, Mayberry JF. *Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study*. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 412: 76.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14258.x>

156. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV et al. *Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States.* J Reprod Med. 2011; 199-203.
157. Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. *Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study.* Gastroenterology. 2005; 128: 849-55. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.017>
158. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. *Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue.* Dig Dis. 1994; 12: 186-90. <http://dx.doi.org/10.1159/000171452>
159. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S et al. *Latent celiac disease in reproductive performance of women.* Fertil Steril. 2011; 95: 922-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.005>
160. Farthing MJ, Edwards CR, Rees LH, Dawson AM. *Male gonadal function in coeliac disease: 1. Sexual dysfunction, infertility, and semen quality.* Gut. 1982; 23: 608-14. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.23.7.608>
161. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. *Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones.* Gut. 1983; 24: 127-35. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.24.2.127>
162. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. *Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients.* Diabetes Metab Syndr. 2012;6:70-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2012.08.006>
163. Kumar N, Sharma G, Kaur G, Tandon N, Bhatnagar S, Mehra N. *Major histocompatibility complex class I chain related gene-A microsatellite polymorphism shows secondary association with type 1 diabetes and celiac disease in North Indians.* Tissue Antigens. 2012;80:356-62. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2012.01931.x>
164. Marchese A, Lovati E, Biagi F, Corazza GR. *Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus: epidemiology, clinical implications and effects of gluten-free diet.* Endocrine. 2013;43:1-2. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-012-9758-0>
165. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807917>
166. Seissler J, Schott M, Boms S, Ostendorf B, Morgenthaler NG, Scherbaum WA. *Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in Type I diabetes.* Diabetologia. 1999; 42: 144-1.
167. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Webert G, Müller C, Sarioglu N et al. *Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus.* Diabet Med. 2000; 17: 441-4. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00291.x>
168. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M et al. *One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies.* J Autoimmun. 1999; 13: 143-8. <http://dx.doi.org/10.1006/jaut.1999.0303>
169. Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S, Dracoulacos D, Dracoulacos D, Xefteri M, Karamouzis M. *Autoantibodies predicting diabetes mellitus type I in celiac disease.* Horm Res. 1999; 52: 119-24. <http://dx.doi.org/10.1159/000023447>

170. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. *Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland Study Group.* Diabet Med. 1996; 13: 464-70. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199605\)13:5<464::AID-DIA101>3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199605)13:5<464::AID-DIA101>3.0.CO;2-R)
171. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. *Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia.* Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 33-40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x>
172. Prasad KK, Debi U, Sinha SK, Nain CK, Singh K. *Hepatobiliary disorders in celiac disease: an update.* Int J Hepatol. 2011; 2011: 438184. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/438184>
173. Abdo A, Meddings J, Swain M. *Liver abnormalities in celiac disease.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 107-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(03\)00313-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00313-6)
174. Rubio-Tapia A, Murray JA. *Liver involvement in celiac disease.* Minerva Med. 2008; 99: 595-604.
175. Duggan JM, Duggan AE. *Systematic review: the liver in coeliac disease.* Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21: 515-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02361.x>
176. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekblom A, Montgomery SM. *Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 63-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.034>
177. Kingham JG, Parker DR. *The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences.* Gut. 1998; 42: 120-2. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.1.120>
178. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. *High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis.* J Clin Gastroenterol. 1997; 25: 328-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199707000-00006>
179. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, Podda M, Cesarini L, Velio P et al. *Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa.* Am J Gastroenterol. 1997; 92: 1524-6.
180. Stevens FM, McLoughlin RM. *Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17: 1015-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200510000-00002>
181. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki 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. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.32416>
182. García-Manzanares A, Lucendo AJ, González-Castillo S, Moreno-Fernández J. *Resolution of metabolic syndrome after following a gluten free diet in an adult woman diagnosed with celiac disease.* World J Gastrointest Pathophysiol. 2011; 2: 49-52. <http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v2.i3.49>
183. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. *Coeliac disease and autoimmune thyroid disease.* Gut. 1994; 35: 844-6. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.35.6.844>
184. Badenhop K, Dieterich W, Segni M, Hofmann S, Hüfner M, Usadel KH et al. *HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity.* Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1648-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03821.x>

185. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafó V, Ugazio AG, Plebani A. *Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children*. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996; 77: 333-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63329-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63329-7)
186. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. *Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency*. J Pediatr. 1997; 131: 306-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70172-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70172-0)
187. 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. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.3.362>
188. Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM. *Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease*. Gut. 1997; 40: 492-6. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.40.4.492>
189. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B et al. *Prevalence of IgA-anti gliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome*. Pediatrics. 1998; 101: 272-5. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.101.2.272>
190. Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. *La prevalencia de la enfermedad celíaca en el síndrome de Down*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13: 263-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200103000-00008>
191. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, Stevens FM, McCarthy CF. *Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease*. Ir J Med Sci. 1987; 156: 120-1. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02954635>
192. Falchuk KR, Falchuk ZM. *Selective immunoglobulin a deficiency, ulcerative colitis, and gluten-sensitive enteropathy--a unique association*. Gastroenterology. 1975; 69: 503-6.
193. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B et al. *Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls*. Scand J Gastroenterol. 2007; 42: 1214-20. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520701365112>
194. Shah A, Mayberry JF, Williams G, Holt P, Loft DE, Rhodes J. *Epidemiological survey of coeliac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of coeliac patients*. Q J Med. 1990; 74: 283-8.
195. Einarsdóttir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M et al. *IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease*. BMC Med Genet. 2009; 10: 8. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-10-8>
196. Glas J, Stallhofer J, Ripke S, Wetzke M, Pfennig S, Klein W et al. *Novel genetic risk markers for ulcerative colitis in the IL2/IL21 region are in epistasis with IL23R and suggest a common genetic background for ulcerative colitis and celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1737-44. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.163>
197. Wurm P, Dixon AD, Rathbone BJ. *Ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis and coeliac disease: two cases and review of the literature*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 815-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.meg.0000059152.68845.53>
198. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, Talley NJ, Bhagat G, Green PH. *Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease*. J Clin Gastroenterol. 2012; 46: e6-e11. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e318221aefd>

199. Ooi CY, Day AS, Jackson R, Bohane TD, Tobias V, Lemberg DA. *Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease*. J Gastroenterol Hepatol. 2008; 23: 1144-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05239.x>
200. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. *Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50: 397-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a70af4>
201. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. *Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 1347-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.002>
202. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Rähä I et al. *Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet*. Eur J Oral Sci. 1998; 106: 899-906.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.0909-8836.1998.eos106501.x>
203. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N. *Celiac disease associated with autoimmune myocarditis*. Circulation. 2002; 105: 2611-8.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000017880.86166.87>
204. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola F, Lo Russo L, Cardi E. *Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Lancet. 1999; 354: 222-3.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01501-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01501-9)
205. Curione M, Barbato M, Viola F, Francia P, De Biase L, Cucchiara S. *Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance*. Dig Liver Dis. 2002; 34: 866-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80258-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80258-4)
206. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. *Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease*. JAMA. 2009; 302: 1171-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1320>
207. Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenestrand U, Ingelsson E. *Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease*. Circulation. 2011; 123: 483-90. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965624>
208. Ludvigsson JF, de Faire U, Ekbom A, Montgomery SM. *Vascular disease in a population-based cohort of individuals hospitalised with coeliac disease*. Heart. 2007; 93: 1111-5.
<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.097097>
209. Olén O, Montgomery SM, Elinder G, Ekbom A, Ludvigsson JF. *Increased risk of immune thrombocytopenic purpura among inpatients with coeliac disease*. Scand J Gastroenterol. 2008; 43: 416-22. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520701814028>
210. Stenhammar L, Ljunggren CG. *Thrombocytopenic purpura and coeliac disease*. Acta Paediatr Scand. 1988; 77: 764-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1988.tb10749.x>
211. Dogan M, Sal E, Akbayram S, Peker E, Cesur Y, Oner AF. *Concurrent celiac disease, idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune thyroiditis: a case report*. Clin Appl Thromb Hemost. 2011; 17: E13-6. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029610378502>
212. Yamout B, Usta J, Itani S, Yaghi S. *Celiac disease, Behçet, and idiopathic thrombocytopenic purpura in siblings of a patient with multiple sclerosis*. Mult Scler. 2009; 15: 1368-71. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458509345908>
213. Mulder CJ, Gratama JW, Trimbos-Kemper GC, Willemze R, Pena AS. *Thrombocytopenic purpura, coeliac disease and IgA deficiency*. Neth J Med. 1986; 29: 165-6.

214. Kahn O, Fiel MI, Janowitz HD. *Celiac sprue, idiopathic thrombocytopenic purpura, and hepatic granulomatous disease. An autoimmune linkage?* J Clin Gastroenterol. 1996; 23: 214-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199610000-00012>
215. Williams SF, Mincey BA, Calamia KT. *Inclusion body myositis associated with celiac sprue and idiopathic thrombocytopenic purpura.* South Med J. 2003; 96: 721-3. <http://dx.doi.org/10.1097/01.SMJ.0000051148.97720.69>
216. Roblin X, Helluwaert F, Bonaz B. *Celiac disease must be evaluated in patients with Sjögren syndrome.* Arch Intern Med. 2004;164: 2387. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.21.2387-b>
217. D'Onofrio F, Miele L, Diaco M, Santoro L, De Socio G, Montalto M et al. *Sjogren's syndrome in a celiac patient: searching for environmental triggers.* Int J Immunopathol Pharmacol. 2006; 19: 445-8.
218. Fracchia M, Galatola G, Corradi F, Dall'Omo AM, Rovera L, Pera A et al. *Coeliac disease associated with Sjögren's syndrome, renal tubular acidosis, primary biliary cirrhosis and autoimmune hyperthyroidism.* Dig Liver Dis. 2004; 36: 489-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2003.10.022>
219. Locke III GR, Weaver AL, Melton III LJ, Talley NJ. *Psychoocial factors in functional gastrointestinal disorders.* Am J Gastroenterol. 2004; 99: 350-7.
220. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS et al. *An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome.* Am J Gastroenterol. 2009; 104(Suppl 1): S1-35.
221. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. 2008.
Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG61/NICEGuidance/pdf/English>.
Fecha último acceso: 21 Enero 2011.
222. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S. *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. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>
223. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. *Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome.* Arch Intern Med. 2009; 169: 651-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.22>
224. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, McAlindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M et al. *Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool.* BMJ. 2007; 334(7596): 729. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39133.668681.BE>
225. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G,igliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. *Low prevalence of antigliadin and antiendomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease.* Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1507-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03744.x>
226. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. *Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth.* Scand J Gastroenterol 2000; 35: 181-3. <http://dx.doi.org/10.1080/003655200750024362>
227. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H et al. *Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits.* Gut. 2006; 55: 1746-53. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.071514>

228. Alcedo J, Montoro M. *El enfermo con dispepsia*. En Montoro M, García Pagan J (eds.). *Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica*. 2 ed. Barcelona: Jarpay, 2011: 37-60.
229. Protocolo de diagnóstico precoz del Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Disponible en: <http://bit.ly/13lVaO6>
230. Evans KE, Sanders DS. *Celiac Disease*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012; 41: 639-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2012.06.004>
231. Evans KE, Hadjivassiliou M, Saunders D. *Recognising Coeliac Disease in Eastern Europe- the Hidden Epidemic in our Midst?* *J Gastrointest Liver Dis*. 2011; 20: 117-8.
232. Catassi C, Fasano A. *Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms*. *Am J Med*. 2010; 123: 691-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>
233. Hill PG, Holmes GK. *Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis*. *Alimen Pharmacol Ther*. 2008; 27: 572-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03609.x>
234. Salmi TT, Collin P, Järvinen O, Haimila K, Partanen J, Laurila K et al. *Immunoglobulin A autoantibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming celiac disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 2: 541-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02997.x>
235. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. *Seronegative celiac: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy*. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 456-0. <http://dx.doi.org/10.1023/B:DDAS.0000026296.02308.00>
236. Lewis NR, Scott BB. *Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests)*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 47-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02967.x>
237. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. *Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation*. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48: 462-4.
238. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. *Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease*. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36: 219-21. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200303000-00007>
239. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. *Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice*. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 888-94. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.983_f.x
240. Evans KE, Sanders DS. *What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis?* *J Intern Med*. 2011; 269: 572-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02380.x>
241. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J. *Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study*. *Gastroenterology*. 2009; 136: 816-23. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.040>
242. Tursi A, Brandimarte G. *The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy*. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36: 13-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200301000-00006>

243. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. *Diagnosis methods beyond conventional histology*. *Dig Liver Dis*. 2010; 42: 28-32.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2009.04.004>
244. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L et al. *HLA type in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease*. *Hum Immunol*. 2003; 64: 469-477.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(03\)00027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(03)00027-2)
245. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, Badulli C, Martinetti M, Klersy C et al. *The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy: a follow-up study*. *J Clin Pathol*. 2008; 61: 1116-8.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2008.060145>
246. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. *Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet*. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1412-20. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.10>
247. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V. *Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 1299-308. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x>
248. Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. *Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease*. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012; 21: 197-203.
249. Rubio-Tapia A, Murray JA. *Classification and management of refractory coeliac disease*. *Gut*. 2010; 59: 547-57. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.195131>
250. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. *Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach*. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2016-21.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x>
251. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. *Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 445-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.006>
252. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, Dennis M, Sheth S, Falchuk K et al. *The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a North American referral center*. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 923-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.104>
253. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. *Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 315-30.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x>
254. 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40182.x>
255. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cocinero F, Franko DL et al. *Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease*. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 1573-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-0055-3>
256. Akobeng AK, Thomas AG. *Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 1044-52.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x>
257. Bardella MT, Velio P, Cesana BM, Prampolini L, Casella G, Di Bella C et al. *Coeliac disease: a histological follow-up study*. *Histopathology*. 2007; 50: 465-71.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02621.x>

258. Evans KE, Sanders DS. *Joint BAPEN and British Society of Gastroenterology Symposium on 'Coeliac disease: basics and controversies'. Coeliac disease: optimising the management of patients with persisting symptoms?* Proc Nutr Soc. 2009; 68: 242-8.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0029665109001360>
259. 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: 1830-38.
<http://dx.doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178673>
260. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ et al. *Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms?* Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 265-71.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03206.x>
261. Carroccio A, Iacono G, Lerro P, Cavataio F, Malorgio E, Soresi M et al. *Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease.* Gastroenterology. 1997; 112: 1839-44.
<http://dx.doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178674>
262. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. *High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal.* Am J Gastroenterol. 2003; 98: 839-43.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x>
263. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. *The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth.* Am J Gastroenterol. 1996; 91: 1795-803.
264. Corazza GR, Strocchi A, Gasbarrini G. *Fasting breath hydrogen in celiac disease.* Gastroenterology. 1987; 93: 53-8.
265. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. *Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease.* J Clin Gastroenterol. 2009; 43: 157-161.
<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181557e67>
266. Chang MS, Minaya MT, Cheng J, Connor BA, Lewis SK, Green PH et al. *Double-blind randomized controlled trial of rifaximin for persistent symptoms in patients with celiac disease.* Dig Dis Sci. 2011; 56: 2939-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-011-1719-6>
267. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, Beck PL, Storr M. *The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study.* Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 1340-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04666.x>
268. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. *Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease.* Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10: 671-80.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.66237000.x>
269. Gomollón F. *Enfermedad celíaca.* En Montoro M, García Pagán JC et al (eds). *Gastroenterología y Hepatología. Problemas Comunes en la Práctica Clínica (2ª ed.).* Barcelona: Jarpyo editores. 2012: 331-46.
270. Molberg O, Uhlen AK, Jensen T, Flaete NS, Fleckenstein B, Arentz-Hansen H et al. *Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease.* Gastroenterology. 2005; 128: 393-401.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.003>

271. van den Broeck HC, van Herpen TW, Schuit C et al. *Removing celiac disease-related gluten proteins from bread wheat while retaining technological properties: a study with Chinese Spring deletion lines*. BMC Plant Biol. 2009; 9: 41.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2229-9-41>
272. Piper JL, Gray GM, Khosla C. *Effect of prolyl endopeptidase on digestive-resistant gliadin peptides in vivo*. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 311: 213-9.
<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.104.068429>
273. Shan L, Marti T, Sollid LM, Gray GM, Khosla C. *Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: implications for coeliac sprue*. Biochem. 2004; 383: 311-8. <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20040907>
274. Marti T, Molberg O, Li Q, Gray GM, Khosla C, Sollid LM. *Prolyl endopeptidase-mediated destruction of T cell epitopes in whole gluten: chemical and immunological characterization*. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 312: 19-26.
<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.104.073312>
275. Pyle GG, Paaso B, Anderson BE, Allen DD, Marti T, Li Q. *Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten induced malabsorption in celiac sprue*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 687-94.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00366-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00366-6)
276. Tye-Din JA, Anderson RP, French RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M. *The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in coeliac disease in vivo*. Clin Immunol. 2010; 134: 289-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.11.001>
277. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A et al. *Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease*. Lancet. 2000; 355: 1518-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02169-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02169-3)
278. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. *The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in celiac disease subjects: a proof of concept study*. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 757-66.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03413.x>
279. Szondy Z, Nemeth T, Piacentini M, Mastroberardino PG. *Transglutaminase 2^{-/-} mice reveal a phagocytosis-associated crosstalk between macrophages and apoptotic cells*. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100: 7812-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0832466100>
280. Choi K, Siegel M, Piper J, Nemeth T, Piacentini M, Mastroberardino PG et al. *Chemistry and biology of dihydroisoxazole derivatives: selective inhibitors of human transglutaminase 2*. Chem Biol. 2005; 12: 469-75.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2005.02.007>
281. Shweke N, Boulos N, Jouanneau C, Vandermeersch S, Melino G, Dussaule JC. *Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF-beta activation and cell infiltration*. Am J Pathol. 2008; 173: 631-42. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2008.080025>
282. Shao M, Cao L, Shen C, Vandermeersch S, Melino G, Dussaule JC et al. *Epithelial-to-mesenchymal transition and ovarian tumor progression induced by tissue transglutaminase*. Cancer Res. 2009; 69: 9192-201.
<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1257>
283. Ruan Q, Johnson GV. *Transglutaminase 2 in neurodegenerative disorders*. Front Biosci. 2007; 12: 891-904. <http://dx.doi.org/10.2741/2111>

284. Xia J, Siegel M, Bergseng E, Sollid LM, Khosla C. *Inhibition of HLA-DQ2-mediated antigen presentation by analogues of a high affinity 33-residue peptide from alpha2-gliadin*. J Am Chem Soc. 2006; 128: 1859-67. <http://dx.doi.org/10.1021/ja056423o>
285. Jüse U, van de Wal Y, Koning F, Sollid LM, Fleckenstein B. *Design of new high-affinity peptide ligands for human leukocyte antigen-DQ2 using a positional scanning peptide library*. Hum Immunol. 2010; 71: 475-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2010.01.021>
286. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. *Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies*. Gastroenterology. 2009; 137: 1912-33. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>
287. Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Rácz I, Katz S et al. *Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study*. Inflamm Bowel Dis. 2010; 16(2): 233-42. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21038>
288. Costantino G, della Torre A, Lo Presti MA, Caruso R, Mazzon E, Frites W et al. *Treatment of life threatening type I refractory celiac disease with long-term infliximab*. Dig Liver Dis. 2008; 40: 74-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.10.017>
289. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM et al. *Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in celiac disease*. Gut. 2006; 55: 469-77. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.068684>
290. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannerée S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V et al. *IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease associated inflammation and lymphomagenesis*. J Clin Invest. 2010; 120: 2131-43. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI41344>
291. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P et al. *Natalizumab for active Crohn's disease*. N Engl J Med. 2003; 348: 24-32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020732>