



ESPECTRO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA.

María Esteve Comas

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Universitat de Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del mundo occidental (prevalencia 1:100 a 1:250)¹ y está muy infra-diagnosticada. Las razones de ello son diversas:

- 1.- El espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio y puede afectar a diversos órganos (Tabla I). Por tanto el diagnóstico involucra a menudo tanto a médicos generalistas como especialistas diversos (pediatras, gastroenterólogos, endocrinólogos, dermatólogos, etc) no siempre sensibilizados con la enfermedad.
- 2.- Muchos pacientes presentan formas clínicamente leves que pueden atribuirse a patología funcional o a otras causas muy prevalentes como puede ser la anemia por pérdidas menstruales. Los síntomas son por tanto muy inespecíficos.

El diagnóstico precoz de la EC es importante por razones obvias. Pero no solo por la reversibilidad de los síntomas y de la lesión histológica, sino para reducir la mortalidad a largo plazo (fundamentalmente debida a incremento de linfoma primariamente intestinal) y la morbilidad. Se ha sugerido también que un diagnóstico precoz podía prevenir la aparición de las enfermedades o fenómenos de autoinmunidad relacionados con la celiaquía. Pero las evidencias más recientes demuestran que se trata de enfermedades asociadas y no interdependientes.

EVOLUCIÓN EN LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO: DE LA FORMA CLÁSICA A LA ENFERMEDAD SILENCIOSA

La identificación de nuevos casos de EC cambió de forma radical con la introducción de los métodos serológicos de diagnóstico² (Ac antiendomiso – AAE y Ac anti-transglutaminasa – tTGA y posteriormente) produciéndose un cambio de tendencia en la forma de presentación clínica que se observaba hace 30 años y una disminución del período de tiempo entre la aparición de síntomas clínicos y el diagnóstico de la enfermedad³⁻⁵. La utilización sistemática de estos marcadores serológicos en la evaluación de grupos de riesgo (familiares de primer grado, diabéticos tipo 1, síndrome de Down, enfermedades autoinmunes organoespecíficas, etc) ha permitido saber, además, que hasta un 50% de individuos con atrofia diagnosticados en programas de cribado se encuentran absolutamente asintomáticos, constituyendo lo que se conoce como “enfermedad silenciosa”. Por lo tanto, en la últimas 2 décadas hemos asistido a un cambio de tendencia en el tipo de EC que se diagnostica, con un predominio de formas silenciosas y monosintomáticas (más del 50% del total de EC), no sólo en la edad adulta, sino también en edad pediátrica.

La principal diferencia entre la EC del adulto y la de la edad pediátrica es la menor frecuencia de casos graves en el momento del diagnóstico, de modo que la “forma clásica” con diarrea, malabsorción, malnutrición y deshidratación es prácticamente inexistente en la edad adulta. Se desconoce el motivo por el cual se produce esta atenuación en los síntomas pero se ha especulado que podría estar relacionado en parte con la recomendación que hizo la ESPGAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición) en 1980 de retrasar la introducción del glúten en la dieta a los 6-9 meses de vida. Con ello se intentaba evitar la aparición de casos muy graves durante la lactancia.^{7,8} Existe la sospecha de que esta medida contribuyó a la aparición de formas silenciosas de la enfermedad, diagnosticadas por tanto en un período tardío de la vida, sin reducir su frecuencia. Sigue existiendo, por tanto, controversia sobre cual

CORRESPONDENCIA: María Esteve
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Universitat de Barcelona
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)
Plaça Dr. Robert nº 5 • 08221 Terrassa
Barcelona, Catalunya, España.
Tel: 34-93-7365050 (ext 1215) • Fax: 34-93-7365043
email: mestevecomas@telefonica.net;
mariaesteve@mutuaterrassa.cat

TABLA I.-

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EC EN LA EDAD ADULTA

CLINICA	ENFERMEDADES ASOCIADAS (o secundarias a EC no tratada)
Digestivas	Enfermedades autoinmunes
Distensión	Diabetes mellitus tipo 1
Flatulencia	Tiroiditis
Dolor abdominal	Hepatitis crónica autoinmune
Diarrea	Enfermedad de Sjögren
	Transtornos neurológicos y psiquiátricos
Hematológicas	Ataxia
Anemia (ferropénica o mixta)	Depresión / Irritabilidad
Déficits de factores de la coagulación (vit K dependientes)	Epilepsia con calcificaciones intracraneales Neuropatía periférica
Hepáticas	
Hepatitis	Nefropatía de tipo IgA
Colangitis	Dermatitis herpetiforme
Sistema reproductor	Osteopenia / Osteoporosis
Abortos	Miocardopatía dilatada
Infertilidad	
Síntomas constitucionales	
Astenia	
Pérdida de peso	

es el momento más adecuado para la introducción del glúten en la dieta infantil o de si debe realizarse en pequeñas cantidades de forma progresiva para inducir tolerancia en individuos predispuestos. Otra hipótesis que se ha planteado es la posibilidad de que a lo largo de la vida puedan producirse fenómenos de tolerancia parcial o total al gluten. De hecho, el mayor estudio epidemiológico realizado en España demuestra que la prevalencia es 5 veces mayor en la edad pediátrica que el edad adulta.⁹ Dado que no existen razones para pensar que se produjo una epidemia en la edad infantil en el momento de la realización del estudio, una posible explicación es la aparición de fenómenos de tolerancia o evolución a la latencia, a lo largo de la vida, de una proporción importante de pacientes diagnosticados en programas de cribado. Esta hipótesis tiene una trascendencia y relevancia suficiente como para que deba confirmarse en un estudio longitudinal de historia natural de la enfermedad que se encuentra actualmente en curso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EC es una enfermedad sistémica por la gran variedad de órganos que pueden verse afectados. La clasificación de la enfermedad celiaca entre forma clásica o formas atípicas ha quedado obsoleta dado que actualmente muchos pacientes se manifiestan con formas

monosintomáticas o oligosintomáticas. Y esta forma de presentación es actualmente la más frecuente. La mayor parte de estos síntomas aparecen como consecuencia de la malabsorción de nutrientes y se manifiestan generalmente de forma muy selectiva (malabsorción aislada de hierro, calcio, vitamina D, etc). En otras ocasiones la clínica puede ser debida a complicaciones de la enfermedad (linfoma u osteoporosis) o a enfermedades asociadas (enfermedades autoinmunes sistémicas o organoespecíficas).^{10,11}

La posible relación entre enfermedades autoinmunes y EC no tratada se sugirió en un estudio clásico realizado hace más de 10 años en el que parecía demostrarse que la duración de la exposición al gluten en pacientes predispuestos inducía la aparición de enfermedades autoinmunes.¹⁰ Los autores sugerían que el diagnóstico precoz y la estricta adherencia a la dieta sin gluten podían tener un efecto protector contra el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, otros autores no han confirmado los mismos resultados.¹¹ El papel de la adherencia a la dieta sin gluten en esta situación fue objeto de un intenso debate.¹² Sin embargo, el papel exacto del gluten en la patogénesis de la autoinmunidad extraintestinal no se ha aclarado todavía, pero la duración de la exposición al gluten no parece ser de vital importancia en su desarrollo.¹³⁻¹⁵



En la actualidad se acepta que los mismos genes de susceptibilidad pueden predisponer al mismo tiempo a varias enfermedades autoinmunes. Por otra parte, los familiares de los pacientes con EC presentan también un incremento de la prevalencia de enfermedades autoinmunes¹⁶, lo que refuerza la idea de que la coincidencia de más de una enfermedad autoinmune es debida a interacciones gen-ambiente, provocada por factores ambientales desconocidos y compartidos por las diferentes enfermedades en cuestión.¹⁷ Por el contrario, los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, con la excepción del síndrome de Sjögren,¹⁸ no tienen una mayor prevalencia de EC y por tanto, excepto en esta no está justificado el cribado de grupo.¹⁹ Debe tenerse en cuenta que los pacientes con vasculitis y enfermedades autoinflamatorias (enfermedad de Behçet y sarcoidosis) tienen una enteritis linfocítica de etiología desconocida en una proporción considerable de los casos (41,6%).¹⁸ La dieta sin gluten no está indicada en estos pacientes en los que la enteritis linfocítica no es debida a intolerancia al gluten. En cambio, determinadas enfermedades autoinmunes órgano-específicas están claramente relacionadas con la EC. Son la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la tiroiditis autoinmune y la hepatitis crónica autoinmune. En las 3 entidades está justificado realizar cribado de grupo. Sigue existiendo controversia sobre si la dieta sin gluten contribuye a mejorar el correcto control metabólico de la diabetes mellitus y de las complicaciones asociadas,²⁰ pero la adherencia estricta a la dieta sin gluten debe recomendarse a los pacientes con atrofia. A pesar de ello muchos endocrinólogos son reacios a incorporar esta recomendación a su práctica clínica habitual. Esto es debido sobre todo a que muchos pacientes celíacos con diabetes presentan síntomas escasos y porque la dieta sin gluten contribuye a restringir aún más una dieta diabética, ya de por sí muy restrictiva.

Una muy pequeña proporción de pacientes presentarán EC refractaria. El diagnóstico se establece en casos con clínica persistente y síntomas malabsortivos, con atrofia vellositaria mantenida a pesar de seguir una dieta sin gluten estricta durante más de un año.^{21,22} La EC refractaria se clasifica en tipo 1 con un fenotipo linfocitario normal o tipo 2 donde se detectan linfocitos aberrantes (expansión clonal de linfocitos que han perdido los marcadores de superficie CD3, CD8, y receptores de linfocitos T o ambos). La EC refractaria de tipo 2 se asocia a un mayor riesgo de yeyunitis ulcerativa y linfoma que la EC de tipo 1.

La relación entre el linfoma de células T primariamente intestinal (EATL) y la EC está bien establecido. Sin embargo, la relación entre el linfoma de cualquier localización y EC ha sido controvertida. Un reciente metaanálisis que evalúa el riesgo de mortalidad relacionada con la EC, de neoplasia y de neoplasia hematológica ha demostrado un incremento de mortalidad rela-

cionado con el linfoma no-Hodgking, particularmente linfoma no-Hodgking de linfocitos T.²³

Los individuos que presentan los síntomas que se detallan a continuación conforman los grupos de riesgo (síntomas de riesgo y enfermedades asociadas) sobre los que debe extremarse el cribado poblacional. Sólo un alto índice de sospecha y la evaluación sistemática de estos grupos permite diagnosticar un número importante de casos.²¹

MANIFESTACIONES TÍPICAS

Digestivas

La ingesta de glúten desencadena en individuos genéticamente susceptibles una enteropatía autoinmune. Por tanto, dado que es el órgano diana de la respuesta inmunológica, en la mayor parte de pacientes sintomáticos pueden identificarse síntomas digestivos, aunque estos no constituyan en muchos casos la forma de presentación clínica predominante. La diarrea que era la forma de presentación más frecuente hace 50 años está presente actualmente en menos del 50% de los pacientes.^{3-5,21} La evaluación clínica sistemática de familiares de primer grado afectos de enteropatía sensible al gluten (ESG) detectada por cribado ha permitido establecer que el síntoma digestivo más consistentemente asociado a la EC es la distensión abdominal, seguido de la flatulencia y el dolor abdominal.²⁴ Es frecuente que muchos pacientes presenten síntomas indistinguibles del colon irritable²⁵ o de dispepsia funcional.²⁶ De hecho, muchos pacientes con EC no tienen signos de alarma, ni criterios de organicidad. Es por este motivo que la Sociedad Americana de Digestivo estableció la necesidad de determinación de los autoanticuerpos específicos de la EC en la evaluación inicial de un posible síndrome de intestino irritable.²⁷ Visto desde otra perspectiva, un estudio reciente demostró que la evaluación sistemática de causas de diarrea crónica acuosa con criterios de funcionalidad permite identificar hasta un 15% de pacientes con ESG mediante la utilización de estudio genético (HLA DQ2/DQ8) y biopsia intestinal en los casos positivos.²⁸

Hematológicas

La anemia se produce como consecuencia de la malabsorción de hierro y otros micronutrientes y es la complicación clínica extradigestiva más frecuente de la EC, tanto del adulto como de la edad pediátrica. Está presente entre un 12 y un 69% de los pacientes al diagnóstico y puede ser la primera y única manifestación de la EC.²⁹ Es generalmente microcítica y ferropénica, aunque también puede ser multifactorial con déficit frecuente tanto de ácido fólico como de vitamina B₁₂. Por otra parte, la anemia microcítica constituye el signo guía para el diagnóstico de EC entre el 4 y el 15% de los pacientes. Un estudio reciente ha evaluado la prevalen-

cia y relevancia clínica de la anemia ferropénica de causa desconocida en pacientes con enteropatía leve y serología negativa. En el mismo estudio se evaluó el papel de *Helicobacter pylori* en esta situación, que puede contribuir al déficit de hierro. La enteropatía sensible al gluten fue causa de anemia ferropénica de causa no aclarada en el 55% de los casos, asociada o no a infección por *Helicobacter pylori*. Los criterios diagnósticos de EC fueron muy estrictos, de tal forma que la mayoría de pacientes eran HLA-DQ2 ó HLA-DQ8 positivos o tenían al menos 1 alelo del heterodímero DQ2. Se exigió además, como criterio diagnóstico la existencia de una clara respuesta clínica (corrección mantenida de la anemia) e histológica a la dieta sin gluten. Por lo tanto, los pacientes con anemia o déficit de hierro de causa no aclarada, con criterios diagnósticos de EC y independientemente del grado de lesión histológica, pueden beneficiarse de una dieta sin gluten.^{29,30}

Osteopenia y osteoporosis

La alteración de la absorción de micronutrientes en el intestino proximal ocasiona con gran frecuencia malabsorción de calcio y vitamina D y consecuentemente una pérdida de la masa ósea que se manifiesta con una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis y más raramente osteomalacia.³¹ La prevalencia de fracturas está también aumentada en la EC sobre todo antes del diagnóstico o en pacientes con un mal cumplimiento de la dieta.³² Recientemente, en un estudio de base poblacional realizado en Minesota con detección de EC mediante serología encontraron que la comorbilidad más importante en pacientes con EC no diagnosticada fue la pérdida de la densidad mineral ósea.³³ El estudio demuestra una disminución del score T en la columna lumbar en comparación con los controles (1.7 vs 0.9; odds ratio, 0.64; 95% CI, 0.48–0.85) y un incremento del riesgo de osteoporosis. Este estudio demuestra además que las alteraciones de la densidad mineral ósea son un problema importante de la EC no tratada.

Hipertransaminasemia

La hipertransaminasemia que desaparece con la dieta sin gluten es frecuente en los pacientes con EC y la hipertransaminasemia de causa no aclarada es un motivo de diagnóstico de EC tanto en la edad adulta^{34,35} como pediátrica.³⁶ No se conoce con exactitud por qué mecanismo se produce la alteración hepática de la EC pero se caracteriza por la existencia de una hepatitis inespecífica en la biopsia hepática. Un reciente metaanálisis que ha evaluado la prevalencia de EC en adultos con hipertransaminasemia de causa desconocida ha demostrado que esta representa un 3-4% del total de hipertransaminasemia y que en más de un 20% de los pacientes con EC se detecta hipertransaminasemia al diagnóstico.³⁷ Se desconoce si la evaluación de la serología de EC o del estudio genético seguido de biopsia intestinal en los casos positivos es costo-eficaz en el

estudio de la hipertransaminasemia de causa no aclarada. Este aspecto no se ha evaluado hasta el momento actual. De hecho, no existe acuerdo sobre si debe hacerse cribado de EC en pacientes con alteración de la bioquímica hepática de causa no aclarada de forma rutinaria. Sin embargo, debe recomendarse una dieta sin gluten cuando la hipertransaminasemia se detecta como principal manifestación de la EC, independientemente del grado de lesión intestinal.

MANIFESTACIONES ATÍPICAS

La mayor parte de estas manifestaciones se detallan en la tabla. Algunas de ellas como las manifestaciones neurológicas³⁸ (neuropatía periférica, epilepsia, demencia, ataxia etc..) o cutáneas³⁹ (dermatitis herpetiforme, estomatitis aftosa) han sido revisadas en profundidad. La gluten ataxia forma parte del espectro de lesiones neurológicas inducidas por la ingesta de gluten.⁴⁰ Se caracteriza por la existencia de lesión cerebelar producida por una reacción cruzada entre antígenos presentes en las células de Purkinje y proteínas del gluten. Un porcentaje importante de pacientes presentan positividad serológica para t-TGA 6. Sólo un 10% de pacientes con ataxia por gluten presentan síntomas digestivos y un 30% presentan algún tipo de lesión del espectro histopatológico de la EC. Responde parcialmente a la dieta sin gluten, aunque la respuesta depende de si se han producido lesiones irreversibles o no. Por tanto, es importante iniciar la dieta de forma precoz. Con respecto a la dermatitis herpetiforme, se trata de la manifestación cutánea de la EC y se caracteriza por la presencia de un rash que ocasiona sensación de quemazón. Se diagnostica por la detección de IgA por inmunofluorescencia en el tejido cutáneo no inflamado.^{39,40} La lesión revierte con la dieta sin gluten, incluso aunque no exista lesión histológica duodenal. Se ha recomendado también que la serología de la EC se incluya en los estudios de fertilidad y abortos^{41,42} y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la miocardiopatía dilatada de causa no aclarada. De estar relacionada con la EC tiene una etiología probablemente carencial.⁴³

RELACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EL GRADO DE LESIÓN HISTOLÓGICA

La Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) estableció en 1990 unos criterios diagnósticos de EC,⁴⁴ según los cuales se requería la existencia de atrofia intestinal para el diagnóstico de EC y sólo en esta situación se recomendaba el inicio de la dieta sin gluten. Además, hasta hace relativamente pocos años se creía que la lesión infiltrativa de tipo Marsh I (enteritis linfocítica)⁴⁵ no producía signos ni síntomas de malabsorción,⁴⁶ considerándose parte del espectro histológico de la celiaquía latente (Figura 1). Sin embargo, recientemente se han publicado estudios que sugerían que la ESG con arquitectura vellosita-

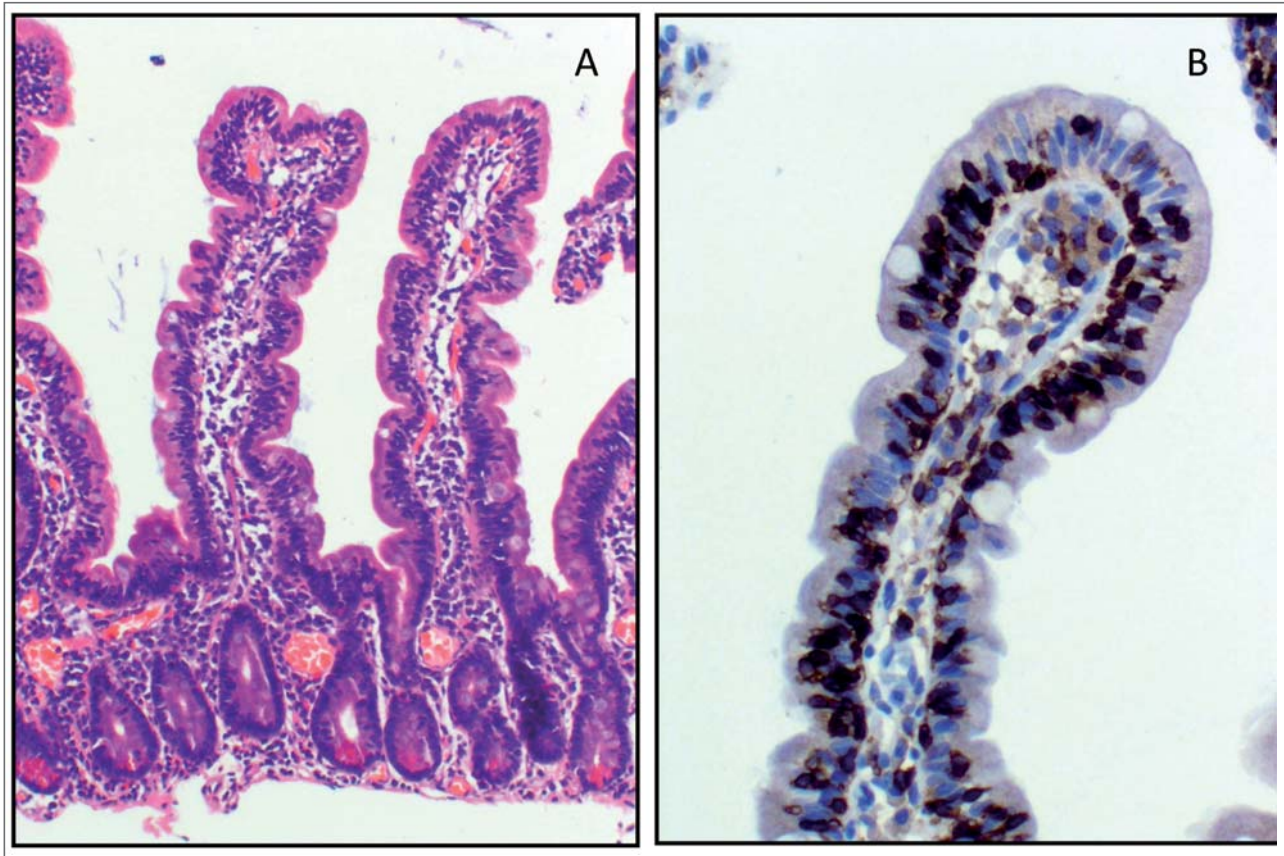


FIGURA 1.- Enteritis linfocítica correspondiente a un paciente diagnosticado de enteropatía sensible al gluten con arquitectura vellositaria conservada (HLA-DQ2 positivo; recuento de linfocitos $\gamma\delta$ 20%). LIE: Linfocitos intraepiteliales. A: Tinción con hematoxilina-eosina. B: Inmunotinción con CD3⁺.

ria conservada podía ser clínicamente relevante.^{24,30,47} Las recientes recomendaciones de la ESPGHAN 2012 aceptan la existencia de “enteropatía de bajo grado” también en la edad pediátrica y proponen una serie de determinaciones analíticas como la determinación por inmunofluorescencia de transglutaminasa 2 en tejido duodenal para dar mayor soporte al diagnóstico.⁶ En un estudio multicéntrico realizado en nuestro medio, en familiares de primer grado, utilizando como método de diagnóstico el estudio genético seguido de biopsia intestinal en los casos positivos, se establece de forma inequívoca que los pacientes con enteritis linfocítica pueden tener tanta clínica digestiva y extradigestiva como los pacientes con atrofia y que pueden beneficiarse de la dieta sin gluten tanto como estos.²⁴ Se desconoce si estos individuos con enteritis linfocítica no tratada tienen el mismo riesgo de linfoma y osteoporosis que los pacientes con atrofia. Existen pocas evidencias pero datos indirectos sugieren que el riesgo de linfoma, si existe, es menor que en los pacientes con atrofia.⁴⁸ Con respecto a las alteraciones de la densidad mineral ósea, los pocos datos disponibles sugieren que estas pueden ser tan frecuentes como en los pacientes con atrofia.⁴⁹ Por tanto, en

este momento, a falta de mayor información, solo puede recomendarse la dieta sin gluten a los pacientes con enteritis linfocítica sintomática, sobre todo si los síntomas son importantes y afectan la calidad de vida. Si se decide no iniciar una dieta sin gluten, debe realizarse un control periódico de los pacientes que incluya la evaluación de la densidad mineral ósea. La periodicidad de esta evaluación no está bien establecida pero una revisión clínica, analítica y densitométrica cada 2-3 años parece razonable.

Es importante tener en cuenta que ante un paciente con enteritis linfocítica hay que realizar un buen diagnóstico diferencial. El mismo tipo de lesión histológica puede ser debido a otras etiologías como la infección por *Helicobacter pylori*, la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, parasitosis intestinal (*Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia*) o sobrecrecimiento bacteriano entre otros. La dieta sin gluten está por tanto indicada sólo en los casos en que de forma inequívoca se demuestra la relación entre la lesión histológica y la ingesta de gluten.⁵⁰ Datos recientes sugieren que el estudio de subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo

puede ser una herramienta diagnóstica útil, de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de la enteritis linfocítica en la edad adulta. Un aumento de la población de linfocitos con receptor de superficie $\gamma\delta$ sugiere fuertemente el diagnóstico de enteropatía sensible al gluten.⁵¹

SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELIACA

Diversos estudios recientes, que incluyen un ensayo clínico controlado con placebo han puesto de manifiesto la existencia de una entidad conocida con el nombre de sensibilidad al gluten no celiaca.⁵² Esta entidad se ha descrito en pacientes en los que sin necesidad de tener una lesión histológica en el duodeno, ni predisposición genética celiaca presentan síntomas digestivos que se desencadenan por la ingesta de gluten.^{40,53} Sin embargo, los mismos autores han cuestionado la existencia de esta entidad en un nuevo estudio realizado en pacientes con sospecha de sensibilidad al gluten no celiaca. Estos autores han realizado estudio controlado con placebo, con prueba de provocación cruzada, en el que no hallaron evidencia de un efecto dosis de la reintroducción del gluten en pacientes que seguían como dieta base una dieta baja en FODMAPs (carbohidratos de cadena corta

fermentables, pobremente reabsorbibles oligo-, di-, monosacaridos, y polyoles). Se considera por tanto que la mejoría sintomática en estos pacientes se produjo por la eliminación de estos carbohidratos en la dieta base.⁵³

Existen problemas importantes en la definición de esta entidad porqué muchos autores aceptan bajo la definición de sensibilidad al gluten no celiaca a pacientes con genética de celiaquía positiva (un 40% de estos pacientes son HLA-DQ2 positivos) e infiltración linfocitaria del duodeno. Por tanto la superposición de pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca y pacientes con EC de tipo Marsh I es evidente y el diagnóstico diferencial muy difícil (**Figura 2**).^{40,53} Sin embargo muchos de estos estudios no incluyen poblaciones puras y el "overlap" entre enfermedad celiaca de tipo Marsh I y sensibilidad al gluten no celiaca es considerable. Sabemos que existen pacientes con biopsia normal, estudio genético totalmente negativo, depósitos y serología negativa y $\gamma\delta$ normal y que no toleran el gluten de forma clara y que se catalogan por tanto de una sensibilidad al gluten no celiaca. Y por otra parte existen pacientes que clarísimamente tienen una enfermedad celiaca con arquitectura

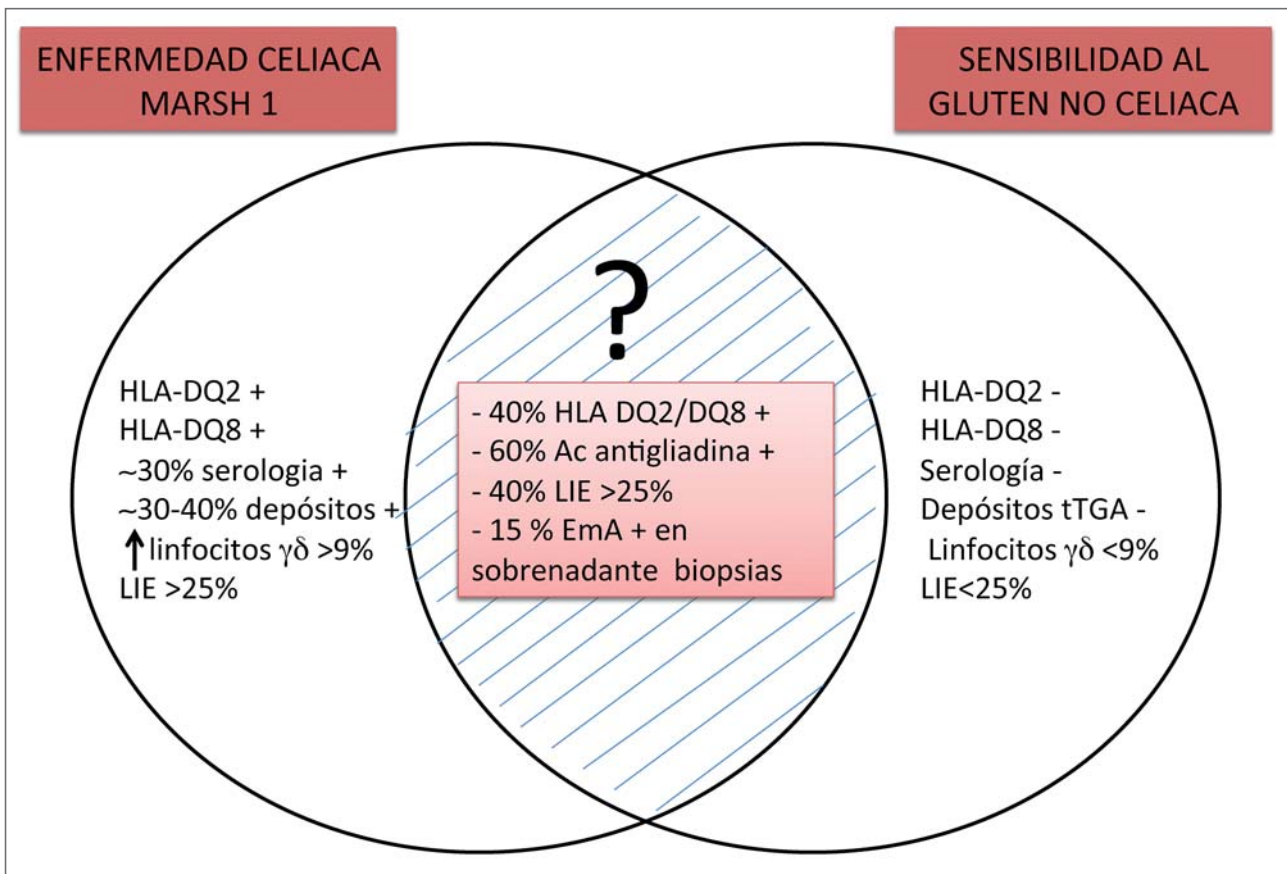


FIGURA 2.- Superposición de los hallazgos clínicos y biológicos entre la enteropatía sensible al gluten con arquitectura vellositaria conservada (Marsh 1) y la sensibilidad al gluten no celiaca.



vellositaria conservada porque responden claramente a la dieta sin gluten con parámetros objetivos de respuesta. Sin embargo hay un terreno de nadie donde hay pacientes que comparten características comunes para los que no disponemos de buenos marcadores moleculares o celulares para su diagnóstico diferencial.

Es posible que en el futuro, la disponibilidad de marcadores celulares (como las anteriormente mencionadas subpoblaciones linfocitarias) o moleculares puedan ayudar en el diagnóstico diferencial. En cualquier caso, la clarificación de todos estos conceptos es fundamental para poder tratar adecuadamente a los pacientes en base a criterios etiológicos bien definidos.

Agradecimientos

El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of coeliac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-67.
2. Calvani M Jr, Parisi G, Miotti AM, Alessandri C, Notarnicola MA. Anti-endomysium antibodies: a new marker for the diagnosis and treatment of celiac disease. *Pediatr Med Chir* 1992;14:33-6.
3. 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.
4. Lo W, Sano K, Lebowohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2003;48:395-8.
5. 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.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
7. ESPGAN committee on nutrition. Guidelines on infant nutrition. II. Recommendations for the composition of follow-up formula and Beikost. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1981;287:1-25.
8. ESPGAN committee on nutrition. Guidelines on infant nutrition. III. Recommendations for infant feeding. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982;302:1-27.
9. Mariné M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Farré C, Cortijo M, Santaolalla R, Salas A, Tomàs M, Abugattas E, Loras C, Ordás I, Viver JM, Esteve M. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1331-8.
10. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999;117:297-303.
11. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49(4):502-5.
12. Ventura A, Magazù G, Gerarduzzi T, Greco L. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002;51:897; author reply 897-8.
13. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:437-43.
14. Cerf-Bensussan N. Autoimmunity and diet. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 64:91-9.
15. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13:347-53.
16. Petaros P, Martelossi S, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1427-31.
17. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Shared familial aggregation of susceptibility to autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2845-7.
18. Roblin X, Helluwaert F, Bonaz B. Celiac disease must be evaluated in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164: 2387.
19. Vives MJ, Esteve M, Mariné M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Salas A, Loras C, Carrasco A, Almagro P, Viver JM, Rodríguez-Carballeira M. Prevalence and clinical relevance of enteropathy associated with systemic autoimmune diseases. *Dig Liver Dis* 2012 ; 44:636-42.
20. Rewers M, Eisenbarth GS. Autoimmunity: Celiac disease in T1DM-the need to look long term. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8:5-6.
21. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419-26.
22. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59:547-57.
23. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:540-51.
24. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55:1739-45.
25. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Coeliac Disease-like abnormalities in subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 121:1329-1338
26. Santolaria S, Alcedo J, Cuartero B, Diez I, Abascal M, García-Prats MD, Marigil M, Vera J, Ferrer M, Montoro M. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in patients with dysmotility-like dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:11-20.
27. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:2108-31.

28. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, Buxeda M, Forné M, Rosinach M, Espinós JC, María Viver J. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2520-8.
29. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109:412-21.
30. Monzón H, Forné M, González C, Esteve M, Martí JM, Rosinach M, Mariné M, Loras C, Espinós JC, Salas A, Viver JM, Fernández-Bañares F. Mild enteropathy as a cause of iron-deficiency anaemia of previously unknown origin. *Dig Liver Dis* 2011; 43:448-53.
31. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff M. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841.
32. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183-9.
33. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, Christensen KN, Brogan DL, Van Dyke CT, Lahr BD, Larson JJ, Rubio-Tapia A, Melton LJ, Zinsmeister AR, Kyle RA, Murray JA. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2010; 139:763-9.
34. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29:654-7.
35. González-Abraldes J, Sanchez-Fueyo A, Bessa X, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1095-7.
36. Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3176-81.
37. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:33-40.
38. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S92-7.
39. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1):S87-S91.
40. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; Feb 7;10:13.
41. Kolho KL, Tiitinen A, Tulppala M, Unkila-Kallio L, Savilahti E. Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:171-3.
42. Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39:382-4.
43. Curione M, Danese C, Viola F, et al. Carnitine deficiency in patients with coeliac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:279-83.
44. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmerling DM, Visakorpi JK. Revised criteria or the diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
45. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (coeliac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
46. Ciclitira PJ. AGA technical review on coeliac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120:1526-1540.
47. Kaukinen K, Mäki M, Partanen J, Sievänen H, Collin P. Coeliac disease without villous atrophy. Revision of criteria called for. *Dig Dis Sci* 2001; 46:879-887.
48. 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? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15: 505-10.
49. Mariné M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Farré C, Cortijo M, Santaolalla R, Salas A, Tomàs M, Abugattas E, Loras C, Ordás I, Viver JM, Esteve M. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1331-8.
50. Rossinach M, Esteve M, González C, Temiño R, Mariné M, Monzón H, Sainz E, Loras C, Espinós JC, Forné M, Viver JM, Salas A, Fernández-Bañares F. Lymphocytic duodenitis: Aetiology and long term response to specific treatment. *Dig Liver Dis* 2012; 44:643-8.
51. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods* 2011; 363:177-86.
52. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 508-14.
53. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43-52.
54. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145: 320-8.