

# Enfermedad celíaca

## ¿Una enfermedad rara, o raramente diagnosticada?

Dra. Elena Trucco

Jefe de Servicio de Gastroenterología y Endoscopia del Hospital Maciel (MSP-ASSE)  
Ex Profesora Adjunta, Cátedra de Gastroenterología. Universidad de la República  
Ex Presidente de la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay  
Montevideo, Uruguay



**RESUMEN:** La Enfermedad Celíaca se considera actualmente una enfermedad multisistémica que ocurre como resultado de una respuesta inmunológica al gluten en individuos genéticamente predispuestos.

Inicialmente fue considerada una enfermedad rara de la edad pediátrica caracterizada por diarrea; actualmente se diagnostica con mayor frecuencia en el adulto que en la infancia, con un alto índice de retraso diagnóstico y subdiagnóstico, vinculado al desconocimiento de la enfermedad.

Puede manifestarse por síntomas extradigestivos, lesiones de piel, enfermedad tiroidea, diabetes u otra enfermedad autoinmune sin ninguna vinculación con síntomas digestivos, por lo que los pacientes en muchos casos, no consultan al gastroenterólogo.

De ahí que afirmamos que esta enfermedad involucra desde el médico general, al internista y a las diferentes especialidades.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca, autoinmune, gluten, diarrea, anemia.

**ABSTRACT:** Celiac disease is now considered a multisystemic disease that occurs as a result of an immunological response to gluten in genetically predisposed individuals.

It was initially considered a rare disease of childhood characterized by diarrhea. Now is being diagnosed more frequently in adults than in children.

There is a high rate of delayed diagnosis and misdiagnosis, linked to ignorance of the disease.

The disease can manifest extradiagnostic symptoms, skin lesions, thyroid disease, diabetes or other autoimmune disease unconnected with digestive symptoms, so patients often do not consult a gastroenterologist.

This disease involves from the general practitioner, internist and different specialties.

This article provides an update on the diagnosis and treatment of celiac disease.

**Key words:** celiac disease, autoimmune, gluten, diarrhea, anemia.

### Introducción

La **enfermedad celíaca** (EC) se define como una enteropatía autoinmune causada por una intolerancia permanente al gluten.

El gluten es un **grupo complejo de proteínas** que están presentes en cuatro cereales de uso frecuente:

- trigo (gliadina),
- centeno (secalina),
- cebada (hordeína) y
- triticale (híbrido del trigo y el centeno).<sup>(1,2)</sup>

Esta enteropatía tiene una distribución universal, puede ser diagnosticada a cualquier edad, desde el niño al adulto mayor.

Compromete a múltiples órganos y sistemas, no limitándose sólo al tracto gastrointestinal, y a diferencia de lo pensado inicialmente, no sólo está presente en Europa y en países poblados con descendencia europea sino también en Medio Oriente, Asia, Sudamérica, Norteamérica y norte de África.<sup>(2,3)</sup>

Estudios epidemiológicos demuestran una prevalencia mundial para la enfermedad celíaca del 1%, con un **retraso diagnóstico** que puede alcanzar los 9 años y una relación entre caso conocido o diagnosticado y caso sin diagnosticar de 1:7.<sup>(4)</sup>

Inicialmente fue considerada una enfermedad rara de la edad pediátrica caracterizada por diarrea; actualmente se diagnostica con mayor frecuencia en el adulto que en la infancia.<sup>(1,2)</sup>

El diagnóstico se realiza principalmente entre los 30-50 años, no siendo infrecuente su diagnóstico en el adulto mayor (casi el 20% de los casos son mayores de 65 años). Como ocurre con otras enfermedades de base inmunológica, es más frecuente en la mujer con una relación mujeres y hombres de 2:1.<sup>(2,5)</sup>

La EC se considera actualmente una enfermedad multisistémica que ocurre como resultado de una respuesta inmunológica al gluten en individuos genéticamente predispuestos, donde interactúan además factores inmunológicos y ambientales, con un **único tratamiento** disponible: **la dieta libre de gluten (DLG)**.<sup>(1,2,5,6)</sup>

Los estudios epidemiológicos han permitido demostrar que es más frecuente de lo pensado inicialmente, con un alto índice de subdiagnóstico, vinculado al desconocimiento de la enfermedad y a características propias de la misma que la convierten en un verdadero desafío clínico.

### Epidemiología

La enfermedad celíaca es altamente prevalente en población caucásica y en sus descendientes.

La edad de inicio basada en el diagnóstico presenta un modo bimodal, con un pico inicial que se verifica entre 8 a los 12 meses de edad y un segundo pico entre 3<sup>ra</sup> y 4<sup>a</sup> década de la vida.<sup>(5,6,7)</sup> Sin embargo, estudios recientes afirman que la EC es una afección con riesgo de desarrollarse a lo largo de toda la vida, aun en la vejez.<sup>(5,8,9)</sup>

Estudios epidemiológicos iniciales señalaban que la enfermedad era más común en Europa que en el resto del mundo. Recientes estudios demuestran una prevalencia tanto en Europa como en EE.UU. del 1%.

Las características epidemiológicas de la EC en América Latina permanecen aún desconocidas. Si bien en países como Argentina, Chile y Uruguay es reconocida, en otros países de América no lo es tanto. América Latina tiene amplia diversidad étnica con diferencias sociales,

culturales y económicas, por lo que es probable que la prevalencia sea diferente en cada región.<sup>(8,10)</sup>

El estudio epidemiológico realizado en Argentina por el Dr. J.C. Gómez y col. demostró una prevalencia de la enfermedad en población adulta de una zona urbana de 1:167, siendo para las mujeres de 1:124 y para los hombres de 1:251. Dada la similitud de la población argentina con la nuestra, podemos inferir cifras similares en Uruguay.

Las características propias de la enfermedad hacen que muchos pacientes no sean diagnosticados tempranamente. Diferentes estudios permitieron demostrar que la relación entre caso conocido y no conocido o diagnosticado es de 1:12 en el estudio de Gómez y de 1:7 en un estudio Italiano de Catási.<sup>(5,10,11)</sup>

La prevalencia de EC se está incrementando principalmente a edades mayores. La prevalencia estimada en Reino Unido entre 45 y 76 años es de 1.2%, de los cuales un 20% eran mayores de 65 años. La presentación clínica en este grupo etario es variable, desde formas silentes hasta dolores abdominales vagos e inespecíficos, así como anemia.<sup>(5)</sup>

¿En qué momento es oportuno realizar estudios epidemiológicos, si es que tienen indicación? Este es un tema aun no definido y controversial, dado que si se realiza a edades muy tempranas puede que la enfermedad no se haya desarrollado plenamente. Por el contrario, si

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

se realiza muy tardíamente posiblemente dé tiempo al desarrollo de complicaciones.<sup>(5, 8, 9, 11)</sup>

## Patogenia

En la patogenia de la enfermedad celíaca participan varios factores genéticos, inmunológicos y ambientales, los que hasta el momento no han sido del todo caracterizados.<sup>(3)</sup>

Los pacientes con EC desarrollan una *reacción inmunológica a los epitopes tóxicos de la molécula de gliadina*, un fragmento de la molécula, **el 33 aminoácido**, es resistente a la digestión. Ese fragmento tóxico probablemente ingresa en la mucosa intestinal durante una infección o como resultado de una alteración en la permeabilidad intestinal.<sup>(15)</sup>

La *reacción inmunológica en la lámina propia es desencadenada cuando la gliadina es deaminada por la enzima transglutaminasa tisular, la cual está presente en la mayoría de los tejidos. Esa gliadina deamina se une a las moléculas DQ2 o DQ8, iniciándose un proceso inflamatorio por los linfocitos TCD4 que conlleva a la lesión intestinal.*<sup>(15)</sup> La inflamación de la mucosa y el desarrollo de la lesión intestinal son secundarios a la activación secuencial, se agrega además la respuesta inmune innata y adaptativa que conducen a alteración en la producción local de citoquinas por los linfocitos T locales.

La principal duda respecto a la patogenia de la EC es la de explicar por qué sólo unos pocos individuos portadores del sistema HLA de riesgo desarrollan la enfermedad. Es posible que otros factores además del genético, como *factores ambientales o la composición de la flora intestinal* influyan en la capacidad de inducción y control de la respuesta innata y en la susceptibilidad de cada individuo.<sup>(16, 17, 18)</sup>

Hay estudios que señalan que la lactancia prolongada disminuye el riesgo de desarrollar EC. Se aconseja además que la introducción del gluten sea bajo la protección de la leche humana, su introducción durante la lactancia reduce el riesgo de desarrollar intolerancia al gluten.<sup>(19)</sup>

## Presentación clínica ¡Qué desafío!

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca varían con la edad.

Los **lactantes y los niños** pequeños generalmente presentan *diarrea, distensión abdominal y retardo en el crecimiento*, siendo comunes también vómitos, irritabilidad, anorexia y aún constipación.

Los **niños mayores y adolescentes** suelen presentar manifestaciones extradietéticas: *talla baja, anemia, síntomas neurológicos.*<sup>(20, 21)</sup>

En el **adulto** se desarrolla en una forma más larvada con pocas manifestaciones digestivas, con ausencia de signos de malabsorción en la mayoría de los casos.<sup>(19, 20)</sup>

Desde un punto de vista clínico la EC del adulto se ha definido como un **"camaleón"** dado que varía ampliamente en su forma de presentación, desde formas subclínicas y casos asintomáticos hasta floridos cuadros de malnutrición.<sup>(19, 22, 23)</sup>

De acuerdo a su presentación clínica distinguimos:

- la forma clásica,
- la forma atípica o no clásica.

### Forma Clásica de la Enfermedad Celíaca

Es la presentación clínica en la cual los síntomas dominantes son la **diarrea** como signo de malabsorción intestinal, generalmente asociado a severa *atrofia vellositaria, acompañada de dolor o malestar abdominal, distensión abdominal y desnutrición*. Sin embargo, la diarrea ha sido el síntoma de presentación en menos del 50% de los casos en la última década.<sup>(20)</sup>

Esta forma clásica predomina principalmente en niños (79%), en los adultos se observa la forma atípica (86%), una diferencia estadísticamente significativa.<sup>(2, 5, 20)</sup> En los adultos la presentación clásica es excepcional, lo más frecuente son los *síntomas extradietéticos*.

Mientras que la diarrea es un síntoma frecuente en niños, en los adultos podemos observar *constipación* en más de un 50% la cual en muchas ocasiones se vuelve refractaria a diferentes tratamientos.<sup>(6, 7)</sup> Se observan diferencias clínicas entre niños y adultos de acuerdo a la presentación.

En niños el síntoma dominante es la diarrea, en contraste, en adultos la **anemia** es lo más común.<sup>(15, 24)</sup>

### Forma Atípica o No clásica

En esta forma de presentación clínica, no hay o son poco manifiestos los síntomas digestivos, predominando lo *extradietético*. En ocasiones, el diagnóstico se hace en el marco de una investigación por **anemia** por déficit de hierro (Fe), infertilidad, osteoporosis o lesiones de piel.<sup>(5, 20, 21, 25)</sup>

Sin embargo, debemos mencionar que es común observar en el adulto el síntoma *diarrea o la alternancia constipación diarrea* el cual, en ocasiones, ha sido atribuido a otras etiologías como el intestino irritable o la colopatía diverticular, sin una adecuada investigación sobre EC. Una revisión sistemática y un metanálisis demostró que la prevalencia de EC en pacientes con criterios de síndrome de intestino irritable fue 4 veces superior que en controles.<sup>(18)</sup>

En los adultos podemos observar también dolores abdominales, con moderada a severa distensión, dispepsia persistente, resistente a los tratamientos usuales, reflujo gastroesofágico así como adelgazamiento, astenia, osteopenia y anemia.<sup>(2, 5, 6, 15)</sup>

El espectro de presentación clínica es muy amplio desde formas muy floridas hasta pacientes completamente asintomáticos. Descubrir síntomas o signos de la enfermedad es en ocasiones un desafío dependiendo de la profundidad con que hagamos nuestro interrogatorio, examen clínico y los exámenes solicitados.

Mayor conocimiento de la enfermedad y los estudios epidemiológicos a partir del desarrollo de test serológicos han permitido la identificación de formas de presentación atípicas, describiéndose más de 200 síntomas y signos vinculados a la EC.<sup>(26, 27)</sup>

### Manifestaciones extradietéticas

Por su importancia y por comprometer un amplio espectro de especialidades médicas, deben ser analizadas más detenidamente.

#### • Anemia

En estas formas de presentación atípica donde lo dominante es lo extradietético es muy frecuente encontrar **anemia** por déficit de hierro, con porcentajes entre el 8 y 22%.<sup>(21)</sup> Por otro lado, la EC puede explicar el 2.8% de anemia ferropénica de causa desconocida en pacientes mayores de 50 años.<sup>(21, 23, 24)</sup> El hierro se absorbe a nivel de la porción proximal del intestino delgado sector de mayor daño en la EC. No es sorprendente pues que la anemia ferropénica sea un hallazgo frecuente en celíacos recién diagnosticados, en general, se resuelve al instituir la dieta libre de gluten.<sup>(28, 30)</sup>

Muchos estudios europeos y americanos señalan que la anemia puede ser la única manifestación de EC en ausencia de síntomas digestivos. Con frecuencia se trata de anemias de años de evolución con niveles muy bajos de ferritina, resistentes al tratamiento con hierro oral. La prevalencia de EC en pacientes referidos a unidades de endoscopia para estudio de anemia varía entre un 3-12%. Por lo tanto, debemos pensar en EC como causa de anemia y los endoscopistas si no encuentran causas de anemia, biopsiar el duodeno, aun cuando la biopsia no sea específicamente solicitada.<sup>(5, 6, 28)</sup>

Se observa también anemia por déficit de folato vinculado al hecho que se absorbe en el sector proximal del yeyuno, como la vitamina B12 se absorbe activamente a nivel de ileon distal el cual en general está menos afectado y que además tiene una absorción pasiva a lo largo del intestino delgado. Su déficit no es tan frecuente, pero podemos encontrar también pacientes con anemia megaloblástica.<sup>(1, 6, 28, 29)</sup>

#### • Osteopenia u osteoporosis

Esta es otra de las manifestaciones observada en adultos, vinculada a déficit en la absorción de vitamina D y calcio así como a disminución en la ingesta de calcio por intolerancia a la lactosa, se puede agregar en ocasiones malnutrición y poca actividad física con un mayor riesgo de fracturas.<sup>(19)</sup>

El descenso en la densidad mineral ósea por la EC responde muy bien a la DLG con gradual recuperación luego de años.<sup>(6)</sup>

Muchos trabajos señalan que más del 75% de celíacos no tratados sufren de pérdida de masa ósea. La EC debería ser considerada una de las más frecuentes *osteopatías metabólicas*, aún en celíacos silentes se observa una densidad mineral ósea menor que en sujetos controles.<sup>(5, 11)</sup>

El mecanismo patogénico del daño óseo en la EC es multifactorial con participación de mecanismos sistémicos y locales.<sup>(11)</sup> Se produce una malabsorción de calcio y vitamina D vinculado a la lesión intestinal con valores descendidos de calcemia, se agrega disminución en la ingesta de productos lácteos por intolerancia a la lactosa agregada. En respuesta a la hipocalcemia, se produce una hipersecreción de hormona paratiroides, la que promueve mayor resorción ósea.<sup>(11)</sup>

Recientemente se han implicado además mecanismos locales, alteraciones inmunológicas e inflamatorias con producción de citoquinas que contribuyen a la reducción de masa ósea.<sup>(11)</sup>

La manifestación clínica puede ser muy pobre, sin embargo pueden presentar dolores óseos así como fracturas como primera manifestación de EC, de ahí la necesidad de realizar una densitometría ósea para evaluar el capital óseo de estos pacientes, evaluar riesgo de fractura y realizar los aportes correspondientes asociados a la DLG.

#### • Elevación de transaminasas

La hipertransaminemia puede ser el motivo de consulta o presentarse en el marco de otras alteraciones humorales como anemia observándose en el 20 a 40% al momento del diagnóstico. En general son aumentos moderados, el mecanismo de esta alteración analítica no se conoce, planteando etiología autoinmune, se normalizan luego de comenzar la dieta libre de gluten.<sup>(21)</sup> La persistencia de esta alteración debe hacernos pensar en una hepatopatía autoinmune, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primarias.<sup>(21, 31, 32, 33)</sup>

#### • Manifestaciones neurológicas

Dentro de las manifestaciones atípicas debe hacerse mención a las manifestaciones neurológicas como neuropatía periférica y ataxia.<sup>(21, 35)</sup>

Las manifestaciones neurológicas pueden ser el único signo de presentación, desde neuropatías periféricas leves a severas, epilepsia y ataxia.<sup>(21, 35)</sup>

La patogenia de estas alteraciones se vincula a factores nutricionales dado que con la DLG se logra remisión sintomática, pero se han involucrado también otros factores como lo genético, el HLA, la región del cromosoma 6, así como fenómenos inmunológicos.<sup>(21, 36)</sup>

La neuropatía periférica es la manifestación neurológica más común de la EC, se puede manifestar por parestias dolorosas así como con pérdida de la sensibilidad, la

debilidad motora se observa más raramente. Han sido identificados anticuerpos antitaglicosidos en pacientes celíacos que asocian neuropatías autoinmunes.<sup>(15, 35)</sup>

Muchos estudios han señalado la relación entre EC y epilepsia, Dalgiç y col. han reportado una prevalencia de 3.5% a 5.5% de epilepsia en pacientes con EC comparados con controles, con mejora al adherir a dieta libre de gluten.<sup>(18)</sup> La asociación de EC, *epilepsia* y calcificaciones parieto-occipitales ha sido descrita tanto en niños como en adultos.<sup>(35)</sup>

La *migraña* se describe en el 4.4% de pacientes con EC, comparada con el 0.4% de los controles, con buena evolución luego de dieta libre de gluten.<sup>(5)</sup>

### • Manifestaciones gineco-obstétricas

Las pacientes con EC tienen con frecuencia retraso en la menarca, amenorrea secundaria, observándose también menopausia temprana.<sup>(13, 15, 20)</sup> Las pacientes que adhieren a la dieta libre de gluten tienen una historia ginecológica similar a controles sanas. Se observa también mayor incidencia de abortos recurrentes, así como retraso del crecimiento intrauterino y recién nacidos de bajo peso.<sup>(1, 13, 15, 20)</sup> Los hombres también pueden afectarse con una mayor incidencia de hipogonadismo así como disfunción sexual.<sup>(15, 20)</sup>

### • Manifestaciones cutáneas

La sensibilidad al gluten se asocia a diferentes alteraciones de piel siendo la *Dermatitis Herpetiforme* (DH) la afección más común. Es una enfermedad crónica pruriginosa caracterizada por la presencia de lesiones papulovesiculares, simétricas que evolucionan a lesiones costrosas distribuidas en diferentes regiones del cuerpo, principalmente en cara externa de brazos, rodillas, muñecas, cuero cabelludo, pliegue glúteo.<sup>(6)</sup>

En la dermatitis herpetiforme la biopsia muestra el característico depósito lineal granular de IgA en las papilas dérmicas. La DH se observa en el 15 a 20% de pacientes con EC y con frecuencia la lesión de piel es la forma de presentación de la enfermedad subyacente. La dieta libre de gluten es el tratamiento fundamental pero en este caso debemos agregar además *dapsone* la cual rápidamente resuelve las lesiones y el prurito.<sup>(6, 11)</sup>

Las biopsias intestinales muestran lesiones similares a la EC pero predominantemente con formas moderadas.<sup>(6, 11)</sup> La biopsia duodenal en pacientes con DH revela atrofia vellositaria en el 80%, el resto de los pacientes tienen una biopsia normal, pero estudios de permeabilidad evidencian incremento de la misma en todos los pacientes.<sup>(11)</sup>

<sup>12)</sup> Se describen también la *alopecia areata*, el *vitiligo* y *psoriasis* así como otras lesiones leves más inespecíficas que remiten con dieta libre de gluten.

### • Manifestaciones bucodentales

La presencia de aftas recurrentes debe hacernos investigar EC, así como alteración en el esmalte dental.<sup>(5)</sup>

### • Poblaciones de riesgo

La enfermedad celíaca subclínica se identifica en oportunidad de estudio epidemiológico o por el estudio de poblaciones consideradas de riesgo.

Los grupos de riesgo están constituidos por familiares de 1º grado de pacientes con EC, pacientes con síndrome de Down y pacientes con otras enfermedades autoinmunes como diabetes tipo I, tiroiditis de Hashimoto, poliartritis reumatoidea, enfermedad hepática autoinmune, Sjogren, etc.<sup>(1)</sup> El riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes como las mencionadas anteriormente no está sólo limitado al paciente celíaco, también se observa en los familiares de 1º grado de pacientes con EC.<sup>(15, 31)</sup>

Las enfermedades autoinmunes se observan con una frecuencia 3 a 10 veces mayor en pacientes con EC que en la población general. Evidencias señalan que el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune se incrementa con el tiempo de exposición al gluten.<sup>(1)</sup> El riesgo de padecer EC en el marco de enfermedades autoinmunes se incrementa en pacientes con más de una enfermedad autoinmune respecto a los que tienen una sola.<sup>(31)</sup>

### Enfermedad Celíaca Silente

Incluye pacientes asintomáticos detectados durante un estudio epidemiológico o durante una endoscopia, o por ser población de riesgo en el caso de familiares de 1º grado, los que deben ser siempre estudiados.<sup>(1, 2, 12, 20, 21)</sup>

La EC puede ser clínicamente oculta y no ser detectada hasta tardíamente en la edad adulta. Sin embargo, en estas formas subclínicas se pueden observar carencias aisladas de nutrientes como Fe, calcio, aún sin manifestaciones presentan lesión intestinal. Pueden manifestarse por *lesiones de piel*, *enfermedad tiroidea* autoinmune o *diabetes* tipo I u otra enfermedad autoinmune sin ninguna vinculación con síntomas digestivos, por lo que no consultan al gastroenterólogo. De ahí que afirmamos que esta enfermedad involucra desde el médico general, al internista y a las diferentes especialidades.<sup>(1, 5, 37)</sup>

La EC latente es una forma subclínica de la enfermedad inicialmente descrita en la dermatitis herpetiforme y luego en el linfoma de intestino delgado. En estos casos la biopsia de los pacientes era inicialmente normal, en la evolución posteriormente se observan lesiones de diferente severidad en la mucosa posiblemente desencadenados por ingesta constante y abundante de gluten.<sup>(2, 5, 6, 20, 37)</sup>

### Diagnóstico

Es bien conocido que la EC representa un *desafío diagnóstico* vinculado al hecho de que el espectro clínico es amplio y que mientras algunos pacientes tienen claras evidencias de malabsorción otros tienen síntomas mínimos o están completamente asintomáticos.<sup>(5, 12, 21, 38)</sup>

Dado que la presentación puede ser solapada y que no hay síntomas y signos diagnósticos específicos muchos

pacientes pueden ser subdiagnosticados. Vinculado al hecho además que la EC puede tener complicaciones malignas así como desarrollar otras morbilidades con clara evidencia que estos riesgos se reducen luego de 5 años de dieta libre de gluten, tiene mucha importancia la investigación de estos pacientes.<sup>(38)</sup>

Si bien hay un mayor conocimiento sobre la enfermedad, se mantiene aún un importante *retraso en el diagnóstico* el cual es mayor en adultos que en niños; en adultos tiene una media de 4 años, mientras que en niños es de 1 año.<sup>(9, 19)</sup> El retraso se vincula principalmente a que los técnicos no piensan en la enfermedad más que a falta de consulta por los pacientes. En general, estos pacientes tienen largos periplos por diferentes especialidades sin encontrar solución a sus problemas.<sup>(1)</sup>

La ausencia de síntomas específicos y la alta variabilidad en la presentación clínica ha llevado al concepto errado que la EC es una rara condición.<sup>(1, 2)</sup>

El retraso en el diagnóstico, especialmente en pacientes con síntomas severos, se asocia a mayor mortalidad vinculada a enfermedades malignas y cardiovasculares.<sup>(18)</sup>

Si bien la *biopsia intestinal* es la prueba de oro para el diagnóstico de EC, los *test serológicos* son importantes en la determinación inicial orientando a quién debería ser biopsiado así como en la realización de estudios epidemiológicos.

En el diagnóstico de EC debemos considerar 3 pilares fundamentales:

- presencia de *manifestaciones clínicas* compatibles o sugerentes, gran desafío médico para lo cual debemos tener la enfermedad en mente y saber de sus amplias formas de presentación clínica así como del amplio rango etario que afecta,
- la enteropatía que nos demuestre *lesión intestinal*,
- hecho fundamental, la *mejoría clínica, serológica e histológica luego de la dieta libre de gluten*.

### Marcadores Serológicos

Como se mencionó la biopsia intestinal es la prueba de oro para el diagnóstico de EC, los test serológicos son importantes en la determinación inicial orientando hacia quién debería ser biopsiado así como en la realización de estudios epidemiológicos. Los estudios serológicos se utilizan como estudio inicial no invasivo, es el primer escalón cuando estamos investigando un paciente con posible EC.<sup>(1)</sup>

El desarrollo de marcadores serológicos para el diagnóstico de EC determinó una revolución cambiando el concepto de la enfermedad, demostrando una prevalencia mayor a la estimada y un espectro de presentación clínica, así como asociaciones con otras enfermedades.<sup>(1, 2, 5, 12, 20)</sup>

Los principales marcadores serológicos disponibles son los anti gliadina y los denominados de nueva generación:

- Ac anti gliadina (AGA),

- Ac antiendomisio (AEM),
- Ac antitransglutaminasa tisular (tTG)
- Ac frente a péptidos deaminados de la gliadina.<sup>(2)</sup>

Los *AGA*, pueden ser de tipo IgA o IgG, son Ac contra antígenos alimentarios, evidencian alteración de la permeabilidad mucosa intestinal, por lo tanto no son específicos de la EC, se pueden observar en otros cuadros que presentan alteración de la permeabilidad mucosa intestinal.<sup>(2)</sup> Actualmente no son considerados lo suficientemente sensibles y específicos para el diagnóstico de EC, excepto en niños menores de 18 meses.<sup>(20)</sup>

Los *AEM* presentan sensibilidad y especificidad mayor al 95% en la EC con atrofia total, pero su aplicabilidad práctica está limitada por la subjetividad en la interpretación mediante inmunofluorescencia indirecta.<sup>(1, 2, 5)</sup>

Los *Ac tTG* de tipo Ig A tienen una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad entre el 89 y 96% siendo actualmente los marcadores de elección para el diagnóstico y cribado de la EC.

Se considera que la mejor manera de detectar la EC es mediante el análisis de cada marcador, los títulos de ambos marcadores se correlacionan con el grado de lesión de la mucosa: <60% en Marsh IIIa; >30% en Marsh II y <10% en Marsh I. Para otros autores la sensibilidad fue del 90% cuando tenían atrofia total y sólo del 42% en aquellos con atrofia parcial.<sup>(2, 5)</sup>

En personas que tienen alto pretest, o sea alta probabilidad de tener EC, pacientes con síntomas como adelgazamiento, anemia, o diarrea, el 9.1% tenían Ac anti tTG negativos, lo que indica que los test serológicos pueden tener un número sustancial de negativos.<sup>(5)</sup> La seronegatividad se observa en menos del 10% de los celíacos.<sup>(5)</sup>

La sensibilidad y especificidad del Ac anti tTG depende del laboratorio donde se realiza, curiosamente también para aumentar aún más la complejidad se observan pacientes con serología fuertemente positiva sin cambios a nivel de la biopsia. No está del todo definido si estos pacientes posteriormente desarrollarán lesión a nivel intestinal.<sup>(5, 6, 7)</sup>

La sensibilidad de estos Ac declina cuando en los estudios de investigación se incorpora un mayor número de pacientes con menor grado de atrofia de lesión intestinal.

Debemos señalar además que el déficit selectivo de IgA es más frecuente en los pacientes con EC que en la población general (1 en 40 vs 1 caso en 400 de la población general respectivamente) Por lo tanto, los pacientes con EC y deficiencia selectiva de IgA no tienen Ac antiendomisio y Ac transglutaminasa tisular, de ahí que si los niveles de Ac son nulos y la sospecha clínica es alta, debemos solicitar la determinación de IgA, así como investigar tTG de tipo IgG y mejor aún solicitar Ac anti gliadina deaminada que es de tipo IgG.<sup>(20)</sup>

En la práctica clínica si tenemos fuerte sospecha clínica, aunque la serología sea negativa, debemos recurrir igual a la biopsia.<sup>(4, 20)</sup>

Se han desarrollados nuevos test rápidos de reciente lanzamiento para utilizar en el consultorio, utilizan una gota de sangre fresca permitiendo la detección de Ac IgA tTG, con un grado de sensibilidad y especificidad del 90-95%<sup>(5,7)</sup>, con el objetivo de aumentar la pesquisa diagnóstica, acortar los tiempos de diagnóstico y también disminuir el tiempo entre la sospecha, el estudio serológico y biopsia.<sup>(5,6,11)</sup> Si bien hay trabajos que demuestran su buen rendimiento, otros no tanto, sobre todo para estudios epidemiológicos se necesitan más ensayos.

## **Biopsia Duodenal y Anatomía Patológica**

Los criterios diagnósticos de EC incluyen la demostración inicial de cambios en la arquitectura del intestino delgado observando **atrofia de la vellosidad intestinal con hiperplasia de la cripta y aumento de la infiltración linfocitaria**.<sup>(5)</sup>

La biopsia duodenal con la confirmación de lesión intestinal continúa siendo la prueba de oro para establecer el diagnóstico de EC. La misma siempre debe realizarse cuando la sospecha clínica es elevada, independientemente de los resultados de las pruebas serológicas. La confirmación biopsica es importante dada la naturaleza crónica de la enfermedad, la necesidad de una dieta más costosa y la implicancia social.<sup>(20)</sup>

El desarrollo endoscópico con la introducción de confocal así como la endoscopia de magnificación antes y después de la dieta libre de gluten, permite la observación de atrofia parcial o total así como el aspecto de la mucosa normal. A pesar de estos avances en la observación macroscópica durante la endoscopia, el análisis histológico continúa siendo fundamental.<sup>(15)</sup>

En los adultos realizamos la biopsia en el curso de una endoscopia digestiva alta. Vinculado al hecho que la enfermedad tiene una **afectación parcheada**, es necesario la toma de por lo menos 6 biopsias, 4 de la 2ª porción duodenal y también del sector bulbar, por lo menos 2 muestras, lo que aumenta el diagnóstico un 13% al incluir esta porción duodenal. Utilizando la pinza de biopsia estándar es suficiente para obtener las muestras, las que deben ser debidamente orientadas para evitar sobrediagnósticos de atrofia.<sup>(39, 40, 41)</sup>

Es interesante saber que cuando sólo se obtienen dos biopsias el diagnóstico se logra en el 90%, sin embargo, si aumentamos el número de biopsias a 3 se incrementa la detección en 95%, y con 4 al 100%.<sup>(5)</sup> En un estudio multicéntrico la lesión estaba limitada al bulbo en 2.4% de 665 niños con EC.<sup>(18, 39, 40, 41)</sup>

De acuerdo a la afectación encontrada histológicamente utilizamos la descripción de Marsh modificada por Oberhuber dónde se distinguen los siguientes grados:

- Marsh I: lesión temprana, **enteritis linfocítica**, caracterizada por un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales (>25%), manteniendo arquitectura normal. La linfocitosis intraepitelial no es específica,

puede estar presente en el sprue tropical, giardiasis, enteropatías infecciosas, enf. de Crohn, enteropatía por AINES etc.<sup>(1,2,11)</sup>

- Marsh II: cuando además de la linfocitosis asocia **hiperplasia de las criptas**.
- Marsh III: a las lesiones anteriores se asocia **atrofia vellositaria** la que puede ser parcial (Marsh IIIa), subtotal o moderada (Marsh IIIb) o total (Marsh IIIc).

La **Enteritis Linfocítica** era considerada una forma latente de EC no asociada a síntomas ni complicaciones. Sin embargo, recientes evidencias muestran que puede cursar con síntomas y complicaciones con la misma frecuencia que las formas severas.<sup>(2, 11)</sup>

Inicialmente, el diagnóstico de EC se establecía **única-mente** cuando existía atrofia vellositaria subtotal o completa, sin embargo, esto está en revisión considerando la serología y la manifestación clínica.

Nos enfrentamos con frecuencia a situaciones donde hay fuerte sospecha clínica, serología positiva y la biopsia es reportada como normal.

Debemos en este caso hacer rever la biopsia por un patólogo entrenado en patología digestiva, interrogar respecto a la dieta, en ocasiones se constata poca ingesta de gluten en la dieta sobre todo en familias donde hay más de un celiaco, también el uso de inmuno supresores por otra enfermedad autoinmune asociada.<sup>(11)</sup> Debemos recordar que una biopsia normal en un momento de la vida no excluye la presencia de una EC latente con desarrollo posterior, son situaciones en las que debemos hacer controles cada dos o tres años.<sup>(11)</sup>

La recuperación histológica luego de iniciada la dieta es lo que da la confirmación diagnóstica final, los pacientes deben adherir a la DLG luego de obtenida la biopsia inicial. **Nunca iniciar dieta libre de gluten sin confirmación serológica y principalmente histológica**.<sup>(1)</sup>

Evidencias clínicas concluyen que en ciertas poblaciones de riesgo, pacientes con anemia ferropénica de causa desconocida, pacientes con enfermedades autoinmunes, diabéticos con episodios de hipoglucemias, aunque inicialmente la serología sea negativa, pueden tener biopsia compatible con EC.<sup>(1)</sup>

Si bien la biopsia continúa siendo la prueba oro, los estudios con **cápsula endoscópica** revelaron que más de un tercio de pacientes con EC tienen aspecto macroscópico de lesiones distales a duodeno proximal y que en aproximadamente en un 7% se observa afectación de todo el intestino delgado. La **cápsula endoscópica** tiene una sensibilidad del 88% y especificidad del 91% en el diagnóstico de EC, con un valor predictivo positivo del 97% y predictivo negativo del 71%, constituyendo una herramienta más para el estudio de la enfermedad.

## **Marcadores Endoscópicos**

Un número considerable de pacientes son sometidos a endoscopia digestiva por síntomas gastrointestinales,

algunos vinculados a EC subyacente o vinculados a patología digestiva como lesión ulcerada, gastritis erosiva o lesión orgánica maligna. Desde hace más de dos décadas han sido descriptos cambios a nivel duodenal que se asocian a la EC los que pueden ser reconocidos endoscópicamente realizando una cuidadosa inspección duodenal.<sup>(42, 43, 44)</sup>

Dentro de los signos endoscópicos se mencionan:

- reducción en el número de pliegues,
- pliegues festoneados con fisuras en la mucosa, dando un aspecto en mosaicos,
- mucosa atrófica con red vascular visible.

Si bien son sensibles y específicos, su utilidad fundamental está dada en su identificación en el marco del estudio por otras patologías o como un elemento más de apoyo en el marco de un estudio por posible EC.<sup>(1, 42, 43, 44)</sup>

Estos signos tienen una sensibilidad del 77%, especificidad del 91%, pero un valor predictivo negativo del 99%. Debemos tener claro que si estamos considerando el posible diagnóstico de EC debemos *realizar la biopsia* independientemente del aspecto de la mucosa duodenal.<sup>(11, 40, 42, 43)</sup>

### Estudio Genético

Por el momento los marcadores genéticos de riesgo de EC utilizados en la práctica clínica son la determinación de los *alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2 o DQ8*.<sup>(2)</sup>

El 90% de los pacientes con EC expresan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 y el resto presenta el heterodímero de riesgo HLA-DQ8 (codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB10302).<sup>(2, 20)</sup>

Debemos saber que más del 40% de la población general puede expresar estos alelos, por lo que parecen ser necesarios para desarrollar la EC pero no suficientes.<sup>(11)</sup> Además, su presencia sola no indica la existencia de EC, sino riesgo de desarrollarla. Su utilidad diagnóstica principal radica en el elevado valor predictivo negativo, es decir la ausencia de estos marcadores excluye con gran posibilidad el desarrollo de la enfermedad.<sup>(2, 11)</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de elección de la enfermedad celíaca es la dieta libre de gluten para toda la vida.

Debemos tener en cuenta que cantidades de gluten de 10 mg son suficientes para mantener significativas alteraciones en la mucosa intestinal.<sup>(5, 6)</sup>

El correcto cumplimiento de la dieta se traduce en mejoría clínica, descenso en los títulos de anticuerpos y normalización de la lesión histológica.<sup>(4)</sup>

Es importante al inicio contar con apoyo de nutricionista entrenada en el manejo de pacientes con EC para que

aporte información respecto a una dieta equilibrada libre de gluten para evitar deficiencias nutricionales.<sup>(4)</sup>

Aunque lo que esperamos es la recuperación total del intestino, esto es difícil de obtener completamente en los adultos con EC a pesar de una buena adherencia a la dieta, si tendremos buena remisión clínica y desaparición de los marcadores serológicos específicos con una respuesta histológica parcial.<sup>(18, 45)</sup>

Ocasionalmente, mientras no se restaura el correcto trofismo intestinal y la correcta absorción de *micronutrientes* como Fe, Vitamina B12, ácido fólico, calcio, vitamina D es necesario su aporte complementario por la vía más adecuada y oportuna para cada uno de ellos.

El aporte suplementario de vitamina B por 6 meses normaliza los niveles de *homocisteína* que se encuentran en ocasiones elevados, disminuyendo riesgos cardiovasculares así como mejorando el bienestar en pacientes celíacos adherentes a DLG.<sup>(18)</sup> El déficit de cobre pueden manifestarse como alteraciones neurológicas y hematológicas las que deben ser tratadas con el aporte adecuado.

Frente a las carencias de Fe debemos ser cautelosos con el aporte oral dado que en las etapas iniciales hasta no lograr una adecuada recuperación histológica no se absorbe por vía oral, si es necesario se debe hacer parenteral.

Vigilar el aporte de calcio en los alimentos, si fuera necesario *realizar complemento por vía oral así como de vitamina D*.<sup>(18)</sup>

El diagnóstico y tratamiento temprano son importantes en la EC dado que muchas de las complicaciones pueden ser irreversibles aun cuando se instala la dieta. Por ejemplo, retraso en el crecimiento, osteoporosis severa, retraso y alteración en la dentición, son permanentes sino se tratan tempranamente.<sup>(5)</sup>

La calidad de vida está más afectada en aquellos celíacos con manifestación clásica que en aquellos con manifestación atípica o silente, de ahí que el tratamiento sin gluten al mejorar notoriamente la calidad de vida de los pacientes severamente enfermos, determine una mejor adhesión a la dieta en los primeros.<sup>(18, 45)</sup>

En ocasiones hay poca compliance a la DLG vinculado a dificultades en la elaboración, al costo de los productos por lo que es importante mantener un vínculo estrecho con las asociaciones para pacientes celíacos que brindan conocimientos sobre productos y apoyo en la elaboración casera de los diferentes alimentos.

La ausencia de síntomas tras la reintroducción del gluten, sobre todo en pacientes diagnosticados por estudios epidemiológicos o durante la adolescencia, la menor palatabilidad de los alimentos y el costo más elevado, son algunas de las causas que motivan la mala adherencia.<sup>(4)</sup> Frente a la duda ante cualquier alimento o si observamos una lenta respuesta debemos recurrir a dietas naturales sabiendo que fuera de los cereales prohibidos es muy grande el espectro de alimentos permitidos, frutas, verduras, carnes, etc.

### Falta de respuesta a la dieta libre de gluten

Un porcentaje de pacientes recientemente diagnosticados de EC pueden mantener síntomas clínicos a pesar de una correcta dieta sin gluten.

En estos casos debemos hacer una minuciosa pesquisa alimentaria, replantearnos el diagnóstico inicial de EC e investigar otras causas que determinen la falta de respuesta como:

- intolerancia a la lactosa o fructosa,
- sobrecrecimiento bacteriano,
- giardiasis,
- insuficiencia pancreática exócrina,
- enteropatía autoinmune,
- colitis microscópica.<sup>(18, 45, 46, 47)</sup>

Para hacer una minuciosa investigación, debemos tener siempre presente que la ingesta de gluten, generalmente de forma inadvertida o consciente en forma regular, es la principal causa de persistencia de los síntomas, la persistencia de títulos elevados de anticuerpos son un buen indicador de contacto con el gluten.

### Complicaciones

Los pacientes con EC, particularmente aquellos que han sido diagnosticados tardíamente así como los que no adhieren a la dieta, están proclives al desarrollo de complicaciones.<sup>(13, 37)</sup>

### Enfermedad celíaca refractaria

En la mayoría de los pacientes, una vez hecho el diagnóstico y luego de iniciada la DLG se observa una recuperación clínica, humoral e histológica. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de pacientes, menor al 5%, que no responde a la dieta planteándose la presencia de enfermedad celíaca refractaria (ECR)<sup>(13, 48, 49, 50)</sup> Este diagnóstico requiere haber descartado por supuesto la contaminación alimentaria voluntaria o involuntaria de los alimentos, así como las causas antes mencionadas.

La ECR es una entidad relativamente infrecuente, su real prevalencia no se conoce, es de aparición en la forma adulta y puede cursar con elevada morbimortalidad. La Asociación Americana de Gastroenterología la define como la *persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica que no responde a la DLG por un período de 6 meses*.<sup>(13, 48, 49, 50, 51, 52)</sup>

Esta situación puede aparecer inicialmente sin tener nunca respuesta a la DLG, forma primaria, o presentarse en pacientes ya diagnosticados de EC que después de un tiempo variable dejan de responder a la dieta, forma secundaria.<sup>(5, 13, 48, 49, 50, 51)</sup>

Es muy importante lograr determinar si la falta de respuesta está determinada por contaminación de los alimentos con gluten, lo más frecuentemente observado, hecho que

puede ser consciente o por estar consumiendo alimentos contaminados con gluten.<sup>(2, 9, 13)</sup>

Si realmente estamos ante una falta de respuesta, en un paciente que adhiere correctamente a la DLG, podemos estar frente a una enfermedad celíaca refractaria, entidad de mayor gravedad y peor pronóstico.

En función de las características de la población de linfocitos intraepiteliales, se diferencian dos tipos de ECR, con diferente enfoque terapéutico y pronóstico.

- **ECR tipo I:** en esta forma el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales (LIE) es similar a los pacientes con EC activa sin dieta libre de gluten, (CD3, CD8, CD103) presenta una población policlonal.
- **ECR tipo II:** en esta forma el fenotipo de los linfocitos se encuentra alterado y constituye una población aberrante. Esta población linfocitaria ha perdido los marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR) conservando el CD103. Se observa además un reordenamiento oligoclonal o monoclonal. Por estas características, esta entidad se denomina *linfoma criptico intestinal de células T*, considerado como un linfoma T latente.<sup>(13, 48, 49, 50)</sup>

Respecto al tratamiento en el tipo I, se realiza *soporte nutricional*, si es necesario parenteral, utilizando como fármacos los *corticoides* por vía oral o intravenosa de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico.

Si se produce una recaída luego de este tratamiento o no obtenemos respuesta serían posibles de tratamiento inmunosupresor.<sup>(48, 49)</sup>

En el tipo II no hay un tratamiento establecido, sin embargo, ante una población aberrante y policlonal se plantean tratamientos agresivos con *inmunosupresores*. Recientemente se han ensayado tratamientos con agentes antineoplásicos utilizados en el manejo de leucemias y linfomas.<sup>(13, 48)</sup>

### Enfermedad maligna

En pacientes adultos con EC y en sus familiares se ha reportado un incremento en la mortalidad por cáncer, lo que jerarquiza la importancia clínica de esta entidad. Prevenir es mejor que curar, por esto es importante el diagnóstico temprano antes del desarrollo de complicaciones dado que la DLG puede prevenir y reducir los riesgos.<sup>(14, 37)</sup>

Las enfermedades malignas son las complicaciones más serias y deberían ser sospechadas cuando no obtenemos una buena respuesta a la DLG. Linfomas, principalmente linfoma T y otros tumores malignos como carcinoma de intestino delgado, esófago y orofaringe se asocian a EC.<sup>(6, 14, 34, 37, 50, 53)</sup>

La incidencia de ciertos tipos de cáncer está aumentada entre los pacientes con EC. Esto incluye linfoma no Hodgkin en cualquier topografía, enteropatía asociada al linfoma T con muy mal pronóstico, el adenocarcinoma de intestino delgado, de esófago y orofaríngeo.<sup>(6, 14, 37, 50)</sup>

El riesgo es 1,3 veces mayor que la población general sin embargo, no es tan elevado como el planteado 3 décadas atrás.<sup>(2, 14, 37)</sup>

El mecanismo responsable del mayor desarrollo de enfermedades malignas no es claro, se han planteado diferentes causas como aumento de la permeabilidad intestinal al pasaje de sustancias cancerígenas, inflamación crónica, estimulación antigénica crónica, liberación de citoquinas proinflamatorias, deficiencias nutricionales.<sup>(6, 14)</sup>

El diagnóstico precoz de la enfermedad en las formas adultas y un correcto seguimiento de la DLG son los principales factores protectores para evitar el desarrollo de este tipo de complicaciones.<sup>(2, 5, 33, 34, 36, 37, 53)</sup>

### Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 27 de enero de 2012

Fecha de aprobación: 20 de febrero de 2012

## Bibliografía

- Niewinski MM. Advances in Celiac Disease and Gluten - Free Diet. *Journal of the American Dietetic Association* 2008; vol 108, N° 4, 661-672.
- Vivas Alegre S, Santolaria Piedrafita S. Enfermedad celíaca. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas 2011, Sección III Cap 23, 265-278.
- Herrera MJ, Hermoso M, Quera R. Enfermedad Celíaca y sus patologías. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1617-1626.
- Peteiro-Gonzalez D, Martínez-Olmos A, Peiño R, Prieto-Tenreiro M. Enfermedad celíaca del adulto: aspecto epidemiológico y nutricionales. *Nutri Hosp*. 2010; 25(5): 860-863.
- Freeman HJ, Chopra A, Clandini MT, Thomson A. BR: Recent advances in celiac disease; *WJG* 2011, may14; 17(18): 2259-2272.
- Rodrigo L. Celiac disease; *WJG* 2006 Nov7; 12(14): 6585-6593.
- Torres MI, Lopez Casado MA, Rios A. New aspects in celiac disease; *WJG* 2007 Feb28; 13(8): 1156-1161.
- Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. *WJG* 2007 April 21; 13(15): 2153-2159.
- Freeman HJ. Adult celiac disease in the elderly; *WJG* 2008 Dec7; 14(45): 6911-6914.
- Gomez JC, Selvaggio G, Viola M, Pizzro B, laMotta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai J. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata Area; *The Am J Gastro*, 2001, vol 96, N° 9, 2700-2704.
- Mulder CJJ, Cellier C. Celiac Changing view: Best Practice and research Clinical Gastroenterology 2005, 313-320.
- Green P, Rostami K, and Marsh MN: Diagnosis of celiac disease: Best Practice and research Clinical Gastroenterology 2005; 389-400.
- Daum S, Cellier C, Mulder JJ. Refractory Coeliac disease: Best Practice and research Clinical Gastroenterology, 2005, 413-426.
- Brouse N, Meijer JWR. Malignant complications of celiac disease: Best Practice and research Clinical Gastroenterology 2005, 401-412.
- Hernández L. Green P. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Current Gastroenterology Reports* 2006, 8: 383-389.
- Arranz E, Garrote J. Inmunología de la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33(9): 643-651.
- Briani C, Samarò D, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity; *Autoimmunity Reviews* 7(2008): 644-650.
- Rubio-Tapia A, Murray J. Celiac disease; *Current Opinion in Gastroenterology* 2010, 26: 116-122.
- Rodrigo-Saenz L, Fuentes-Alvarez D, Pérez-Martínez, Alvarez-Mieres N, Niño-García P, Francisco-García de R, Riestra-Menéndez S, Bousoño-García C, Alonso-Arias R, Lopez-Vazquez A: Differences between pediatric and adult celiac disease; *Rev Esp Enf Dig* 2011, vol 103, N° 5, 238-244.
- Green P, Cellier C. Celiac Disease. *NEJM* 2007, 357(17), 1731-43.
- Fernandez A, Gonzalez L, de la Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enf Digest*, 2010, vol 102, N° 8, 466-471.
- Fasano A. Celiac Disease-How to Handle a Clinical Chameleon. *Neurol Med* 2003, vol 348(25): 2568-2570.
- LoW, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green P. Changing Presentation of Adult Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2003, vol 48, N° 2, 395-398.
- Garrido C, Gaya A, Llopert P, Vaquer P, Sansón, Riera J, Ginard D, Bonet LI, Obrador A. Prevención de enfermedad celíaca monosintomática en pacientes con anemia ferropénica. *Gastro-Hepatol*, 1997, vol 20, N° 4, 18-20.
- Rostami M, Rostami K et al. Atypical Presentation is Dominant and Typical for Coeliac Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2009, Vol 18, N° 3, 285-291.
- Devi Rampertab S, Nakechand P, Pardeep B, Singh P. Green P. Trend in the Presentation of Celiac Disease. *The American Journal of Medicine* (2006) 119: 94, e9-e14.
- Rubio-Tapia A, Barton S, Murray J. Celiac Disease and Persistent Symptoms. *Clinical Gastro and Hepatol* 2011; 9: 13-17.
- Halifdanarson T, Litzow M, Murray J. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*, 2007, Vol. 109, N° 2, 412-421.
- Zamani F, Mohamadnejad, Shakeri R et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *WJG* 2008 Dec 28; 14(48): 7381-7385.
- Annibale B, Severi C, Chistolini A et al. Efficacy of Gluten-Free Diet alone on Recovery from Iron Deficiency Anemia in Adult celiac Patients. *Am J Gastro*, 2001, vol 96, N° 11: 33-136.
- Pazo M, Abdulkader I, Otero-Anton E, Tomé S, Villamil I, González-Quintela A. Alteraciones hepáticas en la enfermedad celíaca del adulto. Caracterización clínico-patológica y evolución. *Gastro-Hepatol* 2006; 29(7): 383-9.
- Lawson A, West J, Aithal P, Logan A. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *AlimPhar Ther* 2005; 21: 401-405.
- Valera JM, Hurtado C, Ponlachiki, Abumohor P, Brahm J. Estudio de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad por hígado no alcohólico y con hepatopatías autoinmunes. *Gastro-Hepatol* 2008; 31(1): 8-11.
- Kaukinen K, Collin P, Mykkanen H et al. Celiac Disease and Autoimmune Endocrinologic Disorders. *Dig Dis Sci*. 1999, vol 44, No 7, 1428-1433.
- Crosa A, Golumbek P. Neurologic manifestations of celiac disease. *Neurology* 2003; 60: 1566-68
- Lewis N, Holmes G. Risk of Mortality in Contemporary Celiac Disease. *Expert Rev Gastro Hepatol* 2010; 4(6): 767-780.
- Freeman H. Adult Celiac Disease and its Malignant Complications. *Gut and Liver* 2009, vol 3, N° 4, 237-246.
- Johnston S, D, Watson RGP, McMillan SA, Sloan J, Love AHG. Coeliac disease detected by screening is not silently unrecognized. *QJ Med* 1998; 91: 853-860.
- Green P. Celiac disease: how many biopsies or diagnosis is? *Gastrointest Endoscopy* 2008, Vol 67, N° 7; 1088-89.
- Lebwohl B, Kapel R, Neugut A, Green P. Adherence to biopsy guidelines increase celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endoscopy* 2011, Vol 73, N° 1, 7-7.
- Gonzalez S, Gupta A, Green P et al. Prospective study of the role of duodenal bulbo biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endoscopy* 2010, vol 72, N° 4, 758-765.
- Mauriño E, Capizzano H, Niveloni S, et al. Value of endoscopic markers in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 1993; 38: 2028-33.
- Dickey W, Hughes D, Path FRK. Prevalence of celiac disease and its Endoscopic Markers Among Patients Having Routine Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Am J Gastro*. 1999, vol 94, N° 8: 2182-2186.
- Emani MH, Karimi S, Nemati A. Do endoscopic markers still play a role in the diagnosis of celiac disease? *Indian J Gastroenterol* 2008, Sep-Oct 27: 183-85.
- Tursi A, Elisei W, Giorgetti M et al. Complications in Celiac Disease Under Gluten - Free Diet. *Dig Dis Sci* 2009, 54: 2175-82.
- Card TR, West J, Holmes KT. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective population-based, cohort study. *AlimPhar Ther* 2004, 20: 769-775.
- Hall NJ, Rubini G, Charnock A. Systematic review: adherence to gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *AlimPhar Ther* 2009, 30: 315-330.
- Vivas -Alegre S, Ruiz de Morales JM. Enfermedad celíaca refractaria. *Gastro-Hepatol* 2008; 31(5): 310-6.
- Rubio-Tapia A, Murray J. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547-557.
- Abdulkarim A, Burgart L, Murray J. Etiology of Non-responsive Celiac Disease: Results of a Systematic Approach. *Am J Gastro* 2002, Vol 97, N° 8, 2016-2021.
- Mauriño E, Niveloni S et al. Azathioprine in Refractory Sprue: Results From a Prospective, Open-Label Study. *Am J Gastro* 2002, Vol 97, N° 10, 2595-2602.
- Freeman HJ. Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease. *WJG* 2008, 14(6): 826-830.
- Freeman HJ. Malignancy in adult celiac disease. *WJGastro* 2009, 15(13): 1581-1583.