

Enfermedad celíaca (sensibilidad al gluten)

Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Zaragoza.
CIBERehd

Introducción

La enfermedad celíaca es un trastorno inmunológico, cuyo desencadenante es el contacto de la mucosa intestinal con determinados péptidos presentes en el trigo, la cebada y el centeno. Aparece en algunas de las personas con un haplotipo HLA DQ2 o DQ8, con un riesgo diferente según los alelos presentes y otros factores genéticos y ambientales sólo parcialmente conocidos, con un espectro muy variable de manifestaciones clínicas que van desde la completa ausencia de síntomas hasta una malabsorción muy evidente.

En los últimos años se han producido grandes avances en nuestra comprensión de esta entidad, avances que contradicen algunos tópicos que, por desgracia, todavía forman parte del acervo cultural de muchos médicos, y que impiden en demasiadas ocasiones una aproximación clínica correcta al problema. Entre ellos deberían subrayarse los siguientes:

- 】 La enfermedad celíaca es frecuente, llegando en algunos estudios epidemiológicos occidentales a una cifra de prevalencia del 1% o incluso superior. No es, por tanto, una entidad rara.
- 】 La enfermedad celíaca afecta por igual a los adultos y a los niños. Además, hoy por hoy es incurable. No es, por tanto, una enfermedad infantil.
- 】 La enfermedad celíaca puede causar sintomatología muy variada (tablas 1 y 2), y no es infrecuente que el estado nutricional del paciente sea aparentemente bueno. De hecho, en muchos casos la enfermedad es asintomática. Por tanto, no es siempre una causa de malabsorción obvia.

Estas premisas hacen especialmente relevante el papel del médico de familia y del gastroenterólogo general. Al tratarse de una enfermedad frecuente en la población adulta, pero clínicamente inaparente en muchos casos, se requiere de un alto índice de sospecha por parte del clínico, en las circuns-

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 】 Reconocer la enfermedad celíaca como una entidad común, frecuente en la población adulta, y con un patrón de presentación heterogéneo.
- 】 Conocer el proceso diagnóstico que lleva desde la sospecha clínica hasta el diagnóstico final, con el uso juicioso de los marcadores serológicos, el test genético y la biopsia intestinal.
- 】 Comprender la importancia de la dieta sin gluten, la dificultad de su cumplimiento y el importante papel que desempeñan las asociaciones de pacientes en este contexto.

REFERENCIAS CLAVE

1. Marsh M. Coeliac Disease. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1992.
2. DiSabatino A, Corazza GR. Coeliac Disease. *Lancet* 2009;73:1480-1493.
3. Vivas S, Santolaria S. Enfermedad celíaca. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas (AEG). Elsevier. Barcelona, 2011:265-278.

tancias adecuadas, para establecer el diagnóstico. La importancia de un diagnóstico precoz es obvia teniendo en cuenta que la identificación precoz del problema puede evitar el desarrollo a largo plazo de complicaciones graves e incluso mortalidad.

Epidemiología

En los países occidentales, en los que el trigo es el cereal esencial en la alimentación, diversos estudios epidemiológicos poblacionales demuestran

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca en el niño

- ▮ Patrón clásico de presentación.
 - Distensión abdominal.
 - Anorexia.
 - Diarrea crónica.
 - Vómitos.
 - Fallo del crecimiento.
 - Retraso puberal.
 - Sin ganancia de peso.
 - Debilidad muscular.
 - Irritabilidad.
 - Edemas.
- ▮ Otras formas de presentación (“atípica”).
 - Artritis.
 - Estomatitis aftosa.
 - Estreñimiento.
 - Anemia ferropénica.
 - Hipertransaminasemia.
 - Neuropatía periférica.
 - Dolor abdominal crónico.

TABLA 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca en adultos

- ▮ Diarrea.
- ▮ Anorexia.
- ▮ Dispepsia.
- ▮ Náuseas y vómitos.
- ▮ Estreñimiento.
- ▮ Anemia ferropénica.
- ▮ Anemia megaloblástica.
- ▮ Astenia.
- ▮ Debilidad muscular.
- ▮ Miopatía.
- ▮ Edema periférico.
- ▮ Tendencia hemorrágica.
- ▮ Osteopenia/osteoporosis.
- ▮ Parestesias.
- ▮ Ataxia.
- ▮ Irregularidad menstrual.
- ▮ Infertilidad no explicada.
- ▮ Dermatitis herpetiforme.
- ▮ Estomatitis aftosa.
- ▮ Déficit de ácido fólico.
- ▮ Déficit de vitamina B₁₂.

que la prevalencia real de la enfermedad celíaca se sitúa entre el 0,33% y el 1%, siendo en muchas series más frecuente en mujeres con un relación 2:1. La enfermedad celíaca es más frecuente entre los familiares de primer grado de una persona afecta (entre un 5% y un 15%), y se asocia significativamente con otras entidades de naturaleza inmunológica como la deficiencia selectiva de IgA, la tiroiditis autoinmune o la diabetes mellitus de tipo I (ver tabla 3). Estas asociaciones deben tenerse en cuenta a la hora de la sospecha diagnóstica.

Etiología y fisiopatología básicas

Todavía desconocemos puntos clave del mecanismo, pero la enfermedad aparece sólo en personas con determinados haplotipos del sistema HLA (HLA DQ2 o HLA DQ8). Los pacientes homocigotos para el HLA DQ2 son mucho más susceptibles que los heterocigotos para la enfermedad. Sin embargo, la gran mayoría de personas con dichos haplotipos no presentan la enfermedad, por lo que resulta evidente la necesaria contribución de otros facto-

res ambientales y/o genéticos. La importancia de otros factores genéticos parece clara si tenemos en cuenta que la concordancia para la enfermedad es del 80% en gemelos univitelinos, mientras que es similar a la del resto de los familiares de primer grado en los gemelos bivitelinos.

En las personas susceptibles, el contacto con unos determinantes antigénicos presentes en las proteínas de algunas familias de cereales (trigo, cebada, centeno) y ausentes en otras (arroz, maíz, soja), desarrollan una lesión mediada inmunológicamente, en la que intervienen tanto mecanismos de inmunidad innata, como de inmunidad adquirida. En el trigo estas fracciones “tóxicas” están presentes en las proteínas solubles en alcohol, que se conocen genéricamente como gluten, concepto que por extensión se suele aplicar a todos los desencadenantes del trastorno. En su variante más conocida, la lesión afecta a la mucosa intestinal, sobre todo la más proximal.

Los síntomas “clásicos” de la entidad obedecen fundamentalmente al daño en la absorción intes-



Figura 1. Dermatitis herpetiforme.

tinal (ver capítulo 22). Sin embargo, algunas de las manifestaciones de la enfermedad son consecuencia de fenómenos inflamatorios e inmunológicos que tienen repercusión sistémica. Las lesiones, y por tanto la clínica, presentan una enorme variabilidad, inter- e intraindividual. Ello se cumple tanto para el momento de aparición de los síntomas (desde pocos meses tras la introducción del gluten hasta la década de los 90), como para la intensidad del daño (desde la más sutil infiltración anómala linfocítica hasta la destrucción total de la mucosa), y la extensión de las lesiones (desde sólo el duodeno proximal, incluso en forma discontinua o parcheada, hasta todo el intestino delgado incluyendo el íleon terminal, de forma más difusa). Es más, en algunos pacientes en los que la lesión intestinal es a veces mínima, la sensibilidad al gluten se expresa en la piel con un trastorno bien definido clínica e histológicamente: la dermatitis herpetiforme (figura 1). El grado de lesión intestinal se valora utilizando la clasificación de Marsh, de la cual se han propuesto varias modificaciones, la más utilizada de las cuales es la de Oberhuber

Clínica

La descripción más típica de la enfermedad celíaca es la de un síndrome de malabsorción, que aparece pocos meses después de la introducción del gluten en la dieta, con diarrea crónica, detención del crecimiento, abombamiento abdominal, edemas (por hipoproteïnemia), y deterioro progresivo que acababa en la muerte¹. Esta patrón "clásico" de presentación es, hoy en día, excepcional en la población de adultos, donde es más frecuente la presentación asintomática: el paciente no nota ningún síntoma,

y en segundo término las formas oligosintomáticas a menudo caracterizadas por síntomas gastrointestinales poco específicos frecuentemente caracterizados como un trastorno funcional digestivo (ver tablas 1 y 2). No es frecuente encontrar en adultos una enfermedad celíaca con una sintomatología muy florida. Ello subraya la necesidad de un buen médico a la hora de establecer el diagnóstico. Aunque es obvio que la enfermedad celíaca constituye una de las entidades a descartar en un paciente con diarrea crónica, existen tres situaciones frecuentes en el ámbito de la atención primaria que siempre deberían suscitar el interés del clínico. La primera de ellas es la anemia ferropénica, especialmente cuando el estudio de sangre oculta en las heces es negativo y no existe una causa aparente que pueda explicar una carencia crónica de hierro (erróneamente atribuida a hipermenorrea en muchos casos). La segunda es la osteopenia o la osteoporosis. La enfermedad celíaca debería ser valorada en el diagnóstico de esta entidad, especialmente cuando afecta a personas jóvenes o se asocia a otros síntomas sugestivos como la presencia de aftas bucales, depresión o flatulencia. Finalmente la distensión abdominal, la propia flatulencia y el meteorismo, síntomas altamente prevalentes en el medio de atención primaria. A menudo estos síntomas son atribuidos a un síndrome de intestino irritable (ver capítulo 36). No puede olvidarse que el celíaco suele presentar déficits asociados de disacaridasas que explican, por sí solos, un incremento en la producción de H_2 y CO_2 , derivado de la fermentación de los azúcares no absorbidos (ver capítulo 22). Cuando estos síntomas se asocian a otros como lasitud, astenia, depresión y frecuentes despeños diarreicos, la intolerancia al gluten debe ser considerada en el diagnóstico diferencial. No es infrecuente que un enfermo celíaco haya sido evaluado en distintos departamentos de un hospital, sin alcanzar un diagnóstico definitivo. La figura 2 muestra las lesiones histológicas de una mujer celíaca de 28 años que había sido evaluada sucesivamente en los Servicios de Neurología (epilepsia), Ginecología (infertilidad), Psiquiatría (depresión) y Hepatología (hipertransaminasemia) hasta que el propio médico de familia solicitó una determinación de antitransglutaminasa que fue positiva. Hoy en día, el cribado de enfermedad celíaca se impone en cualquier caso de hipertransaminasemia de origen no aclarado.

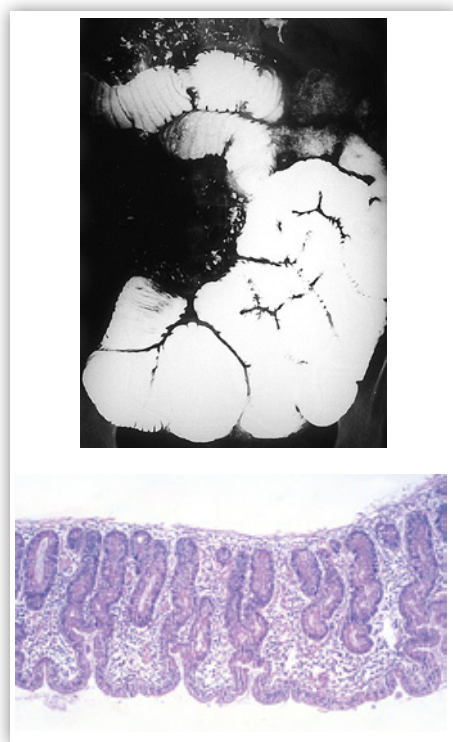


Figura 2. Enfermedad celíaca.

a) Radiografía baritada del intestino delgado que muestra dilatación de las asas intestinales. Cortesía del Dr. Domínguez. Hospital San Jorge.

b) Imagen histológica de la mucosa intestinal con atrofia total de las vellosidades. Cortesía del Dr. Marigil. Hospital San Jorge.

Enfermedades asociadas e historia natural¹⁰

En la tabla 3 se relacionan las entidades más importantes en las que se ha probado una asociación con la enfermedad celíaca. En unos casos (p. ej.: el síndrome de Down) la asociación se debe probablemente a compartir algún determinante genético no identificado. En otros casos, las enfermedades asociadas se observan con mayor frecuencia en la enfermedad celíaca no tratada, lo que sugiere que son consecuencia de la propia entidad, al menos en parte. Así, en diversos estudios epidemiológicos se ha observado un mayor riesgo de diversos cánceres: linfoma T intestinal, adenocarcinoma de intestino delgado, y carcinomas orofaríngeos; tumores que no son más frecuentes que en la población general en los pacientes correctamente tra-

TABLA 3. Enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca

- › Diabetes mellitus tipo I.
- › Tiroiditis.
- › Colitis microscópica (colitis linfocítica).
- › Síndrome de Sjögren.
- › Púrpura trombocitopénica idiopática.
- › Nefropatía por IgA.
- › Enfermedad de Addison.
- › Hepatopatía autoinmune.
- › Miocardiopatía dilatada.
- › Trastornos neurológicos (neuropatía, ataxia y otros).
- › Linfoma intestinal.
- › Déficit selectivo de IgA.
- › Síndrome de Down.
- › Síndrome de Turner.
- › Síndrome de Williams.

tados. La figura 3 muestra el caso de un paciente celíaco no tratado que debutó con un linfoma del intestino delgado. Asimismo, se observan con más frecuencia infertilidad, osteoporosis, trastornos del crecimiento, y varias enfermedades autoinmunes. Algunos estudios sugieren incluso una relación cuantitativa entre el tiempo que se ha tomado el gluten y la frecuencia de alteraciones autoinmunes (a más tiempo de exposición al gluten, mayor frecuencia); aunque no es un hallazgo constante. La figura 2 muestra el caso de una paciente que a lo largo de un período de 20 años fue diagnosticada de hipotiroidismo autoinmune, cirrosis biliar primaria, poroqueratosis folicular, síndrome de Sjögren y finalmente enfermedad celíaca.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad celíaca sólo se puede confirmar si se demuestra la presencia de una lesión típica en la mucosa de intestino delgado, lesión que mejora hasta prácticamente desaparecer si se elimina el gluten de la dieta. La muestra se obtiene mediante una endoscopia, y más raramente con una cápsula de biopsia peroral. Sin embargo, el clínico dispone de más herramientas que son extraordinariamente útiles y que vamos a considerar de forma práctica⁴.

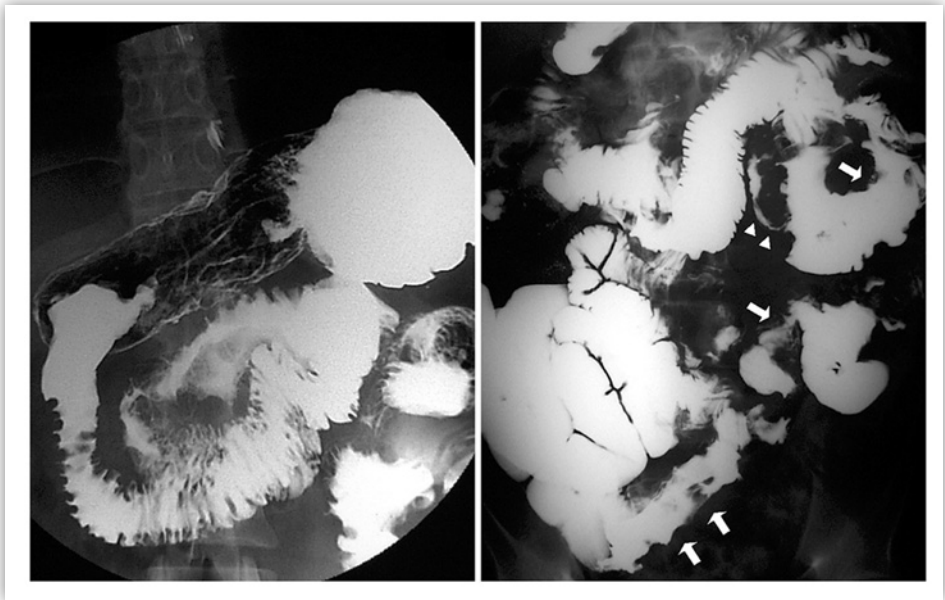


Figura 3. El linfoma puede complicar la evolución del paciente con enfermedad celíaca. Radiología baritada de un paciente celíaco afectado por un linfoma. Cortesía del Dr. Domínguez. Hospital San Jorge.

Sospecha diagnóstica

Se debe excluir la presencia de una enfermedad celíaca en: a) familiares de primer grado de un paciente con enfermedad celíaca y/o dermatitis herpetiforme; b) síndromes de malabsorción; c) anemia crónica, especialmente la ferropénica; d) enfermedades asociadas (ver tabla 3), particularmente el déficit selectivo de IgA y la diabetes mellitus autoinmune, especialmente cuando asocian síntomas gastrointestinales “inespecíficos”. En realidad la posibilidad de enfermedad celíaca debería ser considerada en muchas otras circunstancias (tablas 1, 2 y 3), especialmente en la osteoporosis idiopática ya mencionada. La figura 4 muestra el árbol genealógico de varios casos de enteropatía sensible al gluten diagnosticados a partir de un caso índice con osteoporosis “idiopática” del adulto joven. El lector dispone de un decálogo de recomendaciones editado por el Ministerio de Sanidad y Consumo para incrementar el índice de sospecha para esta enfermedad en: <http://www.msps.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/DiagnosticoCeliaca.htm>.

Estudios analíticos

Los datos analíticos generales (anemia, ferropenia, déficit de B_{12} , hipoalbuminemia) sólo nos sirven

para establecer la sospecha y/o valorar la gravedad. Se han descrito una serie de marcadores serológicos que pueden ser de utilidad: los anticuerpos (IgG e IgA) anti gliadina, antireticulina, antitransglutaminasa, y antiendomiso. Los más útiles son los antitransglutaminasa y los antiendomiso. Por la facilidad de su determinación y su fiabilidad, en la mayoría de los laboratorios se están imponiendo como test de referencia los anticuerpos antitransglutaminasa. No hay que olvidar que la enfermedad celíaca se asocia con el déficit selectivo de IgA. En tal caso, las determinaciones basadas en la titulación de este anticuerpo podrían ser falsamente negativas. Por lo tanto, se hace necesario titular en todos los casos la IgA total para interpretar correctamente los resultados (muchos laboratorios sólo estudian los anticuerpos IgA en la rutina). Se están desarrollando sistemas de detección de estos anticuerpos en sangre total con tiras rápidas que facilitarán de forma notable su uso. Las determinaciones de anticuerpos tienen dos grandes indicaciones clínicas: a) descartar el posible diagnóstico en situaciones de muy baja prevalencia (población general por ejemplo) o en casos de alta prevalencia en los que el paciente se niegue al estudio histológico, y b) confirmar que las alteraciones histológicas del intestino delgado se deben a una enfermedad ce-

TABLA 4. Criterios propuestos por Catassi para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (a menos de 5 o 3 de 4 si no se ha realizado el test genético)

- › Síntomas típicos de enfermedad celíaca^a
- › Presencia de autoanticuerpos de tipo IgA de enfermedad celíaca a títulos altos^b
- › Genotipos HLA DQ2 o DQ8^c
- › Enteropatía celíaca en la biopsia del intestino delgado^d
- › Respuesta a la dieta sin gluten^e

Notas:

- Una historia familiar de enfermedad celíaca añade evidencias al diagnóstico.
- En pacientes asintomáticos, especialmente en niños, es aconsejable confirmar la seropositividad en 2 o más muestras de sangre con intervalos de 3 meses.
- En casos seleccionados puede ser necesaria una prueba de provocación, al menos 2 años después de la retirada del gluten, para confirmar el diagnóstico.

(a) Ejemplos de síntomas típicos pueden ser diarrea crónica con emaciación, retraso de crecimiento en niños, anemia con carencia de hierro.

(b) IgA antiendomiso o antitransglutaminasa o IgG antiendomiso o antitransglutaminasa, en pacientes con déficit de IgA. La presencia de IgG anti-gliadina añade evidencia al diagnóstico.

(c) La positividad para el haplotipo DQ2 del sistema HLA incluye la presencia de la mitad del heterodímero (DQB1*02).

(d) Incluye las lesiones catalogadas como Marsh 3 o aquellos con lesiones Marsh 1-2 asociadas a serología positiva o con lesiones tipo Marsh 1-3 con serología negativa y demostración de depósitos subepiteliales de IgA.

(e) La respuesta histológica es esencial en pacientes con serología negativa o déficit asociado de IgG.

líaca. El estudio del HLA puede servir para excluir el diagnóstico en casos puntuales, especialmente con histología conflictiva. Por otro lado, y dado el elevado valor predictivo negativo del test genético, la determinación de los haplotipos DQ2-DQ8 del HLA puede ser de valiosa ayuda para seleccionar qué pacientes con una sospecha clínica bien fundada y serología negativa pueden ser tributarios de una biopsia intestinal.

Estudios de absorción

Los tests de absorción intestinal (D-Xilosa, prueba de Van de Kamer, test de lactulosa/manitol; y otros) pueden ser útiles a la hora de valorar algunos pacientes, en el contexto de clínicas especializadas, y particularmente en los casos atípicos en su evolución clínica o con mala respuesta al tratamiento convencional. Un ejemplo son aquellos pacientes que tras retirar el gluten de la dieta persisten con clínica de flatulencia, meteorismo y diarrea a pesar de un buen cumplimiento del régimen sin gluten. Casi 2/3 de los pacientes con enteropatía sensible al gluten presentan un estado de sobrecrecimiento

bacteriano intestinal (SBI) favorecido por un mal aclaramiento de bacterias consecutivo al estado inflamatorio de la mucosa. En tales casos, la demostración de SBI (por ejemplo, mediante un test de lactulosa) puede contribuir al alivio sintomático tras administrar una pauta antibiótica apropiada (rifaximina, metronidazol) (ver más adelante).

Biopsia

La histología es esencial (aunque no suficiente) para el diagnóstico, pero conlleva la realización de una técnica molesta y con riesgos (bajos pero presentes). Es muy importante obtener un número adecuado (mínimo de cuatro muestras) de la zona adecuada (2.ª porción duodenal) y es esencial la colaboración de un patólogo con un profundo conocimiento de las variantes leves de la enfermedad, para no excluir incorrectamente el diagnóstico. En casi todos los centros la biopsia se obtiene, hoy en día, mediante la realización de una endoscopia que puede mostrar, además, signos macroscópicos muy sugerentes. Se utiliza la clasificación de Marsh, en la que se distinguen varios estadios (0, I, II, III) de

menor a mayor grado lesional. Sólo el estadio III es el descrito clásicamente (atrofia de vellosidades, hiperplasia de criptas, infiltración de células inflamatorias), pero los demás estadios pueden tener la misma relevancia diagnóstica, como se ha demostrado en estudios en nuestro medio. En este punto es esencial que el patólogo lleve a cabo inmunotinciones específicas para linfocitos CD3 para cuantificar correctamente la población de linfocitos intraepiteliales. Una población superior al 25% LIE es concordante con la existencia de una duodenitis linfocítica (Marsh 1), entidad que puede incluirse en el espectro de una enteropatía sensible al gluten, especialmente en presencia de una serología positiva o la demostración de un depósito subepitelial de IgA (tabla 4). Si la serología es negativa (aun con un test genético positivo), la presencia de una duodenitis linfocítica no es suficiente para establecer el diagnóstico y el clínico ha de valorar minuciosamente otras entidades capaces de incrementar la población de LIE para no sobrediagnosticar casos de ESG que realmente no lo son (tabla 5). Algunos autores proponen que la relación vellosidad-cripta siga siendo el criterio esencial, porque de hecho permitiría identificar todos los estadios de la clasificación de Marsh con su análisis cuidadoso. En todo caso, el diagnóstico definitivo de una ESG exige la regresión o mejoría de las lesiones histológicas tras la retirada del gluten de la dieta.

Cápsula endoscópica y enteroscopia

La cápsula permite la demostración de una atrofia de la mucosa, incluso en casos raros con poca afectación duodenal. La enteroscopia permite no sólo la visualización de la mucosa, sino también la obtención de muestras para el estudio histológico.

Densitometría ósea

Cuando se establezca el diagnóstico de enfermedad celiaca, un paciente adulto debe ser sometido a una densitometría ósea para, en su caso, ser tratado de osteopenia u osteoporosis.

Estrategia diagnóstica

La utilización de las herramientas disponibles depende del caso concreto, y de un correcto conocimiento del valor predictivo positivo y negativo de los tests, y de su utilización conjunta en casos seleccionados. Es esencial para la elección de los tests una evaluación clínica previa de la probabilidad basal de enfermedad celiaca en el caso concreto.

TABLA 5. Enfermedades que pueden acompañarse de un aumento en el recuento de linfocitos intraepiteliales (> 25%)

- › Enteropatía sensible al gluten.
- › Gastritis por *Helicobacter Pylori*.
- › Consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- › Duodenitis péptica.
- › Sobrecrecimiento bacteriano intestinal.
- › Intolerancia a proteínas de la leche de vaca o del huevo.
- › Postgastroenteritis vírica.
- › Infestación por *Giardia lamblia*.
- › Enfermedad de Crohn.
- › Colitis microscópica.
- › Enteropatía autoinmune.
- › Esprúe tropical.

En la práctica diaria, por tanto, nos enfrentamos al menos a dos tipos de situaciones:

- › **Escenario clínico con baja probabilidad** (inferior al 5%) de enfermedad celiaca, pero en el que es necesario descartarla (por ejemplo una paciente con infertilidad, un familiar de segundo grado, o el caso clínico más común del síndrome de intestino irritable). En este caso se debe realizar analítica general con determinación de ferritina, vitamina B₁₂, proteínas, albúmina y colesterol; así como anticuerpos antitransglutaminasa IgA (o antiendomiso IgA), y determinación de IgA total. Si no hay alteraciones analíticas, y los anticuerpos antitransglutaminasa son negativos la probabilidad de enfermedad celiaca es muy baja (inferior al 1/1.000) por lo que queda razonablemente excluida. Si hay un déficit selectivo de IgA, hay que titular los anticuerpos IgG. En casos seleccionados estaría indicada una biopsia duodenal para aumentar el valor predictivo negativo hasta prácticamente el 100%.
- › **Escenario clínico con una alta probabilidad** (superior al 5%) de enfermedad celiaca. En este caso el valor predictivo negativo de los anticuerpos es relativamente bajo. Por ello, sería recomendable hacer tanto una biopsia intestinal como una determinación de anticuerpos, además de los análisis generales señalados pre-

viamente. Básicamente nos podemos encontrar con cuatro tipos de resultados:

- **Histología positiva y anticuerpos antitransglutaminasa (o antiendomiso) positivos.** En este caso el diagnóstico puede establecerse, aunque la confirmación definitiva se obtendrá mediante la demostración de mejoría de las lesiones (y/o negativización de los anticuerpos) en el seguimiento.

- **Histología positiva y anticuerpos negativos.** En este caso es esencial excluir otras posibles causas de cambios histológicos compatibles, con lo que el diagnóstico definitivo debe esperar en cualquier caso a la evaluación de la respuesta a la dieta sin gluten. Resulta pertinente recordar que la sensibilidad de los anticuerpos disminuye conforme la lesión histológica es menor: desde un 90% a un 100% cuando la lesión es de tipo Marsh III hasta un 30% cuando es de tipo I. El estudio del HLA puede ser de utilidad diagnóstica en estos pacientes. Debe considerarse que algunas entidades como la giardiasis o la intolerancia a las proteínas de la leche de vaca y otras como la enfermedad del injerto contra el huésped o el propio sobrecrecimiento bacteriano pueden cursar con atrofia de vellosidades.

- **Histología negativa y anticuerpos positivos.** Los anticuerpos antitransglutaminasa (o los antiendomiso) son tan específicos, que muchos expertos consideran que se trata de una enfermedad celíaca latente. Probablemente estos casos deban ser seguidos en una unidad especializada. El estudio del HLA es especialmente útil en estos casos, porque si el paciente no es ni DQ2 ni DQ8, la enfermedad celíaca queda prácticamente excluida. Sin embargo, si es DQ2 o DQ8 se deben seguir los siguientes pasos: a) evaluación de la biopsia por un experto en enfermedad celíaca, puesto que reconocer los estadios 0 o I de Marsh no es siempre sencillo; y b) en caso de considerarse la histología normal, seguimiento clínico con realización de una nueva biopsia en uno o dos años.

- **Histología y anticuerpos negativos.** En este caso la enfermedad celíaca queda excluida.

No siempre es fácil en la práctica situar a un paciente en uno de estos dos grupos. Un familiar de

primer grado, por ejemplo, tiene un 10-15% de probabilidades de tener una enfermedad celíaca (25-30% si es positivo para DQ2-DQ8), por lo que deberíamos hacer anticuerpos y biopsia. Es probable, sin embargo, que muchos pacientes, e incluso muchos clínicos acepten, en ausencia de clínica y alteraciones analíticas, un margen de un 5% de error de unos anticuerpos negativos en esas circunstancias. En todos los casos es preciso un período de observación por parte del clínico. La determinación del haplotipo HLA puede ser de utilidad en estos casos. El seguimiento de reglas sencillas como las que proponemos, es más práctico en la clínica diaria que el uso de algoritmos complejos.

Un error muy común es sugerir una dieta sin gluten en aquellos casos de diagnóstico dudoso. La dieta sin gluten sólo debe instituirse una vez establecido completamente el diagnóstico. Los anticuerpos pueden negativizarse rápidamente tras instaurar la dieta, y un paciente con una histología relativamente poco llamativa y anticuerpos negativos plantea unas dudas diagnósticas, que no existirían si el anticuerpo fuera positivo. No hay prisa para poner la dieta en un paciente, salvo en la circunstancia excepcional de la crisis celíaca, en la cual la malabsorción suele ser muy evidente. Por otra parte, la enfermedad celíaca no es la única manifestación de sensibilidad al gluten, por lo que el diagnóstico no puede ser sustentado nunca en la sola respuesta a la dieta, debiendo cumplirse los criterios que hemos indicado.

Tratamiento

La parte esencial del tratamiento es eliminar el gluten de la dieta, es decir eliminar aquellos alimentos que contengan trigo, cebada o centeno. En la práctica, conviene eliminar también los productos con avena, porque muchas veces están contaminados con trigo, aunque se ha demostrado que la avena por sí misma no es lesiva.

Este primer párrafo es aparentemente muy simple. Sin embargo, el trigo se utiliza de forma ubicua en la industria alimentaria, como nutriente, como espesante, o incluso como adhesivo: una dieta sin gluten no equivale a eliminar el pan de la dieta. Cualquier médico práctico debería hacer el ejercicio de intentar ajustarse a una dieta sin gluten durante 24 horas: es difícil y caro. Se suele mencionar en los textos la importancia del dietista en este punto. En la realidad española, lo más importante es poner en contacto al paciente con la asociación

de pacientes más cercana. Gracias al esfuerzo voluntario de muchos afectados, las asociaciones de pacientes disponen de la experiencia y los recursos realmente útiles para el paciente (y su familia). Por supuesto, la tecnología facilita también el acceso a la información en esta área, y gran parte de los recursos están disponibles de forma gratuita en la red. Una dirección especialmente útil para los pacientes es www.celiacos.org. En los primeros meses del tratamiento puede ser necesario suprimir la lactosa, y añadir suplementos de hierro, calcio y vitaminas. La dieta sin gluten normaliza hasta tal punto la situación del paciente, que las diferencias con la población no celiaca tienden a desaparecer: así, por ejemplo, la enfermedad se asocia con problemas en el desarrollo fetal, que no se pueden demostrar en las pacientes que llevan correctamente la dieta sin gluten.

El papel del médico no acaba con el diagnóstico y el tratamiento del caso individual y la recomendación del estudio de todos los familiares de primer grado. Además, debe ser un agente socialmente activo promoviendo el conocimiento de la enfermedad, y presionando a la administración para que se avance en la legislación para el etiquetado correcto de los productos, la regulación de la disponibilidad de dietas sin gluten en comedores escolares, medios de transporte, restaurantes; además de apoyar a las asociaciones de pacientes en su trabajo y su labor social.

Control y seguimiento

Tras instituir el tratamiento se deben realizar análisis y estudios serológicos, y en ocasiones es preciso comprobar la mejoría de las lesiones mediante una segunda biopsia a realizar entre un año (niños) y 2 años (adultos) después del diagnóstico inicial. Posteriormente se debe evaluar a los pacientes anualmente. Es conveniente reforzar la idea de que la dieta sin gluten deberá mantenerse durante toda la vida, vigilar el peso y también los niveles circulantes de hierro. Algunos pacientes requieren suplementos de hierro por vía oral, a pesar de una aparente buena respuesta clínica. Igualmente es pertinente vigilar la aparición de otras enfermedades comúnmente asociadas a la enfermedad celiaca, especialmente entidades autoinmunes.

Actitud ante la falta de respuestas a la dieta sin gluten (protocolo de actuación) (figura 5)

Algunos pacientes que han sido diagnosticados de una ESG no responden adecuadamente a la dieta sin gluten (DSG). Antes de etiquetar el caso como una enfermedad celiaca refractaria (aproximadamente un 1% de los pacientes celiacos) deben considerarse firmemente tres posibilidades: 1) El enfermo no ha sido correctamente diagnosticado; 2) el paciente no cumple bien la dieta sin gluten (DSG) y 3) existe una condición asociada que explica la persistencia de los síntomas. En este punto, los expertos aconsejan seguir los siguientes pasos y recomendaciones¹⁶:

- 1) El primer paso debe ser revisar cuidadosamente las pruebas sobre las que se ha sustentado el diagnóstico, dado que si éste es erróneo no cabe esperar una mejoría tras la retirada del gluten (asumiendo incluso, el efecto placebo de cualquier dieta). Este paso es especialmente importante en aquellos pacientes con serología negativa en el momento de la presentación o enteropatías *bordeline*. En circunstancias de este tipo puede tener interés la revisión de la biopsias por un patólogo experto con el fin de buscar posibles alternativas al diagnóstico.
- 2) La causa más frecuente de no respuesta a la DSG es la ingestión inadvertida o subrepticia de gluten en la dieta. Se dispone de pruebas objetivas que demuestran que en muchos pacientes, ínfimas cantidades de gluten pueden provocar alteraciones en la absorción intestinal (la elevación de antitransglutaminasa en el suero es un indicador sensible de exposición de la mucosa intestinal al gluten)¹⁷. Por tanto, antes de llevar a cabo nuevas pruebas complementarias es importante que la dieta sea revisada por un nutricionista. En este punto, es igualmente importante revisar el contenido de lactosa en la alimentación, dado la frecuente coexistencia de déficit de disacaridasa, una causa frecuente de persistencia de diarrea¹⁸.
- 3) Si los síntomas persisten a pesar de haber revisado la dieta, algunos autores consideran esencial repetir la biopsia del duodeno y comparar los hallazgos con los encontrados en la biopsia pretratamiento (se aconsejan al menos 6 meses desde el comienzo de la DSG). En este punto existen dos posibilidades:

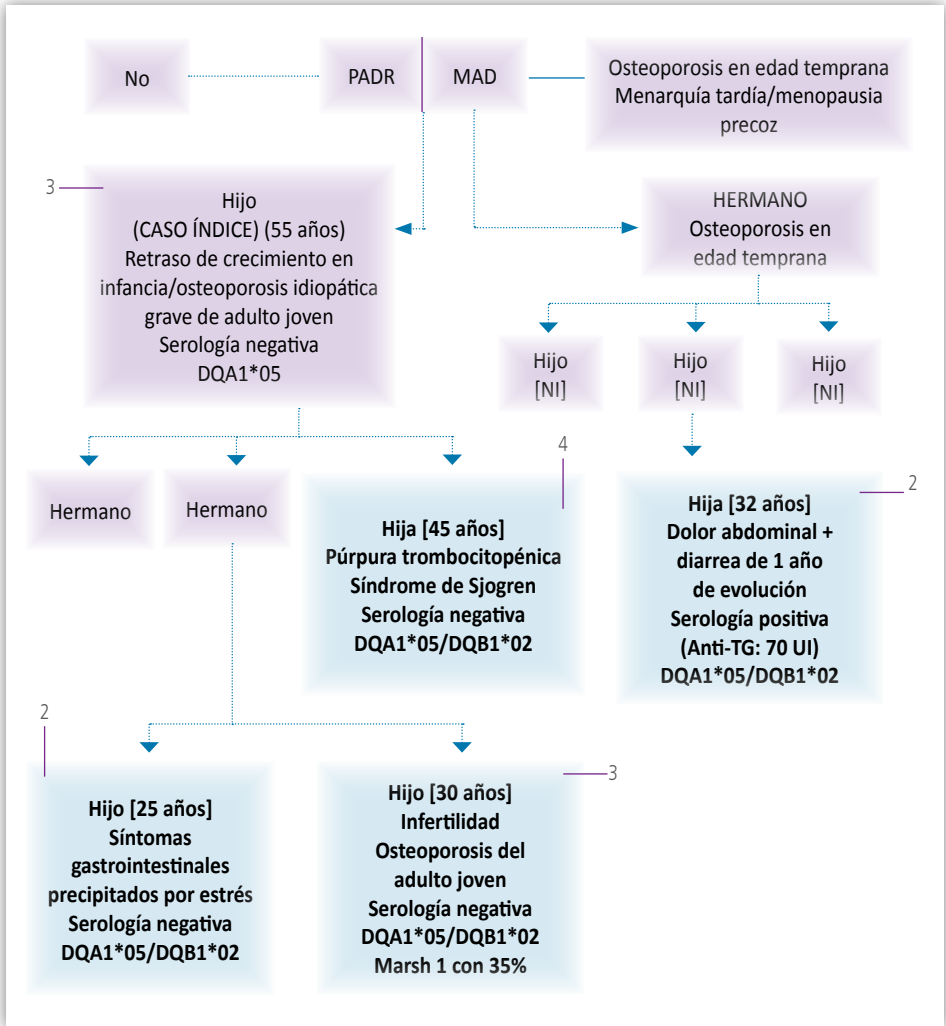


Figura 4. Diagrama de una familia con varios casos de enteropatía sensible al gluten investigados por diferentes motivos. En lo que se ha dado en llamar “EL NUEVO ROSTRO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA” se distinguen 4 patrones de presentación y/o motivos diferentes por los que estos pacientes son investigados. (1) patrón clásico (por ej.: diarrea crónica con emaciación); (2) patrón de síntomas gastrointestinales inespecíficos (por ej: dispepsia, meteorismo, flatulencia, dolor abdominal inespecífico, diarrea crónica sin emaciación); (3) patrón de manifestaciones extraintestinales (se refiere a síntomas extraintestinales que fueron el motivo de la investigación: anemia ferropénica, osteoporosis, infertilidad...). (4) Cuando la investigación se realiza en un programa de cribado por tratarse de familiares de primer grado o por la presencia de enfermedades asociadas (generalmente autoinmunes) asociadas o no a manifestaciones digestivas inespecíficas, a menudo descubiertas en un interrogatorio dirigido. El diagrama muestra las numeraciones correspondientes a los motivos que llevaron a la investigación de cada paciente.

■ **La enteropatía ha curado o existe una mejoría notable de las lesiones:** en este caso deben considerarse una serie de condiciones clínicas frecuentemente asociadas a la ESG que pueden explicar la persistencia de los síntomas y que deben ser razonablemente excluidas¹⁹⁻²⁴. Éstas incluyen básicamente la

colitis microscópica –CM– (en presencia de diarrea debería realizarse una colonoscopia con biopsias múltiples y escalonadas del colon para cuantificar la población de linfocitos T y las características del epitelio de revestimiento)¹⁹, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal²⁰ (puede realizarse un test de lac-

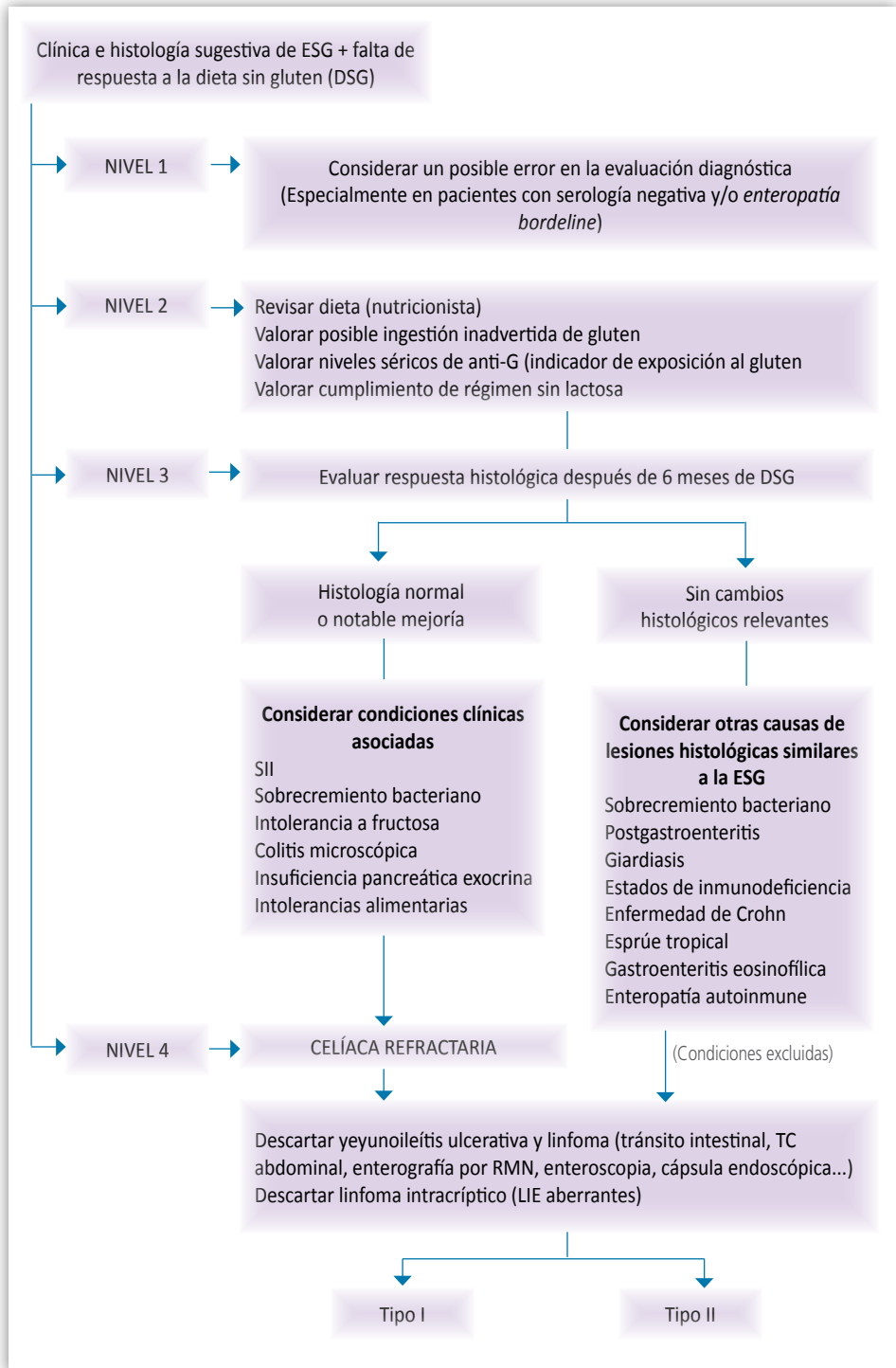


Figura 5. Niveles de actuación ante la falta de respuesta a la dieta sin gluten en un paciente con características clínicas e histológicas sugestivas de enteropatía sensible al gluten (ESG).

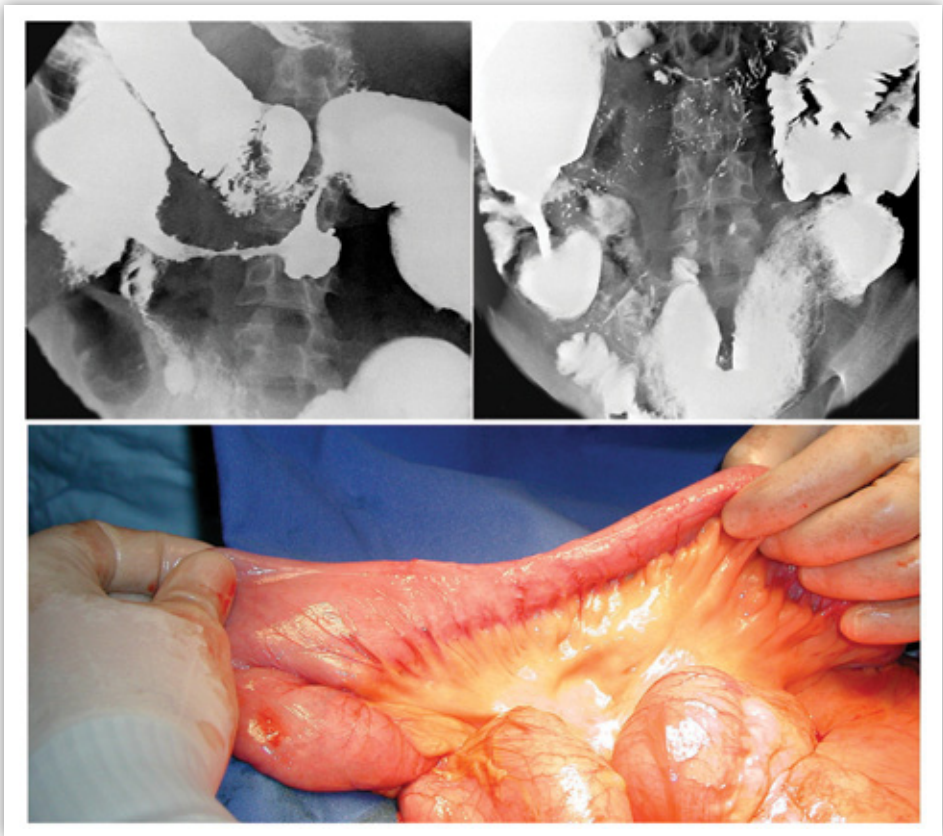


Figura 6. Yeyunoileítis ulcerativa. Las imágenes radiológicas muestran áreas de estenosis y dilatación del intestino delgado. Obsérvese la estenosis del intestino delgado durante la laparotomía. Cortesía de los doctores Domínguez y Ligorred. Hospital San Jorge.

tulosa o ensayar un tratamiento empírico con antibióticos –rifaximina o metronidazol–) o la insuficiencia exocrina del páncreas (la atrofia de la mucosa repercute en el estímulo de la secreción pancreática debido a una menor liberación de secretina). Todas estas condiciones poseen un tratamiento específico²¹⁻²⁴. Otras entidades como el síndrome de intestino irritable (presente en el 10% de la población) pueden coexistir con la ESG y hacen especialmente difícil la interpretación de la persistencia de los síntomas. Finalmente, aproximadamente un 1% de los pacientes con ESG presentan otras alergias alimentarias o intolerancias. En nuestro laboratorio realizamos un test de fructosa a estos pacientes.

- **Las alteraciones histológicas duodenales persisten o apenas se han modificado.** En una

situación de este tipo, debe plantearse la posibilidad de una celiaquía refractaria. Antes, sin embargo, es preciso considerar otras entidades que comparten algunos rasgos histopatológicos similares a los de una enfermedad celíaca, básicamente: sobrecrecimiento bacteriano intestinal, hipogammaglobulinemia, esprúe tropical, infecciones (giardiasis)²⁵, enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinofílica, y enteropatía autoinmune^{21,22,26,27}. La demostración de una giardiasis puede hacer necesario el cultivo del aspirado duodenal y el diagnóstico de enteropatía autoinmune, la presencia de anticuerpos antienterocito y *anti-goblet cell antibodies* y la demostración de hallazgos histológicos característicos, incluyendo atrofia subtotal de vellosidades, infiltración de la lámina propia por linfocitos y células

plasmáticas y relativamente poca cantidad de linfocitos intraepiteliales. Excluidas todas estas posibilidades, el clínico debe considerar firmemente la posibilidad de una enfermedad celiaca refractaria²³.

Celiacía refractaria

Se considera que un paciente sufre una enfermedad celiaca refractaria cuando los síntomas o las manifestaciones histológicas (por lo general atrofia grave de vellosidades) persisten (o recidivan tras una aparente respuesta inicial), a pesar de una DSG durante al menos 12 meses, y no pueden ser explicadas por otras condiciones capaces de provocar atrofia vellositaria²⁸⁻³⁰. Desde un punto de vista inmunológico, este síndrome se subdivide en tipo I y tipo II, según se identifiquen linfocitos intraepiteliales (LIE) inmunofenotípicamente normales o aberrantes, respectivamente. En el tipo II, la expansión clonal de linfocitos intraepiteliales aberrantes, que no expresan receptores de superficie CD3, CD4 y CD8, pero sí expresan CD3 en el citoplasma, puede conducir al desarrollo del linfoma intracriptico de células T asociado a enteropatía.

Este proceso puede ser lento y podría verse influido por la secreción de una citocina proinflamatoria (IL-15) que segrega interferón γ , dotando a esta población de linfocitos de un fenotipo citotóxico capaz de destruir células epiteliales, provocando inicialmente ulceración y finalmente la transformación linfomatosa de la mucosa^{31,32}. Este tipo de linfoma puede ocurrir hasta en el 60-80% de los casos de celiaca refractaria tipo II, en los 5 años siguientes al diagnóstico, con una tasa de supervivencia del 15%^{33,34}. En un estudio reciente, la cladribina (2-chlorodeoxyadenosine), un agente que induce apoptosis, necrosis e inhibición de la síntesis de DNA-RNA, y que ha mostrado su eficacia en determinadas leucemias y en la esclerosis múltiple, ha proporcionado resultados alentadores en pacientes con enfermedad celiaca refractaria tipo II cuando se administra precozmente³⁴. Los pacientes con celiaca refractaria tipo I presentan un curso más benigno y pueden responder a un ciclo de tratamiento con corticoides (prednisona, budesonida) o inmunomoduladores (azatioprina, ciclosporina).

Yeyunoileítis ulcerativa

La yeyunoileítis ulcerativa (enterocolitis ulcerativa no granulomatosa) es una rara pero grave complicación de la enfermedad celiaca consistente en la

aparición de úlceras irregularmente distribuidas por el yeyuno e íleon (con menos frecuencia) y estenosis de extensión variable que pueden afectar a diversos segmentos del intestino. Aparece con mayor frecuencia entre la 5.^a-6.^a década de la vida, predomina en la mujer y es más probable en aquellos pacientes que no siguen el régimen sin gluten. Típicamente conduce a un cuadro de malabsorción grave con diarrea, enteropatía pierdepoteínas y adelgazamiento progresivo. Otros síntomas incluyen fiebre y dolor abdominal. En otras ocasiones debuta con una complicación grave, incluyendo hemorragia, perforación u obstrucción. La figura 6 muestra el caso de un paciente esquizofrénico que hubo de ser intervenido por una obstrucción intestinal secundaria a una yeyunoileítis ulcerativa complicando la evolución de una enfermedad celiaca. Si bien algunos pacientes evolucionan a un linfoma de células T, esta complicación no es constante. La supervivencia a los 5 años es inferior al 5%. Algunos pacientes responden al régimen sin gluten. La respuesta a los corticoides o la azatioprina es variable³⁵⁻³⁸.

Cribado

La enfermedad celiaca es muy frecuente en la población general (hasta un 1%) y puede tener consecuencias importantes a lo largo de la vida del paciente (aumento de la mortalidad global, aumento del riesgo de tumores, osteoporosis, enfermedades autoinmunes, etc.); por lo que se ha llegado a plantear la posibilidad del cribado poblacional. Teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes de un programa poblacional de cribado, por el momento no hay acuerdo general ni de autoridades sanitarias ni de asociaciones científicas para recomendar este procedimiento⁴⁵.

Estrategias futuras

Disminuir la incidencia de la enfermedad y sus consecuencias, así como facilitar su tratamiento son objetivos de gran importancia social dado que entre el 0,5% y el 1% de la población occidental padece el trastorno. No se ha probado que las estrategias de cribado poblacional sean efectivas. En parte, la dificultad reside en que el tratamiento es complejo, por lo que convencer a una persona asintomática de asumirlo es complicado. Sin embargo, sí parece razonable la búsqueda selectiva en los grupos de riesgo, particularmente a partir de los pacientes afectados de enfermedad celiaca o de enfermedades asociadas a la misma.

Se ha sugerido el uso de peptidasas que al digerir los péptidos impidieran su efecto en la mucosa intestinal, pero parece una estrategia muy compleja para llevar a cabo en grandes poblaciones. Asimismo, se está investigando en el cultivo de variedades de trigo que, conservando la capacidad de producir una harina de gran calidad, no contengan los péptidos dañinos. Sin embargo, resulta muy complejo porque las variedades actuales de trigo tienen una estructura genética compleja poliploide, que puede producir gliadinas tóxicas a partir de múltiples áreas del genoma. Hay, además, estudios en otras áreas para tratar de bloquear alguno de los pasos alterados en el control inmunológico local en la mucosa⁴⁶.

Resumen

La enfermedad celíaca (ESG) es una enteropatía mediada por el sistema inmune y desencadenada por la ingestión del gluten en individuos genéticamente susceptibles. Su distribución es mundial y afecta al menos al 1% de la población⁴⁶. El daño histológico característico de esta enfermedad es la consecuencia de una reacción anómala del sistema inmune que comprende tanto alteraciones de la inmunidad innata, como de la respuesta inmune adaptativa frente a las prolaminas contenidas en el gluten. El perfil clínico de la ESG ha experimentado cambios notables en las últimas décadas. Así, el debut como un cuadro de malabsorción florido es, hoy en día, excepcional, siendo más frecuente la presentación como síntomas gastrointestinales inespecíficos o como manifestaciones extraintestinales (anemia ferropénica, osteoporosis, infertilidad). Es creciente el descubrimiento de esta enfermedad al investigar a familiares de primer grado o a personas con otras dolencias autoinmunes concomitantes. Por todo ello, se precisa un elevado índice de sospecha clínica para el diagnóstico de la enfermedad. De acuerdo con Catassi C *et al.*⁴⁸ (tabla 6), el reconocimiento de que formas leves de enteropatía pueden cursar con síntomas igualmente relevantes, hace necesario reconsiderar algunos de los criterios diagnósticos todavía vigentes (EPSGAN, 1990).

Bibliografía

1. Marsh M. Coeliac Disease. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1992.
2. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulcer CJJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-13.

3. DiSabatino A, Corazza GR. Coeliac Disease. *Lancet* 2009;373:1480-93.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, 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.
5. Lewis NR, Holmes GKT. Risk of morbidity in contemporary celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:767-80.
6. Ludvigsson JF, Montgomery SN, Ekblom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009;302:1171-8.
7. Cassinotti A, Brindelli S, Clerici M, Trabattini D, Lazzaroni M, Ardizzone S *et al.* HLA and Autoimmune Digestive Disease: a clinically oriented review for gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 2009;104:195-217.
8. Arranz E, Garrote JA. Inmunología de la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:643-51.
9. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nature Reviews Immunology* 2009;9:858-70.
10. Murray JH, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipscheld MA, Lahr B *et al.* Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:186-93.
11. Enzari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). Controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:826-36.
12. Vivas S, Santolaria S. Enfermedad celíaca. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas (AEG). Elsevier. Barcelona, 2011:265-78.
13. Drut R. Contribución del patólogo en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Comentario sobre recientes avances. *Rev Esp Patol* 2011;44:179-181.
14. Wong RCW, Steele RH, Reeves GEM, Wislon RJ, Pink A, Adelstein S. Antibody and genetic testing in celiac disease. *Pathology* 2003;35:285-304.
15. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010;123:691-3.
16. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irwing PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD *et al.* Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects

- without celiac disease: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
17. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac disease and refractory celiac disease. En: Feldman M, Friedmann L, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran, 9.^a edition. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Saunders-Elsevier. Philadelphia, 2010:1797-820.
 18. Ciacci C, Mazzacca G. Unintentional gluten ingestion in celiac patients. *Gastroenterology* 1998;115:243.
 19. Abdallah H, Leffler D, Dennis M, Kelly CP. Refractory celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:401-5.
 20. Fine KD, Lee EL, Meyer RL. Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue: is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis? *Hum Pathol* 1998;29:1433-40.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Krauss N, Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:317-27.
 25. 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.
 26. Müller N, von Allmen N. Recent insights into the mucosal reactions associated with *Giardia lamblia* infections. *Int J Parasitol* 2005;35:1339-47.
 27. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1282-90.
 28. Piñero Pérez C, Velasco Guardado A, Fernández Pordomingo A, Tejedor Cerdeña M, Prieto Vicente V, Álvarez Delgado A *et al.* Autoimmune enteropathy in an adult patient. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:704-8.
 29. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413-24.
 30. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
 31. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
 32. Verbeek WH, Goerres MS, Von Blomberg BM, Oudejans JJ, Scholten PE, Hadithi M *et al.* Flow cytometric determination of aberrant intraepithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease. *Clin Immunol* 2008;126:48-56.
 33. Daum S, Hummel M, Weiss D, Peters M, Wiedenmann B, Schäper F *et al.* Refractory sprue syndrome with clonal intraepithelial lymphocytes evolving into overt enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Digestion* 2000;62:60-5.
 34. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007;56:1373-8.
 35. Bishton MJ, Haynes AP. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. *Br J Haematol* 2007;136:111-113.
 36. Tack GJ, Verbeek WH, Al-Toma A, Kuik DJ, Schreurs MW, Visser O. Evaluation of Cladribine treatment in refractory celiac disease type II. *World J Gastroenterol* 2011(28);17:506-13.
 37. Enns R, Lay T, Bridges R. Use of azathioprine for nongranulomatous ulcerative jejunoileitis. *Can J Gastroenterol* 1997;11:503.
 38. Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:785-90.
 39. Koutrotsos K, Tsiachris D, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG, Zafiropoulou R, Archimandritis AJ. Simultaneous diagnosis of ulcerative jejunoileitis and coeliac disease in an elderly man. *Digestion* 2006;73:20-4.
 40. Méndez Sánchez IM, García Fernández G, Pereda Salguero T, González Chamorro A, Obispo Entrenas A, Rivera Irigoín R *et al.* Acute abdomen in celiac disease: ulcerative jejunoileitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:360-2.
 41. Freeman HJ. Update on collagenous sprue. *World J Gastroenterol* 2010(21);16:296-8.
 42. Weinstein WM, Saunders DR, Tytgat GN, Rubin CE. Collagenous sprue —an unrecognized

- type of malabsorption. *N Engl J Med* 1970;283:1297-301.
43. Freeman HJ. Collagenous sprue associated with an extensive T-cell lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:144-6.
 44. Freeman HJ, Davis JE, Myers DM. Complete histological resolution of collagenous sprue. *Can J Gastroenterol* 2004;18:333-6.
 45. Medicott SA, Beck PL, Loken S, Crabtree T. Synchronous collagenous sprue and enteropathy-type T cell lymphoma: variants of the same disease. *Can J Gastroenterol* 2004;18:329-32.
 46. Freeman HJ, Berean KW. Resolution of para-neoplastic collagenous enterocolitis after resection of colon cancer. *Can J Gastroenterol* 2006;20:357-360.
 47. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:561-6.
 48. Shuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009;137:1912-33.
 49. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S *et al.* The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42:587-95.
 50. Ribes-Koninckx C, Mearin M, Korponay-Szabó I, Shamir R, Husby S, Ventura A *et al.* Coeliac disease diagnosis: espghan 1990. Criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;28.