

Universidad Nacional de La Plata • Facultad de Ciencias Médicas



Carrera de Doctorado • Tesis Doctoral
2015

**“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD
CELÍACA EN PACIENTES CON
HEPATOPATÍAS CRÓNICAS”**

Tesista: Adriana N. CRIVELLI

AÑO 2015

Director: Prof. Dr. Miguel Salvioli

Co-Director: Prof. Dr. Juan Carlos Gómez

**“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD
CELÍACA EN PACIENTES CON
HEPATOPATÍAS CRÓNICAS”**

Tesista: Adriana N. CRIVELLI

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Miguel Salvioli, a quien conozco desde mi primer año de residencia en el pabellón D'Amelio del hospital San Martín, por haber aceptado la dirección de este trabajo.

Al Prof. Dr. Juan Carlos "Pato" Gómez que me inició en el largo camino del conocimiento de la Enfermedad Celíaca y que no pudo ver este trabajo final pero del cual, creo, diría "al fin....".

Al Dr. Horacio González, Director del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri" del Hospital Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica" de La Plata quien dedicó varias jornadas a la corrección de esta tesis y me brindó su apoyo incondicional desde siempre.

A la Profesora María Carmen Apezteguía del IDIP-CIC que desinteresadamente realizó el análisis estadístico de este trabajo.

Al Dr. Mario Perman que con su ejemplo ha marcado mi camino desde hace muchos años.

A mis compañeros de trabajo de todos los días y de tanto tiempo de la Sala de Soporte Nutricional y Enfermedades Malabsortivas del Hospital San Martín de La Plata.

A Huber Martín Carpintero que amorosamente realizó el diseño gráfico y de impresión de este trabajo.

A todos los que creyeron que sería posible....y a los que no creyeron también.

Dedicada a mis inseparables compañeros de la vida:

Gustavo y Otto

INDICE GENERAL

1-. FUNDAMENTOS DE LA ELECCIÓN DEL TEMA	15
2-. RESUMEN	19
3-. INTRODUCCIÓN	23
PERSPECTIVA HISTÓRICA	23
Enfermedad Celíaca	23
Evolución de los cereales	24
PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	27
Factores medioambientales	27
• Proteínas tóxicas de los cereales	27
Genética	29
Inmunopatogenia	30
• Respuesta innata frente al gluten	32
• Respuesta adaptativa frente al gluten	33
PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	37
Prevalencia de EC en Familiares de 1° grado	37
PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	39
Manifestaciones extraintestinales y enfermedades asociadas a la EC	42
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	47
Serología	48
Anticuerpos antigliadina (AGA)	49
Anticuerpos antiendomisio IgA (EmA)	49
Anticuerpos antitransglutaminasa (ATGt)	50
Sensibilidad y especificidad de la serología	50
HLA	50

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	53
EC no respondedora	53
EC refractaria	53
Mortalidad, riesgo de cáncer y linfoma	54
Yeyunitis ulcerativa	56
Esprue colágeno	56
Colitis microscópica	57
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	59
4-. EL HÍGADO EN LA EC	63
ENFERMEDAD HEPÁTICA CRIPTOGENÉTICA (HEPATITIS CELÍACA)	64
ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE	65
Cirrosis biliar primaria (CBP)	65
Colangitis esclerosante primaria (CEP)	66
Hepatitis autoinmune (HAI)	66
OTRAS CAUSAS DE COMPROMISO HEPÁTICO EN LA EC	67
Hemocromatosis (Hcr)	67
Hígado graso	67
ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA AL VIRUS C Y B	69
Virus C	69
Virus B	69
Obstrucción de la vena hepática	69
5-. OBJETIVOS	73
OBJETIVO GENERAL	73
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	73
HIPÓTESIS	73

6-. MATERIAL Y MÉTODOS	75
7-. RESULTADOS	79
Hallazgos serológicos	81
Prevalencia de EC	84
8-. DISCUSIÓN	93
PREVALENCIA DE EC	94
9-. CONCLUSIONES	111
BIBLIOGRAFÍA	115
LISTADO DE ABREVIATURAS	135

1-. FUNDAMENTOS DE LA ELECCIÓN DEL TEMA

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica del intestino delgado mediada por mecanismos inmunes, precipitada por la exposición al gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos con una prevalencia aproximada en población general del 1% ¹.

El espectro clínico de la EC es muy amplio e incluye desde manifestaciones clásicas o típicas (diarrea crónica, pérdida de peso, distensión abdominal, etc.) a manifestaciones atípicas extra-intestinales (anemia, osteoporosis, alteración de las enzimas hepáticas, etc.) o formas silentes descubiertas por la evaluación serológica de poblaciones de riesgo.

Algunas enfermedades autoinmunes se reportan con mayor frecuencia en pacientes con EC fundamentalmente asintomática ²: Síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, enfermedad de Addison, gluten-ataxia, siendo especialmente frecuente en diabetes tipo I (3-8 %) y tiroiditis autoinmune (2-8 %) ²⁻¹¹. Se ha propuesto que la duración de la exposición al gluten se asociaría con la prevalencia de estas enfermedades, lo cual destaca la importancia del diagnóstico temprano de la EC ¹².

El compromiso del hígado en la EC es particularmente amplio e incluye alteraciones hepáticas criptogenéticas, enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria), hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis y enfermedad hepática relacionada al virus C ¹²⁻²⁴.

La asociación de EC con cirrosis biliar primaria fue descripta por primera vez por Logan en 1978 ²⁵. La prevalencia de EC en pacientes con hepatopatías crónicas (HC) parece haberse incrementado en los últimos años debido a la aparición de test serológicos más sensibles y específicos para su diagnóstico. En la actualidad la asociación entre EC y cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y hepatitis autoinmune (HAI) se reporta entre un 3-7 % ²⁶. El diagnóstico en estos pacientes puede ser relevante en términos de disminuir las complicaciones relacionadas a la EC ²⁷⁻³¹. Kaukinen y col. ³² presentaron 4 pacientes con EC no tratada y enfermedad hepática severa, tres de los cuales fueron evaluados para trasplante de hígado. En los 4 la insuficiencia hepática revirtió con la dieta libre de gluten (DLG) concluyendo que la EC debe ser investigada en todos los pacientes con insuficiencia hepática severa ya que la DLG puede prevenir la progresión del fallo hepático, aún entre los candidatos a trasplante.

En Argentina existen datos de la prevalencia de EC en población general ^{33, 34}, pero no existen datos acerca de su prevalencia en pacientes con hepatopatías crónicas (HC).

Siendo la EC frecuentemente alta entre los pacientes con hepatopatías crónicas, muchas de las cuales son de origen autoinmune y frecuentemente asintomática se considera de importancia realizar el screening para EC y su detección precoz para disminuir el riesgo de complicaciones, especialmente en los que los esteroides son parte del tratamiento, debido al efecto que tanto éstos como la EC pueden tener sobre la densidad mineral ósea.

2-. RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es definida como una enteropatía crónica del intestino delgado mediada por mecanismos inmunes, precipitada por la exposición al gluten y prolaminas relacionadas de la dieta, en individuos genéticamente predispuestos.

Aunque la enfermedad se define por la lesión del intestino delgado y su concurrente malabsorción, en la actualidad se la reconoce como una enfermedad autoinmune multi-sistémica que puede afectar otros órganos en aproximadamente el 20-30 % de los pacientes celíacos.

Diversas enfermedades hepáticas pueden asociarse a la EC. El espectro del compromiso hepático en la EC es muy amplio e incluye, entre otros, enfermedad hepática criptogenética (desde leve a severa), hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis y enfermedad relacionada al virus C. La hipertransaminasemia aislada puede ser la única manifestación de una EC asintomática y por otra parte cerca del 40 % de los pacientes celíacos adultos pueden presentar hipertransaminasemia al momento del diagnóstico. Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con EC tienen un riesgo incrementado de enfermedad hepática, tanto previa como posterior al diagnóstico.

Actualmente no es posible establecer si las variadas presentaciones de daño hepático en la EC son diferentes entidades o son la expresión de un mismo pro-

ceso patológico en donde factores medioambientales y genéticos, así como la duración de la exposición al gluten, pueden determinar la severidad y el patrón de la enfermedad hepática.

En este trabajo de tesis se evaluó la prevalencia de EC en 181 pacientes con hepatopatías crónicas de diversa etiología, utilizando como herramienta diagnóstica los anticuerpos AGA-IgA e IgG, ATGt-IgA y EmA. Se diagnosticaron 13 pacientes con EC (7.2 %), cifra significativamente mayor que la observada en población general en la ciudad de La Plata (0.7 %). El 77 % fueron mujeres, y 3 (23 %) tuvieron otra enfermedad autoinmune asociada. En el análisis por subgrupo diagnóstico se observó una prevalencia de EC de 17.5 % en pacientes con cirrosis autoinmune, 16.7 % en cirrosis viral y 4.3 % en cirrosis alcohólica. No se diagnosticó EC en las otras categorías diagnósticas. No pudo establecerse una diferencia significativa en la severidad de la enfermedad hepática entre los pacientes celíacos y los no celíacos.

En el grupo de pacientes en quienes no se diagnosticó EC (n=168) se observó una prevalencia elevada de anticuerpos positivos: AGA-IgA 26.2 %, AGA-IgG 19 % y ATG-t 27.6 % (todos EmA negativos). En todos los casos la diferencia, respecto al grupo control, fue estadísticamente significativa. En el 22 % de este grupo se realizó biopsia duodenal, siendo normal en todos los casos. La mayor frecuencia de ATGt-IgA positiva se presentó en aquellos individuos con enfermedad hepática más severa (Child-Pugh B y C, $p=0.003$ respecto a los Child-Pugh A) y no se observó ninguna diferencia entre los tres grupos con respecto a los AGA-IgA y AGA-IgG.

Estos resultados confirman la necesidad de investigar EC en pacientes con hepatopatías crónicas. En general, la mayoría de los estudios refieren que el daño hepático autoinmune no se modifica con la DLG, en contraste con la lesión hepática reversible que se observa en pacientes con EC en quienes la hipertransaminasemia (o en algunos casos la enfermedad hepática terminal) se recupera con la exclusión del gluten. Sin embargo, la recomendación de DLG debe indicarse en todos los pacientes porque mejora los síntomas de la EC y reduce el riesgo de complicaciones. Otro de los argumentos a favor de realizar el screening para EC se relaciona con el aumento de riesgo de mortalidad por cirrosis en pacientes celíacos.

La mejor combinación para el diagnóstico de EC en pacientes con hepatopatías crónicas debiera incluir ATGt-IgA, EmA y dosaje de IgA sérica (debido a que cerca del 10 % de los celíacos pueden tener déficit de IgA). En aquellos individuos con los dos anticuerpos positivos debería realizarse la biopsia duodenal. Una alternativa posible ante resultados no definitivos en la serología o biopsia intestinal es la realización de HLA-DQ2 y DQ8 ya que su negatividad permitiría excluir el diagnóstico de EC.

3-. INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es definida actualmente como una enteropatía crónica del intestino delgado mediada por mecanismos inmunes, precipitada por la exposición al gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos ³⁵.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

ENFERMEDAD CELÍACA

El término celíaca proviene de la palabra latina *coeliacus* (que significa vientre) y a la vez procedente del griego *koiliakos*. La primera descripción de la enfermedad celíaca, según Francis Adams, fue hecha por el médico Aretaeus de Capadocia en el siglo II AC, designando la enfermedad como “*el que padece del intestino*”. En la medicina moderna fue Samuel Gee, en 1888, quien describe la enfermedad en niños, aunque él mismo reconocía que esta entidad ya había sido descrita en la antigüedad. Herter, en 1908, realizó una publicación sobre EC y Frederick Still, en 1921, insistió sobre los efectos dañinos del pan.

En Holanda, durante la II Guerra Mundial, se produjo una gran carencia de alimentos (especialmente harina) lo que coincidió con la desaparición de la EC. Este hecho llevó a WK Dicke a concretar su tesis doctoral en 1950, en la que describió el efecto nocivo del gluten. Posteriormente, junto a Weijers y Van de Kamer, relacionaron la ingesta de gluten con la aparición de esteatorrea. Este trabajo fue

confirmado por Charlotte Anderson y sus colegas que extrajeron el almidón y otros componentes de la harina de trigo, observado que la masa de gluten resultante era la parte nociva ³⁶.

La introducción de la biopsia intestinal fue una pieza fundamental para la confirmación diagnóstica de la EC, ya que permitió revelar el hallazgo característico de la atrofia vellositaria. Fueron JW Pauley y Sakula quienes describieron las alteraciones histológicas del intestino delgado de adultos y niños. Pauley en 1954, definió este hallazgo en muestras obtenidas por laparotomía en individuos afectados de esteatorrea idiopática. Lo dificultoso de este método generó la necesidad de disponer de un método viable para obtener muestras del intestino delgado. Marcelo Royer (1955) en Buenos Aires y Margot Shiner (1956) en Londres diseñaron la técnica de biopsia peroral bajo control fluoroscópico basados en un instrumento creado por Wood en 1949 (tubo flexible que se utilizaba para biopsias gástricas) ³⁷.

Los anticuerpos anti gliadina fueron descubiertos por Basel en 1958 y los anti endomisio por Chorzelski en 1983 ³⁸.

En la década del 70, Hekkens, Haex y Willighagen por un lado, y Kendal por otro, demostraron que el principal componente nocivo del gluten era la alfa-gliadina, y que el efecto desaparecía con su eliminación ^{36, 39, 40}. Otra piedra fundamental fue el descubrimiento de la transglutaminasa tisular como el autoantígeno de la EC ⁴¹.

EVOLUCIÓN DE LOS CEREALES

El *Homo sapiens* habitó la tierra unos 100.000 años atrás. Durante 90.000 años tuvo una vida nómada, obteniendo sus alimentos a través de la caza, la pesca y la recolección de frutas, hierbas y vegetales. Unos 10.000 años atrás finalizó la última glaciación, y sobrevino un período neo-térmico que marcó el pasaje de la era paleolítica a la neolítica, y con la migración de los hielos fueron apareciendo nuevas tierras húmedas y fértiles en el Sudeste Asiático, mientras que Europa permaneció bajo el hielo unos 4000 años más. Durante este período, algunas tribus nómades comenzaron a establecerse y a desarrollar la capacidad de recolectar alimentos para almacenar ⁴². Se cree que la agricultura se inició en el área del Sudeste Asiático, un ancho cinturón que comprende el Sur de Turquía, Palestina, Líbano y norte de Iraq, una zona de lluvias abundantes, donde existían una amplia variedad de cereales silvestres con pocas semillas entre ellos *Triticum dicoccoides* (trigo) y *Hordeum spontaneum* (cebada) ⁴².

En esta región, el desarrollo gradual de la agricultura estimuló una explosión demográfica y nació la necesidad de adquirir nuevas tierras. Las expansiones siguieron los cursos de agua del Mediterráneo y el Danubio durante las civilizaciones de los egipcios, fenicios, griegos y romanos, produciéndose entre 9000 A.C. hasta 4000 A.C., cuando llegó a Irlanda, Dinamarca y Suecia, cubriendo la mayoría de las tierras cultivables en Europa ⁴². Esta expansión no fue solo de la agricultura, sino que se acompañó por la migración de los pueblos, con lo cual las poblaciones locales de Europa fueron reemplazadas con la población originaria del sudeste de Asia. Más de dos tercios de la composición genética europea actual se origina de

esta nueva población, en tanto que el carácter genético nativo se fue perdiendo progresivamente o ha sido confinado a áreas geográficas aisladas. Los patrones de migración de los ancestros los confirman marcadores como el haplotipo B8, del sistema de antígenos de histocompatibilidad, que revelan que la migración de los agricultores se acompañó de HLA-B8. La prevalencia de este marcador es inversamente proporcional a la duración que tiene el cultivo de trigo, existiendo menor frecuencia de HLA-B8 en las poblaciones que han convivido con el trigo por más tiempo ⁴²⁻⁴⁴.

Respecto a la llegada de los humanos a América se sabe que ocurrió mediante varias oleadas procedentes del Norte de Asia y a través del Estrecho de Bering. Este *Homo sapiens* trajo la cultura de los cazadores y recolectores del Paleolítico superior. Las dos teorías propuestas para su llegada (no excluyentes) se refieren al ingreso por dentro del continente o a través de su costa del Pacífico ⁴⁴. Las tecnologías de estos primeros pobladores eran muy rudimentarias, y estaban conformados por grupos nómades que buscaban su subsistencia apoyados en su movilidad. Poco a poco se fueron asentando en territorios y adaptándose a su naturaleza. Así permanecieron en relativo aislamiento durante siglos, lo que favoreció la aparición de las culturas indígenas del Continente ⁴⁴.

En América precolombina, el cultivo principal y alimento básico era la papa, el maíz, junto a la quinoa, lupino, hierbas y frutos. La carne provenía de las llamas, alpaca, vicuña y guanaco. En el siglo XV comienza la llegada a América de la migración europea iniciándose la mezcla cultural. Los españoles introducen semillas de trigo, con lo cual los nuevos cultivos originarios de Europa se van imponiendo sobre los productos aborígenes ^{43, 44}.

Inicialmente, los primeros cereales silvestres incluían *Triticum* (trigo) y *Hordeum* (cebada), especies genéticamente diploides. Esta condición permitió la presencia de dos cromosomas, lo que a su vez originó una gran heterogeneidad genética y fenotípica esencial para la adaptación de estos granos a diferentes condiciones ambientales, con una gran variación en su contenido de proteínas y almidones. Las plantas poliploides también se originaron naturalmente pero se perdían sin las prácticas de cultivo artificial. Con el advenimiento del cultivo y el uso del riego estas plantas sobrevivieron y se expandieron, lo que redujo las variaciones genéticas con el consiguiente aumento de la uniformidad genética. Se considera que la primera formación estable del grano ocurrió unos 6000 años AC ^{42, 43}.

Durante siglos se han manipulado los granos para mejorar su homogeneidad y productividad. Las primeras actividades de panificación iniciaron el cultivo de granos con mayor cantidad de su proteína estructural, el gluten, que facilitaba la adherencia de la masa para mejorar la preparación del pan. En los últimos 200 años se ha conseguido, mediante selección y manipulación genética, un enorme cambio en el aspecto original del *Triticum*, que cambiaron los granos con variable contenido de gluten a variedades enriquecidas en gluten (50 % de su contenido proteico), mejor adaptado para el cultivo y fácil de ser manejado por las nuevas maquinarias ⁴⁵.

El inicio de la agricultura en los pueblos del sudeste asiático presumiblemente permitió la adaptación a estos nuevos alimentos. Con su migración posterior se produjo el ya mencionado reemplazo de las poblaciones mesolíticas de Europa, que aún vivían de la caza y la pesca, pero una proporción de esa población local mantuvo sus costumbres y no se adaptaron a los cambios en la alimentación inducidos por el cultivo del trigo. Estos individuos no reconocían al gluten como una proteína “tolerable”. Es probable que no tuvieran ningún síntoma durante siglos, ya que el contenido de gluten en los granos que consumían era bajo. Con la introducción de cantidades mayores de gluten para mejorar la panificación, sus descendientes se vieron expuestos a una cantidad “intolerable” de esta proteína. Esta población, genéticamente identificada por su patrón específico de HLA, generó un mecanismo de defensa complejo contra el gluten, que sería el origen del daño intestinal y de otros órganos. Estos descendientes de cazadores y pescadores, expuestos a grandes cantidades de gluten, no pudieron desarrollar la tolerancia y finalmente adquirieron una enfermedad por sus excesivos mecanismos de defensa ⁴².

El gran consumo de gluten está asociado a la revolución industrial con la elaboración del primer molino a vapor en el siglo XIX. Posteriormente fueron evolucionando los sistemas de panificación y se agrega una nueva etapa en la elaboración del pan: la aireación de la masa; aparece un nuevo tipo de levadura y surgen técnicas mecánicas para el amasado del pan. Con estas mejoras la industria del pan se expande rápidamente al igual que su consumo. A partir de la fabricación industrial del pan es que aumenta considerablemente el contenido de gluten para mejorar la calidad del producto. Es así que los descendientes europeos fueron expuestos a cantidades considerables de gluten. En América, ha ocurrido lo mismo luego de la introducción del trigo ⁴²⁻⁴⁵.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

El desarrollo de la enfermedad celíaca es la consecuencia del inter-juego entre factores medioambientales, inmunológicos y genéticos.

FACTORES MEDIOAMBIENTALES

- **Proteínas tóxicas de los cereales**

Los cereales constituyen la fuente más importante de proteínas en la nutrición humana, constituyendo entre trigo, maíz y arroz más del 70 % de los cereales consumidos ⁴⁶.

El Trigo (*Triticum aestivum*), la cebada (*Hordeum vulgare L.*) y el centeno (*Secale cereale L.*) son miembros evolutivamente relacionados, pertenecientes a la tribu *Triticeae*, que presentan grupos de proteínas con alta homología y propiedades físico-químicas en común. La Avena pertenece a la tribu *Aveneae* y presenta algunas características diferentes (Fig. 1).

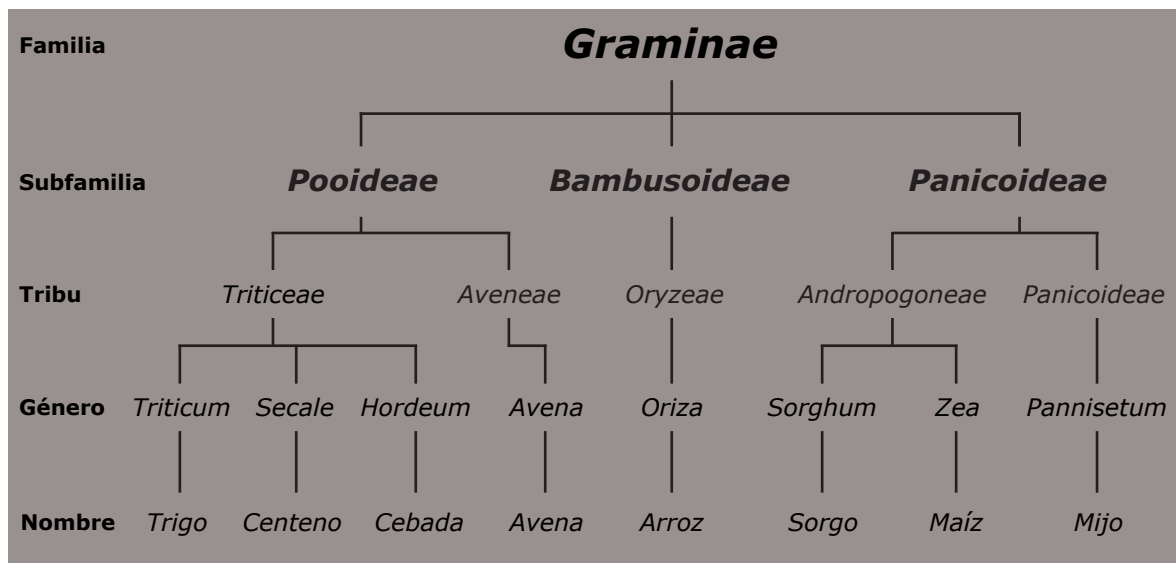


Figura 1: Taxonomía de los cereales. Adaptado de Kagnoff M. ⁴⁷.

Las proteínas del endosperma del grano de trigo fueron clasificadas en 1924 por Osborne de acuerdo a su solubilidad:

- Solubles en agua:

Albúminas

- Solubles en soluciones salinas:

Globulinas

- Solubles en solventes alcohólicos:

Gliadinas

- Solubles en ácidos, bases, agentes reductores y detergentes, urea, etc.:

Gluteninas

Las gliadinas y gluteninas junto con sus homólogos en la cebada (hordeína) y en el centeno (secalina), se denominan prolaminas. Esta denominación proviene del alto contenido de aminoácidos prolina, glutamina y fenilalanina que constituyen entre el 60-80 % de la composición de aminoácidos ⁴⁶.

Las prolaminas se sintetizan y depositan en el endosperma del grano y aportan el nitrógeno necesario para la síntesis proteica durante la germinación. Tanto las gliadinas como las gluteninas (proteínas de almacenamiento) constituyen casi el 50 % del contenido de proteína en el grano de trigo maduro ⁴⁶.

Las gliadinas han sido clasificadas en α , β , γ y ω -gliadinas por su movilidad electroforética. Con estos mismos procedimientos se pueden describir los componentes de la cebada y el centeno (Tabla. 1).

Las prolaminas de la avena (aveninas), las cuales contienen una menor cantidad de prolina y glutamina, no son tóxicas, y solo la ingesta de grandes cantidades de este cereal provoca daño al epitelio intestinal en pacientes con EC. Las prolaminas del arroz y del maíz tampoco son tóxicas debido a su bajo contenido en estos dos aminoácidos ^{48, 49}.

El trigo constituye el cereal de mayor cultivo y de uso masivo. Esto se debe a las propiedades distintivas de sus proteínas: la capacidad de formar gluten (el término gluten es utilizado como referencia genérica tanto al gluten del trigo como al de otras proteínas contenidas en los cereales cebada, centeno y avena). Cuando las proteínas presentes en la harina de trigo, en presencia de agua, son sometidas a un proceso mecánico de amasado, se forma una red denominada gluten. Este

PROLAMINAS					
	Gliadinas			Gluteninas	
Trigo	ω -gliadinas	α β -gliadinas	γ -gliadinas	LMW-glu	HMW-glu
Cebada	C-hordeínas	-	γ -hordeínas	B-hordeínas	D-hordeínas
Centeno	ω -secalinas	-	γ -secalinas	LMW-secalinas	HMW-secalinas

Tabla 1: Clasificación de las prolaminas del trigo, cebada y centeno. Adaptado de Chirido, F. Proteínas tóxicas de los cereales ⁴⁶.

proceso da como resultado una masa elástica y cohesiva, capaz de retener gas (producto de la fermentación con levaduras). En la red de gluten, la elasticidad está determinada por las gluteninas y la viscosidad por las gliadinas. El gluten le confiere a la masa una funcionalidad única, que la diferencia del resto de las harinas de otros cereales, haciendo su masa elástica y extensible. Por lo tanto el gluten es la base del pan. Debido a su capacidad de formar masa, el uso del gluten se extendió a la formulación de otros alimentos así como a nivel industrial en productos altamente tecnificados ^{45, 46}.

En condiciones normales, los péptidos proteicos se hidrolizan en la luz del tubo digestivo, dando lugar a péptidos más pequeños o a aminoácidos libres por la acción de las peptidasas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo del intestino delgado antes de ser transportadas a la lámina propia de la mucosa. Dado que las enzimas humanas no pueden degradar la prolina, quedan en el gluten abundantes residuos de prolina haciéndolo resistente a la degradación proteolítica completa, aún en individuos sanos ^{50, 51}. La degradación incompleta de estas proteínas de la dieta genera la aparición de péptidos de gran tamaño, de los cuales algunos son tóxicos y otros inmunogénicos para los pacientes celíacos ^{50, 52-54}. Los llamados péptidos tóxicos de la gliadina actúan disparando la respuesta inmune innata ⁵⁵. Entre estos péptidos inmunogénicos el llamado 33-mer es un excelente sustrato para la enzima transglutaminasa 2, y es considerado clave en la patogenia de la EC ⁵³.

Sin embargo, este hecho aislado no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad ya que, actualmente, no se conocen diferencias en la digestión de las proteínas entre individuos sanos y aquellos susceptibles de desarrollar la enfermedad. De todos modos, puede ser posible que una alteración en la degradación de estas proteínas esté exagerada en el intestino delgado de individuos con la enfermedad activa ⁴⁷.

GENÉTICA

Si bien se conoce un factor medioambiental para el desarrollo de la EC, también es una realidad que este factor no es nocivo para la mayoría de la población. Por lo tanto, se requiere de una susceptibilidad individual para su desarrollo. La susceptibilidad genética en la EC se ha confirmado debido a la alta incidencia familiar. Los estudios de prevalencia en familias afectadas, y sobre todo aquellos que comparan parejas de gemelos, han sido de gran utilidad para estimar las proporciones en las que los factores de riesgo genéticos y ambientales contribuyen en el desarrollo de las enfermedades ⁵⁶.

Entre gemelos monozigóticos la tasa de concordancia para EC está entre el 75-86 %, entre los dizigóticos entre 16-20 % y en familiares de 1° grado entre 10 a 17 % ⁵⁶⁻⁶⁰. Hoy en día, se calcula que la heredabilidad de la EC (proporción del riesgo de padecer una enfermedad que es atribuible a factores genéticos, frente a los ambientales) está cerca del 87 %. El patrón de herencia es complejo (poligénico u oligogénico) ⁶¹.

Actualmente se conoce que gran parte del riesgo genético a padecer EC, se debe a la presencia de ciertos alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA). El

HLA es el nombre que recibe el Complejo Mayor de Histocompatibilidad en humanos. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y contiene un gran número de genes relacionados con el sistema inmune. Estos genes se encargan de la codificación de las proteínas presentadoras de antígenos, que se expresan en la mayoría de las células humanas, y son responsables de la diferenciación entre lo propio y lo extraño. La región HLA es el *locus* de susceptibilidad más importante en la EC. Estudios moleculares evidenciaron que los factores directamente implicados son los genes HLA de clase II que codifican para las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8⁵⁶. En la mayoría de las poblaciones estudiadas con EC, cerca del 95 % de los pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ2, codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02, y el 5 % restante son HLA-DQ8 positivos⁶²⁻⁶⁴. El HLA-DQ2 tiene un papel predominante en la susceptibilidad a la EC por su implicancia en la patogenia: los péptidos de gluten deaminados por la transglutaminasa tisular (TGt), tienen una afinidad aumentada por el DQ2. Este complejo es expresado en la membrana por las células presentadoras de antígenos y son reconocidos más eficientemente por los linfocitos T reactivos frente al gluten en el intestino de los pacientes con EC. El heterodímero DQ8 actúa de manera similar, aunque no está tan claro que requiera la deaminación por la TGt⁶⁵. Sin embargo, esto no explica porque sólo en una pequeña proporción de los individuos que expresan el DQ2, el gluten activa los linfocitos, mientras que en la gran mayoría se mantiene la tolerancia. Debido a que entre el 20-30 % de la población general de países occidentales presenta el mismo patrón de HLA, la presencia de HLA-DQ2 y/o DQ8 es considerada como un pre-requisito indispensable para la EC pero aisladamente no justifica el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, otros factores genéticos no HLA probablemente sean requeridos para que la enfermedad se desarrolle. Greco y col. reportaron una alteración en la porción terminal del cromosoma 5 como un factor de riesgo, tanto para las formas sintomáticas como silentes de la EC, en tanto que un cambio en la porción terminal del cromosoma 11 podría diferenciar las dos formas⁶⁶. Holopainen y col. describieron una alteración en el cromosoma 2 que codifica receptores que regulan la activación de los linfocitos T⁶⁷ y más recientemente se han implicado múltiples *locus*, pero su importancia en el desarrollo de la EC parecen ser limitados en comparación con el HLA⁵⁶.

INMUNOPATOGENIA

La EC es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino delgado debida a una respuesta inmunológica inadecuada frente al gluten y prolaminas relacionadas¹. La interacción desfavorable entre genes de predisposición y factores ambientales desencadena esta respuesta de la mucosa intestinal, la cual incluye un componente innato, responsable de la lesión epitelial, y otro adaptativo, mediado por linfocitos T CD4+ específicos de la lámina propia, que determinan la remodelación de la mucosa⁶⁸.

En la actualidad, la teoría inmunológica es la que mejor da cuenta de la patogenia de la EC. Recientemente se ha observado que la inmunidad innata, que actúa principalmente en el compartimiento intraepitelial, es clave para desencadenar la respuesta inmune frente al gluten. El gluten tiene un efecto doble: a) mediado por la inmunidad innata (efecto tóxico directo sobre el epitelio) y b) mediado por la inmunidad adaptativa (a través de los linfocitos T CD4+ de la lámina propia o

tejido subyacente) ⁶⁸.

El modelo inmunopatogénico integra los procesos necesarios que ocurren en la mucosa intestinal ^{68, 69}:

- Presencia de péptidos de gluten (tóxicos e inmunogénicos).
- Efecto de alguno de estos péptidos sobre el epitelio.
- Actividad de la enzima transglutaminasa 2 (TG2 o TGt).
- Células presentadoras de antígenos (CPA) que expresan moléculas HLA-DQ.
- Linfocitos T CD4+ reactivos al gluten.

Las gliadinas son las proteínas que más se han estudiado por su rol en la EC. Contienen los péptidos tóxicos que inducen el daño intestinal y los inmunogénicos (epitopes), que estimulan los linfocitos T, es decir que generan fenómenos de respuesta de la inmunidad innata y adaptativa que se relacionan entre sí y que están involucradas en la patogenia de la EC ⁷⁰.

Los péptidos tóxicos, no reconocidos por los linfocitos T, tienen un efecto rápido e inespecífico, en tanto que los inmunogénicos generan una respuesta más tardía. Luego de atravesar el epitelio, los péptidos inmunogénicos son deaminados en la lámina propia por la TG2 y se unen (con alta afinidad) a las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. Los linfocitos T específicos de gluten reconocen estos epitopes modificados, en el contexto de moléculas DQ2 o DQ8 de membrana de las CPA. La sensibilidad de los pacientes celíacos frente a péptidos inmunogénicos puede ser muy distinta, y un mismo paciente puede responder a más de uno. Los principales epitopes fueron identificados en las α y γ - gliadinas y en las gluteninas. La riqueza en glutamina y prolina, y su localización en la estructura primaria, influyen en su inmunogenicidad. Se ha podido predecir la existencia de más de 50 péptidos inmunogénicos en el gluten (gliadinas y gluteninas), hordeínas y secalinas, y están casi ausentes en las aveninas ⁷¹. Estas respuestas (innata y adaptativa), desencadenan diferentes mecanismos de lesión, con citotoxicidad epitelial y reestructuración de la matriz extracelular ⁶⁸.

El modelo inmunopatogénico incluye alteraciones en la digestión y transporte transepitelial del gluten. Las gliadinas, gluteninas, hordeínas y secalinas contienen abundantes cantidades de prolina y glutamina. El alto contenido de prolina las hace resistentes a la digestión proteolítica completa por las enzimas del estómago, páncreas y borde en cepillo del intestino delgado, ya que estas enzimas son deficientes en prolil-endopeptidasa. Esta digestión incompleta genera la acumulación de péptidos de gran tamaño ⁶⁹. Debido a su gran tamaño, los péptidos del gluten, como el llamado 33mer, no se absorben fácilmente por los mecanismos habituales que involucran a otras proteínas de la dieta. Las teorías actuales postulan que la gliadina podría alcanzar la lámina propia, donde tiene lugar la respuesta inmunológica adaptativa, a través de 2 rutas principales: la ruta transcelular a través de los enterocitos, y la ruta paracelular a través de las uniones fuertes entre los enterocitos ⁷².

La mayoría de las proteínas de la dieta se absorben como aminoácidos o péptidos pequeños mediante el transporte transcelular, lo cual involucra mecanismos de endocitosis en la membrana apical. Durante su tránsito hacia la membrana basal, los endosomas se conjugan con lisosomas (que aportan más proteasas), lo que facilita la degradación completa. Sin embargo, la estructura antigénica de la gliadina favorece un mecanismo de transporte diferente, que podría involucrar la “evasión” de los lisosomas, lo que les permitiría alcanzar la lámina propia en un contexto inmunogénico. Este mecanismo parece ser dependiente del interferón γ (INF- γ), que debilitaría la barrera intestinal. Otro mecanismo de transporte transepitelial identificado podría estar mediado por el receptor de la transferrina CD7⁶⁸. Los péptidos también pueden ingresar a la lámina propia por transporte paracelular. La permeabilidad intestinal está aumentada en pacientes celíacos por alteración de las uniones fuertes entre los enterocitos, comparado con individuos control no celíacos⁷³. Este hallazgo podría tener un componente genético, ya que también se observa en familiares no afectados de pacientes celíacos⁷⁴. Sin embargo, este hallazgo en sí mismo no justifica el ingreso masivo de péptidos que se produce en la enfermedad celíaca. Recientemente Lammers y col. han demostrado que la gliadina se une al receptor CXCR3 de las células epiteliales del intestino delgado, fenómeno que podría ser el mediador del aumento de la permeabilidad intestinal⁷⁵.

- **Respuesta innata frente al gluten**

Algunos fragmentos del gluten, como p31-49 o 31-43 de la α -gliadina, inducen una respuesta inmunológica inmediata, aunque sus mecanismos aún no están claramente establecidos. Diversos estudios han demostrado que la respuesta inmediata inducida por el péptido 31-49 se asocia a la expresión de la interleukina (IL-15). En la EC se observa expresión de IL-15 en los enterocitos del epitelio superficial y en las células mononucleares de la lámina propia mucosa⁷⁶, que favorece la supervivencia, activación y proliferación de linfocitos intraepiteliales (LIEs), lo cual potencia su actividad citotóxica, especialmente los que expresan NKG2D. Estas últimas células inducen la apoptosis de los enterocitos que expresan la molécula MICA, estableciéndose de este modo un circuito de daño intenso en el epitelio⁷⁷. La IL-15 favorece la retroalimentación inmunológica al inducir la secreción de mediadores de inflamación inespecíficos (como ácido araquidónico y leucotrienos) por los LIEs. También induce una respuesta inmediata asociada a la expresión de ciclooxigenasa (COX-2) y los marcadores de activación CD25 y CD83 por células mononucleares de la lámina propia, y un estrés oxidativo mediado por la formación de óxido nítrico, que proviene principalmente de la inducción de iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) en los enterocitos⁶⁸. Finalmente, la IL-15 contribuye al aumento de la permeabilidad intestinal por acción sobre las uniones fuertes de los enterocitos.

Además de sus efectos asociados a la inmunidad innata, la IL-15 tiene importancia en la inducción de la inmunidad adaptativa, actuando como nexo entre ambos tipos de respuesta inmunológica, al actuar como activador de las células dendríticas (CD), y con ello, de los linfocitos T CD4+ específicos. La IL-15 se convierte en el iniciador de la expansión clonal y de la respuesta inmunológica de tipo Th1 que se manifiesta por el aumento de los LIEs, hiperplasia de las criptas y aplanamiento

vellositario (Fig.2).

Estudios recientes han encontrado que el duodeno de los pacientes con EC presenta niveles aumentados del receptor de la IL-15 (IL-15 R) comparados con el intestino de pacientes sin EC. Estos niveles elevados se mantienen incluso tras la normalización histológica completa de la mucosa de pacientes tratados con dieta sin gluten, lo que sugiere que se trataría de un factor predisponente al desarrollo de la patología. Dichos niveles elevados del IL-15R les confiere a los pacientes con EC un menor umbral de respuesta inmunológica frente a la IL-15. Este mecanismo podría ser clave en la patogénesis de la EC, ya que facilita la conexión entre el establecimiento de una respuesta inmunológica innata frente al gluten, y de una respuesta inmunológica adaptativa frente a esta proteína, que impide el desarrollo de los mecanismos de la tolerancia oral ⁶⁸.

Los LIEs se localizan en la región basolateral de las células epiteliales y juegan un papel fundamental en la vigilancia inmunológica del epitelio intestinal. Gran parte de los LIEs son linfocitos T CD8+. Existen distintos tipos de LIEs. Clásicamente son linfocitos T TcRαβ CD8+, con pequeños porcentajes de linfocitos T CD4+, linfocitos T CD4- CD8- y algo menos del 10 % de linfocitos T TcRγδ. Más recientemente se ha identificado un grupo con fenotipo sugerente de pertenencia a un linaje de natural-killer (NK) ^{78, 79}.

En la EC activa, el número de LIEs está muy aumentado. No está claro si esta situación es dependiente de los cambios en la homeostasis del epitelio o es una consecuencia del entorno inflamatorio creado por los linfocitos T CD4+ de la lámina propia de la mucosa intestinal ⁶⁸.

- **Respuesta adaptativa frente al gluten**

La identificación de la transglutaminasa tisular (TGt o TG2) como el autoantígeno de la EC y la observación de que los péptidos de gliadinas deaminados por la TGt presentaban mayor capacidad de unión a HLA-DQ2 y mayor estimulación de las células T, introdujo un cambio sustancial en la interpretación del rol de la TGt en la patogenia de esta enfermedad ^{41, 80, 81}.

La TGt pertenece a la familia de enzimas citoplasmáticas calcio-dependientes de amplia distribución en el organismo (células endoteliales, eritrocitos, hepatocitos, lámina propia y células epiteliales del intestino delgado), cuya función principal es catalizar la modificación de proteínas mediante transamidación o deamidación ⁸².

En pacientes con EC activa, la TGt se expresa en el borde en cepillo epitelial y en la región subepitelial de la lámina propia. Su principal sustrato exógeno es la gliadina que contiene aminoácidos con carga positiva. La TGt induce la sustitución de residuos de glutamina por otros de ácido glutámico cargados negativamente, lo que favorece su interacción con los aminoácidos básicos localizados en posiciones de anclaje de las moléculas de HLA-DQ2 y DQ8, y aumenta su capacidad de estimular los linfocitos T CD4 ⁶⁸. La modificación enzimática de la gliadina y otras prolaminas podría ser responsable de la pérdida de tolerancia

y la aparición de enfermedades autoinmunes ⁸³.

Los péptidos modificados que ingresan a la lámina propia (como el 33-mer) son tomados por las células dendríticas o macrófagos, en particular las que expresan HLA-DQ2 o DQ8. Los linfocitos T CD4+ reconocen esos péptidos modificados y activan fibroblastos, que secretan factores de crecimiento y metaloproteinasas, mediados por la acción de la interleukina 21 (IL-21). Se genera además una intensa producción de citoquinas de perfil Th1, con predominio del IFN- γ , y otras citoquina proinflamatorias y descenso de las antiinflamatorias, lo cual potencia la diferenciación de los linfocitos B productores de los anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa ^{55, 69, 80, 84-86}.

La EC se caracteriza por un gran aumento de las células plasmáticas de la lámina propia y la presencia de varios anticuerpos séricos frente a moléculas propias y extrañas. Los autoanticuerpos que se han descrito incluyen anticuerpos frente a la actina, diferentes tipos de colágeno y varios miembros de la familia de la transglutaminasa: TG3, TG6 y Factor XII. Se han reportado hallazgos de complejos formados por IgA/TG3 en la piel de pacientes con dermatitis herpetiforme ⁸⁷ y se ha asociado la presencia de anticuerpos frente a la enzima neuronal TG6 en pacientes con gluten-ataxia ⁸⁸. Estos hallazgos podrían explicar el desarrollo de manifestaciones extraintestinales de EC.

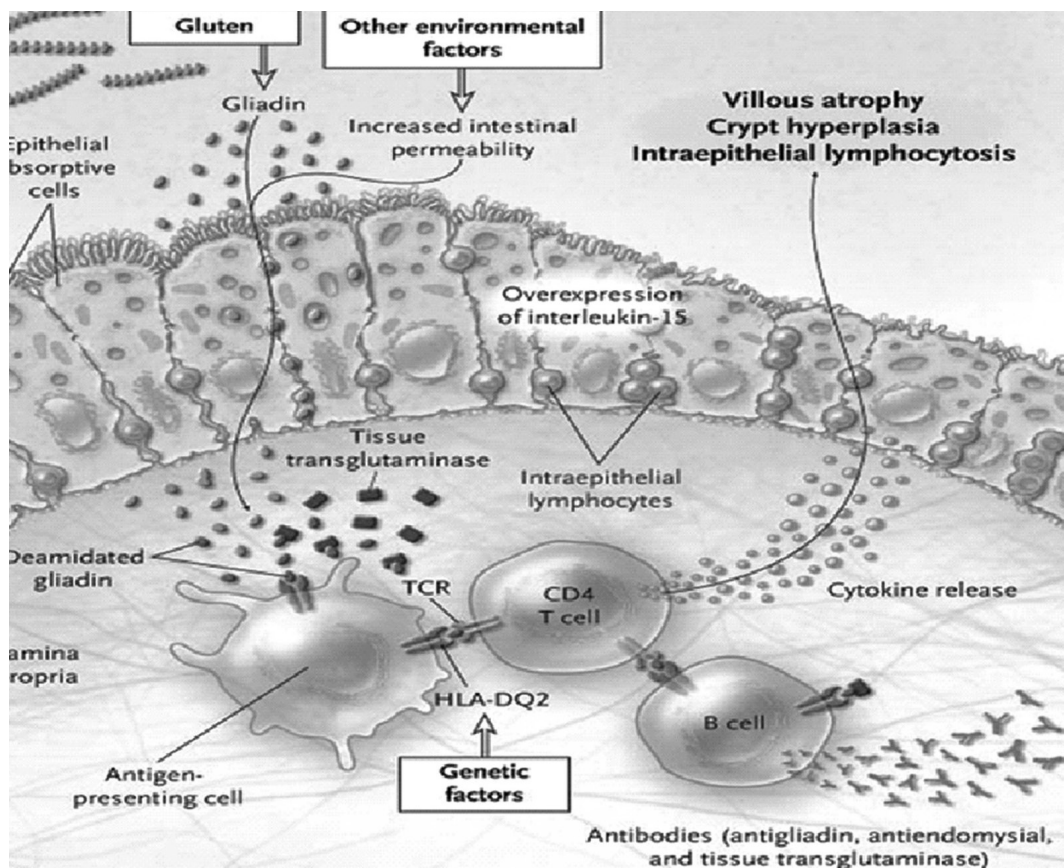


Figura 2: Interacción del gluten con factores medioambientales, inmunes y genéticos en la enfermedad celíaca. Green P. *Celiac disease* ⁸⁹.

En resumen, para Kagnoff M ⁶⁹, podría dividirse la patogénesis de la EC en tres fases:

- Fase luminal y de eventos mucosos tempranos.
- Fase de activación de linfocitos T CD4+ patogénicos.
- Eventos que inducen el daño tisular.

Durante la fase luminal y de eventos mucosos tempranos, los elementos fundamentales incluyen la ingestión del gluten en individuos genéticamente susceptibles. El gluten no es digerido completamente debido a su alto contenido en prolina, generando péptidos residuales relativamente grandes. Estos péptidos inducen cambios en el epitelio mediados por el sistema inmune innato, y en la lámina propia a través del sistema inmune adaptativo.

Las células epiteliales son alteradas por la gliadina, lo que genera la expresión de la IL-15, la cual a su vez activa los linfocitos intraepiteliales. La IL-15 media la expresión de la molécula MICA (proteína de estrés) en el enterocito y potencia la actividad citotóxica de los LIEs. En forma simultánea la producción de IL-21 potencia los efectos a nivel del epitelio y produce la activación de fibroblastos mediante la secreción de metaloproteinasas. Durante un proceso infeccioso o como resultado de cambios en la permeabilidad intestinal la gliadina entra en la lámina propia donde es deaminada por la TGt, permitiendo la interacción con las CPA que expresan HLA- DQ2 o DQ8. Posteriormente este complejo es presentado a los Linfocitos T CD4+ que son activados, resultando en la producción de citoquinas que causan el daño tisular. En conjunto, esto determina la activación de células T helpers 1 (Th1) con mayor producción de INF- γ . Todos estos eventos tempranos en la mucosa intestinal conducen a la destrucción del epitelio. Esto se traduce como atrofia vellositaria e hipeplasia de las criptas, así como la expansión de linfocitos B que producen anticuerpos ⁸⁹ (Fig.2).

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La EC es una de las enfermedades crónicas más frecuentes. Estudios epidemiológicos realizados por screening serológico de la población general han demostrado que su prevalencia es mucho mayor a la que se creía previamente, afectando aproximadamente al 0,5-1 % de la población general ^{90, 91}. Sin embargo, existe un amplio rango de prevalencia dependientes del momento histórico en que se realizaron los estudios, el área geográfica donde se realizaron, los procedimientos utilizados para el screening (serología, biopsia intestinal o ambas) y el tipo de población estudiada (personas asintomáticas, individuos de poblaciones de riesgo o voluntarios sanos) ⁹².

Murray y col. reportaron un aumento de 10 veces en la prevalencia de EC en 2001 comparado con 1950 ⁹³. Debido a que es el resultado de la interacción entre factores medioambientales (gluten) y genéticos (genes HLA y no-HLA), la distribución de estos dos componentes podría identificar las regiones del mundo en mayor riesgo para esta enfermedad ⁹⁴. La prevalencia de la EC es muy alta en Finlandia ⁹⁵ y en niños de Sahara ⁹⁶ y rara en Japón y China ⁹⁷. En nuestro país la prevalencia es de 0,7 % ³⁴ (Tabla 2). En la actualidad se considera que la EC es sub-diagnosticada, como consecuencia de ello los pacientes suelen presentar síntomas durante muchos años antes del diagnóstico ^{98, 99}. Basados en estudios sero-epidemiológicos se ha sugerido que por cada caso de EC diagnosticada hay entre 3-7 casos no diagnosticados ⁹⁷.

PREVALENCIA DE EC EN FAMILIARES DE 1° GRADO

La prevalencia en familiares de 1° grado oscila entre el 10-17 % ^{58, 60, 100, 101}, con un alto porcentaje de individuos asintomáticos ⁵⁹. En nuestro grupo estudiamos en forma prospectiva un total de 706 familiares de 1° y 2° grado de 323 pacientes celíacos confirmados. Se diagnosticaron 71 celíacos nuevos (10.7 %), edad prome-

AUTOR	PAIS	PREVALENCIA
Kolo, KI ⁹⁵	Finlandia	1 : 130
Johnston, SD ¹⁰³	Irlanda del Norte	1 : 122
Volta, U ¹⁰⁴	Italia	1 : 175
Gómez, JC ^{33, 34}	Argentina	1 : 147
Hovell, C ¹⁰⁵	Australia	1 : 251
Rutz, R ¹⁰⁶	Suiza	1 : 132
Not, T ¹⁰⁷	Estados Unidos	1 : 250
Ivarsson, A ¹⁰⁸	Suecia	1 : 189
Riestra, S ¹⁰⁹	España	1 : 389

Tabla 2: Prevalencia de la EC en algunos países.

dio 30.02 ± 12 (rango 15-63), 69 % mujeres. El 96 % fueron familiares de 1° grado y el 4 % fueron de 2° grado. Un 50,7 % fue asintomático, 22,5 % monosintomático (15 presentaban anemia crónica y 1 osteoporosis) y un 26,7 % polisintomático ¹⁰².

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La EC se puede presentar en cualquier grupo de edad. La edad media de presentación en adultos oscila entre los 42-45 años. Los estudios retrospectivos demuestran que muchos celíacos adultos no tienen signos de la enfermedad durante su infancia-adolescencia, confirmando que la enfermedad se puede desarrollar en la edad adulta, y aproximadamente en un 20 % el diagnóstico se realiza luego de los 60 años ^{110, 111}. Los factores que pueden poner de manifiesto una EC hasta entonces asintomática son las cirugías (sobre todo digestivas), el período postparto, una infección gastrointestinal o un episodio de estrés emocional ⁹². Su prevalencia es mayor en mujeres que en varones con una proporción de 2-3:1 ¹¹².

Las manifestaciones clínicas de la EC cubren un amplio espectro y varían desde la forma clásica a la asintomática. Esta variabilidad en sus manifestaciones podría deberse a la extensión y severidad del daño del intestino delgado ^{113,114}.

Dependiendo de los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos la EC se ha clasificado en formas clásica, subclínica (atípica o monosintomática), silente y potencial. La forma clásica se presenta con síndrome de malabsorción (diarrea, pérdida de peso, alteración en el crecimiento). En la forma subclínica, atípica o monosintomática las manifestaciones gastrointestinales son leves o inexistentes y predominan las manifestaciones extraintestinales, especialmente entre los pacientes con lesiones mucosas confinadas al intestino delgado proximal. Los pacientes con esta forma pueden presentarse con anemia (por déficit de hierro o ácido fólico), defectos en el esmalte dental, síntomas psiquiátricos (como depresión o ansiedad) o neurológicos (epilepsia, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica), menarca tardía, infertilidad (femenina o masculina), abortos recurrentes, niños con bajo peso al nacer, aumento aislado de transaminasas hepáticas, enfermedades autoinmunes, etc. La importancia de diagnosticar estas formas atípicas se relaciona a que no solo pueden prevenirse las manifestaciones clínicas y complicaciones, sino también porque en muchas de ellas los síntomas de las enfermedades asociadas mejoran con la DLG. La forma silente se diagnostica en pacientes sin síntomas, por ejemplo familiares de primer grado de pacientes celíacos e individuos detectados en población general por screening serológico ¹¹³. Más adelante se detallan algunas de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes.

En el año 2011 un grupo de expertos en el diagnóstico y tratamiento de la EC, revisó las definiciones de varios términos relacionados con EC y otros desórdenes asociados, que fueron luego publicadas como “Definiciones de Oslo” ³⁵.

En esa publicación se definieron los siguientes términos:

EC asintomática. Se presenta sin ningún síntoma, aún en respuesta al interrogatorio dirigido al momento del diagnóstico inicial. Estos pacientes suelen ser diagnosticados a través del testeo de poblaciones enroladas en programas de screening o en las estrategias de búsqueda de caso en pacientes con enfermedades asociadas con alto riesgo para EC. En algunas oportunidades pueden aparecer síntomas menores (por ejemplo fatiga), que solo son reconocidos luego de iniciar la dieta libre de gluten (DLG); esos pacientes no presentan

una verdadera EC asintomática y deberían ser reclasificados como portadores de EC subclínica.

EC subclínica. Se considera que la forma subclínica está por debajo del umbral de la detección clínica. Este término se ha usado frecuentemente para hablar de la EC silente, de pacientes con EC y síntomas extraintestinales (y sin síntomas gastrointestinales), o de pacientes con EC que presentan signos clínicos o de laboratorio (anemia ferropénica, alteraciones en las enzimas hepáticas, defectos del esmalte dental, hallazgos endoscópicos, osteoporosis, etc.). En la medida que los conocimientos de la EC han avanzado, se han reportado nuevas enfermedades asociadas. Por estas razones el significado “subclínica” ha cambiado con el tiempo. Se define por tanto EC subclínica como aquella que se encuentra por debajo del umbral de detección clínica sin signos ni síntomas suficientes para poner en marcha los test de detección de rutina.

EC sintomática. Se caracteriza por síntomas gastrointestinales evidentes y/o extraintestinales atribuibles a la ingesta de gluten. La mayoría de los autores que describen la EC sintomática no distinguen entre la que presenta síntomas gastrointestinales y aquella con síntomas extraintestinales.

EC clásica. Se presenta con signos y síntomas de malabsorción (diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o alteraciones en el crecimiento). El término “clásica” no implica que este tipo de EC sea más común que la EC sin manifestaciones de malabsorción. Ejemplos de esta forma clásica incluye pacientes con diarrea y pérdida de peso, y también aquellos que presentan pérdida de peso y anemia.

EC no clásica. Se presenta sin síntomas ni signos de malabsorción. En esta forma los pacientes pueden presentar por ejemplo constipación y dolor abdominal, pero no malabsorción. Los pacientes con EC monosintomática usualmente presentan EC no clásica.

EC potencial. Se relaciona con individuos con mucosa intestinal normal que tienen un riesgo aumentado de desarrollar EC, manifestado por alguna serología relacionada a la EC positiva. La mayor dificultad para definir este grupo es la gran variabilidad en la adecuación de las biopsias tomadas para excluir el diagnóstico de EC activa.

Autoinmunidad celíaca. Se relaciona a la positividad de anticuerpos antiendomisio (EmA) o antitransglutaminasa (ATGt), al menos en dos ocasiones, cuando el resultado de la biopsia intestinal es desconocido. Si la biopsia es positiva, entonces se clasifica como EC. Si la biopsia es negativa se clasifica como EC potencial. Desde el punto de vista clínico, la repetición en dos oportunidades de EmA o ATGt positivos debería llevar a la realización de la biopsia intestinal. Si la biopsia no es realizada se debe utilizar el término autoinmunidad celiaca. Cuando estos anticuerpos se han realizado una sola vez se debe utilizar el término “paciente con EmA o ATGt positivo”.

Desórdenes relacionados al gluten. Término utilizado para describir todas las condiciones relacionadas al gluten. Esta definición incluye la gluten-ataxia, der-

matitis herpetiforme (DH), sensibilidad al gluten no-celíaca (SGNC) y enfermedad celíaca.

Sensibilidad al gluten no-celíaca (SGNC). Se refiere a una o más manifestaciones inmunológicas, morfológicas o sintomáticas que son precipitadas por el gluten en individuos en quienes la EC se ha descartado. La SGNC es una condición en la cual la ingestión de gluten produce manifestaciones sintomáticas o morfológicas a pesar de la ausencia de EC. A diferencia de la EC, en la SGNC hay signos de activación de una respuesta inmune innata pero sin enteropatía, elevación de ATGt, EmA o anticuerpos antigliadina deaminados ni aumento de la permeabilidad intestinal. En la actualidad, no está claro que componentes del grano de trigo disparan los síntomas, y si alguna población de los pacientes puedan tener cambios sutiles en las biopsias de intestino delgado. Hasta que no se cuente con posibilidades diagnósticas más claras, se debe realizar una evaluación sistemática de los pacientes, excluyendo la posibilidad de EC y otras enfermedades inflamatorias.

Los términos EC típica, EC atípica, EC silente (equivalente a EC asintomática), EC latente, intolerancia al gluten, sensibilidad al gluten, son términos que según las definiciones de Oslo deberían dejar de utilizarse.

Se presentan ambas clasificaciones ya que aún no se ha alcanzado un consenso definitivo. En la tabla 3 se puede observar un resumen de la clasificación según las definiciones de Oslo ³⁵.

ASINTOMÁTICA	Sin ningún síntoma, aún en respuesta al interrogatorio dirigido al momento del diagnóstico inicial. Hallazgo por screening poblacional o búsqueda de caso en pacientes con enfermedades asociadas de alto riesgo para EC.	
SINTOMÁTICA	Clásica	Signos y síntomas de malabsorción.
	No Clásica	Manifestaciones intestinales no malabsortivas o Extraintestinales: anemia ferropénica o por déficit de ácido fólico, osteopenia-osteoporosis, abortos recurrentes, infertilidad, aftas, artritis o artralgias, hipoplasia del esmalte dental, enfermedad tiroidea, hipertransaminasemia, baja talla.
SUBCLÍNICA	Aquella que se encuentra por debajo del umbral de detección clínica sin signos ni síntomas suficientes para poner en marcha los test de detección de rutina. Familiares, hallazgo endoscópico, grupos de riesgo.	
POTENCIAL	Individuos con mucosa intestinal normal que tienen un riesgo aumentado de desarrollar EC, manifestado por alguna serología relacionada a la EC positiva. Suele ser la forma de presentación en pacientes con diagnóstico de EC en la infancia, que abandonaron la DLG y no presentaron recaída clínica.	

Tabla 3: Resumen de la clasificación según Definiciones de Oslo ³⁵.

El reconocimiento de estas variadas manifestaciones clínicas, la aparición de test de laboratorio sensibles y específicos, el reconocimiento de grupos de alto riesgo, los nuevos conceptos histopatológicos, las manifestaciones endoscópicas y los grupos de estudios dedicados específicamente a esta enfermedad ha permitido ampliar el conocimiento y permiten definir a la EC como una enfermedad autoinmune multi-sistémica ^{93, 115, 116}.

En los últimos 20 años el porcentaje de pacientes que se presentan con la forma clásica ha disminuido; la gran mayoría de los pacientes se presentan con formas no clásicas y algunos son totalmente asintomáticos siendo detectados por screening de grupos de riesgo como los familiares de 1° grado de pacientes celíacos, diabetes tipo 1, o Síndrome de Down ^{91, 100, 117, 118}. Lo y col. presentaron una revisión de 227 pacientes con EC diagnosticada por biopsia. En su estudio un 62 % de los pacientes presentaban síntomas digestivos y el resto fue asintomático. En este último grupo 15 % tenían anemia u osteoporosis, 13 % fueron detectados por screening y 8 % al someterse a una endoscopia digestiva alta. Para estos autores la forma clásica se presenta en un 43 % de los pacientes comparado con el 73 % observado antes de 1993 ¹¹⁵.

Algunos pacientes con EC no clásica pueden presentar alteraciones de la motilidad gastrointestinal que se expresan clínicamente por dispepsia, reflujo gastro-esofágico o constipación ¹¹⁹. El síndrome de intestino irritable también puede ocultar los síntomas de una EC ^{120, 121} lo cual puede retrasar el diagnóstico.

En nuestro grupo de trabajo evaluamos la prevalencia de EC en 563 pacientes derivados por diferentes especialistas. Se diagnosticó EC en 39 (6,9 %). Solo el 30.8 % presentaron síntomas clásicos, el 69.2 % restante presentaban formas no clásicas o enfermedades asociadas. El índice de masa corporal (IMC) fue normal o en rango de sobrepeso-obesidad en el 85.7 %. Las formas clínicas de presentación (no clásicas) y el valor de IMC hallado en pacientes en los que se diagnosticó EC abona al concepto de que es en pacientes con sintomatología extradigestiva, con enfermedades asociadas y sin compromiso nutricional sobre los que hay que elevar el nivel de sospecha clínica para arribar al diagnóstico de EC ¹²².

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA EC

La EC se acompaña frecuentemente de manifestaciones extradigestivas muy variadas, que hacen que se trate de una enfermedad sistémica, más que de un simple proceso digestivo (tabla 4). Los motivos por los que se presentan enfermedades asociadas son múltiples: algunos por compartir la misma base genética, otros por tener una patogenia similar y finalmente algunos son de base desconocida ¹²³.

Manifestaciones Hematológicas: La anemia por déficit de hierro es una de las manifestaciones extra-intestinales más frecuentes de la EC ^{124, 125}. Oxentenko y col. ¹²⁶ reportan una incidencia de EC de 15 % entre los pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta para estudio de anemia ferropénica. En nuestro grupo evaluamos 102 pacientes con anemia ferropénica de causa desconocida (comunicación personal, datos no publicados), el diagnóstico de EC se realizó en 24 (23.5 %).

El déficit de B12 es una asociación más frecuente de lo que se creía hace unos años, dos estudios recientes la reportan en el 12 % y 40 % de los casos ^{127, 128}.

Manifestaciones Neurológicas: Las asociaciones más reconocidas son la neuropatía periférica, ataxia y epilepsia.

Neuropatía celíaca: es una neuropatía sensitiva de pequeñas fibras. La EC puede diagnosticarse en cerca del 5 % de pacientes con síntomas de neuropatía, debiéndose considerar a la EC un diagnóstico probable en los pacientes con neuropatía sensitiva idiopática ¹²⁹.

Gluten-ataxia: es uno de los síndromes neurológicos más frecuentemente asociados a la EC. La frecuencia de EC confirmada en pacientes con ataxia de origen desconocido se encuentra entre el 12-15 % ^{130, 131}. Se manifiesta por un proceso esporádico idiopático que se acompaña de anticuerpos antigliadina, con o sin afectación intestinal asociada. Su patogenia se relaciona con la existencia de patología autoinmune y algunos pacientes mejoran notablemente con una dieta sin gluten ¹²³.

Epilepsia: se reporta una asociación clara entre la EC y la epilepsia, estimándose entre el 3 y 5 %, siendo más frecuente en niños que en adultos. El control de la epilepsia y la frecuencia e intensidad de las convulsiones mejoran con la DLG. La epilepsia con calcificaciones cerebrales puede revertir con la DLG ¹³².

Depresión-ansiedad: también reportadas con mayor prevalencia en pacientes con EC. Suelen mejorar con DLG ¹²³.

Manifestaciones Dermatológicas: La asociación mejor conocida es con la dermatitis herpetiforme, que se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas pápulo-vesiculares pruriginosas, simétricas, sobre la superficie de extensión de miembros superiores e inferiores, glúteos, tronco, cuello y cuero cabelludo. Todos los pacientes con dermatitis herpetiforme presentan daño intestinal gluten-dependiente, indistinguible del observado en la EC. Esta lesión intestinal puede presentarse con síntomas digestivos leves o totalmente asintomática. La DLG revierte las lesiones cutáneas e intestinales en la mayoría de los pacientes ^{113, 133}.

Otras manifestaciones cutáneas asociadas a la EC incluyen la alopecia areata, psoriasis y estomatitis aftoide. Aproximadamente un 5 % de los pacientes con estomatitis aftoide idiopática tienen EC, las aftas desaparecen con la DLG ¹³³. Los datos de la literatura reportan que entre 1-2 % de los pacientes con alopecia areata son portadores de EC ¹³⁴. Los pacientes con psoriasis tienen mayor prevalencia de EC (4,3 %) comparados con los controles ¹³⁵; las lesiones cutáneas pueden, en algunos pacientes, mejorar con la DLG.

Manifestaciones Óseas: La reducción de la densidad mineral ósea (DMO) es un hallazgo frecuente en la EC no tratada, siendo sus posibles mecanismos la malabsorción de calcio y vitamina D, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y el desbalance en la remodelación ósea ¹³⁶⁻¹³⁸. La osteopenia/osteoporosis detectada a través de la DMO se reporta en más del 50 % de los pacientes al momento del

diagnóstico de EC ¹³⁹. Esta disminución en la DMO se observa más frecuentemente en adultos, tanto en las formas de presentación clásica como no clásica ^{139, 140}. Dos estudios realizados recientemente, han concluido que los pacientes con EC tienen un 43 % de aumento de riesgo de fracturas comparados con individuos sin EC ^{141, 142}. En un estudio realizado en Argentina también se ha reportado un aumento en la prevalencia de fracturas antes del diagnóstico de EC comparado con un grupo control, observándose que el riesgo de fracturas se redujo luego del tratamiento con DLG ¹⁴³. La DLG promueve un rápido incremento de la DMO que conduce a una completa recuperación de la mineralización ósea en niños, si el tratamiento es instituido antes de la pubertad ¹³⁶. La DLG podría mejorar, pero raramente normalizar, la DMO de pacientes diagnosticados de EC en edad adulta, requiriendo en algunos casos suplementación nutricional y alternativas farmacológicas ¹³⁶. Si bien hasta el presente no hay un consenso respecto al rol de la DLG y la disminución del riesgo de fracturas, varios autores sugieren que el diagnóstico temprano y el tratamiento de la EC antes de que ocurra un daño óseo es la única forma de disminuir el riesgo de fracturas en estos pacientes.

La prevalencia de EC en pacientes con osteoporosis se reporta entre el 2 % y 7 % ¹⁴⁴. No se ha establecido aún si debe investigarse de rutina la EC en todos los pacientes con diagnóstico de osteoporosis, si bien para algunos autores la alta prevalencia de EC en este grupo de pacientes justifica la investigación ¹⁴⁵.

La artritis es otro hallazgo frecuente en pacientes con EC. En el estudio de Lubrano y col se reporta un 26 % de artritis en 200 pacientes celíacos comparado con el 7.5 % en el grupo control. La artritis fue seronegativa y oligoarticular ¹⁴⁶.

Enfermedades autoinmunes: La prevalencia de enfermedades autoinmunes es 3 veces más frecuente en pacientes con EC comparado con la población general ^{12, 31}. Desde hace más de 25 años se reporta que entre 15 % y 30 % de los pacientes celíacos adultos presentan otra enfermedad autoinmune. Entre estas enfermedades se incluye la enfermedad tiroidea, hepatitis y colangitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), artritis crónica juvenil, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, neuropatía periférica, gluten ataxia, epilepsia con calcificaciones cerebrales, dermatitis herpetiforme y miocardiopatía ¹¹⁷. La enfermedad tiroidea y la DMT1 se observan entre el 5-10 % de los pacientes con EC ⁴.

En un estudio epidemiológico sueco, realizado sobre 14.000 pacientes celíacos diagnosticados durante 40 años (comparados con 68.000 controles), se calculó el riesgo relativo en EC para presentar enfermedades tiroideas. El estudio reportó que el hipotiroidismo y la tiroiditis es 4 veces más frecuente, y el hipertiroidismo 2 veces más frecuente que en la población general ¹⁴⁶.

La razón para la asociación entre diabetes insulino-dependiente y EC parece basarse en que ambas enfermedades comparten los mismos genes de susceptibilidad HLA-II (DR3-DQ2 y DR4-DQ8). Aproximadamente entre 4.5 % de niños y 6 % de adultos con DMT1 presentan una EC asociada. La correlación entre estas dos enfermedades es más fuerte cuando aumenta la edad del paciente y la duración de la diabetes. La EC asociada a la DMT1 puede ser asintomática o presentarse con

síntomas leves. La DLG mejora el control de la diabetes ¹²³.

En nuestro grupo evaluamos 204 pacientes consecutivos con EC y observamos un 26 % de enfermedades autoinmunes asociadas (datos no publicados). Otro dato de importancia es que puede detectarse EC silente en una significativa proporción de pacientes afectados por diversas enfermedades autoinmunes. Esta asociación con otras enfermedades autoinmunes podría ser la consecuencia de compartir alelos HLA, un mecanismo inmunológico común y/o a la presencia de la EC por sí misma ¹⁴⁷. En el año 1999 Ventura y col. ¹² observaron una relación entre los años de exposición al gluten y el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Datos similares fueron reportados por Cosnes y col. ⁵. En este estudio en el que se evaluaron 924 celíacos (niños y adultos) se observó el desarrollo de una o más enfermedades autoinmunes en 178 pacientes. El riesgo acumulativo para una enfermedad autoinmune fue 8.1 % \pm 1 % a los 15 años y 15.7 % \pm 1.5 % a los 30 años. Los factores asociados al aumento de riesgo fueron la historia familiar de una enfermedad autoinmune y el diagnóstico de EC antes de los 36 años. El riesgo acumulativo fue menor en los pacientes que cumplían la DLG. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar la asociación entre los años de exposición al gluten y el desarrollo de enfermedades autoinmunes ^{31, 148}. Por otra parte, Cataldo y col. ³ observaron una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes (4,8 %) entre los familiares de 1° grado de pacientes celíacos cuando se los comparó con familiares de 1° grado del grupo control no celíacos (0,86 %). Un subgrupo de estos familiares presentó EC silente. Observaciones similares fueron reportadas por el grupo de Petaros y col. ¹⁰.

La amplia distribución de la TG-t parece jugar un papel central en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Así, su suprarregulación podría explicar el amplio espectro de las manifestaciones autoinmunes relacionadas a la EC. El cross-linking entre la TG-t y antígenos bacterianos, virales, nutricionales y endógenos podría generar respuestas inmunes secundarias, incrementando el riesgo de enfermedades autoinmunes luego de varios años de exposición al gluten ¹⁴⁹.

La DLG parece tener un efecto de mejoría sobre la enfermedad autoinmune asociada, esto se ha demostrado para la neuropatía, miocardiopatía y enfermedad tiroidea ^{129, 150}, en tanto que para otras no se ha demostrado aún tal efecto ¹¹⁷.

Manifestaciones Gineco-obstétricas: Las alteraciones reproductivas en relación a la EC se observan en ambos sexos. En las mujeres hay una tendencia a la menarca tardía, amenorrea, menopausia precoz e infertilidad, las cuales responden a la DLG ¹⁵¹. También se reporta una alta frecuencia de abortos recurrentes, niños con bajo peso al nacer y muerte neonatal ¹⁵². Di Simone y col. reportaron que la unión de anticuerpos anti-transglutaminasa al trofoblasto podría representar el mecanismo por el cual la implantación del embrión, y la evolución del embarazo, se ven afectados en pacientes con EC no tratada. Esta unión de anticuerpos al trofoblasto podría afectar su capacidad de invasión, induciendo apoptosis con afectación del ADN. Estos hallazgos podrían explicar la infertilidad, abortos tempranos y retraso en el crecimiento intrauterino ¹⁵³.

En varones puede observarse impotencia, disminución de la actividad sexual,

infertilidad y alteraciones del espermograma ¹¹³.

Déficit de Inmunoglobulina A (IgA): La prevalencia de EC en pacientes con déficit de IgA es 10 veces mayor comparada con los controles. Cataldo y col. observaron que los pacientes con déficit de IgA presentan con más frecuencia formas clínicas silentes y enfermedades alérgicas como asma, dermatitis atópica y alergias gastrointestinales ¹⁵⁴. A su vez, la prevalencia de déficit selectivo de IgA entre los pacientes con EC alcanza un 1-2 % ⁹².

La importancia de diagnosticar estas formas de presentación atípica de la EC se relaciona al hecho que la DLG no solo puede prevenir la aparición de complicaciones de la EC sino que, en alguna de ellas, mejora los síntomas clínicos de las enfermedades asociadas ^{5, 113}.

AUTOINMUNES	IDIOPÁTICAS	CROMOSÓMICAS	MISCELANEAS
Diabetes mellitus tipo I	Miocardopatía dilatada	Síndrome de Down	Infertilidad masculina y femenina
Tiroiditis de Hashimoto	Epilepsia con o sin calcificaciones cerebrales	Síndrome de Turner	Depresión
Enfermedad de Graves	Ataxia cerebelosa	Síndrome de Wiliams	Alteraciones psiquiátricas
Hepatitis autoinmune	Neuropatía periférica		Estomatitis aftosa
Cirrosis biliar primaria	Mioclonía múltiple		
Colangitis esclerosante primaria	Esclerosis múltiple		
Alopecia	Atrofia cerebral		
Vitiligo	Enfermedad inflamatoria intestinal		
Psoriasis	Sarcoidosis		
Dermatitis herpetiforme	Atopía		
Déficit de IgA			
Gastritis atrófica autoinmune			
Enfermedad hemolítica autoinmune			
Síndrome de Sjögren			
Miastenia gravis			
Enfermedad de Addison			
Nefropatía por IgA			
Miocarditis autoinmune			

Tabla 4: Enfermedades asociadas a la EC. Adaptado de Volta U. ¹¹³.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

El diagnóstico de la EC ha sufrido varios cambios en los últimos años. Este hecho se debe al desarrollo y aplicación de test serológicos, especialmente los anticuerpos anti-endomisio y antitransglutaminasa. A pesar de que la serología positiva puede ser utilizada para realizar el diagnóstico, la biopsia de intestino delgado continúa siendo el estándar de oro ^{113, 155, 156}. Para confirmar el diagnóstico las biopsias deben realizarse cuando el paciente está consumiendo gluten, y se deben tomar entre 4 a 6 muestras, incluyendo 2 del bulbo duodenal ³⁵.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los cambios que se producen en el intestino delgado se observan habitualmente en la mucosa. Los hallazgos característicos en la biopsia son: la presencia de LIEs, infiltración de la lámina propia con células T y células plasmáticas, atrofia vellositaria e hiperplasia críptica ¹⁵⁵.

En el intestino delgado sano las vellosidades constituyen entre el 65-80 % de su espesor, y el resto lo ocupan las criptas. En la EC, el efecto tóxico del gluten se manifiesta por una pérdida prematura de los enterocitos, lo que genera un incremento compensatorio de su replicación en las criptas. Las alteraciones que conducen a la malabsorción son consecuencia del acortamiento de las vellosidades y la hiperplasia de las criptas ⁹² (Figura 3).

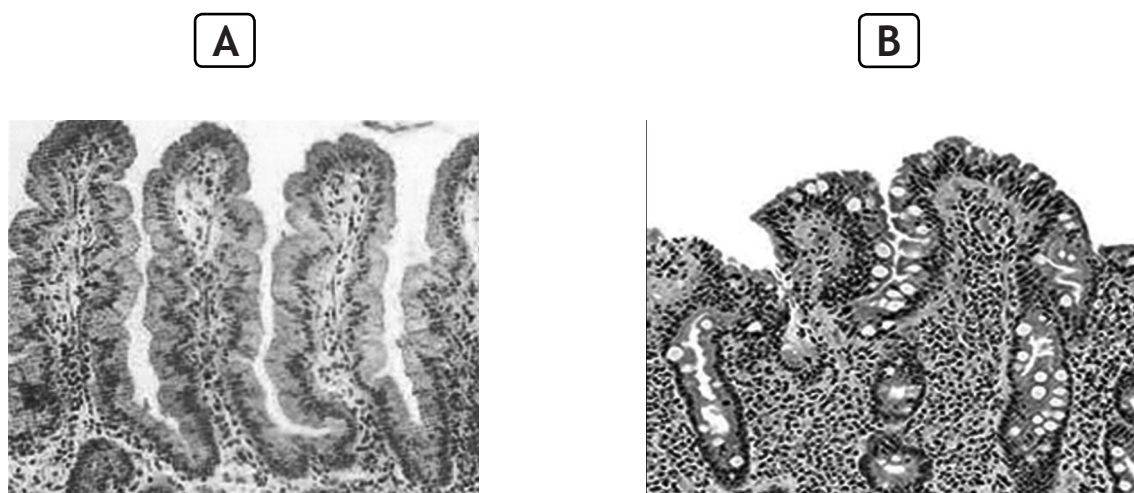


Figura 3: Biopsia de intestino delgado A: Normal, B: Atrofia vellositaria.

Las lesiones en la EC fueron descritas y clasificadas por Marsh y luego modificadas por Oberhuber y sigue siendo la más utilizada en la actualidad ^{157, 158} (Tabla 5). Las lesiones mucosas son irregulares y en parches y varían desde la atrofia parcial a la total. Este hecho hace remarcable la necesidad de tomar al menos 4 biopsias (dos del bulbo y dos de la segunda porción duodenal), y que las mismas sean bien orientadas para la correcta interpretación por parte del patólogo ¹⁵⁹. La biopsia bien orientada permite la evaluación de la relación vellosidad/cripta (normal $\geq 3:1$) y el recuento de los LIEs ¹¹³. En algunos pa-

cientes se pueden observar cambios leves, como el alargamiento de las criptas con aumento de los LIEs o solo aumento de estos últimos, en este caso la tinción por inmunohistoquímica puede ayudar a su recuento. En casos de lesiones no atróficas, caracterizadas por el aumento de los LIEs, con o sin elongación críptica, el diagnóstico de EC es realizado solo en el 10 % de los casos y se debe realizar el diagnóstico diferencial con alergias alimentarias, infecciones gastrointestinales, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, inmunodeficiencia común variable y enfermedades autoinmunes ¹⁵⁶. En las tinciones de los LIEs con inmunohistoquímica se pueden identificar linfocitos T con receptores γ/δ , siendo su proporción habitual entre 2-3 %, en tanto que cuando su aumento es gluten dependiente esa proporción se eleva al 20-30 %. Debido a que la atrofia vellositaria puede observarse en otras patologías (inmunodeficiencia común variable, enteropatía autoinmune, enfermedad de Whipple y gastroenteritis eosinofílica), y al hecho de que la lesión histológica puede quedar enmascarada si el paciente toma corticoides o inmunosupresores, los hallazgos de la biopsia deben evaluarse en el contexto de la clínica, marcadores serológicos o patrón de HLA ^{113, 155}. La biopsia de intestino delgado sigue siendo necesaria para el diagnóstico de EC, pero Volta y col. enfatizan que, con la mejoría en la sensibilidad y especificidad de los test serológicos y genéticos, hay una tendencia hacia el diagnóstico no invasivo de la EC ¹¹³.

* > de 40 linfocitos intraepiteliales por 100 enterocitos.

MARSH Modificada	CRITERIOS HISTOLÓGICOS		
	Aumentos LIEs *	Hiperplasia Críptica	Atrofia Vellositaria
Tipo 0	NO	NO	NO
Tipo I	SI	NO	NO
Tipo II	SI	SI	NO
Tipo III a	SI	SI	SI. Parcial
Tipo III b	SI	SI	SI. Subtotal
Tipo III c	SI	SI	SI. Total

Tabla 5: Clasificación histológica de Marsh-Oberhuber ¹⁵⁸.

SEROLOGÍA

Debido al concepto de que la EC es una enfermedad autoinmune heterogénea, su diagnóstico descansa no solo en la biopsia sino en los test serológicos y genéticos, que se han transformado en relevantes en los últimos años. Los marcadores serológicos son útiles para la detección y el seguimiento de la EC, mientras que el diagnóstico de certeza se obtiene por estudio histológico intestinal ¹¹³. Los pacientes celíacos no tratados presentan aumento de anticuerpos

contra el gluten (anticuerpos antigliadina), contra el autoantígenoTGt (ATGt) y contra el endomisio (EmA) ^{110, 161}.

ANTICUERPOS ANTIGLIADINA (AGA)

Fueron los primeros en ser utilizados. Los AGA séricos son de tipo IgA (AGA-IgA) e IgG (AGA-IgG). Estos anticuerpos no parecen ser esenciales en la patogenia de la EC y podrían reflejar una respuesta inespecífica al pasaje de proteínas del gluten digeridas incompletamente a través del epitelio con una permeabilidad aumentada. En individuos normales puede haber niveles elevados de AGA-IgA y AGA-IgG ^{162, 163}. Para su determinación se utilizan las pruebas de enzoinmunoanálisis (E.L.I.S.A). Los AGA desaparecen con la DLG ¹⁵⁶. La sensibilidad varía entre el 60 y 90 %, y la especificidad entre el 75-90 % ^{155, 164}.

En años recientes se ha desarrollado un nuevo test que detecta anticuerpos IgA e IgG que reaccionan contra una combinación de polipéptidos derivados de la gliadina (péptidos deamidados de gliadina; AGA-II IgA y AGA-II IgG) ¹⁶⁵ con resultados promisorios en términos de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EC ¹⁶⁶.

ANTICUERPOS ANTIENDOMISIO IgA (EMA)

El anticuerpo dirigido contra el endomisio (porción del tejido conectivo entre las miofibrillas en el tracto gastrointestinal de los primates), se detectó asociado con la enteropatía gluten sensible en 1983 ¹⁶⁷. El sustrato utilizado para la detección de los anticuerpos antiendomisiales es el esófago de mono o el cordón umbilical humano y la técnica es la inmunofluorescencia indirecta. Este test es más laborioso y operador dependiente. La sensibilidad del EmA usando esófago de mono o cordón umbilical humano es del 85 % - 97 % y la especificidad del 98-99 % ¹⁵⁵. Debido a que la altísima especificidad del EmA ha sido reportada consistentemente por más de 20 años se ha convertido en el “estándar de oro” de la serología para EC. En la mayoría de los estudios, cerca del 1 % de los pacientes EmA (+) no presentan evidencias clínicas ni histológicas de EC. En estos casos se sugiere el seguimiento de los pacientes para descartar una posible EC latente. Para los casos verdaderamente falso (+) no hay, hasta la fecha, explicación para estos hallazgos ¹⁶⁸.

Si bien la sensibilidad es alta, cerca de un 10-20 % de los pacientes con EC son EmA negativos ¹⁶⁸. Los factores que explican estos resultados son varios: cerca del 2 % de los pacientes pueden tener déficit de IgA, con lo cual los anticuerpos son negativos. Por otra parte, en las lesiones histológicas leves de tipo Marsh I-II se han reportado resultados negativos para el EmA ^{169, 170}, puede haber bajos niveles circulantes de anticuerpos indetectables por la serología y por último, debido a que se realizan por inmunofluorescencia, que es operador dependiente, debe considerarse un error técnico. No hay evidencias de que la presentación clínica ni la evolución de los pacientes celíacos con EmA (-) sea diferente de los que presentan EmA (+). Debido a que 10-20 % de los celíacos pueden ser EmA (-) se sugiere que estos anticuerpos no jugarían un papel esencial en la patogenia de la enfermedad ¹⁶⁸.

ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA (ATGt)

En 1997 se descubrió a la enzima transglutaminasa tisular como el autoantígeno de los anticuerpos endomisiales y se desarrollaron test de enzimoimmunoanálisis para su diagnóstico ^{41, 171}. Con este método se pueden detectar isotipos IgA e IgG (estos últimos reservados para pacientes con déficit de IgA sérica). El uso de TG purificada en los test de E.L.I.S.A. mejoró su performance sobre las versiones anteriores que utilizaban TG de hígado de cobayo, especialmente en términos de su especificidad. En la actualidad se utiliza mayoritariamente anti tTG recombinante humana como sustrato antigénico ¹⁷².

Estos anticuerpos tienen una sensibilidad para el diagnóstico de EC cercana al 97 %. La adherencia a la DLG normaliza la concentración de ATGt ¹⁷³.

Se han reportado resultados “falso positivos” para los ATGt en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, alergia alimentaria, giardiasis, enfermedad hepática y otras enfermedades autoinmunes ^{113, 155}.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA SEROLOGÍA

La sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos varían entre los diferentes estudios realizados, en particular por el hecho de sesgos en la selección de pacientes, elección de diferentes estándares de oro, tipo de población y metodologías empleadas. La revisión sistemática realizada por Rostom y col. ¹⁷⁴ en la que se excluyeron estudios con fallas metodológicas e incluyeron solo aquellos en donde el estándar de oro para el diagnóstico de EC era la biopsia intestinal indica que los ATGt y el EmA-IgA tienen una sensibilidad mayor al 90 % y una especificidad mayor al 95 %, en tanto que para los AGA-IgA la sensibilidad fue del 80 % y la especificidad entre el 80-90 %. En esta revisión también se reporta que los ATGt-IgG y los EmA-IgG tienen una especificidad mayor al 95 % pero pobre sensibilidad, aproximadamente del 40 %, y los AGA-IgG una sensibilidad y especificidad cercana al 80 %. Estos anticuerpos de tipo IgG se deberían utilizar en pacientes con déficit de IgA ¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Sin embargo, un estudio multinacional recientemente publicado ¹⁷⁷, en el cual participaron 20 laboratorios, demostró una amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los ATGt. La sensibilidad reportada fue de 69 % a 93 % y la especificidad entre el 96 % y 100 %; proponiendo la necesidad de mejorar y estandarizar la técnica.

En la tabla 6 se observa la sensibilidad y especificidad de los distintos test serológicos (adaptada de Volta U. ¹¹³).

HLA

Como se mencionara anteriormente, la EC está asociada a un patrón genético definido por la presencia de HLA-DQ2 y/o DQ8. Sin embargo, estos estudios serológicos no se deben utilizar de rutina ya que cerca del 20-30 % de la población general también es portadora de este patrón ⁶³. Los HLA DQ2/DQ8 son fuertes indica-

dores de EC en pacientes con discordancia entre los resultados de la histología y la serología, y en familiares de 1° grado de pacientes celíacos. Su rol más importante es cuando su resultado es negativo, ya que su ausencia excluye el diagnóstico de EC debido a que su valor predictivo negativo es del 100 % ^{113, 178}.

VPP: valor predictivo positivo - **VPN:** valor predictivo negativo

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión Diagnóstica (%)
ATGt IgA	97	91	91	97	98
EmA IgA	94	100	100	94	97
AGA IgA	73	87	84	77	80
AGA IgG	73	77	75	75	75
AGA-II IgA	84	90	89	85	87
AGA-II IgG	84	99	98	87	92

Tabla 6: Performance de marcadores serológicos. Volta U. ¹¹³.

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

El diagnóstico de EC y su tratamiento con DLG tienen implicancias para los pacientes, no solo en términos de aliviar sus síntomas sino por el posible efecto sobre el riesgo de complicaciones ¹⁷⁹.

Aunque la gran mayoría de los pacientes celíacos tienen un pronóstico excelente, alguno de ellos pueden desarrollar complicaciones serias tales como la EC refractaria tipo I y II, yeyunitis ulcerativa, linfoma T asociado a enteropatía, linfoma abdominal de células B y carcinoma de intestino delgado, que afectan marcadamente el pronóstico y la supervivencia. Se ha reportado una supervivencia a 5 años entre el 80-96 % para la EC refractaria tipo I, 40-58 % para la EC refractaria tipo II y menos del 20 % para pacientes con linfoma T asociado a enteropatía ¹⁸⁰.

EC NO RESPONDEDORA

La mayoría de los pacientes con EC responden a la DLG y muestran una mejoría clínica a las pocas semanas de iniciada la misma, aunque la recuperación histológica puede tomar meses o algunos años, especialmente en adultos ^{89, 181}. Sin embargo, entre el 7 % y 30 % continúa con manifestaciones clínicas. Esta entidad es reconocida como EC no respondedora y tiene múltiples causas. Leffler y col. ¹⁸² revisaron la base de datos de todos sus pacientes celíacos diagnosticados entre el 2000 y 2006, de ellos 603 tenían diagnóstico de EC confirmado por biopsia intestinal. Definieron 3 circunstancias por las cuales los pacientes presentaban EC no respondedora: 1) derivación a un especialista en EC para evaluación de falta de respuesta a la DLG, 2) falta de respuesta clínica o serológica dentro de los 6 meses de iniciada la DLG y 3) recurrencia de los síntomas o de la serología cumpliendo DLG. La EC refractaria se definió como la atrofia vellositaria persistente a pesar del cumplimiento estricto de la DLG y sin evidencias de otra patología incluyendo el linfoma. En el mencionado estudio los autores encontraron que 113 pacientes (18,7 %) presentaban EC no respondedora. Las causas de falta de respuesta fueron: ingesta inadvertida de gluten (36 %), síndrome de intestino irritable (22 %), EC refractaria (10 %), déficit de lactosa (8 %), síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (6 %), colitis microscópica (6 %) y el 13 % restante a desórdenes varios (úlceras pépticas, trastornos alimentarios, gastroparesia, enfermedad de Crohn, etc.). Otros autores acuerdan que la causa más frecuente de EC no respondedora es la ingesta inadvertida de gluten reportada hasta en el 50 % de los pacientes ^{89, 183-185}.

EC REFRACTARIA

La EC refractaria (ECR) se caracteriza por la persistencia de síntomas a pesar de la estricta adherencia a la DLG. Las manifestaciones clínicas pueden incluir: síndrome febril prolongado, dolor abdominal, pérdida de peso a desnutrición severa, diarrea esteatorreica, enteropatía perdedora de proteínas, abdomen agudo por perforación intestinal, obstrucción o hemorragia. Su diagnóstico se realiza por exclusión, ya que deben descartarse previamente todas las causas de falta de respuesta a la dieta y otras enfermedades que cursan con atrofia vellositaria (giardiasis, enteritis post-infecciosa, esprué colágeno, tuberculosis, SIDA, inmunodeficiencia común variable, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn,

gastroenteritis eosinofílica, etc.)^{183, 186}. La prevalencia real no es bien conocida, pero parece afectar al 5 % de los pacientes celíacos^{2, 89}.

Actualmente se define a la ECR como la persistencia o recurrencia de atrofia vellositaria con hiperplasia críptica y aumento de LIEs a pesar del cumplimiento estricto de la DLG por más de 12 meses, o cuando los síntomas persistentes severos requieren de una intervención, independiente de la duración de la DLG¹⁸⁶. La clasificación de la ECR se basa en el inmunofenotipo de los LIEs: ECR tipo I (poli-clonal), en la cual el fenotipo de los LIEs es normal, y ECR tipo II (monoclonal), en la cual hay un fenotipo aberrante de los LIEs¹⁸³. Estos linfocitos aberrantes se caracterizan por la pérdida de los marcadores de superficie normales CD3, CD4 y CD8 con preservación de la expresión de CD3 intracitoplasmático (por ejemplo $\geq 40-50$ % por inmunohistoquímica o $> 20-25\%$ por citometría de flujo) asociado a un receptor clonal tipo gamma¹⁸⁵. El monitoreo seriado del inmunofenotipo y la clonalidad parece ser más adecuado para clasificar el subtipo de ECR y predecir el riesgo de linfoma que utilizar una única marcación. La distinción entre las dos formas es de gran importancia en términos de predicción de morbilidad, mortalidad y estrategias de inmunosupresión.

La ECR tipo I habitualmente mejora con un tratamiento agresivo combinando soporte nutricional (habitualmente nutrición parenteral), DLG y tratamiento farmacológico. En este último caso, el uso de esteroides (prednisona o budesonida) solos o combinados con otros inmunosupresores, suelen remitir las manifestaciones clínicas. La azatioprina no es útil para la inducción (debido al retraso en el inicio de sus efectos), pero es útil para disminuir el uso de esteroides en los pacientes que son dependientes de altas dosis o presentan efectos adversos a los mismos.

La ECR tipo II suele ser resistente a los tratamientos y se debe descartar siempre la co-existencia de linfoma T asociado a enteropatía (LTAE). La terapia alternativa referida para este tipo de ECR es la quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células madre. La ECR tipo II tiene peor pronóstico que la tipo I, con una supervivencia a 5 años menor al 50 %. La mortalidad en la ECR tipo I está relacionada a la malnutrición severa y/o infecciones, en tanto que en la tipo II se asocia al alto riesgo de desarrollo de LTAE^{2, 89, 183, 185, 187, 188}.

MORTALIDAD, RIESGO DE CÁNCER Y LINFOMA

Desde hace muchos años se reconoce que la EC se asocia con un aumento de riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH). Este aumento de riesgo se relaciona con los linfomas de células T y B del intestino delgado, pero también se han reportado casos de linfomas extraintestinales incluyendo el linfoma Hodgkin (LH)^{189, 190}.

En una de las investigaciones más importantes, Gao y col.¹⁹¹ realizaron un estudio poblacional de tipo caso-control incorporando todos los casos de LNH, LH y leucemia linfocítica crónica diagnosticados entre 1965 y 2004. Sus resultados demuestran que los pacientes con EC tienen 5.4 veces más riesgo de desarrollar un LNH, y un riesgo similar al de la población general de desarrollar LH o leucemia linfocítica crónica. Otro dato relevante de este estudio fue el hallazgo de riesgo aumentado para LNH entre las personas con un gemelo afectado de EC. Cuando

estimaron el riesgo de desarrollo de LNH entre los pacientes diagnosticados en la última década, comparados con los diagnosticados entre 1975-1984, observaron que el riesgo caía unas 30 veces, es decir a 3.8. Este último dato probablemente esté relacionado al hecho de disponer de herramientas más sensibles y específicas para el diagnóstico, lo cual permite detectar la EC en estadios más tempranos (asintomáticos o silentes) ¹⁹¹.

Un estudio de características similares fue realizado en Estados Unidos por Green y col. En este estudio realizado entre 1981 y 2000 se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EC y se calculó la tasa de mortalidad estandarizada (TME) y el intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %). El 11 % de los 381 celíacos tuvieron diagnóstico de cáncer. La TME para todos los cánceres combinados fue 1.5 (IC 95 % 0.3 - 7.5), con un aumento significativo para el cáncer de intestino delgado (TME 34; IC 95 % 24 - 42), cáncer de esófago (TME 9.1; IC 95 % 6.5 - 21), LNH (TME 9.1, IC 95 % 4.7 - 13) y melanoma (TME 5.0; IC 95 % 2.1 - 12) ¹⁹².

Corrao y col. ²⁸ realizaron un estudio para evaluar mortalidad en pacientes con EC y sus familiares de primer grado. El mismo fue realizado entre 1962 y 1994, se incorporaron prospectivamente 1072 pacientes adultos con EC y 3384 familiares de 1° grado, y se comparó el número de muertes observadas hasta 1998 con el número de muertes esperadas expresadas como TME. Durante el estudio murieron 53 pacientes celíacos comparado con las 25.9 muertes esperadas (TME 2.0; IC 95 % 1.5 - 2.7). La mayor mortalidad se observó durante los primeros 3 años luego del diagnóstico en los pacientes con síntomas de malabsorción (TME 2.5; IC 95 % 1.8 - 3.4), pero no en los que tenían síntomas leves (TME 1.1, IC 95 % 0.5 - 2.2) o fueron diagnosticados por screening serológico (TME 1.2, IC 95 % 0.1 - 7.0). La mortalidad aumentó al ir aumentando el tiempo de retraso del diagnóstico y en los pacientes con mal cumplimiento de la DLG. La principal causa de muerte fue el LNH. No observaron aumento de mortalidad en los familiares de 1° grado ²⁸.

En una línea similar de investigación Silano y col. también demostraron que los pacientes con EC tienen riesgo aumentado para desarrollar una neoplasia (en especial del tracto gastrointestinal) en relación a la edad al diagnóstico. La edad media al diagnóstico de los pacientes que desarrollaron cáncer fue mayor que la de los que no lo desarrollaron (47.6 ± 10.2 años vs. 28.6 ± 18.2 años). Los autores concluyen que el retraso en el diagnóstico es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias debido a un mayor tiempo de exposición al gluten ¹⁹³.

Una de las investigaciones más recientes respecto al aumento de mortalidad fue la realizada por Rubio-Tapia y col. en una cohorte de 9133 muestras de suero recolectadas al personal militar de la Fuerza Aérea entre 1948 y 1954. A las muestras se les realizó ATGt, y si resultaban positivas, EmA. Se realizó diagnóstico de EC (previamente no diagnosticada) en 14 individuos (0.2 %). A ninguno de estos individuos se les había realizado diagnóstico clínico de EC durante los 45 años de seguimiento, por lo que todos se mantuvieron sin tratamiento. La mortalidad en 1997 fue del 64.3 % en los seropositivos y 24.3 % en los seronegativos. Durante los 45 años de seguimiento el riesgo de mortalidad fue 4 veces mayor en los individuos con EC no diagnosticada comparados con los seronegativos (3.9; IC 95 % 2.0 - 7.5; $p < 0.001$) ³⁰.

Los mecanismos responsables para el desarrollo de una neoplasia en los pacientes con EC aún no son conocidos aunque los mecanismos sugeridos podrían incluir un aumento de la permeabilidad intestinal a carcinógenos medioambientales, inflamación crónica, estimulación antigénica, liberación de citoquinas proinflamatorias, alteraciones de la vigilancia inmune y déficits nutricionales ⁸⁴. El cumplimiento de la DLG probablemente proteja contra el desarrollo de neoplasias, lo cual aboga a favor de realizar un diagnóstico temprano de EC ^{193, 194}.

YEYUNITIS ULCERATIVA

Es una complicación poco frecuente de la EC caracterizada por la presencia de úlceras crónicas idiopáticas en el intestino delgado no relacionadas a drogas, isquemia, infecciones u otras causas conocidas, las cuales pueden complicar o preceder la aparición de un linfoma de células T ^{195, 196}. Puede presentarse en un paciente con diagnóstico previo de EC o ser un cuadro de inicio, sin diagnóstico anterior de EC ¹¹². Las úlceras son habitualmente múltiples, transversales y localizadas en yeyuno, íleon o ambos. La cicatrización es frecuente, y debido a que son primordialmente de localización transversal, llevan con frecuencia a la estenosis y obstrucción intestinal secundaria. Las lesiones suelen variar en su profundidad y pueden llegar a afectar toda la pared intestinal y eventualmente perforar el intestino. Histológicamente la lesión ulcerada muestra un infiltrado inespecífico, caracterizado por la presencia de células plasmáticas, linfocitos, macrófagos y neutrófilos. La mucosa puede ser normal cerca de las úlceras, pero más frecuentemente se observan diferentes grados de atrofia vellositaria. En la adyacencia de las úlceras la atrofia mucosa suele ser en parches, alternando zonas de mucosa normal con otras con atrofia severa ¹⁹⁵.

Los síntomas habituales son la diarrea crónica, dolor abdominal y pérdida de peso. La evolución de estos pacientes es mala, con alta tasa de mortalidad ^{195, 198}. En las imágenes radiológicas del intestino delgado se pueden observar estenosis con erosiones mucosas. Muchos pacientes pueden requerir cirugía para el diagnóstico o para el manejo de las complicaciones como las estenosis o perforación. El tratamiento con esteroides se ha reportado de utilidad en pocos pacientes ¹¹².

ESPRUE COLÁGENO

El esprue colágeno es una enfermedad rara del intestino delgado caracterizada por diarrea crónica, malabsorción severa y pérdida de peso progresiva. En la anatomía patológica se observa atrofia vellositaria moderada o severa y un rasgo distintivo, el depósito de colágeno subepitelial en la lámina propia. Estos cambios suelen ser difusos y parcheados, con severidad variable y localizados principalmente en el intestino delgado proximal ^{199, 200}. Suele ser frecuente que estos pacientes se diagnostiquen inicialmente como portadores de EC ¹⁹⁹. La relación entre el esprue colágeno y la EC es controvertida. Algunos autores creen que el aumento del colágeno subepitelial podría representar solo un marcador histopatológico de mala evolución de una EC, mientras que para otros este depósito corresponde a una enfermedad diferente del intestino delgado, previamente no reconocida y con una mala respuesta a la DLG ²⁰¹. Este punto no está resuelto,

aunque hay elementos de un mecanismo patogénico común o relacionado, porque ambas enfermedades tiene ciertos rasgos clínicos, patológicos y serológicos comunes como el hipoesplenismo, los anticuerpos EmA positivos o las complicaciones, como los cambios inmunohistoquímicos observados en la EC refractaria o los linfomas de células T o B ²⁰¹. El depósito de colágeno puede observarse también en colon (colitis colágena) o en estómago (gastritis colágena), asociado a un proceso inflamatorio, habitualmente una linfocitosis epitelial (colitis o gastritis linfocítica). Tanto la colitis o la gastritis linfocíticas o colágenas se han asociado con EC ²⁰¹. La historia natural del esprue colágeno se ha asociado a un curso habitualmente fatal. Más recientemente se han reportado estudios que demuestran la resolución de las lesiones por períodos de tiempo prolongados luego del tratamiento con esteroides o inmunosupresores ²⁰².

La etiología y patogenia de los depósitos de colágeno son desconocidos, y se especulan diferentes causas. Además de la EC, el esprue colágeno puede complicarse o co-ocurrir con un linfoma de células T y se lo ha descrito también asociado a cáncer de colon. En este último caso se describió la desaparición de las bandas de colágeno luego de la resección del tumor colónico, sugiriendo que podría representar un síndrome paraneoplásico ²⁰³. En la actualidad se sugiere que el esprue colágeno es una enfermedad más heterogénea que lo que se creía y su tratamiento continúa siendo empírico.

COLITIS MICROSCÓPICA

Colitis microscópica es un término general que engloba dos formas de colitis idiopática: colitis linfocítica y colitis colágena. Se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa crónica o recurrente sin sangrado. La mucosa colónica tiene aspecto normal en el examen endoscópico, al igual que en los estudios de imágenes (colon por enema y tomografía computada), por lo cual el diagnóstico solo puede realizarse con el análisis anatomopatológico de biopsias del colon ²⁰⁴.

La asociación de colitis microscópica y EC es muy frecuente y se ha reportado que el 33 % de los pacientes con EC presentaban cambios histológicos en la mucosa colónica consistentes con colitis microscópica ²⁰⁵. En el estudio realizado por Green y col. ²⁰⁶ se reportó que 44 de 1009 pacientes celíacos (4.3 %) presentaban colitis microscópica, lo cual representa un riesgo incrementado de 70 veces comparado con la población control. Los pacientes celíacos con colitis microscópica fueron de mayor edad y presentaron atrofia vellositaria más severa que los que no la presentaban. El diagnóstico de colitis microscópica se realizó después del de EC en el 64 % de los pacientes, simultáneamente en el 25 % y antes en el 11 %. El tratamiento con esteroides o inmunosupresores fue requerido por el 66 % de los pacientes y un 50 % de estos requirió tratamiento de mantenimiento. Las recomendaciones actuales indican que siendo la colitis microscópica una entidad tan frecuente en individuos con EC debe ser considerada en el diagnóstico cuando el paciente continua con diarrea recurrente a pesar del cumplimiento de la DLG ²⁰⁵.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

En la actualidad, el único tratamiento de la EC es la DLG de por vida. Esta dieta excluye el trigo, la cebada y el centeno. La avena pareciera ser segura, si se consume en cantidades limitadas, para la mayoría de los pacientes, pero su inclusión se ve limitada, en la práctica, por la contaminación potencial con gluten durante su procesamiento. El consumo de avena mejora el contenido de la dieta (por incrementar la ingesta de fibra, vitamina B, magnesio y hierro) ^{11, 49}.

El cumplimiento de la DLG no siempre es estricto, y como se mencionara anteriormente, el mismo se observa en cerca del 50 % de los pacientes ²⁰⁷. Esto es debido, en parte, a la ingesta inadvertida de gluten por falta de información de los pacientes sobre productos aptos y errores en la identificación de los mismos, aunque el mayor inconveniente es debido a las transgresiones voluntarias que tiene múltiples causas: limitado número de productos libres de gluten en el mercado, costo excesivo y desconocimiento por parte de los pacientes de las consecuencias de no adherir a la DLG. También se ha reportado que el cumplimiento de la DLG es más bajo en pacientes adultos asintomáticos o con síntomas leves ^{208, 209}.

La intervención de una nutricionista especializada en el tema, en términos de educación nutricional y evaluación de posibles déficits (hierro, vitamina B12, fibra, calcio y vitamina D) y la participación en sociedades de pacientes son herramientas que promueven la adherencia ^{161, 210}.

La contaminación con gluten es muy frecuente en los alimentos, por ejemplo, el gluten oculto se encuentra en muchos productos comerciales como sopas, jugos o helados, e inclusive puede encontrarse en cantidades traza por una contaminación cruzada de cereales originalmente libres de gluten durante su molienda, depósito o manipulación, o porque el almidón de trigo es uno de sus ingredientes ⁹⁰.

Desde hace pocos años se conoce cuál es la toxicidad potencial de las trazas de gluten. Catassi y col. ²¹¹ realizaron un estudio, doble ciego, controlado con placebo en el que se midió la morfometría de las biopsias de intestino delgado. En este estudio los investigadores demostraron que 50 mg de gluten durante 3 meses inducía una disminución significativa de la relación cripto-vellositaria, por lo que se recomienda que la ingesta límite se sitúe en 20 ppm ²¹¹.

A nivel internacional, la Comisión Codex Alimentarius, dependiente de la Organización Mundial de la Salud es la encargada de dictar las normativas para la identificación y control de alimentos. En 1981 se propuso el uso de dos límites para la identificación de productos para pacientes celíacos: 20 ppm (partes por millón) de gluten para alimentos naturalmente libres de gluten, y 200 ppm de gluten para productos manufacturados como “libres de gluten”, lo que se refiere a 1 mg de gluten por 1 kg de producto ²¹². Los límites también pueden expresarse en función del contenido de gliadinas (asumiendo que las gliadinas contribuyen al 50 % del gluten). En este caso los alimentos aptos para celíacos no deben contener más de 10 ppm de gliadinas. En la revisión de 2008 del Codex Alimentarius se propuso referir el contenido de gliadinas al peso neto del alimento,

definiendo a los alimentos libres de gluten solo a aquellos con un contenido de gluten inferior a 20 ppm. Para los alimentos que contiene entre 20 y 100 ppm la denominación aún no se ha establecido ²¹². En los países de Europa del norte se permite hasta 100 ppm de gluten en los alimentos especiales para celíacos. En Estados Unidos y Europa del sur se adoptó la cantidad de 20 ppm.

El Código Alimentario Argentino ²¹³ establece en el Artículo 1383: “Se entiende por alimento libre de gluten el que está preparado únicamente con ingredientes que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de elaboración —que impidan la contaminación cruzada— no contiene prolaminas procedentes del trigo, de todas las especies de *Triticum*, como la escaña común (*Triticumspelta* L.), kamut (*Triticumpolonicum* L.), de trigo duro, centeno, cebada, avena ni de sus variedades cruzadas. El contenido de gluten no podrá superar el máximo de 10 mg/Kg (equivalente a 0.5 mg % de gliadina). Para comprobar la condición de libre de gluten deberá utilizarse metodología analítica basada en la Norma Codex STAN 118-79 (adoptada en 1979, enmendada en 1983; revisada en 2008) enzimoimmunoensayo ELISA R5 Méndez, y toda aquella que Autoridad Sanitaria Nacional evalúe y acepte”.

En la Facultad de Ciencias Exactas de la ciudad de La Plata, el Dr. Chirido y col. desarrollaron una técnica cuantitativa, que ha sido adoptada como método oficial de análisis de gluten en la provincia de Buenos Aires. La determinación de gliadinas se realiza con un ELISA competitivo empleando anticuerpos mono y policlonales con un límite de detección de 1 mg de gliadina por kg de muestra ²¹⁴.

En la mayoría de los pacientes, la DLG resuelve los síntomas en pocas semanas, aunque la recuperación histológica puede tomar meses o años, especialmente en adultos en los que la recuperación de la mucosa puede ser incompleta. El cumplimiento de la DLG parece reducir el riesgo de complicaciones ^{5, 89, 181, 193, 194}.

4-. EL HÍGADO EN LA EC

La EC por sí misma puede causar alteraciones hepáticas, pero también puede modificar el curso clínico de las enfermedades hepáticas crónicas cuando éstas coexisten con la EC. El espectro del compromiso hepático en la EC es muy amplio e incluye enfermedad hepática criptogenética (desde leve a severa), hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis y enfermedad relacionada al virus C ²¹⁵.

Los primeros estudios sobre el compromiso hepático y la EC datan de la década del 70. En uno de ellos Pollock ²¹⁶ evaluó la histopatología hepática en 19 pacientes con malabsorción severa por EC y describió distintos grados de lesión, incluyendo hepatitis leve, fibrosis hepática y cirrosis. En la misma época, Hagander y col. ²¹⁷ describieron la elevación de las enzimas hepáticas en el 39 % de los pacientes con EC sin tratamiento y su normalización luego de instaurada la DLG, hallazgo que también fue reportado por otros investigadores ²¹⁸; y se presentan también los primeros reportes de la asociación entre EC y enfermedades hepáticas autoinmunes ^{21, 25}. Finalmente, diversos estudios demostraron que los pacientes con EC tienen: a) un incremento de riesgo de 2 a 6 veces de desarrollar una enfermedad hepática tardía, b) que una enfermedad hepática previa aumenta el riesgo de desarrollar EC 4 a 6 veces ²¹⁹; y c) que la EC se asoció con un riesgo 8 veces mayor de muerte por cirrosis ²²⁰. Estos estudios abonaron el concepto de descartar una EC antes de realizar el diagnóstico de cirrosis criptogenética ²²¹.

Para Volta ²⁶, dos formas clínicas de daño hepático parecen estar estrictamente

relacionados a la EC y podrían distinguirse en términos de su respuesta a la DLG:

- Enfermedad hepática criptogénica (leve o severa), potencialmente reversible con la DLG.
- Enfermedad hepática autoinmune, generalmente sin respuesta a la DLG.

Sin embargo, para este investigador es difícil establecer, hasta la fecha, si estas dos formas de injuria hepática son entidades definidas, con diferente patogenia, o si son la expresión de un mismo desorden en el que factores genéticos y la duración de la exposición al gluten pueden determinar la severidad y el patrón de la lesión hepática.

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRIPTOGENÉTICA (HEPATITIS CELÍACA)

La hipertransaminasemia es reportada aproximadamente entre el 11-40 % de los adultos y en el 50 % de los niños al momento del diagnóstico de la EC ^{217, 218, 222, 223}. Habitualmente el aumento de las enzimas es leve (menos de 5 veces del límite superior normal), la mayor parte de las veces a expensas de la alaninaminotransferasa (ALT), con bilirrubina, gammaglutamiltranspeptidasa (γGT) y fosfatasa alcalina (FAL) normales, y se observan en pacientes con EC clásica. Estas alteraciones se normalizan con la DLG entre los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento ^{218, 222}. Cuando se realiza una biopsia hepática, el hallazgo más frecuente es el de una hepatitis reactiva inespecífica (hepatitis celíaca), caracterizada por inflamación periportal leve, hiperplasia de células de Kupffer e infiltración mononuclear, raramente asociados con infiltración grasa leve y fibrosis ^{13, 217}.

La hipertransaminasemia también puede ser la única manifestación de una EC asintomática ²²⁴. Así, diferentes autores reportan una prevalencia de EC entre 9 a 11 % en pacientes con hipertransaminasemia de origen desconocido ²²⁵⁻²²⁷. En el estudio realizado por Volta, se destaca particularmente que no se halló diferencia de prevalencia de EC entre ambos sexos (relación mujer/hombre de 1:1) y que la edad media de los celíacos con hipertransaminasemia fue menor (edad media 28 años) que la observada entre pacientes celíacos sin esta alteración hepática (edad media 39 años), por lo que sugiere que las alteraciones en el hepatograma podrían ser un signo temprano de EC ²²⁷.

Los mecanismos patogénicos de la afectación hepática en la EC no son conocidos. La normalización de las enzimas hepáticas con la DLG sugiere una relación causal. La EC cursa con aumento de la permeabilidad intestinal, hecho que también se demostró en pacientes con hipertransaminasemia ²¹⁸. Este aumento de la permeabilidad intestinal podría aumentar el pasaje de toxinas, antígenos, citoquinas y/o autoanticuerpos a la circulación portal desempeñando algún papel en la injuria hepática ^{227, 228}. Por otra parte, los anticuerpos contra la TG-t que se encuentran en el hígado y otros tejidos extraintestinales, conllevan la posibilidad del rol de una respuesta inmune humoral en la patogenia del daño hepático ^{215, 221}.

En pacientes celíacos no tratados, con compromiso hepático subclínico, se pueden desarrollar formas severas de enfermedad hepática. Kaukinen reporta 4 pacientes con falla hepática severa (1 con fibrosis hepática congénita, 1 con esteatosis hepática masiva y 2 con hepatitis progresiva sin causa aparente), tres de los cuales fueron derivados para evaluación de trasplante de hígado, en quienes se diagnosticó una EC. El tratamiento con DLG recuperó la función hepática en todos ³². Reportes similares fueron presentados por otros autores ^{229, 230}.

ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (CBP)

La asociación entre EC y CBP fue reportada por primera vez en 1978 por Logan ²⁵, quien describió 4 pacientes con diagnóstico simultáneo CBP y EC. Desde entonces, se han realizado múltiples estudios debido a los resultados conflictivos observados en distintos países de Europa, que reportan una prevalencia de EC en pacientes con CBP entre 0 y 11 % ²⁰.

Kinghamy col. realizaron un estudio durante 12 años, sobre una población estable del sur de Gales de 250.000 individuos , y reportan una prevalencia de CBP de 3 % entre 143 pacientes con EC y una prevalencia de EC de 6 % en 67 pacientes con CBP ¹⁸. Sørensen y col. evaluaron el riesgo de CBP en dos cohortes de pacientes con EC en Dinamarca (1977-1992) y Suecia (1987-1996). En Dinamarca identificaron 896 pacientes con EC que fueron seguidos por un período medio de 9.1 años. Comparado con el número esperado de 0.07, la tasa de incidencia estandarizada fue de 27.6 (IC 95 %; 2.9 -2.5). En la cohorte de Suecia los resultados fueron similares, con una tasa de incidencia estandarizada de 25.1 (IC 95 %; 15.7 - 37.9). Los autores concluyen que la CBP se asocia con EC, basándose en que esta asociación se observó en dos cohortes nacionales independientes y durante períodos de tiempo diferentes ²³¹. Gillett por su parte, evaluó muestras de suero de 378 pacientes con CBP, 10 pacientes (2.6 %, todas de sexo femenino) tuvieron EmA y ATGt positivos, en 5 de ellas se confirmó la EC por biopsia de intestino delgado ²³². Volta y col., en un estudio colaborativo entre Italia y España, estudiaron la prevalencia de EC en 255 pacientes con colestasis autoinmune (CBP, colangitis esclerosante primaria y colangitis autoinmune), reportando una prevalencia global de 3.5 % ²⁰. En este estudio se destaca que todas las pacientes fueron mujeres y mayoritariamente asintomáticas.

Si bien algunos autores no hallaron evidencia de tal asociación ²³³⁻²³⁵, estudios más recientes demuestran un aumento de riesgo de CBP en pacientes con EC comparado con la población general. Lawson reporta un riesgo 3 veces mayor ²³⁶ y Ludvigsson, en un estudio de población en el que evaluó riesgo de enfermedad hepática en 13.818 pacientes con EC (1964-2003) y 66.584 individuos de población general apareados por edad y sexo, reportó que la EC se asocia con un aumento de riesgo para CBP (hazard ratios 10.16; IC 95 % 2.61-39.49) y otras hepatopatías ²¹⁹.

La enfermedad hepática no parece mejorar en pacientes con CBP y EC des-

pués de 1 a 2 años de DLG ^{20, 237}, sin embargo el diagnóstico temprano de EC y su tratamiento con DLG puede mejorar los síntomas atribuibles a EC y reducir el riesgo de complicaciones ^{20, 221}. La recomendación es investigar EC en pacientes con diagnóstico de CBP ^{20, 26, 229}.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (CEP)

La asociación entre EC y CEP se reportó por primera vez en 1988 ¹⁹. La prevalencia reportada de EC en pacientes con CEP varía entre 1.6 % y 2.6 % ^{20, 238}. Lawson reporta un riesgo 3 veces mayor para CEP y CBP en pacientes con EC comparados con la población general ²³⁶ y Ludvigsson de 4 veces ²¹⁹. Tanto la EC como la CEP son enfermedades autoinmunes cuya susceptibilidad está parcialmente determinada por los genes del complejo HLA tipo II. Esta misma molécula es importante en la patogenia de la EC y CEP, por lo que la predisposición genética para enfermedades autoinmunes podría explicar parcialmente esta asociación. La evolución de la enfermedad hepática no parece verse afectada por la DLG ^{19, 26, 221, 239, 240}.

HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI)

Hacia fines de los años 70 se describieron los primeros casos de asociación de EC y HAI ²⁴¹. La prevalencia actual de HAI en pacientes con EC está establecida entre el 3 % y 6 % ^{21, 144, 241, 242}. Por otra parte, los pacientes con EC tienen un riesgo 6 veces mayor de desarrollar una HAI, comparados con la población general ²¹⁹. Para explicar esta asociación es importante observar que la EC y la HAI comparten determinadas combinaciones de genes que codifican los antígenos HLA de clase II. En la población occidental han sido identificados dos haplotipos asociados con una mayor susceptibilidad a las HAI: el complejo HLA A1 B8 DR3 y el haplotipo HLA DR4. Igualmente HLA-DR3 y en particular la expresión de moléculas DQ2 y DQ8 se asocia con una mayor susceptibilidad a desarrollar EC ²⁴³. Volta y col. ²¹ realizaron un estudio con 181 pacientes con HAI (157 tipo I y 24 tipo II), el 4.4 % (8 pacientes) presentó serología positiva para EC, en seis de los cuales fue asintomática. En 5 de estos pacientes la EC fue confirmada por biopsia de intestino delgado, lo cual representa una prevalencia de 2.8 %. Siete pacientes presentaban un haplotipo DQ2, en 5 casos asociado con DR3, en un caso con DR7, en otro con DR8 y sólo en un caso presentó un haplotipo diferente (A24B8). La DLG no modificó la evolución de la enfermedad hepática aunque ésta es necesaria para mejorar los síntomas de la EC y evitar las complicaciones a largo plazo ^{244, 245}.

Por su parte, Villalta y col. ²² estudiaron 47 pacientes consecutivos con HAI (39 tipo I y 8 tipo II) y observaron una prevalencia de EC de 63.8 ‰ (IC 95 % , 13.2-186.1), la cual fue significativamente mayor que la observada en la población general en Italia (4.9 ‰; IC 95 % , 2.8 - 7.8).

Debido a que la EC es más frecuente en pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes varios autores recomiendan el screening serológico para EC en todos estos pacientes ^{20, 26, 221, 229, 242}.

OTRAS CAUSAS DE COMPROMISO HEPÁTICO EN LA EC

HEMOCROMATOSIS (HCR)

La EC ha sido asociada a la Hcr hereditaria. La Hcr hereditaria es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población caucásica (1: 200 a 400). Se caracteriza por una alteración del metabolismo del hierro, con una absorción anormalmente alta de este metal en el intestino delgado y su posterior depósito corporal. Este depósito de hierro puede causar cirrosis, diabetes, insuficiencia cardíaca, hipogonadismo, artritis y carcinoma hepatocelular. El gen candidato de la Hcr hereditaria es la mutación C282Y del gen HFE (gen de susceptibilidad para hemocromatosis), que se observa en más del 80 % de los pacientes, especialmente entre los descendientes de Europa del norte ²⁴⁶.

La presencia concomitante de EC y Hcr hereditaria es rara. La susceptibilidad de ambas está asociada con genes del complejo mayor de histocompatibilidad en el brazo corto del cromosoma 6. La EC se asocia con el HLA-DQ2 y con otros genes no HLA mientras que la Hcr lo hace con el HLA-A3 y B7 ²⁴⁷. Los reportes de casos han referido que el tratamiento de la EC y la mejoría en la absorción de hierro, por recuperación de la mucosa intestinal, llevaron a la precipitación de la sobrecarga de hierro y diagnóstico de Hcr hereditaria. Por otra parte, algunas evidencias experimentales han sugerido una mayor frecuencia de la mutación en el gen HFE en pacientes británicos con EC, y sugieren un rol protector contra el déficit de hierro, secundario a la mayor absorción del mismo por la Hcr ^{246, 247}; sin embargo esta asociación no pudo ser confirmada por otros autores ²²¹. La EC oculta podría estar compensada por el aumento en la expresión del transportador de metales divalentes 1 (DMT1) en un subgrupo específico de individuos homocigotas para la mutación C282Y en el gen de la Hcr ²⁴⁸. Aún no ha podido aclararse si existe una relación genética entre estas dos enfermedades o si su asociación es solo una coincidencia debido a la alta frecuencia de ambas en población general.

HÍGADO GRASO

Tanto el hígado graso no alcohólico (HGNA) como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) han sido reportados en asociación con la EC. El HGNA afecta al 10 % a 24 % de la población general ²⁴⁹. La obesidad, que es el mayor factor de riesgo para esta condición, no excluye el diagnóstico de EC, como fue demostrado en el estudio de Murray ²⁴⁴ en el que 27 % de los pacientes presentaba al diagnóstico de EC un IMC mayor a 25 kg/m² (hallazgo similar en nuestro grupo ¹²²). Algunos autores refieren una asociación bien definida entre el hígado graso y la EC. En el estudio realizado por Bardella ²⁴, sobre 54 pacientes con HGNA resistente a la dieta, la prevalencia de EC fue del 3.4 % y en el de Lo lacono ²⁵⁰ (sobre 121 pacientes) de 3.3%. Luego de 6 meses de DLG las alteraciones del hepatograma se normalizaron en ambos estudios aunque no se refiere si hubo normalización de la histología hepática. Ambos autores enfatizan por lo tanto la necesidad de realizar screening serológico para EC en todos los pacientes con HGNA y alteraciones persistentes del hepatograma. Sin embargo, para otros autores la EC no debería considerarse como una causa de HGNA y sostienen que la asociación es solo coincidencia debido a la alta prevalencia de ambas enfermedades ²⁵¹.

Los mecanismos causales propuestos para la infiltración grasa del hígado no están bien definidos. Las especulaciones se basan en los hallazgos de otras enfermedades nutricionales. Luego del by-pass yeyunoileal y en pacientes con Kwashiorkor se puede observar menores niveles séricos de algunos aminoácidos esenciales y no esenciales. Basados en estas observaciones se especula que la malabsorción en la EC puede generar el déficit crónico de factores lipotróficos como la colina. Este déficit, asociado a la deficiencia de piridoxina, podría desencadenar la aparición de esteatosis hepática ²⁵². Otro mecanismo postulado es el aumento de la permeabilidad intestinal. Estudios recientes han demostrado aumento de la permeabilidad intestinal en el HGNA y en la CBP, que podría estar relacionada, en parte, con el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado ^{253, 254}. Debido a que en la EC se han descrito cambios similares en la permeabilidad intestinal, estos podrían ser el factor de desarrollo de la enfermedad hepática ²⁵⁵. El aumento de la permeabilidad intestinal podría generar la traslocación bacteriana, estimulación de las células de Kupffer, y producción de citoquinas proinflamatorias (como el TNF- α) y reactivos de oxígeno que inducirían la EHNA ²⁴⁸.

ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA AL VIRUS C Y B

VIRUS C

Varios estudios han descripto la relación entre la infección por virus de la hepatitis C (HCV) y el desarrollo de EC. Se ha hipotetizado que el virus C podría disparar una intolerancia inmunogénica al gluten en individuos susceptibles. Ruggeri y col. evaluaron 244 pacientes con hepatitis crónica por virus C y 121 con enfermedad hepática HCV negativos. Se realizaron ATGt, EmA y anticuerpos no-órgano específicos como marcadores indirectos de autoinmunidad y se utilizó suero de 1230 donantes de sangre sanos como control. Se diagnosticó EC en el 2 % de los pacientes HCV positivos, 0.8 % en los HCV negativos y 0.16 % de los donantes de sangre (diferencia significativa entre los pacientes HCV positivos y los donantes, $p=0.02$; OR 12.8; IC 95 % 2.4-66) ²⁵⁶. Un hallazgo similar fue reportado por Fine y col. ²⁵⁷, con una prevalencia de EC de 1.2 % entre 259 pacientes con hepatitis crónica por virus C. Sin embargo, la asociación entre el HCV y la EC no ha podido ser demostrada en otras investigaciones ²⁵⁸. Thevenot y col. ²⁵⁹ realizaron un estudio prospectivo en 624 pacientes con infección crónica por virus C en los que se realizó serología para EC. No reportaron ningún caso de EC en su estudio. Villalta y col. ²² estudiaron 100 pacientes con hepatitis crónica por virus C. Solo un paciente tuvo ATGt IgG positivo con EmA y HLA DQ2 negativo, por lo que fue considerado como falso positivo. Hasta la fecha no han podido alcanzarse conclusiones definitivas.

El tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado en combinación con rivabirina puede exacerbar enfermedades autoinmunes pre-existentes. Ambos medicamentos pueden aumentar la respuesta inmune de células T helper tipo 1 vía transductores de señal y activadores de transcripción, que subsecuentemente inducen el gen de expresión del interferón γ ²²¹. Así, se han reportado casos de activación de EC silente durante el tratamiento con interferón ²⁶⁰⁻²⁶³, por lo cual algunos autores sugieren que debería descartarse EC antes de iniciar tratamiento con interferón en pacientes con infección crónica por virus C ^{26, 221, 258, 264}.

VIRUS B

Los pacientes con EC pueden tener una predisposición genética para la falta de respuesta a la vacuna contra la hepatitis B. Se ha reportado que el 54% de los niños y el 68 % de los adultos con EC no presentaron respuesta a la vacunación estándar, este defecto en la respuesta parecería ligado al HLA DQ2 ^{265, 266}. Algunos autores sugieren estudios de seguimiento con grandes muestras para clarificar como, la infección por virus de la hepatitis B, podría afectar la evolución de la EC e identificar estrategias de prevención ²⁶⁷⁻²⁷⁰.

OBSTRUCCIÓN DE LA VENA HEPÁTICA

Aunque se han descripto casos de isquemia mesentérica ²⁷¹ y vasculitis ^{272, 273} en asociación con la EC, también se han reportado casos de síndrome similares al Budd-Chiari ²⁷⁴. En estos pacientes se reportó déficit de antitrombina III y de proteína C, proponiéndose como mecanismo la malabsorción de vitamina K. Sin

embargo, no están identificados actualmente mecanismos causales dietéticos o medioambientales.

En la tabla 7 se resumen las asociaciones entre enfermedad hepática y EC.

Si bien, por lo expuesto anteriormente, la EC parece tener mayor prevalencia entre los pacientes con diversas hepatopatías crónicas (HC), un hallazgo consistente en varios estudios es la presencia de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa falso positivos ²⁷⁵⁻²⁷⁷. Su causa es aún incierta. Los pacientes con HC frecuentemente tienen disturbios inmunológicos e hipergammaglobulinemia, que podrían interferir con la detección de marcadores de EC ²⁷⁵. Otra razón podría estar relacionada a la emergencia de ATGt en algunos pacientes con HC, independientemente de la EC. Farrace ²⁷⁸ ha reportado datos que sugieren que la presencia de ATGt no es un evento específico característico de la EC, sino que sería un fenómeno general relacionado a la lesión de la mucosa más que a la naturaleza autoinmune de la enfermedad. En este contexto, el daño y aumento de la permeabilidad en la mucosa intestinal, posiblemente capaz de inducir la producción de ATGt, se ha observado en pacientes con hipertensión portal y cirrosis ²⁷⁹. Por último el uso de test diagnósticos con contaminantes de proteínas hepáticas (en el caso de las ATGt derivadas del hígado de cobayo) puede producir estos falso positivos ²⁸⁰.

ENFERMEDAD HEPÁTICA	% de ASOCIACIÓN	REFERENCIA
Hipertransaminasemia	9%	Volta ²²⁷
Hipertransaminasemia	46%	Bardella ²²⁵
Enfermedad hepática autoinmune terminal	3%	Rubio-Tapia ²⁸²
Hepatitis autoinmune	4 – 6.4%	Volta ²¹ , Villalta ²²
CBP	0 – 11%	Dickey ²³⁷ , Kingham ¹⁸ , Gillet ²³² , Floreani ²⁸³ , Volta ²⁰ , Bardella ²³³
CEP	1.6 – 2.6%	Volta ²⁰ , Schrupf ²³⁸ , Al-Osaimi ²³⁹
Hepatitis C	Sin asociación 1.2 – 2%	Hernández ²⁵⁸ , Thevenot ²⁸⁴ , Fine ²⁵⁷ , Ruggeri ²⁵⁶ , Durante-Mangoni ²⁶²
Hepatitis B	Sin asociación 9%	Leonadi ²⁸⁵ , Sima ²⁸⁶
Hígado graso no alcohólico/ Esteatohepatitis no alcohólica	3.5%	Bardella ²⁴ , Lo Iacono ²⁵⁰
Hemocromatosis	Reporte de casos	Butterworth ²⁴⁷ , Singhal ²⁴⁶

Tabla 7: Asociaciones entre Enfermedades hepáticas y EC (adaptado de Rostami-Nejad M. ²⁸¹).

5-. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal del estudio fue evaluar la prevalencia de EC y de sus marcadores serológicos en pacientes con hepatopatías crónicas (HC) de diversa etiología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer la metodología de screening más adecuada en este grupo de pacientes.

Relacionar presencia de EC y sus marcadores serológicos con la severidad de la enfermedad hepática.

HIPÓTESIS

La enfermedad celíaca es más frecuente en pacientes con hepatopatías crónicas que en la población general.

6-. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en la Sala de Soporte Nutricional y Enfermedades Malabsortivas del Hospital Interzonal General de Agudos “Gral. San Martín” de La Plata.

Los datos fueron recolectados entre marzo de 2007 y marzo de 2009.

Se trató de un estudio prospectivo en el que se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes derivados de la Unidad de Hepatología del Servicio de Gastroenterología del mismo hospital para investigación de enfermedad celíaca.

Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años, de consulta ambulatoria derivados de la Unidad de Hepatología del H.I.G.A San Martín (grupo 1).

Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma y aquellos que estuvieran bajo tratamiento con esteroides o inmunosupresores como tratamiento de su enfermedad de base.

El diagnóstico de la hepatopatía se basó en criterios clínicos, humorales, de estudios por imágenes, endoscópicos e histológicos de acuerdo a los protocolos de la Unidad de Hepatología del Hospital.

- Para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI), todos los pacientes cum-

plieron con los criterios internacionales ^{287, 288}. Anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso (ASMA) o ambos en el caso de HAI tipo I, y seropositividad para anti-LKM 1 (anticuerpos antimicrosomales hígado / riñón) para la HAI tipo II.

- El diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP) se basó en el cuadro humoral de colestasis crónica, anticuerpos anti-mitocondriales (AMT) > 1/80 e histología compatible.

- Para evaluar la severidad de la hepatopatía se utilizó la clasificación de Child-Pugh ²⁸⁹. Esta clasificación se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía. Una puntuación total de 5 y 6 es considerada clase A (enfermedad hepática compensada), 7 a 9 clase B (compromiso funcional significativo) y 10 a 15 clase C (enfermedad hepática descompensada).

Al momento de la consulta se realizó historia clínica completa para evaluar signos o síntomas relacionados con la EC, diagnóstico previo de EC en el paciente o sus familiares de 1° grado y enfermedades asociadas. Se realizó además evaluación nutricional mediante Evaluación Global Subjetiva. Esta herramienta, descrita por Detsky ²⁹⁰, ha sido validada para pacientes con hepatopatías crónicas ²⁹¹.

Para el screening serológico se realizaron simultáneamente las siguientes determinaciones:

Anticuerpos anti gliadina tipo IgA (AGA-IgA) e IgG (AGA-IgG): la determinación fue realizada con la técnica micro-ELISA, utilizando kit comercial (INOVA Diagnostic, San Diego, CA). El valor de corte establecido según el fabricante es de 20 UA/ml.

Anticuerpos anti endomisio tipo IgA (EmA IgA): determinados por el método de inmunofluorescencia (kit comercial INOVA Diagnostic, San Diego, CA) que emplea esófago de mono como sustrato.

Anticuerpos anti transglutaminasa tipo IgA (ATGt-pig IgA): basado en transglutaminasa tisular de hígado de cobayo como antígeno. Esta determinación finalmente no se incluyó debido a que se fue retirada del laboratorio del hospital y remplazada por los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA recombinante humana.

Anticuerpos anti transglutaminasa recombinante humana tipo IgA (ATGt-H IgA): determinados por el test de micro-ELISA basado en transglutaminasa recombinante humana como antígeno, utilizando kit comercial (INOVA Diagnostic Inc; CA; USA). El valor de corte establecido según el fabricante es de 20 AU/ml.

Inmunoglobulina tipo IgA (IgA): determinada mediante la técnica de inmunodifusión radial simple (IDR). Se utilizaron placas comerciales ENDOPLATE IgA (Beckman Coulter, USA) con curva de calibración. Se consideró como valor normal 90-310 mg/dl.

A los pacientes con EmA-IgA (+) y/o ATGt (+) se les ofreció la biopsia de intestino delgado, la misma se realizó mediante videoendoscopia digestiva alta y se tomaron 3 muestras de la segunda porción duodenal que fueron orientadas, incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina e interpretadas de acuerdo a criterios predefinidos siguiendo la clasificación de Marsh ^{157, 158}.

Clearance de alfa-1 antitripsina (Cl α 1-AT): La alteración de la permeabilidad intestinal (PI) en pacientes con EC ha sido generalmente interpretada como consecuencia del daño epitelial. Para evaluar daño epitelial y subsecuente alteración de la PI se determinó el Cl α 1-AT ²⁹². Se realizó el dosaje de α 1-AT en suero y en materia fecal mediante la técnica de inmunodifusión radial simple (IDR). Se utilizaron placas comerciales ENDOPLATE AAT (Beckman Coulter, USA), con curva de calibración. Ambas determinaciones se realizaron en muestras recién obtenidas. Se calculó el Cl α 1-AT mediante fórmula (concentración de α 1-AT x peso en materia fecal en 24 hs.) \div (α 1-AT sérica), y se consideró como valor de corte 16 ml/24 hs.

Poblaciones de control:

- Para AGA-IgA, AGA-IgG y EmA: Resultados serológicos de 1000 individuos sanos que concurren al hospital para realización de los análisis prenupciales ^{33, 34}. (G2).

- Para ATGt-H IgA se utilizaron los resultados serológicos de 176 pacientes sometidos a videoendoscopia digestiva alta por sintomatología digestiva diversa, EmA negativos, con biopsia duodenal normal y sin antecedentes de enfermedades hepáticas ²⁹³ (G2).

- Resultados serológicos de los 4 anticuerpos antes mencionados de 71 pacientes con enfermedad celíaca confirmada por biopsia y sin dieta libre de gluten, sin diagnóstico conocido de enfermedad hepática (G3).

Análisis Estadístico: los datos fueron procesados usando el programa SPSS versión 19.0. Las variables medidas en escala categórica se presentan como porcentajes, y las medidas en escala numérica como media \pm desvío estándar o mediana y percentiles, según las características de distribución de los datos. Para comparar porcentajes en diferentes grupos se utilizó el test de chi cuadrado; para comparar variables numéricas de dos grupos el test de Mann-Whitney. Los Odds Ratio (OR) y los Intervalos de confianza para el 95 % se calcularán con regresión logística.

Financiación: No se contó con financiación especial para el proyecto.

Para mantener la confidencialidad de los pacientes se le asignó a cada uno un código correspondiente a las iniciales de su primer nombre y apellido y la fecha de nacimiento.

7-. RESULTADOS

Se realizó entrevista e historia clínica a 221 pacientes consecutivos con diversas hepatopatías crónicas derivados de la Unidad de Hepatología. Finalmente se incorporaron al estudio 181 pacientes ya que 40 no volvieron a la consulta para la realización de los estudios serológicos.

Noventa pacientes fueron de sexo femenino (49.7 %) y 91 (50.3 %) de sexo masculino. La edad media grupal fue 53.39 años \pm 12.6 años (edad media de mujeres 53.51 \pm 13.3 años y de los varones 53.27 \pm 11.8 años, sin diferencia entre ambos grupos).

Las categorías diagnósticas de la enfermedad hepática se observan en la tabla 8.

Para el análisis de las categorías diagnósticas la colangitis autoinmune, Budd-Chiari, hemocromatosis, colangitis esclerosante secundaria y fibrosis hepática congénita se agruparán bajo la denominación de Otras.

La distribución según la severidad de la enfermedad hepática fue: Child-Pugh clase A el 61.3 %, clase B el 22.7 % y clase C el 16.0 %.

La evaluación nutricional según la EGS se observa en la tabla 9. El 57.5 % de los pacientes presentó un estado nutricional normal y el 42.5 % presentaba desnutrición moderada a severa (EGS B y C).

DIAGNÓSTICO	TOTAL	%
Cirrosis alcohólica (C.AI)	69	38.8%
Cirrosis autoinmune (C.Ai)	40	22.1%
Cirrosis biliar primaria (CBP)	34	18.8%
Cirrosis virus C (C.Vi)	18	9.9%
Cirrosis criptogenética (C.Cr)	14	7.7%
Colangitis autoinmune	2	1.1%
Budd-Chiari	1	0.6%
Hemocromatosis	1	0.6%
Colangitis esclerosante secundaria	1	0.6%
Fibrosis hepática congénita	1	0.6%
	181	100%

Tabla 8: Categorías diagnósticas de las hepatopatías crónicas.

EVALUACIÓN GLOBAL SUBJETIVA	N (%)
Clase A (bien nutrido)	104 (57.5%)
Clase B (desnutrición moderada/riesgo de desnutrición)	56 (30.9%)
Clase C (desnutrición severa)	21 (11.6%)
	181 (100%)

Tabla 9: Evaluación del estado nutricional según EGS.

	AGA-IgA(+) (n=180)	AGA-IgG(+) (n=180)	ATGt-IgA(+) (n=176)	EmA(+) (n=181)
Total hepatopatías n= 181	30.0%	23.3%	32.4%	7.2%
Grupo control (G2) n= 1000	0.9%	11.4%	5.1% **	0.7%

Tabla 10: Resultados serológicos.

** 176 pacientes con biopsia normal EmA negativos y sin hepatopatías.

HALLAZGOS SEROLÓGICOS

Se obtuvieron 181 resultados serológicos para el EmA, 180 para AGA-IgA y AGA-IgG y 176 para ATGt-IgA. Los resultados se observan en la tabla 10.

Para cada uno de los anticuerpos la diferencia con el grupo control (G2) fue estadísticamente significativa ($p=0.0000$ para cada uno de ellos).

En la tabla 11 se observa la serología para cada categoría diagnóstica de las hepatopatías.

En el análisis por categoría diagnóstica se observó:

Cirrosis alcohólica (n=69):

- Prevalencia de AGA-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

44.9% (31/69) para cirróticos vs. 0.9% (9/1000) grupo control ($p=0.000$)

- Prevalencia de AGA-IgG (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

21.7% (15/69) para cirróticos vs. 11.4% (114/1000) grupo control ($p=0.01$)

- Prevalencia de ATGt-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

45.6% (31/68) para cirróticos vs. 5.1% (9/176) grupo control ($p=0.000$)

- Prevalencia de EmA (+): no se observó diferencia significativa entre ambos grupos.

2.9% (2/69) para cirróticos vs. 0.7% (7/1000) grupo control ($p=0.21$)

Cabe destacar que en el grupo de cirróticos alcohólicos un paciente diagnosticado como celíaco fue EmA negativo.

Cirrosis autoinmune (n=40)

- Prevalencia de AGA-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

35% (14/40) para cirróticos vs. 0.9% (9/1000) grupo control ($p=0.000$)

- Prevalencia de AGA-IgG (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

35% (14/40) para cirróticos vs. 11.4% (114/1000) grupo control ($p=0.000$)

- Prevalencia de ATGt-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

41.7% (15/36) para cirróticos vs. 51.% (9/176) grupo control (p=0.000)

- Prevalencia de EmA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

17.5% (7/40) para cirróticos vs. 0.7% (7/1000) grupo control (p=0.000)

Cirrosis biliar primaria (n=34)

- Prevalencia de AGA-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

14.7% (3/34) para cirróticos vs. 9/1000 (0.9%) grupo control (p=0.000)

- Prevalencia de AGA-IgG (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

23.5% (8/34) para cirróticos vs. 11.4% (114/1000) grupo control (p=0.05)

- Prevalencia de ATG-t-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

17.6% (6/34) para cirróticos vs. 5.1% (9/176) grupo control (p=0.02)

- No se halló ningún paciente con EmA (+) en esta categoría diagnóstica

Cirrosis virus C (n=18)

- Prevalencia de AGA-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

11.8% (2/17) para cirróticos vs. 9/1000 (0.9%) grupo control (p=0.001)

- Prevalencia de AGA-IgG (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

29.4% (5/17) para cirróticos vs. 11.4% (114/1000) grupo control (p=0.05)

- Prevalencia de ATG-t-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

22.2% (4/18) para cirróticos vs. 5.1% (9/176) grupo control (p=0.02)

- Prevalencia de EmA (+): sin diferencia estadísticamente significativa

respecto al grupo control.

5.6% (1/18) para cirróticos vs. 0.7% (7/1000) grupo control (p=0.33)

Cirrosis criptogenética (n=14)

- Prevalencia de AGA-IgA (+): diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

14.3% (2/14) para cirróticos vs. 9/1000 (0.9%) grupo control (p=0.000)

- Prevalencia de AGA-IgG (+): no se halló ningún paciente positivo en esta categoría diagnóstica.

- Prevalencia de ATG-t-IgA (+): sin diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control.

7.1% (1/14) para cirróticos vs. 5.1% (9/176) grupo control (p=0.76)

- Prevalencia de EmA (+): no se halló ningún paciente positivo en esta categoría diagnóstica.

No se halló ningún anticuerpo positivo en las otras categorías diagnósticas.

DIAGNÓSTICO	AGA-IgA(+)	AGA-IgG(+)	ATGt-IgA(+)	EmA(+)
Cirrosis alcohólica (C.Al) n= 69	44.9%	21.7%	45.6%	2.9%
Cirrosis autoinmune (C.Ai) n= 40	35.0%	35.0%	41.7%	17.5%
Cirrosis biliar primaria (CBP) n= 34	14.7%	23.5%	17.6%	0%
Cirrosis virus C (C.Vi) n= 18	11.8%	29.4%	22.2%	5.6%
Cirrosis criptogenética (C.Cr) n= 14	14.3%	0%	7.1%	0%
Colangitis autoinmune n= 2	0%	0%	0%	0%
Budd-Chiari n= 1	0%	0%	0%	0%
Hemocromatosis n= 1	0%	0%	0%	0%
Colangitis esclerosante secundaria n= 1	0%	0%	0%	0%
Fibrosis hepática congénita n= 1	0%	0%	0%	0%
Total n= 181	30.0%	23.3%	32.4%	7.2%

Tabla 11: Serología según categoría diagnóstica de hepatopatía.

PREVALENCIA DE EC

Se diagnosticaron 13 pacientes con EC (7.2 %), 10 (77 %) fueron de sexo femenino y 3 (23 %) masculino. Edad media fue de 46.46 ± 12.8 años. Diez de ellos fueron EmA (+) y 3 EmA (-), uno de ellos cumpliendo DLG por diagnóstico previo de EC antes de su ingreso al estudio. Ningún paciente presentó déficit de IgA sérica. En todos los pacientes el diagnóstico de EC fue confirmado por biopsia duodenal presentando atrofia dentro de los grados II - III de Marsh.

Once pacientes (84.6 %) fueron asintomáticos y dos (15.4 %) presentaron antecedentes de diarrea.

Tres pacientes (23 %) tuvieron otra enfermedad autoinmune asociada diagnosticada previamente (Dermatomiositis, síndrome de Sjögren y LES).

La prevalencia de EC en nuestra población control es de 0.7 %, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.0000$), tabla 10.

Las características serológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados como celíacos se observan en la tabla 12.

DIAGNÓSTICO	Sexo	Edad	AGA-A	AGA-G	EmA	ATGt-H IgA	Biopsia	Clínica
C. Alcohólica	M	50	POS	NEG	POS	POS	Marsh II	Asintomático
C. Alcohólica	M	56	POS	POS	NEG	POS	Marsh III	Asintomático
C. Autoinmune	F	48	POS	POS	POS	POS	Marsh III	Asintomático
C. Autoinmune	F	40	POS	POS	POS	POS	Marsh III	Asintomático
C. Viral	F	40	NEG	POS	NEG	POS	Marsh III	Asintomático
C. Autoinmune	F	61	POS	POS	POS	POS	Marsh III	Asintomática Dermatomiositis
C. Alcohólica	M	40	POS	POS	POS	POS	Marsh III	Diarrea
C. Viral *	F	39	NEG	POS	NEG	NEG	Marsh III	Asintomático
C. Autoinmune	F	35	POS	POS	POS	POS	Marsh III	Asintomático
C. Autoinmune	F	69	POS	POS	POS	POS	Marsh III	Diarrea / Sjögren
C. Autoinmune	F	18	POS	POS	POS	POS	Marsh III	Asintomática / LES
C. Viral	F	43	POS	NEG	POS	POS	Marsh III	Asintomático
C. Autoinmune	F	52	NR	NR	POS	POS	Marsh III	Asintomático

Tabla 12: Características serológicas y clínicas de los pacientes celíacos.

* Diagnóstico previo, realizando DLG. Biopsia al diagnóstico.

La sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos se observan en la tabla 13.

	AGA-IgA	AGA-IgG	EmA-IgA	ATGt-H IgA
Sensibilidad	83.3%	83.3%	83.3%	92.3%
Especificidad	73.8%	81.0%	100%	72.4%

Tabla 13: Sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos.

Sobre 12 pacientes ya que uno tenía EmA negativo por diagnóstico previo cumpliendo DLG.

Prevalencia de EC según diagnóstico de la hepatopatía:

La prevalencia de EC en pacientes con cirrosis autoinmune fue 17.5 % (7/40), en cirrosis viral al 16.7 % (3/18) y en cirrosis alcohólica es de 4.3 % (3/69). No se diagnosticó EC en las otras categorías diagnósticas.

En relación al grupo control se observó una diferencia estadísticamente significativa en los tres casos ($p=0.000$ para cirrosis autoinmune y cirrosis por virus C y $p=0.01$ para cirrosis alcohólica).

Relación entre la presencia de EC y severidad de la enfermedad hepática:

De los 13 pacientes celíacos 10 pertenecían a la clase Child-Pugh A (77 %), 2 a la clase B y 1 a la clase C (B + C 23 %).

No se observó una diferencia significativa en la severidad de la enfermedad hepática entre los pacientes celíacos y los no celíacos.

Estado nutricional en pacientes cirróticos con diagnóstico de EC.

Seis pacientes (46 %) presentaron un estado nutricional normal (EGS A) y 7 (54 %) presentaron una desnutrición moderada (EGS B). Entre los pacientes no celíacos 58.3 % (98/168) presentaron un estado nutricional normal y 41.7 % (70/168) presentaron desnutrición moderada a severa (EGS B y C). No se observó diferencia significativa entre ambos grupos.

Prevalencia de anticuerpos en pacientes No celíacos.

En los 168 pacientes con enfermedad hepática sin diagnóstico de EC, todos EmA negativos, los resultados de la serología fueron los siguientes (tabla 14).

Frecuencia de AGA-IgA: se hallaron resultados positivos en 44 pacientes (26.2 %). Esta frecuencia fue mayor que en el grupo control (0.9 %, $p=0.0000$). La dis-

AGA-IgA (+)	AGA-IgG (+)	ATGt-IgA (+)
26.2% (N=44)	19% (N=32)	27.6% (N=45)

Tabla 14: Serología en pacientes sin diagnóstico de EC (n=168).

tribución por categoría diagnóstica se observa en la tabla 15. En la categoría de cirrosis alcohólica se halló el mayor porcentaje de positivos (42.4 %), seguidos en orden de frecuencia por la cirrosis autoinmune (21.2 %), CBP (14.7 %), cirrosis criptogenética (14.3 %) y cirrosis por virus C (13.3 %). No se hallaron resultados positivos en la categoría Otras. Para cada categoría diagnóstica, la diferencia con el grupo control fue estadísticamente significativa, tabla 15.

DIAGNÓSTICO	AGA-IgA (+)		
	n	%	Valor de p
Grupo control G2 (n= 1000)	9	0.9	
Grupo hepatopatías total (n=168)	44	26.2	0.0000
POR CATEGORÍA DIAGNÓSTICA			
Cirrosis alcohólica (n=66)	28	42.4	0.0000
Cirrosis autoinmune (n=33)	7	21.2	0.0000
CBP (n=34)	5	14.7	0.0000
Cirrosis criptogenética (n=14)	2	14.3	0.0005
Cirrosis virus C (n=15)	2	13.3	0.0008
Otras (n=6)	0	0	

Tabla 15: Frecuencia de AGA-A (+) total y por categoría diagnóstica.

Frecuencia de AGA-IgG: se hallaron resultados positivos en 32 pacientes (19 %). Esta frecuencia fue mayor que en el grupo control (11.4 %, p=0.008).

La distribución por categoría diagnóstica se observa en la tabla 16.

En la categoría de cirrosis autoinmune se halló el mayor porcentaje de positivos (24.2 %), seguidos en orden de frecuencia por CBP (23.5 %), cirrosis por virus C (20.0 %) y cirrosis alcohólica (19.7 %). No se hallaron resultados positivos en las categorías cirrosis criptogenética y Otras. Solo para la categoría cirrosis autoin-

mune se halló una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control, tabla 16.

DIAGNÓSTICO	AGA-IgG (+)		
	n	%	Valor de p
Grupo control G2 (n= 1000)	114	11.4	
Grupo hepatopatías total (n=168)	32	19	0.008
POR CATEGORÍA DIAGNÓSTICA			
Cirrosis autoinmune (n=33)	8	24.2	0.048
CBP (n=34)	8	23.5	0.059
Cirrosis virus C (n=15)	3	20.0	0.530
Cirrosis alcohólica (n=66)	13	19.7	0.068
Cirrosis criptogenética (n=14)	0	0	
Otras (n=6)	0	0	

Tabla 16: Frecuencia de AGA-IgG (+) total y por categoría diagnóstica.

Frecuencia de ATGt-H IgA: se hallaron resultados positivos en 45 pacientes (27.6 %). Esta frecuencia fue mayor que en el grupo control (5,1 %, $p=0.0000$).

DIAGNÓSTICO	ATGt-H IgA (+)		
	n	%	Valor de p
Grupo control G2 (n= 176)	9	5.1	
Grupo hepatopatías total (n=163)	45	27.6	0.0000
POR CATEGORÍA DIAGNÓSTICA			
Cirrosis alcohólica (n=65)	28	43.1	0.0000
Cirrosis autoinmune (n=29)	8	27.6	0.0002
CBP (n= 34)	6	17.6	0.025
Cirrosis virus C (n=15)	2	13.3	0.462
Cirrosis criptogenética (n=14)	1	7.1	0.768
Otras (n=6)	0	0	

Tabla 17: Frecuencia de ATGt-H IgA (+) total y por categoría diagnóstica.

La distribución por categoría diagnóstica se observa en la tabla 17.

En la categoría de cirrosis alcohólica se halló el mayor porcentaje de positivos (43.1 %), seguidos en orden de frecuencia por cirrosis autoinmune (27.6 %), CBP (17.6 %), cirrosis por virus C (13.3 %) y cirrosis criptogenética (7.1 %). No se hallaron resultados positivos en la categoría Otras. Solo para las categorías cirrosis alcohólica, cirrosis autoinmune y CBP se hallaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo control, tabla 17.

Treinta y siete pacientes (22 %) de los 168 considerados como no celíacos, con algún anticuerpo (+) y EmA (-), que se sometieron a endoscopia digestiva alta para evaluación y/o control de várices esofágicas consintieron en realizarse biopsia duodenal: 5 con CBP, 18 con cirrosis alcohólica, 9 con cirrosis autoinmune, 3 con cirrosis criptogenética y 2 con cirrosis por virus C.

Los anticuerpos en este subgrupo fueron AGA-IgA (+) 59.4 %, AGA-IgG (+) 35.1 % y ATGt-IgA (+) 35.1 %.

En todos los casos la biopsia duodenal fue normal, considerando la serología falso positiva.

Relación de la presencia de anticuerpos positivos y severidad de la enfermedad hepática en no celíacos.

En los pacientes sin EC se observó una mayor frecuencia de ATGt-IgA positiva en aquellos con enfermedad hepática más severa (Child-Pugh B y C, $p=0.003$) respecto a los pacientes con Child-Pugh A, y no se observó ninguna diferencia entre los tres grupos con respecto a los AGA-IgA y AGA-IgG.

Se obtuvieron resultados de IgA sérica en 100/168 de los pacientes sin EC. La mediana fue 421 mg/dl, Rango intercuartílico 262-652 mg/dl (valor de referencia 90-310 mg/dl). En el 71 % de los pacientes (71/100) su valor estuvo por encima del valor máximo de corte. En un paciente se observó déficit de IgA, quien presentaba todos los anticuerpos negativos por lo que se le realizó EmA-IgG cuyo resultado fue negativo.

De los 71 pacientes con IgA sérica > 310 mg/dl, 25 (35.2 %) presentaron AGA-IgA (+) y 24 (34.3 %) ATGt-IgA (+). La diferencia en la positividad de estos dos

	AGA-IgA (+)	ATGt-HIgA (+)
IgA sérica > 310 mg/dl	25 (35.2%)	24 (34.3%)
IgA sérica < 310 mg/dl	2 (6.9%)	2 (6.9%)
p	0.004	0.005

Tabla 18: AGA-IgA y ATGt-H IgA (+) acorde a valores de IgA sérica.

anticuerpos con los pacientes que presentaban IgA sérica normal fue estadísticamente significativa, tabla 18.

Clearance de alfa 1-antitripsina (Cl α 1-AT)

Se realizó Cl α 1-AT en 148 pacientes: 141/168 sin EC y en 7/13 celíacos. El valor de corte establecido en nuestro laboratorio es de 16 ml/24 h.

En los pacientes celíacos la media fue 64.05 ± 58.04 ml/24 h y en los no celíacos 22.2 ± 51.84 ml/24 h. ($p=0.040$)

En 42 de los pacientes no celíacos (29.7 %) el Cl α 1-AT estuvo por encima del valor de corte (media 62.52 ± 79.14 ml/24 h, rango 17.5 - 479 ml/24 h).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores medios del Cl α 1-AT en los pacientes no celíacos con AGA-IgA(+) y ATGt-H IgA(+) ($p=0.006$ y 0.047 respectivamente) respecto de los negativos y no hubo diferencia con los AGA-IgG(+).

Estos 42 pacientes con clearance mayor a 16 ml/24 hs: 17 eran Child A (40.5 %) y 25 (59.5 %) Child B y C. Se observó una diferencia significativa en el clearance elevado en los pacientes con mayor severidad de la enfermedad hepática (Child B + C) comparado con los que pertenecían a la clase Child A ($p=0.006$).

Análisis de los títulos de los anticuerpos

Se observó diferencia significativa entre los títulos de los anticuerpos AGA-IgA e IgG y ATGt-IgA en pacientes con hepatopatía crónica no celíacos ($n= 168$) y los diagnosticados como celíacos ($n=13$), como se observa en la tabla 19.

Los valores medios de los tres anticuerpos evaluados en el grupo no celíaco estuvieron en valores positivos entre moderado y fuerte, en tanto que en el grupo celíaco fueron muy fuertes (>50 AU/ml)

El valor medio para AGA-IgA (+) fue 53.79 ± 40.55 AU/ml en el grupo no celíaco y 97.6 ± 23.16 AU/ml en el grupo celíaco ($p= 0.0002$).

21-30 (+) débil 30-50 (+) moderado a fuerte > 50 (+) muy fuerte.

	Hepatopatías crónicas no celíacos n=168	Hepatopatías crónicas celíacos n=13	p
AGA-IgA (+) AU/ml	53.79 ± 40.55	97.6 ± 23.16	0.0002
AGA-IgG (+) AU/ml	37.53 ± 16.94	71.2 ± 31.57	0.002
ATGt-IgA (+) AU/ml	36.33 ± 27.73	114.66 ± 59.98	0.0005

Tabla 19: Títulos de anticuerpos (AU/ml) en pacientes con hepatopatías crónicas no celíacos y celíacos.

El valor medio para AGA-IgG (+) fue 37.53 ±16.94 AU/ml en el grupo no celíaco y 71.2 ±31.57 AU/ml en el grupo celíaco (p=0.002)

El valor medio para ATGt-IgA fue 36.33 ±27.73 AU/ml en el grupo no celíaco y 114.66 ± 59.98 AU/ml en el grupo celíaco (p= 0.0005).

Títulos de anticuerpos por cada categoría diagnóstica en hepatopatías crónicas no celíacos:

AGA-IgA (+): los valores medios en CBP fueron 27±3.5 AU/ml, en cirrosis alcohólica 60±42.7 AU/ml, en cirrosis autoinmune 65±46.2 AU/ml, cirrosis criptogenética 23±2.8 AU/ml y en cirrosis viral 32±13.4 AU/ml. En todos los casos se mantuvo una diferencia significativa respecto a los títulos de los 13 celíacos (p= 0.00 para CBP, cirrosis alcohólica, criptogenética y viral y p=0.04 para cirrosis autoinmune)

AGA-IgG (+): los valores medios en CBP fueron 43±14 AU/ml, en cirrosis alcohólica 32±14.7 AU/ml, en cirrosis autoinmune 34±15.4 AU/ml y en cirrosis viral 56±26.6 AU/ml. No hubo ningún anticuerpo positivo en la categoría criptogenética. Para CBP, cirrosis alcohólica y autoinmune se mantuvo la diferencia significativa respecto a los 13 celíacos (p= 0.01 y 0.00) y no se observó diferencia en la categoría cirrosis viral.

ATGt-IgA (+): los valores medios en CBP fueron 38±14.1 AU/ml, en cirrosis alcohólica 31±10.4 AU/ml, en cirrosis autoinmune 39±30 AU/ml y en cirrosis viral 105±117.3 AU/ml. No hubo ningún anticuerpo positivo en la categoría criptogenética. Para CBP, cirrosis alcohólica y autoinmune se mantuvo la diferencia significativa respecto a los 13 celíacos y no fue significativa para cirrosis viral (p=0.8).

Los títulos de los AGA-IgA (+), AGA-IgG (+) y ATGt-IgA (+) en el grupo de pacientes con hepatopatías crónicas celíacos se compararon con nuestra población control de 71 pacientes con enfermedad celíaca confirmada por biopsia y sin dieta libre de gluten (G 3), se observaron títulos más altos, con una diferencia significativa para AGA-IgA (p=001) y sin diferencia significativa para AGA-IgG y ATG-t IgA (tabla 20). En todos los casos los títulos se encontraron en el rango de muy fuertes (>50 AU/ml).

21-30 (+) débil 30-50 (+) moderado a fuerte > 50 (+) muy fuerte.

	Hepatopatías crónicas celíacos n=13	Celíacos control(G3) n= 71	p
AGA-IgA (+) AU/ml	97.6 ±23.16	67.90 ± 40.21	0.001
AGA-IgG (+) AU/ml	71.2 ± 31.57	71.29 ± 36.04	0.9
ATGt-IgA (+) AU/ml	114.66 ± 59.98	133.94 ± 48.14	0.2

Tabla 20: Títulos de anticuerpos (AU/ml) en pacientes con hepatopatías crónicas celíacos y celíacos control(G3).

8-. DISCUSIÓN

La enfermedad celíaca es definida actualmente como una enteropatía crónica del intestino delgado mediada por mecanismos inmunes, precipitada por la exposición al gluten y prolaminas relacionadas de la dieta, en individuos genéticamente predispuestos^{1,35}. Las fracciones solubles del gluten generan fenómenos de respuesta de la inmunidad innata y adaptativa que se relacionan entre sí. A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, en la EC se conoce el factor desencadenante (gluten o prolaminas relacionadas), la asociación genética (HLA- DQ2 o DQ8) y el autoantígeno específico (transglutaminasa tisular). Aunque la enfermedad se define por la lesión del intestino delgado y su concurrente malabsorción, en la actualidad se la reconoce como una enfermedad autoinmune multi-sistémica que puede afectar otros órganos en aproximadamente el 20-30 % de los pacientes celíacos²⁹⁴. El compromiso sistémico puede incluir afecciones de piel, tiroides, páncreas, corazón, músculos, huesos, aparato reproductor, sistema nervioso central y periférico e hígado²⁶.

La EC afecta al 1 % de la población. La presentación clínica puede variar desde las formas clásicas, con síndrome de malabsorción, hasta manifestaciones gastrointestinales leves o síntomas extra-intestinales. Otras formas de presentación frecuente son la EC silente, detectada por el estudio serológico de poblaciones de riesgo, o la forma latente diagnosticada por serología positiva pero sin lesión evidente de atrofia en la biopsia de intestino delgado²⁹⁵.

Varias enfermedades hepáticas se asocian con la EC, algunas de origen inmuno-

lógico conocido o sospechado y otras no, como la cirrosis criptogenética.

Dos diferentes escenarios se presentan en la discusión de los resultados obtenidos: por una parte la alta prevalencia de EC y por otra el alto porcentaje de marcadores serológicos considerados como “falso positivos”.

PREVALENCIA DE EC

En este estudio, en el que ingresaron 181 individuos con hepatopatías crónicas, se diagnosticaron 13 pacientes con EC. Esto representó el 7.2 %, una prevalencia muy alta comparada con la población control (0.7 %, $p=0.0000$)^{33, 34} y similar a la reportada por otros autores^{18, 20-22, 225, 227, 238}.

Diez de los pacientes con EC fueron EmA (+) y 3 EmA (-), uno de ellos cumpliendo DLG por diagnóstico de EC antes de su ingreso al estudio. El porcentaje de negatividad del EmA (16.7 %), se encuentra entre lo esperado y reportado por la bibliografía, ya que entre el 10-20 % de los paciente celíacos pueden tener EmA negativo^{168, 296}. En todos los pacientes el diagnóstico de EC fue confirmado por biopsia duodenal presentando atrofia dentro de los grados II - III de Marsh.

Si bien el objetivo de este estudio no fue evaluar la relación entre hipertransaminasemia y EC debe destacarse que en pacientes que presentan EC con síntomas clásicos, se han reportado alteraciones leves en las enzimas hepáticas entre el 11-40 % de los adultos y en el 50 % de los niños. Por otra parte, la EC se presenta en cerca del 9 % de los pacientes con hipertransaminasemia de origen desconocido²²³. Habitualmente, en este grupo de pacientes, la hipertransaminasemia es leve y desaparece con la DLG²²¹. En uno de los estudios epidemiológicos más importantes reportados hasta la fecha, Ludvigsson investigó el riesgo de enfermedad hepática en 13.818 pacientes con EC (diagnosticados entre 1964 y 2003) y en 66.584 individuos de referencia, apareados por edad y sexo, de una cohorte de la población general. El diagnóstico de EC se asoció con un aumento de riesgo para hepatitis aguda (HR 5.21; IC 1.88 - 14.40; $p=0.001$), hepatitis crónica (HR 5.84; IC 95 % 2.89 - 11.79; $p<0.001$), colangitis esclerosante primaria (HR 4.46; IC 95 % 2.50 - 7.98; $p<0.001$), hígado graso (HR 6.06; IC 95 % 1.35 - 27.16; $p=.018$), fallo hepático (HR 3.30; IC 95% 2.22 - 4.88; $p< 0.001$), cirrosis o fibrosis (HR 2.23; IC 95% 1.34 - 3.72; $p<0.001$) y CBP (HR 10.16; IC 95 % 2.61 - 39.49, $p<0.001$). No se reportó aumento de riesgo para trasplante hepático. La presencia de una enfermedad hepática previa se asoció con un aumento de 4 a 6 veces del riesgo de presentar una EC posterior. El estudio es concluyente en cuanto a que los pacientes con EC tienen un riesgo incrementado de enfermedad hepática, tanto previa como posterior al diagnóstico²¹⁹.

Aunque la hipertransaminasemia en los pacientes con EC parece estar claramente relacionada con la ingesta de gluten y la severidad de la enfermedad, aún no está claro el mecanismo por el cual se produce el daño hepático. En un estudio realizado por Miele²⁵⁴ se demostró que los pacientes con hígado graso no alcohólico presentaban aumento de la permeabilidad intestinal, con alteración de las uniones fuertes intercelulares en la mucosa del intestino delgado, lo cual jugaba un importante rol en el depósito hepático de grasa. El aumento de la permeabili-

dad intestinal y el daño de las uniones fuertes intercelulares es un rasgo característico de la EC activa ²⁹⁷ y se ha reportado en diversos estudios que los pacientes celíacos con hipertransaminasemia presentan aumento de su permeabilidad intestinal ²¹⁸. Este evento temprano observado en la EC podría permitir el acceso de toxinas exógenas, antígenos alimentarios y bacterianos y mediadores inflamatorios a la circulación portal, lo cual contribuye a la injuria hepática. Schwabe, sugiere que la patogénesis de la enfermedad hepática podría estar mediada por una reacción inmune que involucra los receptores “toll-like” (TRLs) ²⁹⁸. Estos receptores se encuentran sobre la superficie de gran cantidad de células y actúan controlando y mediando funciones inmunes. Los TRLs “perciben” moléculas presentes en los patógenos, pero no en las células huésped; por este mecanismo se liberan citoquinas desencadenando una respuesta inflamatoria contra los patógenos. Los lipopolisacáridos (LPS) son moléculas reconocidas por los TLRs, y están presentes en un gran número de bacterias patógenas. Como se mencionó anteriormente, el gluten aumenta la permeabilidad intestinal. Esta alteración permite el paso de endotoxinas de las bacterias intestinales (LPS) a través de la sangre portal y dispara una respuesta inflamatoria mediada por TLR en las células inmunes hepáticas, conduciendo la liberación de mediadores proinflamatorios que finalmente producen el daño hepático en pacientes con EC. Se cree que por sí mismo, el gluten también podría disparar una respuesta inmune en el hígado. Las células de Kupffer son capaces de presentar antígenos a las células T, junto con las células dendríticas hepáticas, lo cual puede iniciar una respuesta de células T al gluten dentro del hígado ²⁹⁸. Otros mecanismos inmunológicos, relacionados con la TG2, también han sido implicados en el desarrollo del daño hepático. La TG2 es una enzima ampliamente distribuida en el organismo, que se libera durante los procesos inflamatorios y que tendría un rol protector en el daño hepático, ejerciendo su rol como favorecedora de la estabilidad y reparación tisular. En la EC, la TG2 cataliza las modificaciones post-translacionales de las proteínas, incluyendo la deaminación de los péptidos del gluten, lo cual genera la activación de las células T y el posterior daño de la mucosa intestinal ²⁹⁹. Conjuntamente, se produce una respuesta humoral con producción de anticuerpos contra la TG2. Estos auto-anticuerpos se depositan en la mucosa del intestino delgado, pero también se los ha observado en el hígado y otros tejidos extraintestinales (ganglios linfáticos, apéndice) ³⁰⁰. Los ATGt parecen ejercer de esta manera un rol en las manifestaciones extraintestinales de la EC, particularmente en casos de injuria hepática, lo cual se ha demostrado por el hallazgo de depósitos extracelulares de ATGt isotipo IgA en muestras de tejido hepático de pacientes con EC activa ³⁰⁰. Se postula que estos anticuerpos pueden unirse a la TG2 en el hígado y de esta manera alterar sus funciones biológicas, contribuyendo al desarrollo de las manifestaciones hepáticas en la EC ^{223, 300}. También la malabsorción severa y desnutrición secundaria se han asociado a hipertransaminasemia, sin embargo este mecanismo no pareciera posible en los casos en los que se reporta hipertransaminasemia en pacientes asintomáticos ²²³.

Coincidentemente con lo reportado por otros autores, la mayoría de los pacientes celíacos diagnosticados en este trabajo de tesis fueron de sexo femenino (77 %). El 84.6 % (n=11) fueron asintomáticos, y solo el 15.4 % (n=2) presentaron diarrea crónica como manifestación gastrointestinal. Este hallazgo está en concordancia con lo reportado en la literatura y por nuestro grupo de trabajo ^{115, 117, 122}. La edad media de los pacientes celíacos (46.46 ± 12.8 años) no mostró una

diferencia estadísticamente significativa con la edad media del grupo no celíaco (54.01 ± 12.39 años). En el 54 % de los pacientes celíacos se realizó clearance de alfa-1 antitripsina (como marcador indirecto de permeabilidad intestinal) con un valor medio de 64.05 ± 58.04 ml/24 hs, lo cual se halló dentro de lo esperado, ya que la EC se caracteriza por un aumento de la permeabilidad intestinal ^{73, 297}.

En el estudio realizado por Volta en 110 pacientes con hipertransaminasemia criptogenética, 10 (9 %) de los cuales fueron diagnosticados como celíacos, todos asintomáticos, se remarca el hecho que la edad media de estos pacientes (28 años, rango 19-37) fue considerablemente menor que la observada en otros estudios (39 años, rango 18-79), sugiriendo que posiblemente la hipertransaminasemia sea un signo temprano de la EC. Otro hecho destacable en ese estudio fue que la prevalencia de EC fue igual en ambos sexos.

No se observó, en el presente trabajo, una relación entre la presencia de EC y la severidad de la enfermedad hepática. Tampoco se observó ninguna diferencia entre la severidad de la enfermedad hepática de los celíacos y los no-celíacos.

Hay evidencias actuales respecto a que el diagnóstico y tratamiento de la EC mejoró la evolución de varios pacientes que habían sido listados para trasplante de hígado debido a enfermedad hepática terminal. Kaukinen ³² reportó 4 pacientes con insuficiencia hepática severa, evaluados para trasplante, en quienes se diagnosticó EC, uno con fibrosis hepática congénita, uno con esteatosis hepática masiva y dos con hepatitis progresiva sin causa definida. En estos pacientes, la ascitis e ictericia desaparecieron luego de 6 meses de DLG, lo cual mejoró la función hepática y evitó el trasplante en tres. Ojetti por su parte ²³⁰ reporta el caso de una paciente con insuficiencia hepática criptogenética severa, en quien se diagnosticó EC en los estudios previos al trasplante hepático. Luego de pocos meses con DLG la paciente recuperó completamente su función hepática. La EC asociada a cirrosis criptogenética también fue descrita en 5 niños. Luego de 1 a 5 años de DLG, se observó una significativa mejoría de la función hepática junto a la normalización de las transaminasas en 3 de los que cumplían la DLG. Los otros dos pacientes, que no adhirieron a la DLG, no mostraron mejoría de la función hepática ³⁰¹. Un reporte similar fue realizado por Neuberger en dos pacientes adultos ²²⁹. En estos casos cabe preguntarse con cuanta frecuencia no se diagnostica una EC en pacientes con insuficiencia hepática severa candidatos a trasplante. Stevens ¹⁵ propone la realización de screening serológico con ATGt y EmA entre los estudios de rutina que se realizan a los candidatos a trasplante, con lo cual se diagnosticaría a la mayoría de los pacientes; y en los que son sometidos a endoscopías de control, agregar la biopsia de intestino delgado para el diagnóstico de aquellos con serología negativa. También propone el screening en pacientes con hepatopatías menos severa de etiología desconocida. Entre los mecanismos propuestos para la rápida progresión de la enfermedad hepática, en celíacos no diagnosticados, se encuentran el aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual facilitaría la absorción de péptidos o antígenos de origen intestinal, sugiriendo que la transglutaminasa tisular podría transformarlos en neoantígenos que precipitarían la respuesta inmune del hígado. También el tiempo de tránsito intestinal prolongado, detectado en celíacos no tratados, podría generar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado con mayor disponibilidad de antígenos

bacterianos para su absorción y producción enzimática de neoantígenos ³².

Otros dos argumentos justificarían el screening de EC en pacientes con hepatopatías severa. El primero, se relaciona con el aumento de riesgo de mortalidad por cirrosis en pacientes celíacos. Peters y col. ²²⁰, publicaron en 2003 un estudio epidemiológico realizado en Suecia con datos nacionales recolectados entre 1964 y 1993. Identificaron 10.032 pacientes con diagnóstico de EC, y compararon los datos de tasa de mortalidad de estos pacientes con la tasa de la población general sueca. Un total de 828 individuos con EC murieron en el período de estudio. Para todas las causas de mortalidad combinadas, el riesgo de muerte estuvo elevado dos veces en los pacientes celíacos (IC 95 %, 1.8 - 2.1). Para la causa específica de cirrosis, el riesgo de mortalidad estuvo aumentado en 3 veces, con una diferencia significativamente mayor a favor de las mujeres. En el segundo punto, se puede mencionar el recurso económico utilizado en un trasplante hepático, que es infinitamente superior al costo de la serología para diagnóstico de EC, además de la morbimortalidad asociada a un trasplante hepático innecesario ¹⁵.

Tres pacientes (23 %) de este estudio, diagnosticados como celíacos, tuvieron otra enfermedad autoinmune asociada diagnosticada previamente (Dermatomiositis, síndrome de Sjögren y Lupus Eritematoso Sistémico). Dos de ellos fueron asintomáticos y uno presentó diarrea. Varios estudios describen una alta prevalencia de EC entre pacientes con síndrome de Sjögren. Iltanen ³⁰² estudió 34 pacientes con síndrome de Sjögren y reportó que 14.7% tenían EC confirmada por biopsia de intestino delgado, en tanto que Szodoray ³⁰³, en 111 pacientes con Sjögren reporta una prevalencia de EC de 4.5 casos por cada 100 individuos. Por su parte, Luft y col. ³⁰⁴ evaluaron la prevalencia de anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes con LES, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide. El 12% de los pacientes con Sjögren tuvieron anticuerpos ATGt- IgA versus el 4% de los controles. En 5 de estos 6 pacientes se confirmó la EC por biopsia duodenal. Freeman y col. ³⁰⁵, publicaron en 2008 la relación entre EC y el LES. Los autores realizaron un estudio retrospectivo sobre 246 pacientes con EC seguidos durante 25 años, y evaluaron el diagnóstico de LES (definido por criterios de la Asociación Americana de Reumatología). En sus resultados reportan 2.4% de pacientes celíacos con LES (6/246). En todos los casos el LES fue diagnosticado 5.3 años después de la EC. La EC respondió a la DLG, con normalización histológica del intestino delgado, pero a pesar de este hecho, el LES se desarrolló años después. Sus resultados sugieren que el LES puede complicar la evolución a largo plazo de los pacientes celíacos con mayor frecuencia de lo esperado y que puede desarrollarse aun cuando se registre la curación histológica de la mucosa intestinal en respuesta a la DLG. Mucho menos reportada es la asociación de EC y Dermatomiositis en pacientes adultos, aunque la relación ha sido mejor documentada en niños ^{306, 307}. Selva-O'Callaghan y col. ³⁰⁸ reportan una serie de 51 pacientes con miopatías inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión) en los cuales investigaron la presencia de EC y sus marcadores serológicos. A todos los pacientes se les realizaron anticuerpos antigliadina, antitransglutaminasa y antiendomiso. En 17 pacientes (31%) se hallaron AGA-IgA positivos. Todos fueron ATGt-IgA y EmA negativos. En cinco pacientes se realizó biopsia duodenal y en 3 se diagnosticó EC (dos con miositis por cuerpos de inclusión y uno con dermatomiositis), lo que representó un 18% entre los que tenían AGA-IgA positivo y 6% en la serie total. Para los autores, la

negatividad de los anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso podría tener relación con el uso de inmunosupresores utilizado para el tratamiento de la miositis. Los dos pacientes con miositis por cuerpos de inclusión no tuvieron mejoría de su enfermedad luego de la DLG, mientras que el paciente con dermatomiositis permanecía asintomático luego de 8 años de seguimiento y cumplimiento estricto de la DLG. En este estudio se concluye que la EC tiene mayor prevalencia en pacientes con miopatías inflamatorias que en la población general, especulando que tal vez este hecho se relacione por la marcada asociación que existe entre el HLA DQ2 en ambas enfermedades. Por otra parte Song ³⁰⁹ reporta un caso de EC y dermatomiositis concomitantes. Mientras se realizaba la confirmación de la dermatomiositis, la paciente fue sometida a una endoscopia con biopsia duodenal para el estudio de anemia por déficit de hierro y folato, sin síntomas digestivos, que demostró atrofia vellositaria. La Dermatomiositis remitió con DLG, por lo que los autores recomiendan investigar de rutina la presencia de EC en pacientes con Dermatomiositis de reciente diagnóstico.

Varias enfermedades autoinmunes (EAI) se han asociado con la EC ³¹. Estos hallazgos plantean como posibilidades que una respuesta inmune anormal a nivel de la mucosa intestinal, cuando es expuesta a antígenos medioambientales, tenga un papel en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes sistémicas o que estas asociaciones puedan ser reflejo de una predisposición genética subyacente. Los mecanismos propuestos de asociación incluyen una alteración de la permeabilidad intestinal y aumento en la producción de auto-anticuerpos en el contexto de una inflamación intestinal crónica ². Ventura ¹², en su estudio de 909 celíacos, reportó una mayor prevalencia de EAI comparados con la población control. En su análisis también demostró que la edad al diagnóstico de la EC, es decir los años de exposición al gluten, era un predictor del desarrollo de otra EAI años después. Cosnes y col. reportan hallazgos similares ⁵. Sin embargo, este hecho no pudo ser confirmado por otros autores ^{148, 310}. Bardella estudió 117 pacientes con EC y reportó 25.6% (IC 95% 18.0-34.5) de otras enfermedades autoinmunes. La más frecuente fue la tiroiditis de Hashimoto (6.8%) seguida por psoriasis (3.4%), diabetes mellitus tipo 1 (2.6%) y enfermedades hepáticas (2,6%) ³¹¹. También se reporta una mayor prevalencia de EAI entre los familiares de primer grado de pacientes celíacos. Cataldo observó 4.8% de EAI en familiares de primer grado vs. 0.86% en familiares de primer grado de su población control sana. Es remarcable que gran parte de estos familiares diagnosticados como celíacos eran asintomáticos ³. Hallazgos similares fueron reportados por Petaros y por nuestro grupo de trabajo ^{10, 102}. La pregunta si la EC no tratada es la responsable de la mayor incidencia de EAI aún no ha sido definitivamente respondida. Sin embargo, para la mayoría de los investigadores, aunque la DLG no produzca una protección total, ya que muchos pacientes desarrollan otra EAI aunque cumplan estrictamente la DLG, sí se ha evidenciado que disminuye el riesgo en al menos dos veces comparado con los pacientes que no la realizan ⁵.

En el análisis por subgrupos de categoría diagnóstica del presente estudio se observó: una prevalencia de EC en el 17.5% de los pacientes con cirrosis autoinmune, 16.7% en las de origen viral y 4.3% en la cirrosis alcohólica. No se diagnosticó EC en las otras categorías diagnósticas. Si bien la prevalencia de EC en el grupo de pacientes con cirrosis autoinmune (17.5%) se encuentra por encima de la reporta-

da por otros autores (3-7%)^{21, 22, 242}, es remarcable lo reportado por Ludvigsson²¹⁹ respecto a que los pacientes con EC presentan un riesgo 6 veces mayor de presentar hepatitis autoinmune. Los 7 pacientes diagnosticados como celíacos entre las cirrosis autoinmune fueron mujeres, 6 de ellas asintomáticas (86%) y en 3 (43%) se observó otra enfermedad autoinmune asociada. En el estudio realizado por Volta²¹ en el año 1998, se reportan 157 pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) tipo I y 24 con HAI tipo II. Los anticuerpos testeados fueron AGA-IgA e IgG y EmA. En sus resultados reportan EmA positivo en 8 pacientes (4%), 6 con HAI tipo I y 2 con HAI tipo II. Los AGA- IgA fueron positivos en 6 de estos 8 pacientes. A 5 de estos 8 pacientes se les realizaron biopsias duodenales y todos presentaron atrofia vellositaria compatible con EC. El 88% de estos pacientes fueron de sexo femenino y el 75% no presentó síntomas digestivos. En este estudio no se reportó la respuesta de la enfermedad hepática a la DLG. En el estudio realizado por Villalta²² y col. en 2005, los autores estudiaron 47 pacientes con HAI (39 del tipo I y 8 de tipo II). Los anticuerpos testados en este caso fueron ATGt-IgA e IgG (de tipo recombinante humana). A los positivos se les realizó EmA y HLA, y si cualquiera de ellos era positivo se les ofreció la biopsia duodenal. Tres de los 47 pacientes (6.4%) fueron positivos para ATGt-IgA y EmA, y se confirmó la EC por biopsia duodenal. Dos de esos pacientes tenían otra enfermedad autoinmune asociada. La posible explicación de los autores para justificar la alta prevalencia de EC en pacientes con HAI se basa en que ambas enfermedades comparten genes de histocompatibilidad (HLA-DR3 y DR4) y una base inmunológica común. Podría ser posible que, independientemente de la reacción inmune causada por la gliadina a nivel intestinal, la transglutaminasa tisular modifique otros antígenos externos o auto-antígenos y genere diferentes neo-antígenos que podrían producir auto-anticuerpos e inducir fenómenos autoinmunes más allá del intestino, en individuos genéticamente predispuestos^{22, 83}. Rubio-Tapia²⁸² investigó la prevalencia de ATGt y EmA en pacientes con enfermedad hepática terminal y el efecto del trasplante hepático sobre la cinética de esos anticuerpos. En este estudio se evaluó el suero de 488 pacientes (310 con enfermedad hepática terminal de origen autoinmune y 178 no autoinmune). A los que presentaron ATGt positivo se les realizó EmA, y se los re-evaluó a los 6-12 y 24 meses post-trasplante. Treinta y tres pacientes (10.6%) del grupo con enfermedad de origen autoinmune tuvieron ATGt positiva y 9 (3%) EmA positivo. En el grupo de enfermedad no autoinmunes la prevalencia de ATGt positiva fue de 0.6%, (1 solo paciente) quien también presentó EmA positivo (0.6%). Esto significó un aumento de 5 veces en el riesgo de EC para los pacientes con enfermedad hepática terminal de origen autoinmune. Los títulos de los ATGt y EmA se normalizaron luego de 6 meses del trasplante a pesar de no realizar DLG, y permanecieron negativos 2 años después. Para los autores, esta negativización podría deberse, por un lado, a la remoción del hígado enfermo que podría haber sido el blanco de los anticuerpos antitransglutaminasa o por una respuesta humoral inespecífica en la cirrosis que se normaliza luego de la tolerancia al injerto (resultados falso positivos), o por otro lado, a que las drogas inmunosupresoras utilizadas en el post-trasplante supriman la expresión de estos anticuerpos. Este hecho debería tenerse en cuenta al momento de evaluar la aparición de diarrea en el post-trasplante hepático. En este caso, la serología podría ser insuficiente para diagnóstico o exclusión de EC. Por lo tanto, los autores recomiendan el screening para EC en los pacientes candidatos a trasplante hepático, sobre todo en pacientes con enfermedad de origen autoinmune.

Como se mencionara anteriormente, no se diagnosticó EC entre los pacientes portadores de CBP y CEP. Sin embargo, la mayoría de los autores coincide en que hay un aumento de riesgo entre 3 y 4 veces de ambas enfermedades en pacientes con EC ^{219, 236}. El número de pacientes incorporados en este estudio es pequeño como para realizar conclusiones definitivas, pero sí es posible remarcar el hallazgo, coincidente con otros autores, acerca de la mayor prevalencia de EC en pacientes con hepatopatías crónicas autoinmunes, lo cual justificaría su investigación en pacientes con este tipo de enfermedades hepáticas.

Los efectos de la DLG sobre la historia natural de las enfermedades hepáticas autoinmunes no están esclarecidos, sin embargo se considera necesaria para mejorar los síntomas y complicaciones relacionadas a la EC. En general, la mayoría de los estudios refieren que el daño hepático autoinmune no se modifica con la DLG, en contraste con la lesión hepática reversible que se observa en pacientes con EC en quienes la hipertransaminasemia, o en algunos casos la enfermedad hepática terminal como se describió antes, se recupera con la exclusión del gluten ^{20, 32, 218, 220-222, 229, 230, 237}. El impacto que tiene la atrofia mucosa sobre la absorción de medicamentos, vitaminas liposolubles, micronutrientes y la salud ósea ha sido ampliamente reportado. Se estima que cerca del 40% de los celíacos con diagnóstico reciente tiene osteopenia, el 26% osteoporosis ^{312, 313} y también aumento en el riesgo de fracturas ¹⁴³. Por otra parte, el tratamiento de las enfermedades hepáticas autoinmunes se basa fundamentalmente en esteroides. La osteopenia asociada al uso crónico de esteroides está bien documentada. Los esteroides inhiben la formación ósea a través de la supresión de la actividad de los osteoblastos y disminución de la síntesis de colágeno tipo I ³¹⁴. También pueden generar un balance negativo de calcio debido a la alteración de la absorción y aumento de la calciuria. Los pacientes que reciben al menos 10 mg de prednisona o sus equivalentes, por día, están en riesgo de osteoporosis ³¹⁵. De esta manera, los pacientes con hepatopatías autoinmunes y EC están doblemente expuestos a presentar severas alteraciones en su DMO. La DLG puede mejorar, aunque raramente normalizar, la DMO en pacientes con diagnóstico de EC en la adultez ¹³⁶. Por lo expuesto se debería enfatizar el diagnóstico temprano y tratamiento de la EC en pacientes con enfermedades autoinmunes del hígado ^{20, 26, 221, 229, 242}.

La prevalencia de EC también resultó significativamente alta entre los pacientes con cirrosis por virus C (16.7%). Hasta la fecha, los resultados de diferentes investigadores sobre la prevalencia de EC en este grupo de pacientes son conflictivos. Ruggeri ²⁵⁶ reporta una prevalencia de EC de 2% entre 244 pacientes con hepatitis crónica por virus C y Fine ²⁵⁷ del 1.2% entre los 259 pacientes estudiados. Más recientemente, Garg y col. ³¹⁶ reportan 4 casos de EC asociada a hepatitis crónica por virus C, sin poder establecer si se trata de una relación causal o solo coincidencia de dos enfermedades frecuentes. Davison ³¹⁷ refiere que algunos virus, incluido el de la hepatitis C, con secuencias de aminoácidos homólogas a los epitopes tóxicos de la gliadina, podrían disparar un mecanismo autoinmune comprometido en el desarrollo de la EC. Una alta prevalencia de HLA DQ2 también se observan en pacientes con infección por virus C ²⁵⁷, apoyando el concepto del rol jugado por este virus en el desarrollo de EC. Por otra parte, la tendencia a la cronificación de la infección por virus C se liga al HLA asociado a la EC, habiéndose demostrado que la respuesta inflamatoria mediada por células al virus C puede comprometer a las

células T limitadas al HLA-DQ2³¹⁸. Esto podría explicar la mayor prevalencia de EC independientemente del rol causal del virus C²⁵⁶, sin embargo, otros autores no han podido establecer una relación entre el virus C y la EC^{22, 259, 284}. El tratamiento de la hepatitis C con interferón puede exacerbar otras enfermedades autoinmunes pre-existentes silentes²⁶⁰⁻²⁶², por lo que se recomienda descartar EC antes de iniciar el tratamiento con esta droga. Ninguno de los pacientes incorporados en el estudio estaba recibiendo tratamiento al momento de realizarse el diagnóstico de EC. Sin embargo, debido a que el número de pacientes incorporados en el estudio fue relativamente pequeño, puede ser posible una sobre-estimación de la prevalencia real.

Un hallazgo significativo del estudio fue la alta prevalencia de EC entre los pacientes con cirrosis alcohólica (4.3%). Si bien no se hallaron referencias bibliográficas respecto a una mayor prevalencia de EC en este subgrupo, pueden realizarse interesantes observaciones que se detallan más adelante. Probablemente se requiera un estudio epidemiológico con un gran número de pacientes, que permita estudiar la relación de dos entidades tan frecuentes en nuestro medio, el alcoholismo (y cirrosis como complicación) y la EC.

Los resultados analizados en el presente trabajo permitieron evidenciar otro hallazgo significativo reportado en numerosos estudios: una alta tasa de anticuerpos positivos en pacientes con hepatopatías crónicas, en ausencia de EC.

Hubo 168 pacientes en quienes no se diagnosticó EC basado en sus hallazgos serológicos (EmA negativo), incorporados como tales debido a la alta sensibilidad y especificidad del EmA¹¹³. Este concepto concuerda con los expuestos por otros autores^{319, 320}. A 37 pacientes (22%) se les realizó biopsia duodenal, en el contexto de una endoscopia para evaluación y/o control de várices esofágicas. En todos la biopsia fue normal. No se consideró ético realizar biopsia duodenal en pacientes con EMA negativo.

La prevalencia de AGA-IgA positivo fue de 26.2%, con una diferencia estadísticamente significativa respecto de la población control (0.9%, $p = 0.0000$). El mayor porcentaje correspondió a la cirrosis alcohólica (42.4%), seguido de cirrosis autoinmune (21.2%), CBP (14.7%), cirrosis criptogenética (14.3%) y cirrosis por virus C (13.3%). En todas las categorías se mantuvo la diferencia significativa respecto de los controles.

La prevalencia para AGA-IgG fue de 19%, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a la población control (11.4%, $p = 0.008$). En los subgrupos, este porcentaje correspondió al 24.2% para cirrosis autoinmune, 23.5% para CBP, 20% para cirrosis por virus C y 19.7% para cirrosis alcohólica. En el análisis individual, solo para la categoría de cirrosis autoinmune se mantuvo la diferencia significativa.

Por último para ATGt-IgA el porcentaje de positivos fue 27.6% (control 5.1%, $p = 0.0000$). El porcentaje más alto se observó en el grupo cirrosis alcohólica (43.1%), seguido de cirrosis autoinmune (27.6%), CBP (17.6%), cirrosis por virus C (13.3%) y criptogenética (7.1%). Solo para los 3 primeros subgrupos se mantuvo la diferencia significativa con la población control.

Como se mencionara anteriormente, los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar hipergammaglobulinemia, que podría interferir con la detección de marcadores serológicos de EC. Por otra parte, también se ha reportado con frecuencia la aparición de AGA-IgA e IgG y ATGt, independientemente de la presencia de EC.

Volta y col.²¹ reportaron una tasa de AGA-IgG falso positivo de 15% en hepatopatías de origen autoinmune y 13% en las de origen viral, refiriendo que este hallazgo probablemente podría reflejar un clearance alterado de antígenos de la dieta, los cuales pasan a través de la barrera intestinal y provocan una respuesta aumentada de anticuerpos tipo IgG. Por su parte Floreani³²¹, refiere que la presencia de anticuerpos antigliadina en pacientes con enfermedad hepática crónica, en ausencia de EC, podría deberse al daño hepático per se. Sjöberg y col.²⁷⁶ en 1997, reportan una serie de 465 pacientes con enfermedad hepática crónica de diversa etiología en quienes se realizaron AGA-IgA e IgG y EmA. En sus resultados observaron una mayor frecuencia de anticuerpos antigliadina comparados con su grupo control (5%). Así la ocurrencia de AGA fue del 20% en enfermedad hepática alcohólica, 16% en CBP, 24% en CEP, 19% en hepatitis autoinmune y 11% en hepatitis crónica por virus C. Solo en 2 pacientes se diagnosticó EC confirmada por biopsia duodenal. Los pacientes con hepatopatías crónicas presentan niveles elevados de inmunoglobulinas, particularmente IgA en la enfermedad alcohólica, IgM en la CEP e IgG en la hepatitis autoinmune e infección crónica por virus C. Sin embargo, a pesar de este hecho, los autores observaron alta frecuencia de AGA-IgA en todos los tipos de hepatopatías y una alta frecuencia de AGA-IgG en CEP, la cual se asocia predominantemente con aumento de IgM. En el caso de los pacientes reportados en este trabajo de tesis, hubo 71 pacientes con IgA sérica elevada (>310 mg/dl), 35.2% presentaron AGA-IgA (+) y 34.3% ATGt-IgA (+). La diferencia de estos dos anticuerpos con los pacientes que presentaban IgA sérica normal fue estadísticamente significativa, sin embargo no se observó ninguna relación en el análisis por cada categoría diagnóstica en particular. Un hallazgo sorprendente para Sjöberg²⁷⁶ fue la alta tasa de AGA positivos en pacientes con hepatopatía alcohólica (lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio) y concluye que en pacientes con hepatopatías crónicas (especialmente en el grupo de alcohólicos), este hallazgo podría representar un fenómeno de activación inmune inespecífica, y que su determinación no es útil para el diagnóstico de EC en este grupo de pacientes. Respecto al rol de fenómenos autoinmunes en la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica (EHA) Laskin³²² reportó en su estudio con 47 pacientes, que el 60% presentaba anticuerpos anti-ADN y anti-linfocitos (un hecho similar fue reportado por Czaja³²³). Varios estudios también reportan resultados de AGA falso positivo en pacientes con otras enfermedades autoinmunes. Rensch³²⁴, estudió 103 pacientes con LES y observó una tasa de 23.3% de AGA positivo con EmA negativo y biopsia intestinal normal. Estos hallazgos podría justificar la presencia de AGA positivos en el contexto de otra alteración autoinmune. Chatzicostas²³⁵ reporta en su serie de pacientes una tasa de falsos positivos para AGA de 21% en CBP y del 35% en HAI. La positividad de los AGA-IgA fue más pronunciada en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad hepática. El autor concluye, al igual que Volta²¹, que la presencia de anticuerpos antigliadina en CBP y HAI parecen ser secundarios al daño hepático per se, y que representan un marcador de reactividad inmune inespecífica. En nuestro estudio se observó una mayor frecuencia de ATGt positiva en

los pacientes con enfermedad hepática más severa (Child-Pugg B y C, $p=0.003$), pero no se pudo establecer ninguna diferencia respecto a los AGA-IgA y AGA-IgG. Más recientemente, Gatselis y col.³²⁵ realizaron su estudio evaluando la nueva generación de anticuerpos antigliadina deaminados (AGA II-IgA e IgG) en 668 pacientes con hepatopatías crónicas. En sus resultados observaron una prevalencia de AGA II-IgA del 8.5%.

En las enfermedades hepáticas crónicas de diversa etiología, en algunas enfermedades del tejido conectivo y en la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha reportado una tasa alta de ATGt falsos positivos, ya sea que se utilice como antígeno la TG-t derivada de hígado de cobayo como la recombinante humana^{279, 280, 326, 327}. El organismo de los mamíferos contiene una gran cantidad de enzimas que promueven la agregación y entrecruzamiento de proteínas, estabilizan tejidos y células del desgaste mecánico y protegen tejidos contra la pérdida de materiales tóxicos de las células en apoptosis. Las enzimas que juegan el papel más importante en la estabilización tisular son las transglutaminasas, debido a que catalizan la transamidación de residuos específicos de glutamina de una cadena proteica, a un residuo de lisina de otra proteína o a un grupo amino libre de una amina como la poliamina. El rasgo más importante de este entrecruzamiento es su virtual irreversibilidad (por su resistencia a proteinasas), lo cual le permite estabilizar efectivamente los tejidos⁸². Las transglutaminasas son una familia de enzimas con 8 isoformas (TG1 a TG7 y Factor plasmático XIII), producto de diferentes genes. El Factor XIII está implicado en la formación del coágulo sanguíneo y curación de heridas, la TG1y TG3 en la diferenciación epidérmica, la TG4 en la reproducción y las TG5, TG6 y TG7 sin un rol todavía claro. La TG2 ha sido una de las más estudiadas⁸², se expresa en casi todas las células y tejidos del organismo y participa en la patogenia de varias enfermedades: enteropatías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas, fibrosis hepática y pulmonar y cáncer. El gen de la TG2 se localiza en el cromosoma 20q11-12. Entre sus principales inductores se encuentran los derivados del ácido retinoico. La inducción de la TG2 por el ácido retinoico es importante en la diferenciación, sobrevida o apoptosis celular, dependiendo del contexto en el que la célula se encuentre. También pueden mediar la transcripción de la TG2, el AMP-cíclico, dexametasona, Vitamina D, estatinas, Factor transformador de crecimiento β (TGF- β), factor de crecimiento epidérmico, interleukina-6, interferón (γ y β), TNF- α entre otros⁸². Las funciones biológicas de la TG2 están implicadas en la curación de heridas y reparación tisular, inflamación, apoptosis y progresión del cáncer³²⁸⁻³³⁰. La capacidad de la TG2 para modificar proteínas contribuye a la formación de agregados proteicos con capacidad citotóxica y pro-inflamatoria en enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes³²⁸. Además de su rol fundamental en la patogenia de la EC, la TG2 cumple funciones definidas en otras enfermedades, por ejemplo, las enfermedades de Huntington, Alzheimer y Parkinson que se caracterizan por el depósito intracelular de proteínas anormales, las cuales tienen como sustrato la TG2. Estas enfermedades presentan ciertas similitudes con el daño hepático que ocurre en algunas formas de hepatitis caracterizadas por la formación de agregados proteicos estables intra y extracelulares, como los cuerpos de Mallory en la hepatitis alcohólica^{82, 331}. Cuando el hígado se expone a un daño crónico (viral, tóxico o metabólico), reacciona con una respuesta de curación que generalmente conduce a la fibrosis (aumento de la matriz extracelular). Si el proceso de fibrogénesis (por síntesis de novo y

depósito de matriz extracelular) supera el de fibrólisis (remoción de la matriz extracelular) se instala la cirrosis³³². La matriz extracelular (MEC) es una estructura compleja formada por colágenos, proteoglicanos, glicosaminoglicanos y proteínas no-colágeno (glicoproteínas), factores de crecimiento, proteasas y enzimas que proveen una estructura, anclaje, y señales a las células aledañas. A su vez las células condicionan su MEC. En el hígado normal, la MEC de baja densidad se encuentra en el espacio de Disse, que separa los hepatocitos del endotelio sinusoidal, en tanto que una MEC de mayor densidad se localiza en el área portal. La fibrogénesis hepática es producida principalmente por las células hepáticas estrelladas y los fibroblastos perivasculares o periportales, que transforman el exceso de MEC produciendo miofibroblastos (células similares a los que se encuentran en cicatrices cutáneas o estenosis intestinales). Debido a que una variedad de moléculas de la MEC (procolágenos, fibronectina o lamininas) son sustratos de la TG2; así como otros reguladores de la curación de heridas e inductores de fibrogénesis (TGF- β , TNF- α e IL-6) promueven la expresión de la TG2, es que se ha propuesto que la TG2 está implicada en la fibrogénesis hepática^{82, 331, 333}. La TG2 se ha considerado como profibrogénica debido a que su actividad de entrecruzamiento proteico estabiliza la MEC, confiriéndole resistencia contra la degradación proteolítica. Esto fue demostrado en biopsias de hígado fibrótico de pacientes con hepatitis crónica B y C y en hepatitis alcohólica, en los cuales se encontraron altos niveles de TG2 de localización extracelular, en asociación con la formación de entrecruzamiento proteico como medida de la activación de la TG2. La expresión de la TG2 se correlacionó con el estadio de la fibrosis^{82, 331, 334}. La TG2 también podría facilitar la fibrogénesis hepática a través de su papel en la activación del TGF- β 1 de la superficie celular, una de las citoquinas profibrogénicas más potentes. Por otra parte, el aumento del Factor Nuclear κ B, mediado por la TG2, por ejemplo en respuesta al TNF- α es mucho menos claro, ya que este último puede ejercer acciones tanto fibrolíticas como fibrogénicas. En contraste con su actividad fibrogénica, también se ha reportado que el entrecruzamiento de la matriz de colágeno inducida por TG2 inhibe la proliferación de células estrelladas y la síntesis de colágeno tipo I⁸². La fibrogénesis es un proceso regulado por diferentes células y mecanismos moleculares, y las evidencias actuales indican un importante rol de la TG2 en la generación y remodelación de la MEC. La alta cantidad de enzimas detectada durante la etapa inicial de la enfermedad podría representar una respuesta hepática reparadora para limitar la inflamación, ya que la fibrogénesis podría verse como un fenómeno protector contra la invasión de células inflamatorias. En etapas más tardías, cuando el depósito de MEC es masivo, el proceso fibrótico se hace más prominente y finaliza en la cirrosis. En este caso, el entrecruzamiento proteico mediado por TG2 podría contribuir a la estabilización de la fibrosis actuando como un evento patogénico³³¹.

Varios autores han reportado resultados falsos positivos para ATGt en pacientes con enfermedad hepática crónica. Carroccio y col.²⁸⁰ en 2001, realizaron un estudio en 98 pacientes con diversas hepatopatías crónicas para evaluar EC. Realizaron EmA y ATGt, utilizando TG basada en hígado de cobayo como antígeno. En sus resultados reportaron un 16% de ATGt positivos pero solo 2% de EmA positivos. Las biopsias duodenales se realizaron en 9 pacientes: en los dos con EmA positivo se confirmó el diagnóstico de EC, mientras que en los otros 7 (EmA negativo, ATGt positivo) la biopsia fue normal. Posteriormente testearon los sueros ATGt positivos

(basados en hígado de cobayo), con TG humana como antígeno, y todos los sueros resultaron negativos. Los autores concluyen que los resultados falsos positivos utilizando TG de hígado de cobayo como antígeno pueden deberse a la presencia de otras proteínas hepáticas contaminantes. Los mismos autores realizaron posteriormente otro estudio ³³⁵ con 96 pacientes con hepatopatías crónicas (70 con hepatitis crónica, 20 con cirrosis, 3 con esteatohepatitis no alcohólica y 3 con CBP), tres de los cuales presentaron ATGt humana positiva pero solo uno con EmA positivo y biopsia confirmatoria de EC. Los otros dos pacientes presentaron biopsia duodenal normal y HLA-DQ2 y DQ8 negativos. La tasa de ATGt humana falsamente positiva en este estudio fue de 2%. Bizzaro y col. en 2003 ³²⁶, evaluaron la positividad de ATGt-IgA e IgG en 618 pacientes adultos portadores de enfermedades autoinmunes (400 con enfermedades del tejido conectivo, 170 con enfermedad inflamatoria intestinal y 48 con CBP), comparados con una población control de 120 individuos sanos. En sus resultados reportan 12 pacientes (1.9%) con ATGt IgA o IgG positiva en el grupo de enfermedades autoinmunes y solo uno (0.8%) entre los controles. Entre estos 13 individuos, solo 2 tuvieron EC confirmada por biopsia (ambos del grupo autoinmune). La mayor tasa de falsos positivos se observó entre los pacientes con CBP (10.4%). En este estudio, para la investigación de anticuerpos anti-transglutaminasa los autores utilizaron hígado de cobayo como fuente de TGt. Este método ha sido reportado por varios autores como de muy baja especificidad por contener otras proteínas hepáticas como contaminante ^{279, 280, 336, 337}. En el año 2006, Bizzaro y col. ³³⁸ volvieron a realizar un estudio similar en 105 pacientes adultos con CBP, para verificar si los resultados de los ATGt positivos eran falso positivos debido a una reactividad cruzada con antígenos mitocondriales (anticuerpos anti-mitocondriales M2) presentes en la CBP. En este caso utilizaron seis test ELISA diferentes, empleando TGt obtenida de distintas fuentes (recombinante humana, placenta, glóbulos rojos, hígado de cobayo). En sus resultados reportaron un 26.7% (28/105) de pacientes con ATGt IgA positivo en al menos uno de los métodos, pero solo dos tuvieron EmA positivo y confirmación histológica de EC. El resto fueron considerados como falso positivos. Los títulos de estos falso positivo estuvieron muy cercanos al valor de corte establecido por el fabricante. El sustrato antigénico que mostró más especificidad fue la TGt recombinante humana (97.1%). La CBP es una enfermedad hepática autoinmune caracterizada por la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) y destrucción inflamatoria progresiva de los conductos biliares intrahepáticos. Los autoantígenos reconocidos pertenecen a una familia de enzimas localizadas en la membrana interna de las mitocondrias (PDC-E2), sin embargo también se sugiere que los AMA están compuestos por un grupo heterogéneo de anticuerpos con diferentes especificidades y que los del tipo IgA (no así los IgG o IgM) presentan una función patogénica específica en la CBP. Aunque en pacientes con CBP, la mayoría de los AMA séricos son de isotipo IgM o IgG, los biliares son principalmente de isotipo IgA, debido a la presencia en el epitelio ductal de receptores específicos ³³⁹. Bizzaro reporta en su estudio AMA-IgA positivos en el 24% de los pacientes con CBP, con una correlación del 82% entre los AMA-IgA y los ATGt-IgA, refiriendo que la presencia de los AMA-IgA podría explicar los ATGt-IgA falsos positivos. Los autores concluyen que la mayoría de los ATGt falso positivo puede ser atribuida al tipo de sustrato utilizado y que, hasta la fecha de su estudio, ninguna de las fuentes antigénicas utilizadas garantiza una especificidad del 100%. Debido a este hecho sugieren que en pacientes con CBP (y en general en todos los casos) con ATGt IgA positiva se realice una confirmación

con EmA. En el caso que el EmA fuera negativo se debería evaluar la posibilidad de realizar HLA y/o biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico. Para Farrace y col.²⁷⁸ la presencia de ATGt no sería un fenómeno específico de la EC, sino que representaría un fenómeno relacionado a lesiones mucosas más que a la naturaleza autoinmune de la enfermedad. Así, la mucosa intestinal dañada y el aumento de su permeabilidad podrían inducir la producción de ATGt, como se observa en pacientes con hipertensión portal y cirrosis. En nuestro estudio pudo realizarse clearance de alfa-1 antitripsina (Cl α -1 AT) en 141 de los 168 pacientes considerados no celíacos. En el 29.7% de ellos el resultado estuvo por encima de los valores de corte (media 65.52 ± 79.14 ml/24 hs, rango 17.5 - 479 ml/24 hs). Se observó una diferencia significativa entre los valores medios del Cl α -1 AT en los pacientes con AGA-IgA y ATGt positivos ($P= 0.006$ y 0.047 respectivamente) respecto de los negativos, y no se halló diferencia respecto a los AGA-IgG.

La expresión o la actividad alterada de la TGt que se observa en pacientes con enfermedad hepática y fibrosis significativa son paralelas a la presencia de ATGt^{275, 330, 331}. Germenis y col.²⁷⁵ realizaron su estudio intentando clarificar la presencia y significado de los ATGt IgA en pacientes con hepatopatías crónicas. Su población de estudio consistió en 738 pacientes con enfermedad hepática crónica y 1350 individuos sanos como control. Cuatro de estos últimos tuvieron EmA positivo y ATGt positiva, y se confirmó EC por biopsia duodenal. Entre los 738 pacientes con hepatopatías, cuatro fueron EmA y ATGt positivos; en tres que acordaron realizarse biopsia de intestino delgado se confirmó EC. En 43 de los 734 pacientes no celíacos se detectó ATGt positiva (EmA negativos), con una prevalencia de 5.8% vs. 0% en los individuos control. En 26 de ellos se realizó biopsia duodenal, que fue normal en todos. La prevalencia de ATGt fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad hepática autoinmune vs. los no-autoinmunes. Cuando realizaron el análisis de regresión logística observaron que la edad, la presencia de cirrosis, la fosfatasa alcalina, y la positividad de anticuerpos antinucleares fueron factores de riesgo independiente para la positividad de ATGt, y no se observó correlación con la presencia de hipergammaglobulinemia. Cuando dividieron los pacientes de acuerdo a la severidad de su enfermedad hepática se observó una mayor prevalencia de ATGt entre aquellos con cirrosis descompensada. Su conclusión fue que los anticuerpos antitransglutaminasa fueron más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática crónica que en los individuos controles, especialmente entre aquellos con etiología autoinmune; y que su presencia parece más asociada a la enfermedad hepática que a la EC. Respecto a los factores de riesgo independiente asociados a la positividad de los ATGt (anticuerpos antinucleares positivos, mayor edad, mayores niveles de fosfatasa alcalina y presencia de cirrosis), otros autores han reportado alta prevalencia de varios auto-anticuerpos en pacientes con enfermedad hepática crónica y ATGt positiva^{279, 280}, lo cual indicaría la propensión a enfermedades autoinmunes en estos pacientes. La mayor edad también se conoce asociada con mayor prevalencia de auto-anticuerpos no órgano-específicos y fenómenos autoinmunes²⁷⁵. También se ha reportado la asociación entre ATGt positiva con la severidad de la enfermedad hepática. Como se mencionara anteriormente, la fibrosis hepática se asocia con aumento de la apoptosis, y la TG-t juega un rol importante en este proceso³³⁰. La alta tasa de apoptosis observada en la cirrosis se asocia con una sobre-expresión de TG-t por los hepatocitos y una liberación anormal de enzimas en la MEC, en donde media la polimerización de proteínas

extracelulares. Por esto se cree posible que esa polimerización de la MEC mediada por la TG-t podría generar nuevos auto-antígenos que contribuyen a la aparición de respuestas autoinmunes ²⁷⁸. Por otra parte, la hipertensión portal característica de la cirrosis, induce cambios histológicos en la mucosa intestinal y aumento de su permeabilidad. Estos dos hechos podrían ser responsables de la inducción/alteración de la respuesta inmune hacia auto-antígenos como la TG-t, especialmente en los pacientes con enfermedad hepática más severa. Los autores concluyen que la especificidad de los ATGt en pacientes con hepatopatías crónicas es baja, en comparación con individuos sanos, y que su presencia no estaría relacionada a la EC sino que parecen relacionarse a fenómenos autoinmunes, cirrosis y marcadores de colestasis, independientemente de la etiología de la enfermedad de base ²⁷⁵.

Como se mencionara anteriormente, en nuestro estudio se observó una mayor frecuencia de ATGt falso positiva en los pacientes con enfermedad hepática más severa. Los títulos de los ATGt presentaron una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.0005$) con respecto a los celíacos (cirróticos o del grupo control). Este hecho podría sugerir que, con títulos entre 21 y 50 (en nuestro caso según especificaciones del fabricante) podría pensarse en un falso positivo, sobre todo si se asocia con EmA negativo. En estos casos podría cuestionarse si es necesaria la biopsia duodenal.

En los resultados reportados por Sjöberg ²⁷⁶, al igual que en los presentados en este estudio, un hallazgo sorprendente fue la alta tasa de anticuerpos positivos en pacientes con hepatopatía alcohólica. El daño hepático por el alcohol es el resultado de alteraciones bioquímicas, genéticas, celulares, inmunológicas y humorales. En su patogenia están implicados múltiples factores como el estrés oxidativo, la supra-regulación del citocromo P450 2E1, el daño directo de los metabolitos del alcohol (acetaldehído y derivados), alteraciones mitocondriales, alteración de señales intracelulares, desbalance de citoquinas y eicosanoides, el sistema inmune y la fibrogénesis hepática ³⁴⁰. Por otra parte, el alcohol produce intensos cambios en el epitelio intestinal que podrían contribuir al daño hepático. El daño de la mucosa y el aumento de la permeabilidad intestinal son hallazgos característicos en pacientes alcohólicos ³⁴¹.

Bhonal y col. ³⁴² examinaron biopsias duodenales de pacientes con enfermedad hepática alcohólica con y sin cirrosis. En el estudio observaron que el 80% de los pacientes presentaba atrofia vellositaria parcial e incremento leve a moderado del infiltrado de la lámina propia y de los linfocitos intraepiteliales. La microscopía electrónica demostró ensanchamiento de las uniones intercelulares. Estos cambios se relacionaron con pérdida de las enzimas del borde en cepillo y fueron más severas entre los pacientes cirróticos. El tubo digestivo es rico en enzimas que metabolizan el etanol a acetaldehído, un metabolito altamente reactivo y que podría estar implicado en la patogenia de las alteraciones gastrointestinales. Desde hace varios años también se investiga el rol de anticuerpos de tipo IgA, contra neo-antígenos inducidos por el metabolismo del etanol, que se observan en pacientes con consumo excesivo de alcohol ³⁴³.

Koivisto ³⁴⁴ y su grupo de trabajo, investigaron el rol entre la respuesta inmune de anticuerpos tipo IgA contra metabolitos del etanol y la transglutaminasa tis-

lar, en individuos con diferentes grados de consumo de alcohol y daño hepático asociado. Sus datos sugieren una asociación significativa entre la respuesta inmune, la inducción de citoquinas pro-inflamatorias y la fibrogénesis. En su estudio incorporaron 164 sujetos (106 hombres, edad media 48 ± 14 años), que representaban un amplio rango de consumo de alcohol, que incluía desde abstinentes hasta bebedores pesados con un promedio de 130 g/día de etanol. La población de bebedores pesados incluyó 44 pacientes con evidencias clínicas, bioquímicas y morfológicas de enfermedad hepática alcohólica (EHA), y 45 sin evidencias de enfermedad hepática. El grupo control fue una población de individuos sanos, sin ingesta de alcohol o con una ingesta máxima de 40 g/d. Ningún paciente tenía diagnóstico de EC u otra enfermedad autoinmune. A todos los individuos se les realizó ATGt recombinante humana tipo IgA y anticuerpos anti-acetaldehído tipo IgA, γ GT (gammaglutamiltransferasa), volumen corpuscular medio (VCM), TGO (transaminasa glutámico oxalacética) y TGP (transaminasa glutámico pirúvica), bilirrubina, albúmina, IgA sérica total, interleuquinas IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β 1, ácido hialurónico, procolágeno tipo III y telopeptido de colágeno tipo I. En sus resultados reportaron que los títulos de los ATGt-IgA en la población de pacientes alcohólicos fueron significativamente mayores que en los controles sanos (1.40 ± 1.09 U/l vs. 0.46 ± 0.40 U/l, $P < 0.001$). Cuando los pacientes fueron divididos de acuerdo a la presencia o no de enfermedad hepática, los pacientes con EHA tuvieron mayores títulos que aquellos sin enfermedad hepática ($p < 0.001$). No hubo diferencia en los títulos de este anticuerpo entre los bebedores pesados sin enfermedad hepática y los controles sanos. Los títulos de los anticuerpos anti-acetaldehído en bebedores pesados fueron significativamente mayores que los de los controles sanos. Nuevamente, los pacientes con enfermedad hepática mostraron títulos más altos que aquellos sin enfermedad hepática ($p < 0.001$), o que los controles sanos ($p < 0.001$). Los ATGt-IgA mostraron una correlación significativa con los anti-acetaldehído ($r = 0.46$, $p < 0.001$), y una co-ocurrencia entre ambos anticuerpos. También observaron correlación positiva entre los ATGt IgA y las citoquinas pro-inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α), mientras que con las citoquinas anti-inflamatorias la correlación fue negativa o ausente. Por último los ATGt IgA mostraron correlación positiva con biomarcadores de consumo de alcohol (γ GT, TGO y VCM) y con marcadores de fibrogénesis (procolágeno tipo III y ácido hialurónico) y una relación negativa con marcadores de degradación del colágeno. Los autores proponen que el consumo excesivo de alcohol desencadenaría una respuesta de tipo IgA, no solo a los neo-antígenos derivados del etanol, sino también contra la TGt, la cual durante muchos años estuvo específicamente ligada a la EC ⁴¹. Los títulos elevados de ATGt en pacientes con enfermedad hepática abona la teoría que la hepatopatía per se pueda estar asociada con la elevación de estos anticuerpos, lo cual también es sugerido por otros autores ^{250, 279, 336}. La severidad de la enfermedad hepática puede influir en esta correlación. Los resultados de su investigación sugieren que la ingesta excesiva de alcohol, aún en ausencia de enfermedad hepática, iniciarían pérdida de la tolerancia inmune y la puesta en marcha de una respuesta autoinmune tanto contra metabolitos del etanol como contra la TGt. Por otra parte el abuso de alcohol puede generar lesiones mucosas y aumento de la permeabilidad intestinal, lo que lleva a la exposición de nuevos antígenos considerados extraños por el sistema inmune de la mucosa ^{341, 342}. La generación de anticuerpos tipo IgA, contra la TG-t y los neo-antígenos generados por el acetaldehído, parecen ser un evento temprano en la secuencia iniciada por

el exceso de alcohol y la injuria tisular. Estudios en pacientes celíacos indican que la TGt forma complejos de alto peso molecular con la gliadina y produce un nuevo patrón de entrecruzamiento proteico con las proteínas de la matriz extracelular. Esto favorecería la toxicidad de la gliadina y perpetuaría la inflamación intestinal y el fenómeno autoinmune asociado ³⁴⁵. El aumento de las citoquinas pro-inflamatorias, asociado al aumento de los anticuerpos IgA en alcohólicos severos, sugiere que los mecanismos inmunológicos podrían contribuir a la progresión de la enfermedad hepática. El acetaldehído puede unirse a las proteínas. En presencia de altas concentraciones de acetaldehído se podría producir un entrecruzamiento proteico acelerado. Sin embargo, los autores no descartan la posibilidad que los antígenos reconocidos por estos anticuerpos puedan también compartir epitopes secuenciales o conformacionales. Respecto a las citoquinas pro-inflamatorias, varios autores han planteado su rol específico en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica ^{343, 346}. Koivisto ³⁴⁴ demostró una fuerte correlación entre los títulos de los ATGt IgA y la IL-8 y el TNF- α ; los cuales están ligados a inflamación y necrosis (TNF- α) y a quimioatracción y activación de neutrófilos (IL-8). También destacan el hallazgo de la significativa asociación entre los títulos de ATGt y los marcadores de fibrogénesis, sugiriendo que esta respuesta inmune podría estar comprometida en la estimulación de la producción de matriz extracelular. En resumen, los autores confirman una relación entre la respuesta inmune contra la TGt y antígenos relacionados al acetaldehído en individuos con alto consumo de alcohol. Cuando se rompe la barrera intestinal por el exceso de etanol, la inmunidad de la mucosa puede responder a ambos antígenos de manera similar. Si la ingesta de alcohol continua, con el inicio de la enfermedad hepática, podrían aparecer otras fuentes de antígenos y la activación aberrante de la TGt ³⁴⁴.

Currie y col. ³⁴⁷, estudiaron 104 pacientes con ataxia cerebelosa secundaria a alcoholismo crónico y 159 con gluten ataxia. El 61% de los pacientes con ataxia por alcoholismo y el 70% del grupo de gluten ataxia eran portadores de HLA-DQ2/DQ8, comparados con el 30% de su población control. Además, el 44% de los alcohólicos presentó AGA-IgA o IgG positivos, comparado con el 12% de la población control. Ninguno de los individuos tuvo diagnóstico de EC, descartada por biopsia duodenal. La alta prevalencia de antigliadinas y HLA-DQ2/DQ8 sugiere que el hallazgo es algo más que un epifenómeno, implicando una susceptibilidad genética en pacientes con alcoholismo crónico. La conclusión de los autores refiere que el consumo excesivo de alcohol, en individuos genéticamente predispuestos, puede inducir sensibilidad al gluten. Estos conceptos, si bien no indican que los individuos con cirrosis alcohólica tengan mayor prevalencia de EC, abren un campo para la investigación de los fenómenos de autoinmunidad y predisposición genética en este grupo de pacientes.

9-. CONCLUSIONES

Los resultados de la presente tesis permiten concluir:

- La prevalencia de EC en pacientes con hepatopatías crónicas fue mayor que en la población control (7.2% vs. 0.7%; $p= 0.0000$).
- Estos resultados permiten confirmar la importancia de investigar EC en pacientes con hepatopatías crónicas.
- El análisis por subgrupo diagnóstico mostró una prevalencia de EC de 17.5% en pacientes con cirrosis autoinmune ,16.7% en cirrosis por virus C y 4.3% en cirrosis alcohólica. No se diagnosticó EC en las otras categorías diagnósticas. La alta prevalencia de EC en pacientes con hepatopatías autoinmunes es coincidente con lo reportado en la literatura. La prevalencia de EC en pacientes con hepatopatías de origen viral podría estar sobre-estimado debido a que el número de pacientes incorporados en el estudio fue relativamente pequeño. Se identificó como población de riesgo para EC a los pacientes con cirrosis alcohólica.
- El 23% de los pacientes celíacos presentó otra enfermedad autoinmune asociada.
- No se observó relación entre la presencia de EC y la severidad de la enfermedad hepática.
- La precisión diagnóstica de la serología para EC puede estar alterada en pa-

cientes con hepatopatías crónicas. No se recomienda la utilización de anticuerpos anti gliadina convencionales por su alta tasa de resultados falso positivos. Aún no se dispone de suficientes datos para justificar la utilización de anticuerpos anti gliadina deaminados en este grupo especial de pacientes. La mejor combinación para el diagnóstico debería incluir ATGt-IgA, EmA y dosaje de IgA sérica (debido a que cerca del 10% de los celíacos pueden tener déficit de IgA). En aquellos con los dos anticuerpos positivos debería realizarse la biopsia duodenal para confirmar el diagnóstico. Una alternativa posible ante resultados no definitivos en la serología o biopsia intestinal es la realización de HLA-DQ2 y DQ8 ya que su negatividad excluye el diagnóstico de EC.

- Los efectos de la DLG sobre la historia natural de las enfermedades hepáticas autoinmunes no están esclarecidos, sin embargo se considera necesaria para mejorar los síntomas y complicaciones relacionadas a la EC. En general, la mayoría de los estudios refieren que el daño hepático autoinmune no se modifica con la DLG, en contraste con la lesión hepática reversible que se observa en pacientes con EC en quienes la hipertransaminasemia se recupera con la exclusión del gluten. Sin embargo, la recomendación de DLG debe indicarse en todos los pacientes porque mejora los síntomas de la EC y reduce el riesgo de complicaciones.

- Las enfermedades hepáticas crónicas se asocian con la presencia de anticuerpos anti gliadina y antitransglutaminasa positivos, en ausencia de EC. Como se observó en el presente estudio, la prevalencia de AGA-IgA y AGA-IgG falso positivos fue alta (26.2% y 19% respectivamente). Tal positividad podría representar un fenómeno de activación inmune inespecífica, por lo que su determinación no es útil para el diagnóstico de EC en este grupo de pacientes. Para ATGt-IgA el porcentaje de falsos positivos fue 27.6%, con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad hepática más severa. El origen de los falso positivos para los ATGt-IgA pareciera ser multifactorial. La utilización de test ELISA basados en TGt recombinante humana son superiores a los anteriormente utilizados, basados en hígado de cobayo, por lo tanto estos últimos no deben ser utilizados.

- Los títulos de los ATGt-IgA en los pacientes sin diagnóstico de EC presentaron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los celíacos (cirróticos o del grupo control). Este hecho podría sugerir que, con títulos entre 21 y 50 (en nuestro caso según especificaciones del fabricante) podría pensarse en un falso positivo, sobre todo si se asocia con EMA negativo. Por lo tanto, los títulos bajos de los ATGt-IgA requieren de la confirmación con un EmA positivo antes de realizar la biopsia duodenal para confirmar la EC.

- Actualmente no es posible establecer si las variadas presentaciones de daño hepático en la EC son diferentes entidades o son la expresión de un mismo proceso patológico en donde factores medioambientales y genéticos, así como la duración de la exposición al gluten, pueden determinar la severidad y el patrón de la enfermedad hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
2. Barton SH, Murray JA. Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:411-28, vii.
3. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:470-3.
4. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23:464-83.
5. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, Hugot JP, Ginies JL, Dabadie A, Mouterde O, Allez M, Nion-Larmurier I. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:753-8.
6. Diamanti A, Basso MS, Pietrobattista A, Nobili V. Prevalence of celiac disease in children with autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2008;40:965.
7. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, da Rosa Utiyama SR. Autoantibodies for gastrointestinal organ-specific autoimmune diseases in rheumatoid arthritis patients and their relatives. *Clin Rheumatol*;30:99-102.
8. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-5.
9. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999;44:1428-33.
10. Petaros P, Martellosi S, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:1427-31.
11. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-676.
12. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
13. Maggiore G, Caprai S. The liver in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:117-9.
14. Thevenot T, Mathurin P, Di Martino V, Nguyen-Khac E, Canva-Delcambre V, Campin G, Cortot A, Colombel JF, Paris JC. [Celiac disease and liver involvement]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:28-42.
15. Stevens FM, McLoughlin RM. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1015-7.
16. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:515-8.
17. Freeman HJ. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:1503-8.
18. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42:120-2.
19. Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG, LaRusso NF, Baldus WP. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med* 1988;109:713-7.
20. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2609-13.
21. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, Bianchi FB, Czaja AJ.

Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2190-5.

22. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampona M, Liguori M, Pradella M, Tonutti E, Tozzoli R. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19:6-10.

23. Gogos CA, Nikolopoulou V, Zolota V, Siampi V, Vagenakis A. Autoimmune cholangitis in a patient with celiac disease: a case report and review of the literature. *J Hepatol* 1999;30:321-4.

24. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Fare M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:333-6.

25. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? *Lancet* 1978;1:230-3.

26. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:62-70.

27. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009;302:1171-8.

28. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, Sategna Guidetti C, Usai P, Cesari P, Pelli MA, Loperfido S, Volta U, Calabro A, Certo M. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-61.

29. Metzger MH, Heier M, Maki M, Bravi E, Schneider A, Lowel H, Illig T, Schuppan D, Wichmann HE. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998. *Eur J Epidemiol* 2006;21:359-65.

30. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, Murray JA. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.

31. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:437-43.

32. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-8.

33. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverria R, Sugai E, Vazquez H, Maurino E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-4.

34. Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, Castelletto R, Echeverria R, Vazquez H, Mazure R, Crivelli A, Sugai E, Maurino E, Bai JC. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2785-90.

35. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.

36. Blanco Quirós A. Evolución histórica de los conocimientos sobre enfermedad celíaca. In: Arranz E, Garrote J, eds. *Enfermedad Celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca.* . 2009 ed. Madrid: Ergon, 2009:1-27.

37. García Nieto V. Historia de la enfermedad celíaca. . In: Rodrigo L, Peña A, eds. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca.* 2013 ed. Barcelona, España: OmniaScience, 2013:45-59.

38. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2013;110:835-46.

39. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:34-42.

40. Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the inju-

rious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:223-31.

41. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.

42. Greco L. From the neolithic revolution to gluten intolerance: benefits and problems associated with the cultivation of wheat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:S14-6; discussion S16-7.

43. Parada A, Araya M. [History of gluten and its effects on celiac disease]. *Rev Med Chil*;138:1319-25.

44. Bourges H, Bengoa J, O`Donnell A. Historia de la nutrición en América Latina. In: Nutrición. SLd, ed, 2009.

45. Belderok B. Developments in bread-making processes. *Plant Foods Hum Nutr* 2000;55:1-86.

46. Chirido F. Proteínas tóxicas de los cereales. . In: Arranz E, Garrote J, eds. Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. 2009 ed. Madrid: Ergon, 2009:145-160.

47. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S10-8.

48. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, Kosma VM, Jarvinen RM, Uusitupa MI, Julkunen RJ. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995;333:1033-7.

49. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, Kaukinen K. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1463-72.

50. Stenman SM, Venalainen JI, Lindfors K, Auriola S, Mauriala T, Kaukovirta-Norja A, Jantunen A, Laurila K, Qiao SW, Sollid LM, Mannisto PT, Kaukinen K, Maki M. Enzymatic detoxification of gluten by germinating wheat proteases: implications for new treatment of celiac disease. *Ann Med* 2009;41:390-400.

51. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, van Veelen P, Edens L, Koning F. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G621-9.

52. de Ritis G, Auricchio S, Jones HW, Lew EJ, Bernardin JE, Kasarda DD. In vitro (organ culture) studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 1988;94:41-9.

53. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-9.

54. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000;6:337-42.

55. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Osman M, Quaratino S, Londei M. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30-7.

56. Fernandez-Jimenez N, Plaza-Izurieta L, Bilbao J. La Enfermedad Celíaca: Marcadores genéticos. In: Rodrigo L, Peña A, eds. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España.: OmniaScience, 2013:103-121.

57. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-5.

58. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003;98:377-81.

59. Farre C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, Carballo M, Gassull MA. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Catalonian*

Coeliac Disease Study Group. *Dig Dis Sci* 1999;44:2344-9.

60. Biagi F, Corazza GR. First-degree relatives of celiac patients: are they at an increased risk of developing celiac disease? *J Clin Gastroenterol* 2009;43:3-4.

61. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, Paparo F, Gasperi V, Limongelli MG, Cotichini R, D'Agate C, Tinto N, Sacchetti L, Tosi R, Stazi MA. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.

62. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-22.

63. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:843-51.

64. Jores RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orru S, Rais M, De Virgiliis S, Congia M. HLA-DQB1*0201 homozygosity predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:48-53.

65. Garrote JA, Bernardo Ordiz D. La genética de la enfermedad celíaca. In: Arranz E, Garrote JA, eds. *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca*. 2009 ed. Madrid. España: Ergon, 2009:161-167.

66. Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, Zavattari P, Bouguerra F, Dib C, Tosi R, Troncone R, Ventura A, Mantavoni W, Magazzu G, Gatti R, Lazzari R, Giunta A, Perri F, Iacono G, Cardi E, de Virgiliis S, Cataldo F, De Angelis G, Musumeci S, Clerget-Darpoux F, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998;62:669-75.

67. Holopainen P, Arvas M, Sistonen P, Mustalahti K, Collin P, Maki M, Partanen J. CD28/CTLA4 gene region on chromosome 2q33 confers genetic susceptibility to celiac disease. A linkage and family-based association study. *Tissue Antigens* 1999;53:470-5.

68. Arranz E, Montalvillo E, Garrote JA. Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca. In: Rodrigo L, Peña A, eds. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. 2012 ed. Barcelona, España.: OmniaScience, 2012:123-149.

69. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007;117:41-9.

70. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev* 2005;206:219-31.

71. Arranz E, Bernardo Ordiz D. Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca. In: Arranz E, Garrote JA, eds. *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca*. 2009 ed. Madrid. España, 2009:169-199.

72. Schumann M, Richter JF, Wedell I, Moos V, Zimmermann-Kordmann M, Schneider T, Daum S, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha(2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut* 2008;57:747-54.

73. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, Thakar M, Iacono G, Carroccio A, D'Agate C, Not T, Zampini L, Catassi C, Fasano A. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:408-19.

74. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, Drago S, Congia M, Fasano A. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52:218-23.

75. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, Rallabhandi P, Shea-Donohue T, Tamiz A, Alkan S, Netzel-Arnett S, Antalis T, Vogel SN, Fasano A. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008;135:194-204 e3.

76. Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, Brown V, Quarantino S, Londei M. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology* 2000;119:996-1006.

77. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, Verkarre V, Fodil N, Bahram S, Cerf-Bensussan N, Caillat-Zucman S. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367-77.
78. Roy Ariño G. Inmunofenotipaje por citometría de flujo: el linfograma intraepitelial. In: Arranz E, Garrote J, eds. *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca*. 2009 ed. Madrid. España, 2009:101-112.
79. Eiras Martinez P, Camarero Salces C, Leon Prieto F, Roldan Santiago E, Asensio Vegas A, Baragano Gonzalez M, Sanchez Munoz L, Bootello Gil A, Roy Arino G. [Intraepithelial lymphocytes in celiac disease]. *An Esp Pediatr* 2002;56:224-32.
80. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Noren O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjostrom H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.
81. Meresse B, Ripoche J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009;2:8-23.
82. Elli L. Transglutaminases in inflammation and fibrosis of the gastrointestinal tract and the liver. *Digestive and Liver Disease* 2009;41:541-550.
83. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
84. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:6585-93.
85. Chirido FG, Zwirner NW, Rumbo M, Fossati CA. In vitro presentation of gliadin-derived peptides by different cell lines. *Clin Chim Acta* 2002;317:151-8.
86. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:232-40.
87. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747-57.
88. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008;64:332-43.
89. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
90. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:687-91.
91. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. 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.
92. Montoro Huguete M, Domínguez Cajal M. Enfermedad celíaca del adulto. . In: Rodrigo L, Peña A, eds. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona. España.: OmniaScience, 2013:233-284.
93. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19-27.
94. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol* 2007;13:2153-9.
95. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1280-3.
96. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, Frijia M, Bearzi I, Vizzoni L. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
97. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128:S47-51.

98. NIH Consensus Statement on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci Statements. Volume 21, 2004:1-22.
99. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
100. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:61-5.
101. Coeliac disease. Recognition and assessment of coeliac disease. NICE clinical guideline 86 2009.
102. La Motta G, Caniggia M, de Barrio S, Viola M, Sliwinski L, Maffei E, Baistrocchi A, Erbetta M, Ferrari G, Gómez J, Crivelli A. Prevalencia de Enfermedad Celíaca (EC) en familiares de primer y segundo grado. . *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2011;41:S12.
103. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997;350:1370.
104. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001;46:1500-5.
105. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF, Olynyk JK, Cullen DJ. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust* 2001;175:247-50.
106. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132:43-7.
107. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-8.
108. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 1999;245:63-8.
109. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:398-402.
110. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
111. Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De Vitis I, Corazza GR. Coeliac Disease in the Elderly. A multicentre Italian study. *Gerontology* 2001;47:306-10.
112. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120:1526-40.
113. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cellular & Molecular Immunology*. 2011;8:96-102.
114. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115:211-6.
115. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:395-8.
116. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:383-9.
117. Lee SK, Green PH. Celiac sprue (the great modern-day imposter). *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:101-7.
118. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006;29:2483-8.
119. Giorgetti GM, Tursi A, Brandimarte G, Rubino E, Gasbarrini G. Dysmotility-like dyspep-

tic symptoms in coeliac patients: role of gluten and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2000;32:73-4.

120. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-8.

121. Mein SM, Ladabaum U. Serological testing for coeliac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1199-210.

122. Viola M, de Barrio S, La Motta G, Caniggia ME, Baistrocchi A, Sliwinski L, Maffei E, Ferrari G, Erbetta M, Gómez J, Crivelli A. Prevalencia de Enfermedad Celíaca en pacientes derivados de diferentes especialidades. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:513.

123. Rodrigo L, Lauret-Braña M, Pérez-Martínez I. Manifestaciones extra-intestinales y enfermedades asociadas. In: Rodrigo L, Peña A, eds. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona. España: OmniaScience., 2013:299-323.

124. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, Lipari MG, Notarbartolo A, Iacono G. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998;43:673-8.

125. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, De Feudis L, Quaglino D, Gasbarrini G. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-6.

126. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:933-8.

127. Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:425-7.

128. Dachele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:745-50.

129. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, Latov N. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60:1581-5.

130. Combarros O, Infante J, Lopez-Hoyos M, Bartolome MJ, Berciano J, Corral J, Volpini V. Celiac disease and idiopathic cerebellar ataxia. *Neurology* 2000;54:2346.

131. Hadjivassiliou M, Grunewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, Woodroffe N, Wood N, Davies-Jones A. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-91.

132. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992;340:439-43.

133. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S87-91.

134. Corazza GR, Andreani ML, Venturo N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: report of a new association. *Gastroenterology* 1995;109:1333-7.

135. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, Fossati B, Capizzi R, De Simone C, Migneco A, Amerio P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2574-5.

136. Capriles VD, Martini LA, Areas JA. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev* 2009;67:599-606.

137. Kemppainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, Kosma VM, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999;25:355-60.

138. Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J*

Gastroenterol 1999;94:398-403.

139. Corazza GR, Di Stefano M, Maurino E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:453-65.

140. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, Bianchi C, Chiumello G. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993;57:224-8.

141. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:46-53.

142. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci* 2008;53:964-71.

143. Sanchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vazquez H, Gonzalez A, Mazure R, Maffei E, Ferrari G, Smecuol E, Crivelli A, de Paula JA, Gomez JC, Pedreira S, Maurino E, Bai JC. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol* 2011;17:3035-42.

144. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165:393-9.

145. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:1314-8.

146. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3915-21.

147. Rashtak S, Marietta EV, Murray JA. Celiac sprue: a unique autoimmune disorder. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:593-604.

148. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502-5.

149. Martucci S, Corazza GR. Spreading and focusing of gluten epitopes in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;122:2072-5.

150. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, Maseri A, Gasbarrini G. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.

151. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:65-8.

152. Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case control study. *Digestion* 1994;55:243-6.

153. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Tritarelli A, Leone AM, Tersigni C, Gasbarrini A, Silveri NG, Caruso A, Gasbarrini G. Anti tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2254-2261.

154. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998;42:362-5.

155. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.

156. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009;2:3-7.

157. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
158. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
159. Villanacci V. The problem of biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2009;69:983-4.
160. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2027-33.
161. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977-80.
162. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-65.
163. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Gibney MJ, Weir DG. Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva, and intestinal secretions. *Dig Dis Sci* 1991;36:743-51.
164. Sugai E, Vazquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Cabanne A, Kogan Z, Gomez JC, Maurino E, Bai JC. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.
165. Schwertz E, Kahlenberg F, Sack U, Richter T, Stern M, Conrad K, Zimmer KP, Mothes T. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. *Clin Chem* 2004;50:2370-5.
166. Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, Fiorini E. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;4:31-5.
167. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:325-34.
168. Feighery C, Abuzakouk M, Jackson WD, Clooney J, Dunne J, Willoughby R, Whelan A. Coeliac disease serology - EmA negative disease. *Proceeding of the Xth International Symposium on Coeliac Disease*. 2004 ed, 2004:183-190.
169. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1507-10.
170. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004;49:546-50.
171. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Maki M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
172. Alaedini A, Green PH. Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity* 2008;41:19-26.
173. Dipper CR, Maitra S, Thomas R, Lamb CA, McLean-Tooke AP, Ward R, Smith D, Spickett G, Mansfield JC. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:236-44.
174. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004:1-6.
175. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-98.
176. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S38-46.

177. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, Murray JA, Rewers MJ, Hoffenberg EJ, Agardh D, Mueller P, Stern M, Bonifacio E, Liu E. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:154-63.
178. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, Kosma VM, Naukkarinen A, Laakso M. HLA genotyping is useful in the evaluation of the risk for coeliac disease in the 1st-degree relatives of patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1299-304.
179. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042-66.
180. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, Borsotti E, Zingone F, Ciacci C, Volta U, Caio G, Carroccio A, Ambrosiano G, Mansueto P, Corazza GR. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis*.
181. Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PH. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003;57:187-91.
182. 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.
183. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009;136:99-107; quiz 352-3.
184. Freeman HJ. Adult celiac disease and its malignant complications. *Gut Liver* 2009;3:237-46.
185. Rubio-Tapia A, Barton SH, Murray JA. Celiac disease and persistent symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:13-17.
186. Al-toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis* 2007;25:230-6.
187. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, Bouhnik Y, Colombel JF, Delchier JC, Allez M, Cosnes J, Lavergne-Slove A, Meresse B, Trinquart L, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Brousse N, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136:81-90.
188. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky AC, Sugai E, Vazquez H, Pedreira S, Periolo N, Mazure R, Smecuol E, Moreno ML, Litwin N, Nachman F, Kogan Z, Bai JC. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36:10-22.
189. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Jewell D. Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:297-304.
190. Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, Schweizer JJ, Abuzakouk M, Szajewska H, Hallert C, Farre Masip C, Holmes GK. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:187-94.
191. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, Bjorkholm M, Caporaso NE, Landgren O. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009;136:91-8.
192. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-5.
193. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessi M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol* 2007;7:8.
194. Silano M, Volta U, Vincenzi AD, Dessi M, Vincenzi MD. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:972-6.
195. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Ben-

sussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-8.

196. Kim HH, Kim YS, Ok KS, Ryu SH, Lee JH, Moon JS, Lee HS, Lee HK. Chronic Non-granulomatous ulcerative jejunoileitis assessed by wireless capsule endoscopy. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:382-6.

197. Wright DH. The major complications of coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:351-69.

198. Baer AN, Bayless TM, Yardley JH. Intestinal ulceration and malabsorption syndromes. *Gastroenterology* 1980;79:754-65.

199. Freeman HJ. Collagenous sprue: a distinctive and heterogeneous clinicopathologic disorder. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2009;5:425-6.

200. Freeman HJ. Update on collagenous sprue. *World J Gastroenterol* 2010;16:296-8.

201. Freeman HJ. Collagenous mucosal inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2005;129:338-50.

202. Freeman HJ, Davis JE, Myers DM. Complete histological resolution of collagenous sprue. *Can J Gastroenterol* 2004;18:333-6.

203. Freeman HJ, Berean KW. Resolution of paraneoplastic collagenous enterocolitis after resection of colon cancer. *Can J Gastroenterol* 2006;20:357-60.

204. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1525-34.

205. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011;140:1155-65.

206. Green PH, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1210-6.

207. 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.

208. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128:S135-41.

209. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005;128:S128-34.

210. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007;335:558-62.

211. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis I, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-6.

212. Chirido F. Métodos de detección de gluten. Productos libres de gluten. Cuantificación inmunoquímica de gliadinas. In: Arranz E, Garrote JA, eds. *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca.* . 2009 ed. Madrid, España: Ergon, 2009:209-218.

213. CODIGO ALIMENTARIO ARGENTINO. Buenos Aires, Argentina.

214. Chirido F, Añón M, Fossati C. Optimization of a competitive ELISA for quantification of prolamins in food. *Food Agric Immunol* 1995;7:333-343.

215. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:107-12.

216. Pollock DJ. The liver in coeliac disease. *Histopathology* 1977;1:421-30.

217. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2:270-2.

218. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.

219. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-69 e1.
220. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-72.
221. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46:1650-8.
222. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-6.
223. Korpimaki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, Kurppa K, Saavalainen P, Haimila K, Partanen J, Maki M, Lahdeaho ML. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol*. Volume 106. 2011/04/20 ed, 2011:1689-96.
224. Trivin F, Cellier C. [Diagnosis of symptom-free celiac disease in a patient with persistent hypertransaminasemia of obscure origin]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:553-4.
225. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
226. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
227. Volta U, Granito A, De Franceschi L, Petrolini N, Bianchi FB. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Dig Liver Dis* 2001;33:420-5.
228. Pelaez-Luna M, Schmulson M, Robles-Diaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? *Med Hypotheses* 2005;65:937-41.
229. Neuberger J. PBC and the gut: the villi atrophy, the plot thickens. *Gut* 1999;44:594-5.
230. Ojetti V, Fini L, Zileri Dal Verme L, Migneco A, Pola P, Gasbarrini A. Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac patient: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1119-21.
231. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Norgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 1999;44:736-8.
232. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, Heathcote EJ, Freeman HJ. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000;14:672-5.
233. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, Podda M, Cesarini L, Velio P, Bianchi P, Conte D. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1524-6.
234. Habiør A, Lewartowska A, Orłowska J, Zych W, Sankowska M, Bauer A, Butruk E. Association of coeliac disease with primary biliary cirrhosis in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:159-64.
235. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Drygiannakis D, Niniraki M, Tzardi M, Koulentaki M, Dimoulios P, Mouzas I, Kouroumalis E. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis are not associated with coeliac disease in Crete. *BMC Gastroenterol* 2002;2:5.
236. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:401-5.
237. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:328-9.
238. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O, Elgjo K, Jenssen E, Kolmannskog F. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994;21:1061-6.

239. Al-Osaimi AM, Berg CL. Association of primary sclerosing cholangitis and celiac disease: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2004;49:438-43.
240. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease beyond the gut. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:722-3.
241. Lindberg J, Ahren C, Iwarson S. Intestinal villous atrophy in chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:1015-8.
242. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, Zamani F, Khalilipour E, Khatibian M, Malekzadeh R. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis*;42:620-3.
243. Cantarero Vallejo MD, Gomez Camarero J, Menchen L, Pajares Diaz JA, Lo Iacono O. [Liver damage and celiac disease]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:648-52.
244. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004;79:669-73.
245. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-9.
246. Singhal A, Moreea S, Reynolds PD, Bzeizi KI. Coeliac disease and hereditary haemochromatosis: association and implications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:235-7.
247. Butterworth JR, Cooper BT, Rosenberg WM, Purkiss M, Jobson S, Hathaway M, Briggs D, Howell WM, Wood GM, Adams DH, Iqbal TH. The role of hemochromatosis susceptibility gene mutations in protecting against iron deficiency in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:444-9.
248. Prasad KK, Debi U, Sinha SK, Nain CK, Sing K. Hepatobiliary disorders in celiac disease: an update. *International Journal of Hepatology*. 2011.
249. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
250. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, Mineo C, De Lisi S, Almasio PL, Craxi A. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2472-7.
251. Nehra V, Angulo P, Buchman AL, Lindor KD. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:2347-52.
252. Freeman HJ. Hepatic manifestations of celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:33-9.
253. Feld JJ, Meddings J, Heathcote EJ. Abnormal intestinal permeability in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1607-13.
254. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Masciana R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87.
255. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1165:195-205.
256. Ruggeri C, La Masa AT, Rudi S, Squadrito G, Di Pasquale G, Maimone S, Caccamo G, Pellegrino S, Raimondo G, Magazzu G. Celiac disease and non-organ-specific autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2008;53:2151-5.
257. Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:138-45.
258. Hernandez L, Johnson TC, Naiyer AJ, Kryszak D, Ciaccio EJ, Min A, Bodenheimer HC, Jr., Brown RS, Jr., Fasano A, Green PH. Chronic hepatitis C virus and celiac disease, is there an association? *Dig Dis Sci* 2008;53:256-61.
259. Thevenot T, Denis J, Jouannaud V, Monnet E, Renou C, Labadie H, Abdelli N, Nguyen-Khac E, Dumouchel P, Bresson-Hadni S, Chousterman M, V DIM, Cadranet JF. Coeliac disease in chronic hepatitis C: a French multicentre prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1209-16.

260. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000;356:1494-5.
261. Adinolfi LE, Durante Mangoni E, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:607-8.
262. Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, Cesaro G, Sica A, Farzati B, Ruggiero G, Adinolfi LE. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:901-5.
263. Martins EV, Jr., Gaburri AK. Celiac disease onset after pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Arq Gastroenterol* 2004;41:132-3.
264. Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon*;11:333-41.
265. Park SD, Markowitz J, Pettei M, Weinstein T, Sison CP, Swiss SR, Levine J. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:431-5.
266. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2289-92.
267. Burgos A. The Controversial Link between Hepatitis B Virus and Celiac Disease. *Hepat Mon* 2010;10:310.
268. Leonardi S, Spina M, Spicuzza L, Rotolo N, La Rosa M. Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: is there a need to reassess current immunization strategies? *Vaccine* 2009;27:6030-3.
269. Collin P. Celiac Disease and Liver. *Hepat Mon* 2010;10:315-316.
270. Freeman H. Hepatitis B and Celiac Disease. *Hepat Mon* 2010;10:317.
271. Upadhyay R, Park RH, Russell RI, Danesh BJ, Lee FD. Acute mesenteric ischaemia: a presenting feature of coeliac disease? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:958-9.
272. Meyers S, Dikman S, Spiera H, Schultz N, Janowitz HD. Cutaneous vasculitis complicating coeliac disease. *Gut* 1981;22:61-4.
273. Alegre VA, Winkelmann RK, Diez-Martin JL, Banks PM. Adult celiac disease, small and medium vessel cutaneous necrotizing vasculitis, and T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:973-8.
274. Marteau P, Cadranet JF, Messing B, Gargot D, Valla D, Rambaud JC. Association of hepatic vein obstruction and coeliac disease in North African subjects. *J Hepatol* 1994;20:650-3.
275. Germentis AE, Yiannaki EE, Zachou K, Roka V, Barbanis S, Liaskos C, Adam K, Kapsoritakis AN, Potamianos S, Dalekos GN. Prevalence and clinical significance of immunoglobulin A antibodies against tissue transglutaminase in patients with diverse chronic liver diseases. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:941-8.
276. Sjoberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1162-7.
277. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-7.
278. Farrace MG, Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, Marchione OP, Ippolito G, Piacentini M. Presence of anti-"tissue" transglutaminase antibodies in inflammatory intestinal diseases: an apoptosis-associated event? *Cell Death Differ* 2001;8:767-70.
279. Vecchi M, Folli C, Donato MF, Formenti S, Arosio E, de Franchis R. High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease. Role of liver decompensation and of the antigen source. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:50-4.
280. Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M, Not T, Iacono G, Di Rosa C, Panfili E, Notarbartolo A, Montalto G. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Gut* 2001;49:506-11.

281. Rostami-Nejad M, Haldane T, Aldulaimi D, Alavian SM, Zali MR, Rostami K. The Role of Celiac Disease in Severity of Liver Disorders and Effect of a Gluten Free Diet on Diseases Improvement. *Hepat Mon* 2013;13:e11893.
282. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Moore SB, Krause PK, Murray JA. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int* 2008;28:467-76.
283. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, Pittoni M, Chiarelli S, Sategna Guidetti C. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis* 2002;34:258-61.
284. Thevenot T, Boruchowicz A, Henrion J, Nalet B, Moindrot H. Celiac disease is not associated with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007;52:1310-2.
285. Leonardi S, La Rosa M. Are hepatitis B virus and celiac disease linked? *Hepat Mon* 2010;10:173-5.
286. Sima H, Hekmatdoost A, Ghaziani T, Alavian SM, Mashayekh A, Zali MR. The prevalence of celiac autoantibodies in hepatitis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:157-62.
287. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.
288. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
289. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
290. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
291. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:823-35.
292. Bai JC, Sambuelli A, Niveloni S, Sugai E, Mazure R, Kogan Z, Pedreira S, Boerr L. Alpha 1-antitrypsin clearance as an aid in the management of patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86:986-91.
293. Tesei N, Sugai E, Vazquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, Moreno ML, Gomez JC, Maurino E, Bai JC. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1415-23.
294. Schuppan D, Cicciocioppo R. Coeliac disease and secondary autoimmunity. *Dig Liver Dis* 2002;34:13-5.
295. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128:S74-8.
296. Dahele A, Kingstone K, Bode J, Anderson D, Ghosh S. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig Dis Sci* 2001;46:214-21.
297. Smecuol E, Bai JC, Vazquez H, Kogan Z, Cabanne A, Niveloni S, Pedreira S, Boerr L, Maurino E, Meddings JB. Gastrointestinal permeability in celiac disease. *Gastroenterology* 1997;112:1129-36.
298. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006;130:1886-900.
299. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:858-70.
300. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB, Fesus L, Maki M. In

vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641-8.

301. Demir H, Yuce A, Caglar M, Kale G, Kocak N, Ozen H, Gurakan F, Saltik-Temizel IN. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:630-3.

302. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Maki M. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1042-6.

303. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24:278-82.

304. Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjogren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2003;30:2613-9.

305. Freeman HJ. Adult celiac disease followed by onset of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:252-5.

306. Buderus S, Wagner N, Lentze MJ. Concurrence of celiac disease and juvenile dermatomyositis: result of a specific immunogenetic susceptibility? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:101-3.

307. Falcini F, Porfirio B, Lionetti P. Juvenile dermatomyositis and celiac disease. *J Rheumatol* 1999;26:1419-20.

308. Selva-O'Callaghan A, Casellas F, de Torres I, Palou E, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 2007;35:49-54.

309. Song MS, Farber D, Bitton A, Jass J, Singer M, Karpati G. Dermatomyositis associated with celiac disease: response to a gluten-free diet. *Can J Gastroenterol* 2006;20:433-5.

310. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Corazza GR. Gluten exposure and risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002;51:140-1.

311. Bardella MT, Elli L, De Matteis S, Floriani I, Torri V, Piodi L. Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2009;41:139-43.

312. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, Di Stefano M, Isaia GC. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:35-43.

313. Mora S. Celiac disease: a bone perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:409-11.

314. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, Tartarotti D, DellaRocca C. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.

315. Ferrone M, Geraci M. A review of the relationship between parenteral nutrition and metabolic bone disease. *Nutr Clin Pract* 2007;22:329-39.

316. Garg A, Reddy C, Duseja A, Chawla Y, Dhiman R. Association between Celiac Disease and Chronic Hepatitis C Virus Infection. *JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL HEPATOLOGY* 2011;1:41-44.

317. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Child* 2002;87:293-6.

318. McKiernan SM, Hagan R, Curry M, McDonald GS, Kelly A, Nolan N, Walsh A, Hegarty J, Lawlor E, Kelleher D. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology* 2004;40:108-14.

319. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, Riecken EO, Schuppan D. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.

320. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.

321. Floreani A, Chiaramonte M, Venturini R, Plebani M, Martin A, Giacomini A, Naccarato R. Antigliadin antibody classes in chronic liver disease. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:457-60.

322. Laskin CA, Vidins E, Blendis LM, Soloninka CA. Autoantibodies in alcoholic liver disease. *Am J Med* 1990;89:129-33.

323. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predispositions for immunological features in chronic liver diseases other than autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1996;24:52-9.
324. Rensch MJ, Szykowski R, Shaffer RT, Fink S, Kopecky C, Grissmer L, Enzenhauer R, Kadakia S. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1113-5.
325. Gatselis NK, Zachou K, Norman GL, Tzellas G, Speletas M, Gabeta S, Germentis A, Koukoulis GK, Dalekos GN. IgA antibodies against deamidated gliadin peptides in patients with chronic liver diseases. *Clin Chim Acta* 2012;413:1683-8.
326. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampona M, Bassetti D, Tozzoli R. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:2360-5.
327. Dahele AV, Aldhous MC, Humphreys K, Ghosh S. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease and other gastrointestinal diseases. *QJM* 2001;94:195-205.
328. Verderio EA, Johnson T, Griffin M. Tissue transglutaminase in normal and abnormal wound healing: review article. *Amino Acids* 2004;26:387-404.
329. Verderio EA, Johnson TS, Griffin M. Transglutaminases in wound healing and inflammation. *Prog Exp Tumor Res* 2005;38:89-114.
330. Piacentini M, Colizzi V. Tissue transglutaminase: apoptosis versus autoimmunity. *Immunol Today* 1999;20:130-4.
331. Nardacci R, Ciccocanti F, Falasca L, Lo Iacono O, Amendola A, Antonucci G, Piacentini M. Tissue transglutaminase in HCV infection. *Cell Death Differ* 2003;10 Suppl 1:S79-80.
332. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-51.
333. Nardacci R, Lo Iacono O, Ciccocanti F, Falasca L, Adesso M, Amendola A, Antonucci G, Craxi A, Fimia GM, Iadevaia V, Melino G, Ruco L, Tocci G, Ippolito G, Piacentini M. Transglutaminase type II plays a protective role in hepatic injury. *Am J Pathol* 2003;162:1293-303.
334. Grenard P, Bresson-Hadni S, El Alaoui S, Chevallier M, Vuitton DA, Ricard-Blum S. Transglutaminase-mediated cross-linking is involved in the stabilization of extracellular matrix in human liver fibrosis. *J Hepatol* 2001;35:367-75.
335. Carroccio A, Soresi M, Di Prima L, Montalto G. Screening for celiac disease in patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 2003;125:1289; author reply 1289-90.
336. Villalta D, Crovatto M, Stella S, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent. *Clin Chim Acta* 2005;356:102-9.
337. Leon F, R RP, Camerero C, Saanchez L, Eiras P, Del Amo A, Bootello A, Roy G. Limitations of anti-guinea pig liver transglutaminase IgA in screening of celiac disease. *Gastroenterology* 2001;120:586-7.
338. Bizzaro N, Tampona M, Villalta D, Platzgummer S, Liguori M, Tozzoli R, Tonutti E. Low specificity of anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal* 2006;20:184-9.
339. Migliaccio C, Van de Water J, Ansari AA, Kaplan MM, Coppel RL, Lam KS, Thompson RK, Stevenson F, Gershwin ME. Heterogeneous response of antimitochondrial autoantibodies and bile duct apical staining monoclonal antibodies to pyruvate dehydrogenase complex E2: the molecule versus the mimic. *Hepatology* 2001;33:792-801.
340. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:328-38.
341. Rajendram R, Preedy VR. Effect of alcohol consumption on the gut. *Dig Dis* 2005;23:214-21.
342. Bhonchal S, Nain CK, Prasad KK, Nada R, Sharma AK, Sinha SK, Singh K. Functional and morphological alterations in small intestine mucosa of chronic alcoholics. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e43-8.

343. Latvala J, Hietala J, Koivisto H, Jarvi K, Anttila P, Niemela O. Immune Responses to Ethanol Metabolites and Cytokine Profiles Differentiate Alcoholics with or without Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1303-10.

344. Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Niemela O. Co-occurrence of IgA antibodies against ethanol metabolites and tissue transglutaminase in alcohol consumers: correlation with proinflammatory cytokines and markers of fibrogenesis. *Dig Dis Sci* 2008;53:500-5.

345. Dieterich W, Esslinger B, Trapp D, Hahn E, Huff T, Seilmeier W, Wieser H, Schuppan D. Cross linking to tissue transglutaminase and collagen favours gliadin toxicity in coeliac disease. *Gut* 2006;55:478-84.

346. Neuman MG, Brenner DA, Rehermann B, Taieb J, Chollet-Martin S, Cohard M, Garaud JJ, Poynard T, Katz GG, Cameron RG, Shear NH, Gao B, Takamatsu M, Yamauchi M, Ohata M, Saito S, Maeyama S, Uchikoshi T, Toda G, Kumagi T, Akbar SM, Abe M, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Mechanisms of alcoholic liver disease: cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:251S-253S.

347. Currie S, Hoggard N, Clark MJ, Sanders DS, Wilkinson ID, Griffiths PD, Hadjivassiliou M. Alcohol induces sensitization to gluten in genetically susceptible individuals: a case control study. *PLoS One*;8:e77638.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AGA	Anticuerpos antigliadina
AGA II	Péptidos deaminados de gliadina
ALT	Alaninaminotransferasa
AMA	Anticuerpos antimitocondriales
ATGt	Anticuerpos antitransglutaminasa
CBP	Cirrosis biliar primaria
CD	Células dendríticas
CEP	Colangitis esclerosante primaria
Cl α 1-A	Clearance de alfa 1 antitripsina
COX2	Ciclooxigenasa 2
CPA	Células presentadoras de antígenos
DH	Dermatitis herpetiforme
DLG	Dieta libre de gluten
DMO	Densidad mineral ósea
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
EAI	Enfermedades autoinmunes
EC	Enfermedad Celíaca
ECR	Enfermedad Celíaca refractaria
EGS	Evaluación global subjetiva
EHA	Enfermedad hepática alcohólica
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
ELISA	Enzimoimmunoanálisis
EmA	Anticuerpos antiendomiso

FAL	Fosfatasa alcalina
HAI	Hepatitis autoinmune
HC	Hepatopatías crónicas
Hcr	Hemocromatosis
HCV	Virus de hepatitis C
HGNA	Hígado graso no alcohólico
HLA	Antígeno leucocitario humano
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IL-15	Interleukina 15
IL-15 R	Receptor de IL-15
IL-21	Interleukina 21
IL-6	Interleukina 6
IL-8	Interleukina 8
IMC	Índice de masa corporal
INF- γ	Interferón gamma
iNOS	Oxido nítrico sintetasa inducible
LES	Lupus eritematoso sistémico
LH	Linfoma Hodgkin
LHN	Linfoma no Hodgkin
LIEs	Linfocitos intraepiteliales
LPS	Lipopolisacáridos
LTAE	Linfoma T asociado a enteropatía
MEC	Matriz extracelular

ppmPartes por millón
SGNC.....Sensibilidad al gluten no celíaca
TG2 Transglutaminasa tisular
TGF- β Factor transformador de crecimiento β
TME Tasa de mortalidad estandarizada
TNF- α Factor de necrosis tumoral α
TRLs.....Receptores toll-like
 γ GT Gammaglutamiltranspeptida