

Capítulo 16

Enfermedad celíaca y trastornos funcionales digestivos

Santos Santolaria Piedrafitia

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

ssantolariap@gmail.com

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.20>

Referenciar este capítulo

Santolaria Piedrafitia, S. *Enfermedad celíaca y trastornos funcionales digestivos*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 345-360.

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es una de las afecciones genéticamente determinadas más prevalentes en la población, que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia en el adulto, siendo frecuente su presentación con síntomas digestivos que se pueden solapar con los descritos en la dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable (SII) o la diarrea funcional. Se ha demostrado una mayor frecuencia de EC, basada en un resultado positivo de la serología y atrofia vellositaria, en pacientes con dispepsia funcional (1,2-6,2%) y SII (4,7-11,4%) con respecto a la población general. Si consideramos todo el espectro de lesiones histológicas de la EC, incluyendo las formas leves como la enteropatía linfocítica, esta frecuencia podría ser todavía mayor. Pacientes con estos síntomas podrían ser erróneamente diagnosticados de un trastorno funcional digestivo si el estudio diagnóstico no se completa con la realización de serología celíaca y biopsias de duodeno. Este hecho podría tener importantes consecuencias en términos de morbilidad, derivadas de un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la EC, así como en la calidad de vida de estos pacientes. La sensibilidad al gluten no celiaca es otra entidad clínica caracterizada por la presencia de síntomas gluten dependientes, serología celíaca negativa, y enteropatía ausente, que se ha implicado como una posible causa de algunos trastornos funcionales digestivos como el SII.

Abstract

Celiac disease (CD) is one of the most frequent genetic disorders diagnosed in adult population that may present with a wide spectrum of gastrointestinal symptoms, which bear a large degree of overlap with functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS) or functional diarrhoea. It has been proved that CD, as diagnosed by positive serology and villous atrophy, is more frequent in patients with functional dyspepsia (1.2-6.2%) and IBS (4.7-11.4%) than in the general population. This prevalence may be higher if we considered the whole spectrum of gluten-dependent mucosal histopathological lesions, including lymphocytic enteropathy. Consequently, patients with these gastrointestinal symptoms might be erroneously diagnosed as a functional bowel disorder if the diagnostic approach does not include coeliac serology and duodenal biopsies. This fact might bring as a result a delay in the CD diagnosis and treatment, with important consequences in terms of morbidity and quality of life. Nonceliac gluten sensitivity is a clinical condition characterized by symptoms that improve after gluten withdrawal, negative coeliac serology and absence of enteropathy, which may be involved as a trigger in some functional bowel disorder such as IBS.

1. Introducción

La Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), ha definido recientemente la enfermedad celíaca (EC) como una enfermedad sistémica de base inmunológica provocada por el gluten en sujetos genéticamente predispuestos, caracterizada por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas gluten dependientes, anticuerpos específicos, haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 y enteropatía.¹ Clásicamente el diagnóstico de EC precisaba la existencia de atrofia vellositaria en las biopsias de duodeno, sin embargo evidencias recientes demuestran que los pacientes con formas leves de enteropatía (lesión Marsh I o II) pueden cursar con síntomas digestivos y extradigestivos con la misma frecuencia que los pacientes con atrofia.²⁻⁴ El diagnóstico de EC en estos pacientes, que frecuentemente presentan un resultado negativo de la serología, no es sencillo y requiere la presencia de un haplotipo HLA-DQ2 o DQ8 compatible, así como demostrar que los síntomas y la enteropatía son gluten dependientes.^{5,6}

La expresión clínica de la EC es muy variable, oscilando desde formas muy graves con diarrea y deshidratación a formas oligosintomáticas o asintomáticas (EC silente). En el adulto, es más frecuente su presentación oligosintomática con síntomas digestivos, y/o extradigestivos.⁷ Algunos de los síntomas digestivos, como la dispepsia, el dolor abdominal recurrente o la diarrea son muy prevalentes en la consulta de aparato digestivo, y pueden ser erróneamente atribuidos a un trastorno funcional digestivo si el estudio diagnóstico no se completa con la realización de anticuerpos antitransglutaminasa (ATGT) en suero y biopsias de duodeno. Dado que la sensibilidad de la serología es inferior al 30% en los casos de enteropatía leve, se recomienda completar el estudio diagnóstico con biopsias de duodeno en aquellos casos en los que exista un alto índice de sospecha clínica.⁸ La realización de técnicas adicionales de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales para linfocitos CD3 facilita la visualización de los linfocitos intraepiteliales (LIEs), y de esta manera el diagnóstico de las formas leves de enteropatía.⁹

La dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable o la diarrea funcional son algunos de los trastornos funcionales digestivos que se han relacionado con la enfermedad celíaca o la sensibilidad al gluten no celíaca, entidad clínica de reciente aparición.

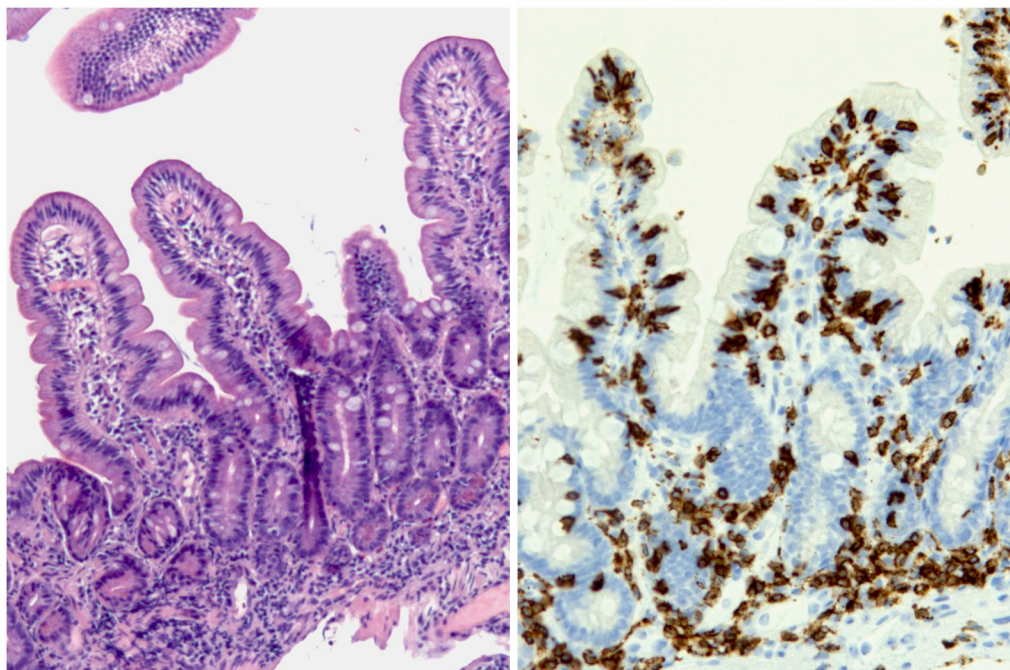


Figura 1. La inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales para linfocitos CD3 facilita la visualización de los linfocitos intraepiteliales y el diagnóstico de formas leves de enteropatía. A la izda, vellosidades aparentemente normales tras la tinción de hematoxilina-eosina. A la derecha, aumento significativo de linfocitos intraepiteliales tras realizar inmunotinción para linfocitos CD3 (+) (Cortesía Dr. Vera. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Jorge. Huesca).

2. Dispepsia funcional

La dispepsia funcional, según los criterios de Roma III, se caracteriza por la presencia durante al menos tres meses de uno o más de los siguientes síntomas: 1) pesadez o plenitud postprandial; 2) saciedad precoz; 3) dolor epigástrico; 4) ardor epigástrico; y la ausencia de alteraciones estructurales en la endoscopia digestiva alta que puedan explicar los síntomas. Se podría concluir, por tanto, que la dispepsia funcional es un diagnóstico de exclusión que se establece cuando en un paciente que presenta síntomas atribuibles al tracto gastroduodenal, no existe ninguna evidencia de daño estructural (endoscopia negativa) o bioquímico que pueda explicar los síntomas. Se trata de una entidad muy prevalente, que aunque no reviste gravedad, ocasiona un importante impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.¹⁰

La dispepsia es también un síntoma frecuente en los pacientes con EC, que puede estar presente en el 40-60% de los casos en el momento del diagnóstico. Ciacci et al¹¹ en un estudio retrospectivo que analizó 195 pacientes adultos con EC observaron como muchos pacientes presentaban en el momento del diagnóstico síntomas digestivos inespecíficos como dispepsia (40%), dolor abdominal (35%) y meteorismo (31%). Zipser et al¹² evaluaron mediante un cuestionario los síntomas de presentación en pacientes diagnosticados de EC entre los años 1993 y 2001, describiendo como un 77% de ellos presentaban disconfort abdominal, un 73% flatulencia, y un 46% náuseas y/o vómitos. Esteve et al² en un estudio realizado en nuestro país

en 221 familiares de primer grado de 82 pacientes con EC, observaron como aquellos familiares con enteropatía presentaban con mayor frecuencia síntomas como dolor abdominal (39.1% vs 23.5%), hinchazón abdominal (52.2% vs 21.8%) o flatulencia (65% vs 39%).

Existen diferentes estudios que han evaluado la prevalencia de EC en pacientes con dispepsia. Aunque estos trabajos presentan una gran heterogeneidad en cuanto a metodología y definición de la dispepsia, muestran en general una prevalencia superior a la descrita en la población general, con cifras que oscilan entre el 1.2% y el 6.2%.¹³ Un metaanálisis y revisión sistemática de estos estudios muestra igualmente una mayor frecuencia de un resultado positivo en la serología celíaca (7.9% vs 3.9%), así como EC diagnosticada por biopsia duodenal (3.2% vs 1.3%) en los pacientes con dispepsia con respecto a la población control, si bien estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.¹⁴

Año	Autor	País	Tipo de estudio	Pacientes	Diagnóstico dispepsia	Diagnóstico EC	EC (%)
1999	Dickey ¹⁵	Irlanda	Serie de casos	119	Criterio médico	Biopsia	7 (5.8)
2000	Bardella ¹⁶	Italia	Serie de casos	517	Criterio médico	Biopsia	6 (1.2)
2003	Vivas ¹⁷	España	Casos y controles	92	Roma II	Serología + biopsia	3 (3.3)
2004	Locke ¹⁸	USA	Estudio poblacional	34	Cuestionario	Serología	2 (5.9)
2004	Cammarota ¹⁹	Italia	Serie de casos	396	Criterio médico	Biopsia	7 (1.7)
2005	Lima ²⁰	Brasil	Serie de casos	142	Criterio médico	Biopsia	4 (1.4)
2006	Leclaire ²¹	Francia	Casos y controles	75	Roma II	Biopsia	1 (1.3)
2007	Ozaslan ²²	Turquía	Serie de casos	196	Roma II	Serología + biopsia	3 (1.5)
2007	Hadithi ²³	Holanda	Serie de casos	167	Criterio médico	Biopsia	3 (1.6)
2008	Giagreco ²⁴	Italia	Serie de casos	726	Roma II	Biopsia	15 (2)
2009	Rostami-Nejad ²⁵	Irán	Serie de casos	415	Criterio médico	Biopsia	28 (6.2)

Tabla 1. Estudios de prevalencia de enfermedad celíaca (EC) en pacientes con dispepsia.

Los trabajos anteriores evalúan la prevalencia de EC, basada en un resultado positivo de la serología celíaca y existencia de atrofia vellositaria, en pacientes con dispepsia. Si consideramos todo el espectro de lesiones histológicas de la EC, incluyendo las formas de enteropatía leve, esta prevalencia podría ser todavía mayor. Un estudio retrospectivo realizado en nuestro país que investigó a 142 pacientes con dispepsia tipo dismotilidad (distrés postprandial) y endoscopia negativa, encontró diferentes grados de lesión histológica duodenal en un 35% de los casos. Aquellos pacientes que presentaban una serología positiva (6.7%) o bien los haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8 (84.1%) fueron invitados a realizar una dieta sin gluten (DSG) durante un periodo no inferior a 1 año. Esta estrategia redundó en alivio o desaparición de los síntomas dispépticos en un 91.9% y en regresión o mejoría de la lesión histológica en un 81%, estableciendo un diagnóstico final de EC en 28 de ellos (19.7%). Hay que destacar que el estudio histopatológico duodenal incluyó inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales para linfocitos CD3.²⁶

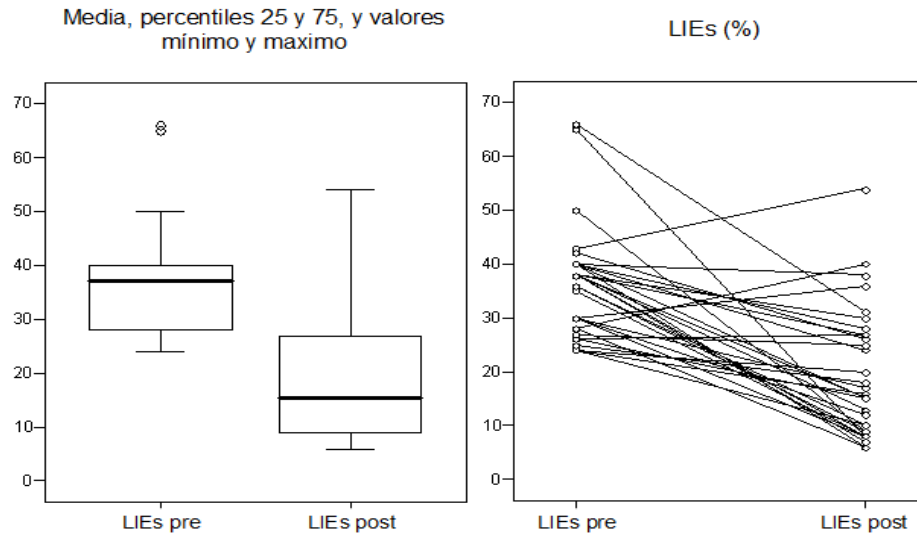


Figura 2. Linfocitos intraepiteliales (LIEs) antes y después de iniciar una dieta sin gluten, en 32 pacientes con dispepsia tipo dismotilidad con presencia de enteropatía en las biopsias de duodeno, que presentaban además un resultado positivo de la serología (ATGT) y/o un estudio genético HLA-DQ2 o DQ8 compatible.²⁶

Por tanto, la EC puede ser una causa frecuente y, a menudo, insospechada de dispepsia, que podría ser erróneamente diagnosticada como dispepsia funcional si el estudio diagnóstico no se completa con la toma de biopsias de duodeno. La relación coste-eficacia de la toma de biopsias de duodeno para excluir la presencia de lesiones histológicas intestinales que puedan explicar la naturaleza de los síntomas, antes de establecer un diagnóstico de dispepsia funcional, hace necesaria la realización de estudios bien diseñados con este propósito. Entre tanto, parece razonable indicar la biopsia ante la presencia de un escenario clínico razonable, y/o indicativo de una EC. Esta recomendación adquiere mayor consistencia cuando el enfermo es portador de los haplotipos DQ2 o DQ8 del sistema HLA. La realización de una analítica general, que incluya determinación de ATGT, debería ser incluida de igual manera en la valoración inicial del paciente con dispepsia.¹³

3. Síndrome de intestino irritable

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo caracterizado por la presencia de dolor o molestia abdominal, asociado a cambios en la frecuencia y/o consistencia de las deposiciones. Siguiendo las recomendaciones de Roma III, el SII se divide de acuerdo con la consistencia de las deposiciones en SII con predominio de estreñimiento (SII-E), SII con predominio de diarrea (SII-D), SII con patrón alternante o SII con patrón indefinido. Se trata de un trastorno frecuente, con una prevalencia entre el 5-15%, que aunque no reviste gravedad, puede reducir de manera significativa la calidad de vida de los pacientes. Actualmente se desconocen los mecanismos por los que se produce el SII, si bien se ha relacionado con anomalías de la función digestiva, especialmente de la motilidad y la sensibilidad, y cada vez existen más datos que apoyan la existencia de fenómenos microinflamatorios y alteraciones en la función inmune intestinal.²⁷

La EC puede manifestarse con frecuencia con síntomas que son también característicos del SII, como dolor abdominal (77%), hinchazón (73%), diarrea (52%), estreñimiento (7%) y un patrón alternante en el ritmo deposicional (24%).¹² Esto conlleva que con frecuencia el SII constituya el diagnóstico inicial en muchos pacientes antes del descubrimiento años después de la EC. Otros rasgos comunes a ambas enfermedades incluyen su predominio en la mujer, el hecho de que los síntomas puedan venir precipitados por un acontecimiento estresante de la vida y la frecuente concomitancia de distimia, depresión, fatiga crónica, fibromialgia y manifestaciones propias de otros trastornos funcionales digestivos como pirosis, y dispepsia. Diversos estudios de casos y controles han evaluado la prevalencia de un resultado positivo de la serología celíaca, así como el diagnóstico de EC basado en la existencia de atrofia vellositaria, en pacientes con SII demostrando una mayor prevalencia (4.7-11.4%) con respecto a la población control.^{18,28,29}

Autor	Dx	N	Serología	Biopsia	p
Sanders ²⁸ (2001)	AAG + EMA Biopsia	Casos: 300 Controles: 300	66/300 (22%) (11 EMA+) 44/300 (15%) (2 EMA+)	14/300 (4.7%) 2/300 (0.7%)	=0.004 OR, 7 (1.7-28)
Shahbazkhain ²⁹ (2003)	EMA Biopsia	Casos: 105 Controles:105	12/105 (11.4%) 0/105	12/105 (11.4%) 0/105 (0%)	=0.0003 OR, infinite
Locke ¹⁸ (2004)	ATGT	Casos: 50 Controles: 78	2/50 (4%) 2/78 (2.6%)	-	NS

Tabla 2. Estudios de casos y controles que han evaluado el riesgo de enfermedad celíaca en pacientes con SII (AAG: anticuerpos antigliadina; EMA: anticuerpos antiendomiso; ATGT: anticuerpos antitransglutaminasa; OR: odds ratio).

Una reciente revisión sistemática y metanálisis que incluye 2278 pacientes con criterios diagnósticos de SII, demostró en estos pacientes una mayor prevalencia de anticuerpos IgA antigliadina (AAG) (4%; IC 95% 1.7-7.2), anticuerpos antiendomiso (EMA) o ATGT (1.6%; IC 95% 0.7-3), así como EC demostrada por biopsia duodenal (4.1%; IC 95% 1.9-7). El riesgo para presentar un resultado positivo de los AAG (OR 3.4; IC 95% 1.6-7.1), EMA o ATGT (OR 2.9; IC 95% 1.3-6.3) y EC demostrada por biopsia duodenal (OR 4.3; IC 95% 1.8-10.6) también fue mayor en los pacientes con SII con respecto a la población control.³⁰ Sin embargo, un reciente estudio prospectivo realizado en Estados Unidos no encontró diferencias en la prevalencia de EC demostrada por biopsia duodenal en 492 pacientes con SII-D (0.4%) y 458 controles asintomáticos (0.4%). Aunque no estadísticamente significativa, los pacientes con SII-D presentaron positividad de la serología celíaca (AAG, ATGT o EMA) en un 7.3% de los casos frente a un 4.8% en el grupo control.³¹

Todos estos estudios hacen referencia a pacientes con resultado positivo de la serología celíaca o EC basada en la existencia de atrofia vellositaria. Si consideramos todo el espectro de lesiones histológicas de la EC, e incluimos todos aquellos pacientes que presentan algún grado de enteropatía, independientemente del resultado de la serología, junto con un estudio genético HLA-DQ2 o DQ8 compatible y criterios de gluten dependencia, la prevalencia de EC en pacientes con SII podría ser mayor. En este sentido, existe un estudio que evaluó todo el espectro de lesiones de la EC en 102 pacientes con SII-diarrea y serología (ATGT) (-), que mostró como hasta un 23% de ellos presentaron algún grado de enteropatía y un 30% la presencia de ATGT en el

aspirado duodenal. En 26 pacientes con enteropatía, ATGT en aspirado duodenal (+) y HLA-DQ2 (+) se recomendó DSG, con mejoría de la diarrea y la serología intestinal en todos ellos.³²

Actualmente el American College of Gastroenterology recomienda realizar cribado de EC en pacientes con SII-D y SII con patrón alternante mediante determinación de ATGT en suero. Esta recomendación está basada en estudios en los que el diagnóstico de EC se sustentó en el hallazgo de una serología celíaca positiva (ATGT y EMA) y en la existencia de atrofia vellositaria en las biopsias de duodeno.³³ Sin embargo, como se ha descrito previamente, los pacientes con formas leves de enteropatía (lesión Marsh I o II) pueden presentar síntomas digestivos característicos del SII con una frecuencia similar a los pacientes con atrofia vellositaria, pero a diferencia de estos el resultado de la serología celíaca es con frecuencia negativo. Por este motivo, la realización de biopsias de duodeno en pacientes con SII y serología celíaca negativa debería todavía considerarse cuando exista un escenario clínico sugestivo de EC, como por ejemplo aquellos pacientes con antecedentes familiares de EC, enfermedades autoinmunes o historia previa de retraso de crecimiento, infertilidad, osteoporosis o ferropenia de origen no aclarado. En estos casos, la determinación de los haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 puede ayudar a tomar una decisión respecto a la necesidad de completar el estudio con biopsias de duodeno.³⁴

4. Diarrea funcional

El diagnóstico de diarrea funcional se establece en aquellos casos en los que la diarrea, frecuentemente acuosa, no se acompaña de síntomas y/o signos de alarma, no existen alteraciones en los análisis de sangre y heces, y la sigmoidoscopia es normal. Sin embargo, pueden existir diferentes entidades, como la malabsorción de ácidos biliares, la malabsorción de disacáridos (lactosa, fructosa o sorbitol) o la EC, que pueden cursar igualmente con diarrea acuosa aparentemente funcional.³⁵

Un estudio realizado en nuestro país evaluó de forma prospectiva la presencia de EC, malabsorción de ácidos biliares y malabsorción de disacáridos en 62 pacientes consecutivos con diarrea crónica acuosa y criterios de Roma II para el diagnóstico de diarrea funcional o SII-diarrea. El estudio diagnóstico incluyó la realización de forma secuencial de: 1) estudio genético HLA-DQ2 – DQ8; 2) EDA y biopsias de duodeno en aquellos pacientes con HLA-DQ2 o DQ8 positivo; 3) Test SeHCAT (gammagrafía con ácido tauroselcólico marcado con selenio 75); 4) Test de hidrogeno con lactosa y fructosa-sorbitol, cuando los estudios diagnósticos anteriores fueron negativos o bien el paciente refería una posible intolerancia. Según los resultados de estos test diagnósticos los pacientes fueron tratados bien con dieta sin gluten, retirada de azúcares de la dieta o bien con colestiramina. Con esta estrategia diagnóstica 28 (45.2%) pacientes fueron diagnosticados de malabsorción de ácidos biliares, 10 (16.1%) EC, 10 (16.1%) malabsorción de disacáridos; 2 (3.2%) malabsorción de ácidos biliares y disacáridos; y únicamente 12 (19.4%) pacientes se quedaron con el diagnóstico de diarrea funcional. Todos los pacientes diagnosticados de EC tenían una enteropatía leve y serología celíaca (ATGT y EMA) negativa. Reseñar que el estudio histopatológico de las biopsias de duodeno incluyó la realización de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales frente a linfocitos CD3 y el diagnóstico de EC se basó en la respuesta clínica e histológica tras la DSG.³⁶

5. Sensibilidad al gluten no celíaca

En los últimos años se ha introducido el concepto de sensibilidad al gluten no-celíaca (SGNC) para referirse a aquellos pacientes que presentan síntomas gluten dependientes, pero que no muestran una positividad en suero de los ATGT o EMA, y presentan enteropatía ausente, o leve, en las biopsias de duodeno. Se ha hipotetizado que a diferencia de los pacientes con EC, en los que se activa una respuesta inmune adaptativa con producción de anticuerpos, en la SGNC existe únicamente una respuesta innata a la gliadina que condiciona la aparición de cambios microinflamatorios en la mucosa intestinal reflejados en un aumento de la expresión de LIEs y liberación de citocinas y otros mediadores de la inflamación.^{37,38}

	Enfermedad celíaca	Sensibilidad al gluten no celíaca
Prevalencia	Alrededor del 1%	Se sospecha que alrededor del 5-6%
Patogenia	Respuesta inmune adaptativa a péptidos del gluten	Se ha implicado una respuesta inmune innata al gluten
HLA-DQ2 y/o DQ8	Presentes y necesarios	No necesarios
Serología	ATGT y EMA (+)	ATGT y EMA (-). En ocasiones AAG (+)
Atrofia vellositaria	Presente	Ausente

Tabla 3. Diferencias entre enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca (AAG: anticuerpos antigliadina; EMA: anticuerpos antiendomiso; ATGT: anticuerpos antitransglutaminasa). Adaptada de Di Sabatino³⁹

La SGNC puede ocasionar síntomas digestivos, como diarrea, dolor abdominal recurrente y flatulencia, así como síntomas extradigestivos como ataxia, cefalea, déficit de atención, hiperactividad o astenia, y se ha implicado como una posible causa de algunos trastornos funcionales digestivos. Existen dos trabajos que han evaluado la prevalencia de la SGNC en pacientes con SII mediante una metodología doble ciego comparando el gluten con placebo. Biesiekierski et al⁴⁰ evaluaron un total de 34 pacientes con SII en los que se había excluido el diagnóstico de EC, y que habían mejorado clínicamente tras realizar DSG. Los pacientes fueron randomizados a recibir gluten (16 gr/día) o placebo durante 6 semanas. Trece (68%) de los 19 pacientes que recibieron gluten presentaron un mal control de los síntomas digestivos, en comparación con únicamente 6 (40%) de los 15 pacientes que recibieron placebo (p=0.0001). En una escala analógica visual los pacientes que recibieron gluten presentaron desde la primera semana una peor puntuación en cuanto a síntomas globales, dolor abdominal, flatulencia, satisfacción con la consistencia de las heces y astenia. No se observaron diferencias entre los dos grupos en la determinación de lactoferrina fecal, ATGT y AAG en suero, proteína C reactiva de alta sensibilidad o en la permeabilidad intestinal determinada mediante un test dual con lactulosa-ramnosa. Carroccio et al⁴¹ evaluaron de forma retrospectiva 276, de un total de 920, pacientes con SII según criterios de Roma II, que previamente habían respondido clínicamente a la retirada y posterior sobrecarga de trigo en la dieta con una metodología doble ciego controlada con placebo. Estos pacientes fueron posteriormente clasificados en 2 grupos: sensibilidad al trigo aislada (grupo 1, 70 pacientes) y sensibilidad al trigo asociada a hipersensibilidad alimentaria múltiple (grupo 2, 206 pacientes). Esta clasificación, se realizó tras realizar una retirada y sobrecarga con proteínas de la leche de vaca, huevos, tomate y chocolate

con una metodología similar a la retirada del trigo. Los pacientes del grupo 1 presentaron más frecuentemente anemia (70%), historia familiar de EC (14%), haplotipo HLA-DQ2 o DQ8 (75%) y presencia de AEM en cultivo de mucosa duodenal (30%), mientras que los pacientes del grupo 2 presentaron con mayor frecuencia coexistencia de atopia (35%), anticuerpos IgG anti-betalactoglobulina (39%), activación de basófilos determinada por citometría de flujo (80%), así como un aumento de eosinófilos en duodeno y en colon. En relación con un grupo control de pacientes con SII sin criterios de sensibilidad al trigo, los pacientes de ambos grupos presentaron una mayor frecuencia de anemia (24%), pérdida de peso (35%), coexistencia de atopia (29%), historia de alergia alimentaria en la infancia (18%), así como enteropatía linfocítica en la mucosa duodenal (presente en el 96% de los pacientes del grupo 1 y 90% del grupo 2). Estos resultados, según los autores, confirman la existencia de una sensibilidad al trigo no celíaca, y sugieren que dentro de la misma podrían existir dos grupos diferentes: uno con características similares a la EC (grupo 1) y otro con características más cercanas a la alergia alimentaria (grupo 2).

Estos trabajos demuestran la relación existente entre el gluten y la aparición de síntomas digestivos en pacientes con un diagnóstico previo de un trastorno funcional digestivo como es el SII, pero también ponen de manifiesto la gran heterogeneidad de la SGNC. La falta de unos criterios diagnósticos bien definidos y la ausencia de unos parámetros biológicos y morfológicos característicos, puede convertir a la SGNC en un “cajón de sastre” donde incluir todos aquellos pacientes con síntomas funcionales digestivos que responden clínicamente a una DSG y que no presentan atrofia vellositaria ni tampoco un resultado positivo de la serología celíaca.⁴² Será necesaria la realización de nuevos estudios que evalúen de forma prospectiva y controlada la evolución de los pacientes con enteropatía leve, estudio genético HLA-DQ2 y/o DQ8, pero ATGT negativos para determinar si estos pacientes constituyen realmente una entidad clínica diferente o forman parte del espectro evolutivo de la EC. La determinación de depósitos subepiteliales IgA frente a transglutaminasa tisular mediante inmunofluorescencia o la realización de un linfograma intraepitelial mediante citometría de flujo podría facilitar el diagnóstico de los pacientes que forman parte del espectro de la EC, pero se trata de técnicas no exentas de complejidad no disponibles para su realización en la práctica clínica habitual.^{43,44}

6. Gluten y alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Se ha demostrado que los pacientes con EC pueden presentar trastornos de la motilidad a lo largo de todo el tracto digestivo, como disminución en la presión del esfínter esofágico inferior, enlentecimiento del tránsito en el intestino delgado, retraso en el vaciamiento de la vesícula biliar, así como mayor grado de repleción de la misma durante el ayuno, y finalmente aceleración del tránsito colónico. Además, todas estas alteraciones tienden a normalizarse meses después de iniciar una DSG.⁴⁵

Las alteraciones en la motilidad localizadas en el tracto gastrointestinal superior pueden explicar la aparición de síntomas como plenitud postprandial, distensión abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, regurgitación y pirosis. Rocco et al.⁴⁶ evaluaron el vaciamiento gástrico mediante ecografía y test de hidrógeno con octanoico en 20 pacientes con EC y 10 controles. Observaron como los pacientes con EC presentaron un retraso en el vaciamiento gástrico (252 ± 101 minutos) en relación con los pacientes del grupo control (89 ± 16 minutos), y como este se normalizaba un año después de iniciar una DSG (97 ± 14 minutos). Bassoti et al.⁴⁷ estudiaron la motilidad antroduodenoyeyunal mediante manometría en 11 pacientes con EC no tratada, 12 pacientes con EC en tratamiento con DSG durante al menos un año y 33 pacientes control. Observaron que

los pacientes con EC presentaron alteraciones en la motilidad interdigestiva (ayuno) y postprandial en relación con los pacientes del grupo control. En el periodo de ayuno observaron una disminución de la periodicidad del complejo motor migratorio interdigestivo, con acortamiento de la fase I y fase II, y una menor velocidad de propagación de la fase III. Estas alteraciones mejoraron una vez iniciada la DSG aunque no llegaron a desaparecer por completo, hecho que los autores atribuyeron a la persistencia de signos de enteropatía leve en algunos pacientes.

La fisiopatología de estas alteraciones motoras en la EC no es bien conocida, y se ha intentado explicar por la existencia de complejas interacciones entre la malabsorción de determinados nutrientes, la existencia de una disfunción del sistema nervioso autónomo, y finalmente alteraciones en la secreción de determinadas hormonas gastrointestinales.⁴⁵ La presencia de grasas no absorbidas en el intestino delgado puede favorecer un retraso en el vaciamiento gástrico, así como un enlentecimiento del tránsito orocecal. Por otra parte, la respuesta inmunológica generada por el gluten en la mucosa intestinal, junto con el aumento de células inflamatorias en la lamina propia, así como la secreción de diversas citocinas y mediadores de la inflamación, podría afectar a las células nerviosas de los plexos nerviosos intestinales y ocasionar una neuropatía autonómica extrínseca con la consiguiente alteración de la motilidad gastrointestinal.⁴⁸ Finalmente, se han descrito alteraciones en la secreción de determinadas hormonas gastrointestinales, que entre otras funciones pueden alterar la motilidad gastrointestinal. Diversos estudios han demostrado la existencia de una disminución en la secreción postprandial de colecistoquinina y niveles plasmáticos elevados de neurotensina, péptido plasmático YY y somatostatina.⁴⁹⁻⁵¹ Al igual que ocurre con las alteraciones en la motilidad gastrointestinal, la secreción de estos péptidos gastrointestinales tiende a su normalización una vez que se inicia una DSG.⁴⁵

Por otra parte, se ha demostrado que el gluten, y especialmente la gliadina, puede tener un efecto tóxico directo sobre la mucosa intestinal no mediada por una respuesta inmune adaptativa, y que por tanto no precisa de los heterodímeros HLA-DQ2 y DQ8. Esta acción directa del gluten sobre el epitelio intestinal, junto con la activación de una respuesta inmune innata, se ha implicado en la producción de los síntomas digestivos y extradigestivos en los pacientes diagnosticados de SGNC.³⁷ Los mecanismos patogénicos implicados en esta respuesta directa a la gliadina incluyen un aumento de la permeabilidad intestinal secundaria a la liberación de zonulina, inducción de apoptosis, aumento del estrés oxidativo y estimulación del sistema nervioso colinérgico por activación de receptores opioides.^{37,52} La activación de una respuesta inmune innata, con liberación de IL-15 y estimulación de los LIEs, puede conducir asimismo a una respuesta microinflamatoria y afectación de las células nerviosas de los plexos nerviosos entéricos, con la consiguiente alteración de la motilidad gastrointestinal.⁵³ Por último, los fructanos presentes en los cereales y la fermentación de los péptidos del gluten por bacterias reductoras de sulfatos, aumentan la producción de amoníaco y sulfuro de hidrógeno, gases que pueden producir igualmente síntomas digestivos y extradigestivos como la astenia.⁵⁴

7. Resumen y conclusiones

La EC es una de las afecciones genéticamente determinadas más prevalentes en la población, que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia en el adulto, siendo frecuente su presentación con síntomas digestivos que se pueden solapar con los descritos en la dispepsia funcional, SII o la diarrea funcional.

Se ha demostrado una mayor frecuencia de EC, basada en un resultado positivo de la serología y atrofia vellositaria, en pacientes con dispepsia funcional y SII con respecto a la población general. Si consideramos todo el espectro de lesiones histológicas de la EC, incluyendo las formas leves como la enteropatía linfocítica, esta frecuencia podría ser todavía mayor.

El diagnóstico de las formas leves de enteropatía no es sencillo ya que con frecuencia el resultado de la serología celíaca es negativo. En estos casos es necesario demostrar la presencia de un haplotipo HLA-DQ2 o DQ8 compatible, así como confirmar que los síntomas y la enteropatía son gluten dependientes. La determinación de depósitos subepiteliales IgA frente a transglutaminasa tisular o la realización de un linfograma intraepitelial podría facilitar el diagnóstico de los pacientes que forman parte del espectro de la EC, pero se trata de técnicas no exentas de complejidad no disponibles para su realización en la práctica clínica habitual.

Pacientes con síntomas digestivos gluten dependientes, serología celíaca negativa, y enteropatía ausente o leve, han sido incluidos dentro de una nueva entidad clínica denominada sensibilidad al gluten no celíaca. En el momento actual, no existen unos criterios diagnósticos bien definidos para esta entidad y algunos de estos pacientes podrían formar parte del espectro evolutivo de la EC.

La existencia de alteraciones en la motilidad localizadas en el tracto gastrointestinal superior, como retraso en el vaciamiento gástrico o una actividad motora anormal, podrían explicar la aparición de síntomas como plenitud postprandial, distensión abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, regurgitación y pirosis. Los síntomas característicos del SII en los pacientes con EC podrían estar ocasionados por los efectos sobre la función digestiva derivados de una acción tóxica directa del gluten sobre el epitelio intestinal, y la activación de una respuesta inmune innata.

La EC podría ser una causa frecuente y en ocasiones insospechada de síntomas muy prevalentes en la consulta de aparato digestivo, como la dispepsia, el SII o la diarrea aparentemente "funcional". Pacientes con estos síntomas pueden ser erróneamente diagnosticados de un trastorno funcional digestivo si el estudio diagnóstico no se completa con la realización de serología celíaca y biopsias de duodeno. Este hecho podría tener importantes consecuencias en términos de morbimortalidad, derivadas de un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la EC, así como en la calidad de vida de estos pacientes.

Será necesaria la realización de estudios prospectivos bien diseñados que evalúen la relación coste-eficacia de la toma de biopsias de duodeno en los pacientes con dispepsia, SII y diarrea funcional. Entre tanto parece razonable incluir la realización de una determinación de ATGT en la valoración inicial de estos pacientes e indicar la biopsia de duodeno cuando exista un escenario clínico indicativo de EC (incluido el estudio genético HLA-DQ2 y DQ8).

Referencias

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 54: 136-60. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
2. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Bañares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. *Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis*. Gut 2006; 55: 1739-45. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.095299>
3. Tursi A, Brandimarte G. *The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy*. J Clin Gastroenterol 2003; 36:13-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200301000-00006>
4. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, et al. *Diagnosing Mild Enteropathy Celiac Disease: A Randomized, Controlled Clinical Study*. Gastroenterology 2009; 136: 816-823. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.040>
5. Catassi C, Fasano A. *Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms*. Am J Med 2010; 123: 691-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>
6. Esteve M, Carrasco A, Fernandez-Bañares F. *Is a gluten-free diet necessary in Marsh I intestinal lesions in patients with HLA-DQ2, DQ8 genotype and without gastrointestinal symptoms?* Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2012; 15: 505-10. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283566643>
7. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. *Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 2360-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01977.x>
8. Vivas S, Santolaria S. *Enfermedad Celíaca*. In: Ponce J, Castells A, Gomollon F, eds. *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas*. 3ª ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología. 2010: 265-278.
9. Mino M, Lauwers GY. *Role of lymphocytic immunophenotyping in the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy with preserved villous architecture*. Am J Surg Pathol. 2003; 27: 1237-42. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200309000-00007>
10. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. *Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica*. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2012.
11. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. *Gender and clinical presentation in adult celiac disease*. Scand J Gastroenterol. 1995; 30: 1077-81. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529509101610>
12. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW, Monarch E. *Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group*. Dig Dis Sci. 2003; 48: 761-4. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022897028030>
13. Santolaria Piedrafita S, Fernandez Banares F. *[Gluten-sensitive enteropathy and functional dyspepsia]*. Gastroenterol Hepatol. 2012; 35: 78-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.10.006>

14. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. *Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia*. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 30: 28-36.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04008.x>
15. Dickey W. *Diagnosis of coeliac disease at open-access endoscopy*. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 612-5. <http://dx.doi.org/10.1080/0036529850171882>
16. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D, Radaelli F, Velio P, Quatrini M, et al. *Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia*. Arch Intern Med. 2000; 160: 1489-91. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.10.1489>
17. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Martínez J, González MC, Martín S, Martín J, et al. *Human recombinant anti-transglutaminase antibody testing is useful in the diagnosis of silent coeliac disease in a selected group of at-risk patients*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 479-83. <http://dx.doi.org/10.1097/01.meg.0000059104.41030.1c>
18. Locke GR, 3rd, Murray JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. *Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study*. Mayo Clin Proc. 2004; 79: 476-82. <http://dx.doi.org/10.4065/79.4.476>
19. Cammarota G, Pirozzi GA, Martino A, Zuccala G, Cianci R, Cuoco L, et al. *Reliability of the "immersion technique" during routine upper endoscopy for detection of abnormalities of duodenal villi in patients with dyspepsia*. Gastrointest Endosc. 2004; 60: 223-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01553-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01553-6)
20. Lima VM, Gandolfi L, Pires JA, Pratesi R. *Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients*. Arq Gastroenterol. 2005; 42: 153-6.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032005000300005>
21. Leclaire S, Di Fiore F, Antonietti M, Savoye G, Lemoine F, Le Pessot F, et al. *Endoscopic markers of villous atrophy are not useful for the detection of celiac disease in patients with dyspeptic symptoms*. Endoscopy 2006; 38: 696-701.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-925373>
22. Ozaslan E, Akkorlu S, Eskioglu E, Kayhan B. *Prevalence of silent celiac disease in patients with dyspepsia*. Dig Dis Sci. 2007; 52: 692-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-006-9453-1>
23. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. *Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease*. Ann Intern Med. 2007; 147: 294-302.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-5-200709040-00003>
24. Giangreco E, D'Agate C, Barbera C, Puzzo L, Aprile G, Naso P, et al. *Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: value of routine duodenal biopsy*. World J Gastroenterol. 2008; 14: 6948-53.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.6948>
25. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R, Molaei M, Bassotti G, Zojaji H, et al. *Celiac disease and Hp infection association in Iran*. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101: 850-4. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082009001200004>
26. Santolaria S, Alcedo J, Cuartero B, Díez I, Abascal M, García Prats M, et al. *Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in patients with dysmotility-like dyspepsia*. Gastroenterol Hepatol 2013; 36: 11-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.07.011>
27. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. *Manejo del paciente con síndrome del intestino irritable*. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano., 2005.

28. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al. *Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care.* Lancet 2001; 358: 1504-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06581-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06581-3)
29. Shahbakhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al. *Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 231-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01666.x>
30. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BMR, Moayyedi P. *Yield of Diagnostic Tests for Celiac Disease in Individuals With Symptoms Suggestive of Irritable Bowel Syndrome Systematic Review and Meta-analysis.* Archives of Internal Medicine 2009; 169: 651-658. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.22>
31. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. *The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls.* Gastroenterology 2011; 141: 1187-93. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.084>
32. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. *Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome.* Gastroenterology 2001; 121: 1329-38.
33. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. *Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts.* Am J Gastroenterol. 2010; 105: 848-58. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.47>
34. Mearin F, Montoro M. Síndrome de intestino irritable. In: Montoro M, García Pagan J, eds. *Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica.* Barcelona: Jarpyo, 2011: 523-568.
35. Fine KD, Schiller LR. *AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea.* Gastroenterology 1999; 116: 1464-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70513-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70513-5)
36. Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farre C, Gonzalez C, et al. *Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics.* Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2520-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01438.x>
37. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. *Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The "No Man's Land" of Gluten Sensitivity.* Am J Gastroenterol 2009; 104: 1587-1594. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.188>
38. Troncone R, Jabri B. *Coeliac disease and gluten sensitivity.* J Intern Med 2011; 269: 582-90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02385.x>
39. Di Sabatino A, Corazza GR. *Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility?* Ann Intern Med 2012; 156: 309-11. <http://dx.doi.org/10.1059/0003-4819-156-4-201202210-00010>
40. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. *Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial.* Am J Gastroenterol. 2011; 106: 508-14. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.487>
41. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. *Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity.* Am J Gastroenterol. 2012. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.236>

42. Ferch CC, Chey WD. *Irritable bowel syndrome and gluten sensitivity without celiac disease: separating the wheat from the chaff*. Gastroenterology 2012; 142: 664-6. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.020>
43. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB, et al. *In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies*. Gut. 2004; 53: 641-8. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.024836>
44. Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, Kyronpalo S, Rasmussen M, Maki M, et al. *Intraepithelial lymphocytes in celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1332-1337. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07456.x>
45. Tursi A. *Gastrointestinal motility disturbances in celiac disease*. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 642-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcg.0000118792.58123.c1>
46. Rocco A, Sarnelli G, Compare D, De Colibus P, Micheli P, Somma P, et al. *Tissue ghrelin level and gastric emptying rate in adult patients with celiac disease*. Neurogastroenterology and Motility 2008; 20: 884-890. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01130.x>
47. Bassotti G, Villanacci V, Mazzocchi A, Mariano M, Incardona P, Clerici C, et al. *Antroduodenojejunal motor activity in untreated and treated celiac disease patients*. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008; 23: E23-E28. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04868.x>
48. Usai P, Usai Satta P, Lai M, Corda MG, Piras E, Calcara C, et al. *Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease*. Eur J Clin Invest. 1997; 27: 1009-15. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.2340781.x>
49. Hopman WP, Rosenbusch G, Hectors MP, Jansen JB. *Effect of predigested fat on intestinal stimulation of plasma cholecystinin and gall bladder motility in coeliac disease*. Gut. 1995; 36: 17-21. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.36.1.17>
50. Bardella MT, Fraquelli M, Peracchi M, Cesana BM, Bianchi PA, Conte D. *Gastric emptying and plasma neurotensin levels in untreated celiac patients*. Scand J Gastroenterol. 2000; 35: 269-73. <http://dx.doi.org/10.1080/003655200750024137>
51. Wahab PJ, Hopman WP, Jansen JB. *Basal and fat-stimulated plasma peptide YY levels in celiac disease*. Dig Dis Sci. 2001; 46: 2504-9. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1012344424300>
52. Arranz E, Garrote JA. *Novel mechanisms of gliadin immunotoxicity?* Gut. 2010; 59: 286-7. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.189332>
53. Bernardo D, Garrote JA, Allegretti Y, Leon A, Gomez E, Bermejo-Martin JF, et al. *Higher constitutive IL15R alpha expression and lower IL-15 response threshold in coeliac disease patients*. Clin Exp Immunol. 2008; 154: 64-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03743.x>
54. Bernardo D, Garrote JA, Arranz E. *Are non-celiac disease gluten-intolerant patients innate immunity responders to gluten?* Am J Gastroenterol. 2011; 106: 2201; author reply 2201-2. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.297>