

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación

SECRETARIA DE SALUD
Hospital Juárez de México

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN
UN GRUPO DE PACIENTES CON SINDROME DE
INTESTINO IRRITABLE**

TESIS PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA

DRA. ROSALVA HERNANDEZ SANCHEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALFREDO RODRIGUEZ MAGALLAN

MEXICO, D.F.

FEBRERO DEL 2004





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

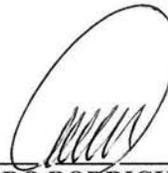
AUTORIZACION DE TESIS



DR. ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la División de Enseñanza



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA



DR. ALFREDO RODRIGUEZ MAGALLAN
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en
Gastroenterología



DR RODRIGUEZ MAGALLAN ALFREDO
Asesor de Tesis

Registro de protocolo: HJM 946/ 05.06.04

AGRADECIMIENTO:

En estas líneas deseo dar reconocimiento a todas aquéllas que contribuyeron de alguna forma a la realización de esta tesis.

Especialmente agradezco por el constante aliento, comprensión y ayuda de mis suegros, a mi hijo César Daniel por el estímulo de su alegría y amor a continuar siempre adelante, a mi esposo quien con su comprensión, amor y paciencia a estado siempre a mi lado y a mi madre quien me dio la vida y continua siempre brindando comprensión y amor.

En la asesoría recibí una invaluable ayuda por mi maestro Dr. Alfredo Rodríguez Magallan, a quien agradezco su orientación, paciencia, amabilidad y tiempo.

Agradezco a mis maestros por haberme brindado la formación médica, sin la cual no hubiera sido posible realizar esta tesis.

Dra. Rosalva Hernández Sánchez

INDICE

	Pagina
1.- INTRODUCCION	1
2.- EPIDEMIOLOGIA DE ENFERMEDAD CELIACA	2
3.- ASPECTOS CLINICOS	3
4.- DIAGNOSTICO	6
5.- TRATAMIENTO	6
6.- EPIDEMIOLOGIA DE SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE	7
7.- ASPECTOS CLINICOS	7
8.- DIAGNOSTICO	7
9.- TRATAMIENTO	8
10.- ASOCIACION ENTRE EC Y S.I.I	8
11.- MATERIAL Y METODOS	10
12.- RESULTADOS	11
13.- DISCUSION	14
14.- CONCLUSIONES	15
15.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	16

INTRODUCCION

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune secundaria a ingestión de cereales que contienen gluten en individuos susceptibles. Es la fracción gliandina del gluten la responsable de las alteraciones intestinales, otras proteínas con similar efecto son la secalina y hordeína. Durante mucho tiempo se ha aceptado zonas endémicas en Europa y grupos poblacionales vulnerables como los niños se ha subestimado su frecuencia aun en Países como EE.UU. y Finlandia.

La EC esta asociada a HLA DQA1 0501. La imagen típica histopatológica se caracteriza por vellosidades atróficas e hiperplasia de las criptas que se resuelve al retirar el gluten de la dieta. En América Latina se reporta una prevalencia en Brasil de 1:400 en detección serológica a donadores de sangre. En México no existen estudios acerca de la prevalencia. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca son muy variables con la edad del paciente, la duración y extensión de la enfermedad, y la presencia de patología extraintestinal; se puede encontrar anorexia, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de vitaminas, diarrea crónica, distensión abdominal, hipoproteinemia y edema.

Hay enfermedades asociadas: colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal, hiperparatiroidismo, algunas enfermedades malignas, y enfermedades autoinmunes.

El diagnóstico serológico se realiza mediante anticuerpos antigliandina (AGA) y anticuerpos antiendomiso (AEA) y determinación de la enzima transglutamina tisular (rTG). El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es una enfermedad con síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes en ausencia de enfermedad demostrable. El diagnóstico se basa en criterios de Roma II, en ausencia de anomalías estructurales o metabólicas que expliquen los síntomas.

Se ha encontrado enfermedad celiaca en subgrupos de pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con anticuerpos para enfermedad y mejoría de los síntomas al tener una dieta libre de gluten.

Un estudio realizado con 66 pacientes con criterios de Roma II para Síndrome de Intestino Irritable encontró un 22% de anticuerpos antiendomiso positivos.

ANTECEDENTES

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune secundaria a la ingestión de cereales que contienen gluten en individuos susceptibles. La fracción gliadina del gluten es una proteína soluble en alcohol y es responsable entre otras de las alteraciones intestinales. 1)

La enfermedad celiaca también se conoce como esprúe celíaco o enteropatía por gluten, la intolerancia es permanente al gluten del trigo (gliadina), del centeno (secalina) y de la cebada (hordeína); otros cereales como el arroz, el maíz, el sorgo, mijo y soya no están involucrados; y la avena se cuestiona en algunos casos y es desencadenada por mecanismos de mediación inmunológica.

Los puntos de atracción son muchos, de interés un aparente cambio en el patrón de características clínicas de diarrea crónica y desnutrición, observado cada vez con menor frecuencia. Los menos proponen una transformación de la enfermedad, otros sostienen que lo que ocurre en realidad es que ahora el médico va en busca de ella por mayor sospecha.

Por su gran importancia en avances en los últimos años, tanto epidemiológicos, como genéticos, fisiopatológicos, clínicos y sobre todo de diagnóstico se realizó el presente estudio.

Durante mucho tiempo se ha aceptado que hay zonas endémicas en Europa y grupos poblacionales más vulnerables como los niños; hasta hace poco tiempo se subestimaba su frecuencia en Norteamérica 2) y aun en otros países como Finlandia. 3)

La enfermedad esta asociada a HLA DQA1 * 0501/DQB1*0201. La imagen típica se caracteriza por vellosidades intestinales atróficas e hiperplasia de las criptas que se resuelve completamente al eliminar el gluten de la dieta de los pacientes. Durante la digestión una cantidad elevada de partículas inmunológicas activas es absorbida por la mucosa. Existen avances recientes sobre la patogénesis de la Enfermedad Celiaca sobre toxicidad de los cereales y la estrategia para su eliminación y detoxificación 4). Otros avances son en el papel que juegan la envoltura del trigo y los factores de riesgo asociados al antígeno leucocitario humano (HLA) clase II; DQ2 ó DQ8, y la tras glutamina tisular y desarrollo de anticuerpos específicos en la Enfermedad Celiaca. (5),(6).

La predisposición genética de la EC se ha documentado plenamente, su mayor frecuencia en la población europea entre los portadores de antígenos HLA DQ2 mayoritariamente y DQ8 en menor proporción.

La prevalencia de la Enfermedad Celiaca esta estimada en primer grado de 10 – 12 %. (7). La enfermedad Celiaca no es común en Estados Unidos, con una prevalencia de 1: 250 basados en estudios serológicos (8), la estimación es similar para los Europeos. Los avances en las pruebas serológicas en los 1960s con pruebas más específicas para síndrome de mala absorción y técnicas para biopsias pediátricas incrementaron la Enfermedad celiaca (9). Secundariamente una elevada incidencia en la enfermedad fue reportada en estudios de Irlanda, Escocia y Suecia. (10.11 y 12).

En América Latina se reporta una prevalencia en Brasil de 1:400 en detección serológica a donadores de sangre (13). La mayoría ocasiona Síndrome de mala absorción crónica y es asociada a complicaciones severas como linfoma, infertilidad y Osteoporosis no tratada.

La enfermedad silente frecuentemente presenta síntomas o signos mínimos. Es estimado que hay de 5-7 sintomáticos por cada caso sintomático (14).

La prevalencia estimada varía de acuerdo a los criterios usados para establecer el diagnóstico. En caso de considerar solo los casos floridos con manifestaciones gastrointestinales, la prevalencia resulta baja. Sin embargo cuando se considera el aspecto global de las manifestaciones de la enfermedad, incluyendo a los casos que cursan totalmente asintomático pero presentan cambios serológicos o en la mucosa, entonces resulta uno de los padecimientos gastrointestinales crónicos más frecuentes en poblaciones caucásicas, en México no existen estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia por lo cual no es posible comparar con otros países.

El doctor Fasano y su grupo han demostrado cómo es que la gliandina induce in vitro una reducción en la resistencia eléctrica transepitelial para lograr su paso a través de la submucosa, donde se inicia el proceso inmunológico característico que ocurre en los pacientes genéticamente susceptibles (15).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca son muy variables (1) dependiendo de la edad del paciente, de la duración y extensión de la enfermedad, y de la presencia de patología extraintestinal (Tabla 1).

Tabla I
Síntomas y signos típicos de enfermedad celiaca

Anorexia
Anemia por deficiencia de hierro
Deficiencia de vitaminas
Diarrea crónica
Distensión abdominal
Hipoproteinemia y edema
Hipocalcemia

De acuerdo a la presentación clínica la EC se puede clasificar:

A) Forma clásica, la cual se presenta generalmente en individuos entre los 6 y 18 meses de edad, con manifestaciones gastrointestinales incluyendo diarrea crónica, vómito, anorexia, distensión abdominal, fracasos en el destete y pérdida de la masa muscular. Los síntomas comienzan pocas semanas posteriores a la ablactación, en donde están incluidos alimentos que contienen gluten (trigo) o prolaminas relacionadas (salvado y centeno).

B) Forma típica cuyos síntomas clásicos se presentan entre los 6 y 18 meses de edad. Se caracteriza por diarrea crónica, falta de crecimiento, anorexia, distensión abdominal y debilidad muscular. Los primeros meses de vida son normales hasta la introducción de ablactación con prolaminas (gluten). Pueden presentar hipalbuminemia, deficiencia de Fe, con cambios histológicos en duodeno o yeyuno con diferentes grados de atrofia y alteraciones de las vellosidades intestinales (16).

C) Forma atípica o extraintestinal la cual se presenta en más del 50% de los casos (17, 18, 19 y 20). Puede presentar dermatitis herpetiforme que mejora con la dieta libre de gluten (21) , anemia por deficiencia de hierro (22), estatura corta (23, 24 y 25), artritis y artralgiás asociada en un 1.5 al 7.5% con artritis reumatoide (24), hepatitis crónica y transaminasemia (26), osteoporosis, alteraciones neurológicas (27) así como otros síntomas gastrointestinales (28). Tabla II.

Tabla II. Principales manifestaciones de enfermedad celiaca atípica o extraintestinal

Anemia ferropénica resistente a los suplementos de hierro
Alteraciones psiquiátricas
Alteraciones neurológicas diversas
Artritis
Ataxia primaria
Dermatitis herpetiforme
Epilepsia con calcificaciones occipitales
Hipoplasia permanente del esmalte dental
Hepatitis crónica con elevación de transaminasas
Infertilidad
Osteopenia/ Osteoporosis
Talla Baja y retraso en la pubertad
Otros síntomas gastrointestinales

D) Forma silente, caracterizada por la presencia de alteraciones histológicas, probablemente limitadas al intestino proximal en pacientes sintomáticos (29).

E) Forma latente caracterizada por anticuerpos positivos sin cambios histológicos.

Finalmente existen otras enfermedades asociadas al la EC, entre ellas se encuentran: algunas alteraciones malignas, colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal, hiperparatiroidismo y algunas enfermedades autoinmunes (1)

Actualmente con los avances serológicos existentes para la detección de anticuerpos antigliandina (AGA) y anticuerpos antiendomisio (AEA) se ha incrementado el diagnóstico (1). Recientemente el descubrimiento de la enzima transglutamina tisular (tTG) y determinación de anticuerpos por medio de ELISA ha revolucionado el diagnóstico serológico con especificidad cercana al 100%. (30). Tabla IV.

Tabla IV.
Sensibilidad y especificidad de anticuerpos antitransglutamina tisular

Autor	Sensibilidad %	Especificidad %
Bazzigaluppi	99	96
Biagi y Cols	95	90
Brusco y cols	100	95
Vitoria y cols	100	94
Dieterich y cols	98	95

El tratamiento se basa en una dieta libre de gluten con lo cual desaparecen las alteraciones.

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un padecimiento manifestado por síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes en ausencia de enfermedad demostrable, que afecta del 2.4 al 15% de la población occidental (31).

Se han definido criterios diagnósticos específicos (criterios de Roma). Aplicando dichos criterios, el SII tiene una frecuencia aproximada de 10% en Estados Unidos. (32)

Criterios de Roma II para el SII

Por lo menos 12 semanas o más, que no necesitan ser consecutivas, en los 12 meses precedentes de molestias o dolor abdominal que tiene dos o tres características:

1. Se alivia con la defecación , y/o
2. Inicio asociado a un cambio en la frecuencia de evacuaciones: /o
3. Inicio asociado a un cambio en la forma (aparición) de las heces

Síntomas que acumulativamente apoyan el diagnóstico de Síndrome de intestino irritable

& Frecuencia anormal de las evacuaciones (con propósitos de investigación "anormal" puede definirse como más de tres evacuaciones por día y menos de 3 por semana):

& Forma anormal de las heces (heces en escilabos / cinta o sueltas/ acuosas);

& Paso anormal de heces (pujo, esfuerzo, o sensación de evacuación incompleta)

& Paso de moco;

& Sensación de distensión abdominal

En ausencia de anomalías estructurales o metabólicas que expliquen los síntomas

Se ha encontrado enfermedad celiaca potencialmente latente en subgrupos de pacientes con síndrome de Intestino Irritable, con anticuerpos para enfermedad celiaca y mejoría de los síntomas cuando se someten a una dieta libre de gluten (32).

Se realizó un estudio con 66 pacientes que cubrían los criterios de Roma II para SII, encontrando un 22% de anticuerpos antiendomisio positivos, en pacientes con predominio de diarrea (33)

En la fisiopatología del SII, se incluyen alteraciones biopsicosociales, alteraciones de la motilidad y aumento en la percepción visceral. Así mismo, se han encontrado factores intraluminales que involucran el intestino o el colon como intolerancia a la lactosa y alteraciones del eje neurovisceral.

El SII se clasifica de acuerdo al predominio de los síntomas: 1) predominio de diarrea, 2) estreñimiento, 3) dolor (31, 32).

El tratamiento debe ir encaminado al síntoma predominante. Cuando predomina la diarrea se pueden utilizar antagonistas de 5 HT3 (alosetron), anticolinérgicos tipo M3 selectivos, y antiespasmódicos. En caso de constipación estarían indicados agonistas de la 5HT4 (tegaserod y prucalopride), y finalmente agonistas alfa 2 adrenergicos (clonidina) en caso de predominio del dolor.(31).

OBJETIVO:

Investigar la prevalencia de la enfermedad celiaca en un grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional en el campo clínico.

Se investigó la prevalencia de la EC en un grupo de pacientes de SII, diagnóstico que realizo basados en los criterios de Roma II.

Se incluyeron en el estudio cuarenta pacientes que acudieron por primera vez al la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México, que cumplieran los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico clínico, adultos, de ambos sexos, sin otros padecimientos de colon que se descartaron mediante estudio radiológico de colon por enema o bien mediante colonoscopia. Se les realizó cuantificación de anticuerpos antigliandina séricos y biopsia de duodeno transendoscópica, previa autorización de los pacientes con hoja de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión: fueron pacientes que no cumplieran con criterios de Roma II para SII, menores de 18 años, cuando no fue posible realizar anticuerpos antigliandina o biopsia transendoscópica duodenal o cuando los pacientes no aceptaron participar en el estudio.

Se realizo endoscopia por un solo Gastroendoscopista, con endoscopio de fibra K10 Olympus, a través del cual se obtuvieron dos muestras de mucosa de la segunda porción de duodeno, con pinza desechable. Las muestras fueron enviadas a la Unidad de Anatomía Patológica analizadas por un solo patólogo por medio de la clasificación de Marsh para enfermedad celiaca (Anexo 1).

Las muestras séricas para anticuerpos antigliandina fueron enviadas al Laboratorio de Inmunología del INCMSZ.

El análisis estadístico incluyó mediciones porcentuales de sexo y edad, y se dividió la muestra en dos grupos de acuerdo al síntoma predominante: diarrea o estreñimiento.

RESULTADOS:

Se estudiaron 44 pacientes con criterios clínicos de SII procedentes de la consulta externa del Servicio de Gastroenterología de Junio a Agosto del 2004. De estos, sólo se incluyeron 30 casos que cumplieron los criterios de inclusión.

Del total de los 30 pacientes 18 (60%) fueron del sexo femenino y 12 (40%) del masculino (Grafica 1). La edad promedio fue de 40.6 +- 4 con una media de 34 años. Se dividieron en dos grupos: 1) con predominio de estreñimiento y 2) con predominio de diarrea.

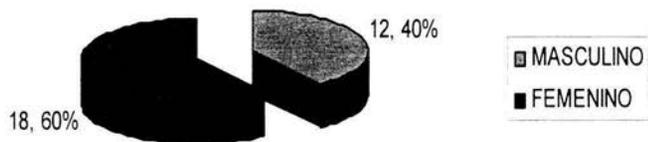
Dieciocho pacientes (60%) fueron del grupo 1 de los cuales la mitad fueron hombres. Doce pacientes (40%) fueron del grupo 2 de los cuales 7 (58.3) fueron mujeres (Grafica 2).

Del total de los pacientes, 3 tuvieron EC con anticuerpos antigliandina positivos y biopsia compatible con enfermedad celiaca. Los tres casos tenían más de 2 años de evolución con diarrea multitratada. La imagen endoscópica del duodeno fue normal en los tres casos.

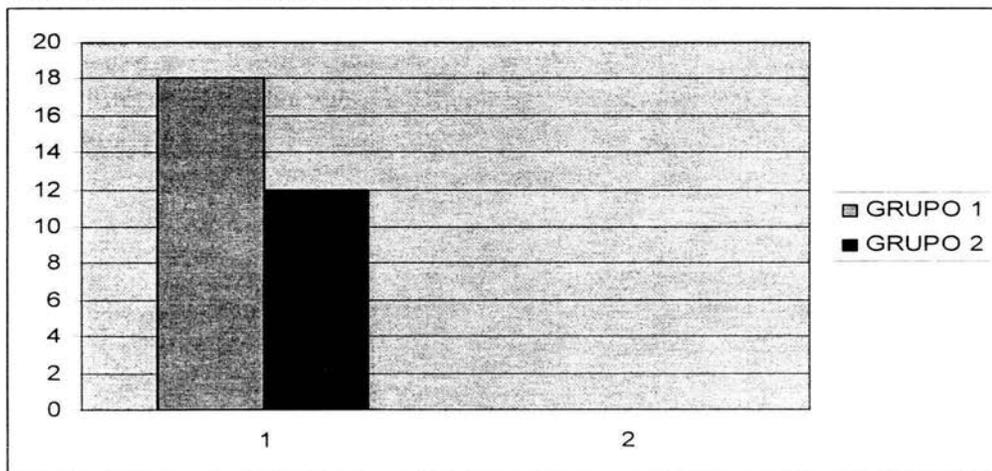
A los casos anteriormente mencionados, se les realizó en forma complementaria beta carotenos y prueba de D- Xilosa, los cuales fueron negativos. Los tres pacientes respondieron favorablemente a la dieta libre de gluten.

No se encontraron datos clínicos que hicieran sospechar intolerancia al gluten. El estudio coprológico, de coprocultivo y sangre oculta en heces fueron negativos en el total de la muestra.

GRAFICA 1 . SII DISTRIBUCION POR SEXO .



GRAFICA 2. DISTRIBUCION SII DE ACUERDO A GRUPOS



GRUPO 1) ESTREÑIMIENTO
GRUPO 2) DIARREA

TABLA 1)

DE DATOS CLINICOS TRES CASOS EC

CASOS	SEXO Y EDAD	DIARREA	RESPUESTA A LA DIETA LIBRE DE GLUTEN
1	MASCULINO DE 44 AÑOS	2 AÑOS DE EVOLUCION	SI
2	MASCULINO DE 26 AÑOS	2 AÑOS DE EVOLUCION	SI
3	FEMENINO DE 44 AÑOS	7 AÑOS DE EVOLUCION	SI

TABLA 2)

CARACTERISTICAS DIAGNOSTICAS DE TRES PACIENTES CON EC

CASOS	ANTICUERPOS ANTIGLIANDINA	IMAGEN ENDOSCOPICA DE DUODENO	RESULTADOS DE BIOPSIA DUODENAL TRANSENDOSCOPICA
1	199	NORMAL	MARSH III
2	15	NORMAL	MARSH III
3	17	NORMAL	MARSH II

DISCUSION

Encontramos un grupo de pacientes con SII con edad similar a la descrita por la literatura.

A diferencia de la literatura mundial no encontramos en nuestra muestra, otros tipos de SII con predominio de dolor ni con alternancia diarrea- estreñimiento.

Similar a la literatura mundial se encontró el mayor grupo con predominio de estreñimiento.

No contamos con literatura nacional acerca de la prevalencia de EC en SII, pero se encontró similitud con la literatura mundial de 10- 20%; habrá que ampliar la muestra para obtener valores significativos.

Existe poca literatura acerca de la prevalencia de EC en el SII, (34). Sanders en donde realizan búsqueda de EC y analizan los casos. Coincidimos con la prevalencia en pacientes con diarrea.

CONCLUSIONES

Se encontró una prevalencia de EC en SII del 10%, si tomamos en cuenta sólo al grupo 2 se eleva hasta el 25%.

Los pacientes con EC tenían más de dos años de evolución con diarrea multitratada, estos casos respondieron favorablemente con dieta libre de gluten.

Ninguno de los tres pacientes tuvo antecedentes que sugirieran intolerancia al gluten.

La EC debe ser sospechada en pacientes con SII predominantemente de diarrea.

Es necesario ampliar la muestra para tener resultados concretos.

REFERENCIAS

1. Alessio Fasano and Carlo Catasi. Current Approaches to diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. *Gastroenterology* 2001 ; 120: 636- 651.
2. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalencia of celiac disease in at risk and nota t risk groups in the United Sates: a large multicenter study *Arch Intern Med* 2003; 163:286.
3. Marku,M, Mustalahti K, Kokkonen J , et al; Prevalence of celiac disease among children in Finland. *New Engl J Med* 2003; 348(25): 2517.
4. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, et al . Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003: 125 : 1105- 1113.
5. Sollid L, Celiac Disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 9: 647-655.
6. Papadopoulos GK, Wijmenga C Koning F. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *J. Clin Invest* 2001; 108: 1261- 1266.
7. Linda Book, M:D: John J. Zone M.D. et al. Prevalence of Celiac Disease Among Relatives of Sib Pairs With Celiac Disease in U.S. Families. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98 377-381.
8. Not T. Horvath K. Hill I, et al. Celiac Diseaserisk in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998 33: 494-498.
9. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461- 463.
10. Mylotte M, Egan- Mitchell B, Mc Carthy CF, Mc NichollB. Incidence of coeliac disease in the west of ireland *BMJ* 1973; 1: 703-705.
11. Logan RFA, Rifking EA, Busuttil A, Gilmous HM, et al .Prevalence and incidence of celiac disease in Edinburgh an the Lothian region of Scotland. *Gastroenterology* 1986: 90: 334- 342.
12. Van Stirum J, Baerlocher K, Fanconi A , et al. The incidence of coeliac disease in children in Switzerland . *Helv Paediatr Acta* 1982; 37: 421 – 430.
13. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, eta al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am. J. Gastroenterol* 2000; 95: 689- 692.
14. Greco L, Epidemiology of Coeliac disease. In: Maki M, Collin P, Visakorpi JK, eds *Coelic disease: Proceedings of the International Symposium on Coelic disease*. Tampere, Finland: Institute of Medical Techonology. University of Tampere 1997: 9- 14.
15. Drago, El Asmar R, Fasano A, et al. Gliadin induces increased intestinal permeability, zonulin release, and occluding down- regulation in an exvivo human intestinal modelo f celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 124(suppl 1) A-658(W1376).

16. Amy S. Oxentenko, M:D., Scott W. Grisolano, M:D: , et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J. Gastroenterol*; 2002; 97:
17. Logan RF, Tucker G, Rifkind E, Heading RC, et al . Changes in clinical features of celiac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1060- 1979. *BJM* 1983; 286: 95-97.
18. Swinson C.M, Levi AJ, Is Coeliac disease underdiagnosed?. *BJM* 1980; 281: 1258- 1260.
19. PareP, Douville P, Caron D, et al. Adult celiac sprue: changes in the pattern of clinical recognition. *Gastroenterology* 1988; 10: 395.
20. Berti I, Horvath K, Green PHR, Sblattero D, et al : Difernces of celiac disease's clinical presentation among pediatric and adults relatives of CD patients in U:S:A: *J Invest Med* 200; 48:215 A.
21. Fry L, Dermatitis herpetiformis. *Ballieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 371- 393.
22. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol* 1997;136: 315-318.
23. Groll A, Candy DC, Preece MA, Tanner JM, eta al. Short stature as the primary manifestation of coeliac disease. *Lancet* 1980; 2:1097.
24. acciari E, Salardi S, Iazzari , et al. Shot stature and coeliac disease: a relationships to consider even in patients whith no gastrointestinal symptoms. *J. pediater* 1983; 103:708.
25. Stenhammar C, Fallstrom SP, Jansson G, et al. Celiac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms.*Eur J Pediatr* 1986; 145:185.
26. George EK, Hertzberger-ten Cate R, Van Suijlekom-Smith LW, et al. Juvenile Cronic authritis and coeliac disease in the Netherlands. *Clin Exp Rheumatol.* 1996 14: 571- 575.
27. Fontanella A, Vajro P, Ardia E, GrecoL, et al. Studio retrospectivo in 123 bambini. *Riv ital Pediatrs* 1987; 5:80-85.
28. Pellecchia MT, Scala R, Filla A, et al :Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distintive neurological features. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 1999; 66:32-35.
29. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR , et al. Male godadal function in celiac disease, 2, sex hormones. *Gut* 1983; 24:127-136.
30. Mustalathi K, CollinP, Sievanen h , et al. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354: 744-745.
31. Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998. 115: 1317-1321.
32. Thompson WG et al Functional bowel disorders. Drossman et al(eds) Rome II. The functional gastrointestinal disorders. Degnon. Mclean, VA 2000 : 351-97.
33. David S Sanders, martyn J, David P, et al. Asociación of adults celiac disease with irritable bowel syndrome: a case –control study in patients fulfilling ROMEII criteria referred to secondary care. *The Lancet*; 358: 1504-1508.

Clasificación de Marsh para Enfermedad Celiaca

Estadio	Linfocitos x 100 enterocitos	Criptas	Vellosidades
I	>30	Hiperplasia	Sin alteraciones
II	>30	Hiperplasia con aumento de mitosis	Sin alteraciones
III	>30	Hiperplasia con aumento de mitosis	Atrofia de vellosidades
IIIa	>30	Hiperplasia con aumento de mitosis	Atrofia parcial de Vellosidades relacion Vellosidad:Criptas 1:1
IIIb	>30	Hiperplasia con aumento de mitosis	Atrofia subtotal. Vellosidades claramente atróficas con vellosidades aún reconocibles.
IIIc	>30	Hiperplasia con aumento de mitosis	Atrofia total (Vellosidades rudimentarias o ausentes, la mucosa semeja colon)
IV	>30	Hiperplasia con aumento de mitosis	Atrofia total de la vellosidad sin inflamación significativa (lesón atrófica /Hipoplástica)

American Journal of Gastroenterology Vol. 96, No. 5, 2001.

* El diagnóstico de enfermedad celiaca se puede hacer solamente cuando hay lesión Marsh III en Biopsia de intestino delgado.

Clasificación de Marsh Modificada para Enfermedad Celiaca

Tipo	Incremento de Linfocitos Intraepiteliales x 100 Enterocitos	Criptas	Vellosidades
0	<40	Normal	Normal
1	>40	Normal	Normal
2	>40	Aumentado	Normal
3a	>40	Aumentado	Atrofia leve
3b	>40	Aumentado	Atrofia marcada
3c	>40	Aumentado	Ausente

Hepatol 1999;11:1185-1194