



## Revisión

# Revisión de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten

Luis Vaquero<sup>1</sup>, Begoña Alvarez-Cuenllas<sup>1</sup>, Laura Rodríguez-Martín<sup>1</sup>, Marta Aparicio<sup>1</sup>, Francisco Jorquera<sup>1,2</sup>, José Luis Olcoz<sup>1,2</sup> y Santiago Vivas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de León. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) e IBIOMED, España.

### Resumen

Los cereales han sido considerados un alimento fundamental de la dieta. A través del desarrollo de la cocina, el ser humano ha producido alimentos ricos en gluten, con el fin de aprovechar al máximo las propiedades nutricionales de este alimento. De tal manera que el trigo se ha convertido en uno de los elementos centrales de la dieta mediterránea. Entre las patologías relacionadas con la ingesta de gluten, contenido principalmente en el trigo, la cebada y el centeno, la enfermedad celíaca (EC) es la más conocida. La EC es una condición inflamatoria crónica que afecta al tracto gastrointestinal y que se desarrolla en sujetos genéticamente predispuestos. La manifestación más común es la malabsorción de nutrientes. Otra patología condicionada por esta proteína es la alergia al trigo (AT), que constituye una reacción inmunológica adversa al gluten mediada por la inmunoglobulina E. Recientemente está aumentando la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), definida como la aparición de una variedad de manifestaciones relacionadas con la ingestión de gluten, en pacientes en los que la enfermedad celíaca y la alergia al trigo han sido excluidas. En este artículo se describen estas tres entidades con sus mecanismos patológicos y las diferentes manifestaciones clínicas.

(Nutr Hosp. 2015;31:2359-2371)

DOI:10.3305/nh.2015.31.6.8984

Palabras clave: *Gluten. Enfermedad celíaca. Sensibilidad al gluten no celíaca. Alergia al trigo.*

### Introducción

Los cereales constituyen una de las principales fuentes de proteínas para la nutrición humana. El gluten, estrictamente hablando, se puede definir como la masa que queda tras eliminar los componentes solubles en agua de la harina de trigo. El producto resultante tiene un contenido del 75-85% de proteínas y del 15-25% de lípidos e hidratos de carbono insolubles. Sin em-

**Correspondencia:** Luis Manuel Vaquero Ayala.  
Complejo Asistencial Universitario de León.  
Altos de Nava s/n 24071, León.  
E-mail: luisvaqueroayala@gmail.com

Recibido: 18-III-15.  
Aceptado: 22-IV-15.

### A REVIEW OF DISEASES RELATED TO THE INTAKE OF GLUTEN.

#### Abstract

Cereals are considered a basic food. Through the development of cooking, the human being has produced high-gluten-content food, so that it could make the most of its nutritional properties. Wheat is becoming one of the key elements of the Mediterranean diet. Amongst gluten-intake-related pathologies- gluten is present mainly in wheat, barley and rye- celiac disease (CD) is the most well-known. CD is a chronic inflammatory condition which affects gastrointestinal tract which develops in genetically predisposed individuals. The most common manifestation of CD is nutrients malabsorption. This protein trigger other pathology, wheat allergy (WA), which is an adverse immunological effect to gluten due to E immunoglobulin. A recent increased in non celiac gluten sensitivity (NCGS) has also been noticed, defined as the emergence of a range of gluten-intake related symptoms in patients for which celiac disease and wheat allergy have been ruled out. This article discusses these three conditions with their pathogenic mechanisms and the different clinic manifestations.

(Nutr Hosp. 2015;31:2359-2371)

DOI:10.3305/nh.2015.31.6.8984

Key words: *Gluten. Celiac disease. Non celiac gluten sensitivity. Wheat allergy.*

bargo, cuando comúnmente hablamos de gluten, nos referimos exclusivamente a la fracción proteica que es insoluble tanto en agua como en soluciones salinas diluidas. Este producto engloba dos tipos de proteínas presentes en la mayoría de los cereales: las prolaminas (solubles en etanol) y las gluteninas (parcialmente solubles en soluciones ácidas o alcalinas diluidas).<sup>1</sup> Las prolaminas del trigo se denominan *gliadinas*, del centeno *secalinas* y de la cebada *horleinas*. Las prolaminas y las gluteninas son las proteínas que confieren las propiedades de elasticidad y viscosidad características del gluten, razón por la que es utilizado frecuentemente por la industria alimentaria.

El trigo es el cereal más utilizado por lo que la gliadina es la prolamina más importante. La gliadina al

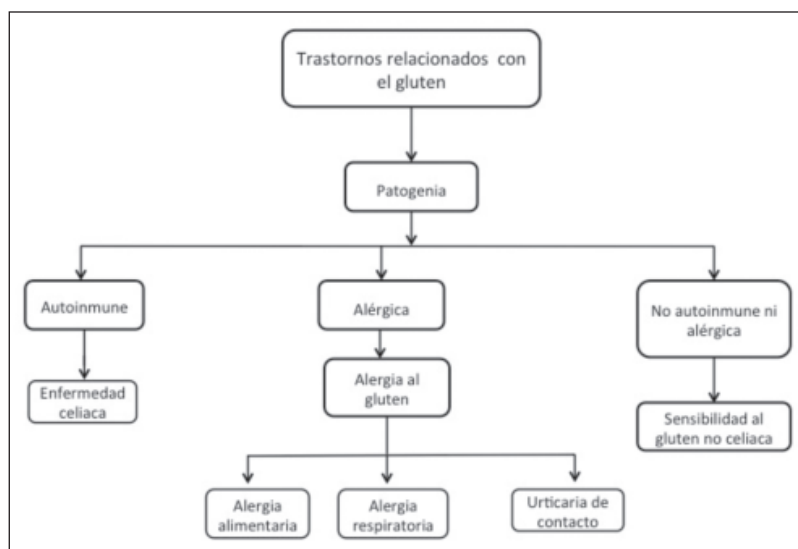


Fig. 1.—Principales trastornos relacionados con el gluten.

separarse por técnicas electroforéticas se obtiene cuatro fracciones de peso molecular entre 20 y 75 kDa conocidas como  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\omega$ -gliadinas<sup>2</sup>. Todas ellas son tóxicas para los pacientes celiacos, demostrando in-vitro la acción tóxica de las moléculas de la gliadina no digerida en la mucosa intestinal. Estas moléculas originan lesiones epiteliales a través del reclutamiento de linfocitos intraepiteliales<sup>3</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la gliadina pierde su efecto tóxico si es deaminada mediante ebullición durante 45 minutos en una solución normal de ácido clorhídrico. Durante este proceso se produce la transformación del 90% del aminoácido glutamina en ácido glutámico y amoníaco por la fragmentación reductora de los enlaces peptídicos. La toxicidad de la gliadina por lo tanto puede ser debido a la presencia de péptidos de glutamina, mientras que la fracción lipídica del trigo puede ser inofensivo<sup>4</sup>. Mediante ultrafiltración y la digestión trípica de la gliadina se demuestra que los péptidos tóxicos tienen un peso molecular entre 820 y 928 y que se compone de 6-7 aminoácidos<sup>5</sup>.

El componente de gliadina, que es rico en prolina y glutamina no puede ser degradado por las enzimas intestinales y desencadena una reacción inmune en individuos genéticamente predispuestos. Aunque cada tipo de trigo contiene diferente número de componentes de gliadina, la toxicidad de cada componente es desconocida. De hecho, cada proteína de gluten de los diferentes tipos de trigo puede tener un perfil de toxicidad único y secuencias estimuladoras de células T diferentes. Se ha postulado que las variedades antiguas de trigo, como la escanda y espelta, puede ser mejor tolerado por las personas con trastornos relacionados con el gluten que las cepas actuales (*Triticum aestivum*) utilizados en la producción de alimentos<sup>6-8</sup>.

Hoy en día, el trigo sigue siendo una de las fuentes de alimentos más importantes en el mundo que contribuyen al 50% de las calorías en los países indus-

trializados y en desarrollo. El consumo mundial ha aumentado más rápidamente que cualquier otro cereal. Estos cambios son impulsados por un aumento de la renta disponible, la urbanización y las corporaciones transnacionales de la alimentación, así como las técnicas de venta y comercialización<sup>9</sup>. El consumo anual de harina de trigo, per cápita, se estima en 132,5 libras por persona en los EE.UU<sup>10</sup>. El aumento de la prevalencia de los trastornos relacionados con el gluten, y su existencia histórica, sugiere la creciente necesidad de explorar los granos con menores propiedades alérgicas y que pueden ser mejor tolerados. Entre los trastornos relacionados con el gluten se encuentran tres entidades diferentes que se tienen inicialmente un diferente mecanismo etiopatogénico (figura 1) En la siguiente revisión profundizamos en las características epidemiológicas, clínicas, principales diferencias fisiopatológicas de cada una de las entidades, así como una aproximación hacia las estrategias diagnósticas necesarias.

## Enfermedad celiaca

### Concepto y epidemiología

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía de base inmune, que afecta a sujetos genéticamente predispuestos debida a una intolerancia permanente al gluten contenido en la dieta<sup>11-13</sup>. Otras definiciones actuales la orientan no solo como una enfermedad con base intestinal sino como una enfermedad sistémica que puede afectar a otros órganos fuera del intestino delgado que es la diana principal<sup>14</sup>.

La EC presenta una prevalencia en torno al 1% de la población<sup>15</sup>. Sin embargo, únicamente están diagnosticados 1 de cada 7-10 del total de los afectados, constituyendo lo que se ha denominado “iceberg celiaco”

<sup>16</sup>. La EC es más frecuente en mujeres que en hombres con una diferencia de 4:1<sup>17</sup>. Tiene un patrón de presentación bimodal con dos picos de incidencia en la edad, entre 1-3 años en niños y 30-50 años en adultos. En los niños predominan los síntomas típicos de la EC (diarrea, distensión abdominal y retraso del crecimiento), superiores títulos serológicos y una mayor severidad de las lesiones histológicas; en contraposición en los adultos destaca la presencia de formas clínicas oligosintomáticas con una menor repercusión serológica e histológica<sup>18-20</sup>.

Además, esta patología tiene una fuerte asociación genética. El genotipado HLA DQ2 lo presentan el 90 % de los pacientes con EC, mientras el 5 % de los celíacos muestran el haplotipo HLA-DQ8<sup>6, 21</sup>. La importancia del componente genético de CC se destaca además por el aumento de la prevalencia observada en los familiares de primer grado de los pacientes con EC entre 10%-25 %<sup>22</sup>. De esta forma la estrategia de cribado de la EC guiada por la presencia de un genotipado HLA compatible con la patología permite la identificación de un mayor porcentaje de sujetos con lesiones histológicas intestinales dentro del espectro de la enteropatía sensible a gluten<sup>22</sup>. La importancia de este componente genético radica en su elevado valor predictor negativo, de tal manera que en ausencia de una genética de riesgo para la EC permite excluir el diagnóstico de esta patología. Sin embargo, el 30% de la población general lleva los haplotipos HLA DQ2 o DQ8; no obstante, sólo el 3 % desarrollará la enfermedad<sup>23</sup>.

### *Etiopatogenia*

La EC se manifiesta en sujetos genéticamente predisuestos como una respuesta inmune frente al gluten ingerido. Esta respuesta inmune contiene una parte innata (efecto “tóxico” directo del gluten sobre el epitelio) y otra adaptativa o específica (a través de los linfocitos T CD4+ de la lámina propia o tejido subyacente) y las dos parecen ser las responsables del daño histológico en la mucosa intestinal<sup>24</sup>.

Algunos fragmentos del gluten, como la  $\alpha$ -gliadina, inducen una respuesta inmunológica innata, tóxica e inmediata, no relacionada con los linfocitos T ni con la presentación antigénica HLA-DQ2/8<sup>25, 26</sup>. Como consecuencia, se desencadena un estrés oxidativo, mediado principalmente por la formación de óxido nítrico, que origina la inducción de iNOS (óxido nítrico sintetasa) en los enterocitos<sup>27-30</sup> lo que provoca la expresión en estas mismas células de ligandos como MICA<sup>31</sup>. La gliadina, también es capaz de debilitar las uniones intercelulares situadas entre los enterocitos<sup>32, 33</sup>. Sin embargo, el principal mecanismo depende de la liberación de IL15 por parte de estos enterocitos en situación de estrés<sup>34</sup>. Esta citoquina induce en los linfocitos intraepiteliales la expresión de NKG2D<sup>35, 36</sup> capaz de interactuar con su ligando, la molécula MICA

de los enterocitos perpetuando el daño intestinal. La unión entre NKG2D y MICA induce apoptosis de los enterocitos, llevando a la desaparición de las microvellosidades y aplanamiento del epitelio intestinal. Con ello se activan fenómenos de citotoxicidad en el epitelio, que junto con el debilitamiento de las uniones intercelulares, contribuye a un aumento de la permeabilidad intestinal y el paso del gluten hasta la lámina propia, donde se desencadena la respuesta adaptativa.

La respuesta inmune adaptativa está mediada por linfocitos T específicos, previa presentación antigénica por las células presentadoras de antígenos (CPAs) portadoras de elementos de restricción HLA-DQ2/DQ8. Los macrófagos (20%) y sobre todo las células dendríticas (CDs) (80%), son las principales CPAs de la lámina propia y están incrementadas en la lesión celíaca en actividad<sup>37</sup>. Estas CPAs son a su vez activadas como consecuencia de la inducción de IL-15 derivada de la respuesta innata<sup>38-40</sup>. Los linfocitos TCD4+ de la lámina propia reconocen fragmentos de gluten, como  $\alpha$ -gliadina, presentados en el contexto de moléculas HLA-DQ2 o DQ8<sup>37, 41</sup>, y tras ser modificados por la enzima transglutaminasa 2 (tTG2)<sup>42, 43</sup>. Por tanto, el efecto final estará mediado por linfocitos T CD4+, responsables de una respuesta dominada por citoquinas proinflamatorias como IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL18, IL15... y un descenso proporcional de citoquinas reguladoras o anti-inflamatorias (IL10 y TGF $\beta$ )<sup>44, 45</sup>. Este perfil pro-inflamatorio será el implicado en última instancia en los mecanismos de remodelación tisular como la hiperplasia de las criptas típica de la EC, la atrofia de las vellosidades intestinales y la activación de linfocitos B que estimulan la producción de anticuerpos<sup>46</sup>. En resumen, se puede afirmar que la gliadina tiene un efecto dual en el intestino de los pacientes celíacos, siendo imprescindible la activación de la respuesta inmunológica innata para que se desencadene la respuesta adaptativa en individuos susceptibles<sup>47</sup>.

No todos los individuos con genética de riesgo que ingieren gluten desencadenan la enfermedad. Por esta razón puede que otros factores ambientales, además del gluten, estén implicados en el desencadenamiento o aparición de la EC. La introducción de alimentos que contienen gluten antes de los 6 meses provoca un incremento de la incidencia de la enfermedad<sup>49, 50</sup>. Pero también iniciar el consumo de alimentos que contienen gluten después de los 2 años origina un aumento de la incidencia, por pérdida de la tolerancia inmunitaria a los antígenos del gluten. Distintas infecciones por microorganismos entéricos como adenovirus enterocitario humano 12 o *Cándida albicans* pueden estar implicadas en la patogenia de la respuesta inmune por similitud de antígenos de los agentes patógenos con los antígenos del gluten. En la actualidad se han llevado a cabo numerosos estudios que comparan la microbiota intestinal de individuos sanos con respecto a la microbiota intestinal de celíacos para comprobar esta hipótesis. Autores españoles como la Dra. Yolanda Sanz han publicado numerosos trabajos donde se observan estas

**Tabla I**  
*Criterios diagnósticos de la enfermedad celiaca propuestos por la ESPGHAN*

**Criterios diagnósticos de la EC de la ESPGHAN**

1. Historia y presentación clínica compatible con enfermedad celiaca.
2. Test serológicos compatibles con enfermedad celiaca. Unos anticuerpos antitransglutaminasa 10 veces superiores al valor de referencia y anticuerpos antiendomiso positivos.
3. Genotipado de riesgo para la enteropatía sensible a gluten.
4. Histología compatible con enfermedad celiaca. La biopsia intestinal no es necesario de realizar en todos los niños, solo en aquellos en los que las determinaciones serológicas no sean concluyentes.
5. Evidencia de una respuesta clínica, histológica y serológica a la dieta sin gluten.
6. Sujeto mayor de dos años.
7. Exclusión de otras condiciones que imitan a la EC.

**Tabla II**  
*Criterios propuestos por Catassi y Fasano para el diagnóstico de enfermedad celiaca*

1. Síntomas típicos de enfermedad celiaca.
2. Anticuerpos de clase IgA específicos de EC a títulos altos (de tipo IgG en caso de déficit de IgA).
3. Genotipo HLA DQ2 o DQ8.
4. Enteropatía compatible con EC en la biopsia duodenal.
5. Respuesta a la dieta sin gluten.

diferencias en la microbiota y su posible participación en la patogenia de la enfermedad<sup>51-53</sup>.

Otros autores como Caminero<sup>54</sup>, Wacklin<sup>55</sup>, Tjellström<sup>56</sup> y Sollid<sup>57</sup> detectaron diferencias en la microbiota intestinal y en la actividad triptica fecal y actividad glutenásica de sujetos sanos y enfermos celiacos<sup>54, 58</sup>. Estas diferencias invitan a pensar en los microorganismos como posibles agentes relacionados con la etiología de la EC, aunque no están todavía bien definidos los mecanismos implicados<sup>59, 60</sup>.

### Clínica

Esta enfermedad se caracteriza por la afectación de segmentos proximales del intestino delgado provocando malabsorción y déficit de hierro, ácido fólico, calcio y vitaminas liposolubles. La diarrea se debe en la mayoría de las ocasiones a la progresión de la en-

fermedad hasta el intestino delgado distal<sup>61</sup>. De esta manera, si sólo está afectado el intestino proximal no desencadena la diarrea porque los segmentos más distales pueden compensar la absorción de productos derivados de la digestión de los hidratos de carbono y grasas<sup>16</sup>.

En los niños la enfermedad celiaca generalmente se manifiesta en forma de diarrea crónica, acompañada de distensión abdominal, y retraso de crecimiento, lo que constituyen la denominada *forma clásica* o triada característica<sup>62</sup>. Otros síntomas que también aparecen con cierta frecuencia en la infancia son la anorexia, pérdida de peso, los vómitos, la irritabilidad e incluso el estreñimiento. Cuando la enfermedad aparece más tardíamente, en niños mayores o en la adolescencia, puede haber manifestaciones extraintestinales<sup>63</sup>, tales como cefaleas, anemia<sup>64</sup> y síntomas neurológicos<sup>65</sup>, entre otros síntomas.

En adultos se presenta con una frecuencia 2-3 veces mayor en las mujeres que en los varones<sup>66</sup>. También la prevalencia de enfermedades autoinmunes es más frecuente en las mujeres, así como la anemia ferropénica y la osteoporosis, que son procesos frecuentemente asociados con la celiaquía. Las formas de presentación en el adulto son muy variadas y menos características, por lo que se denominan *formas atípicas*<sup>67</sup> u oligosintomáticas. La diarrea aparece en el adulto en menos del 50% de los pacientes y la pérdida de peso es poco llamativa, de hecho hasta un 30% de los pacientes presenta sobrepeso en el momento del diagnóstico<sup>68</sup>.

### Diagnóstico

Actualmente el “gold estandar” para el diagnóstico de la EC es la biopsia duodenal. Los procedimientos serológicos permiten identificar a los sujetos que pueden beneficiarse de la biopsia duodenal. Actualmente las pruebas serológicas utilizadas son los anticuerpos antitransglutaminasa (tTG), antiendomiso (EMA), y los péptidos de gliadina deaminados (DGP). Se utilizan los anticuerpos IgA e IgG para permitir diagnosticar la enfermedad en el déficit selectivo de Ig A. Los EMA y tTG ofrecen una sensibilidad y especificidad mayor del 95%. Sin embargo se utilizan preferentemente los tTG al ser más rentable desde el punto de vista económico. Las pruebas genéticas para los marcadores de susceptibilidad HLA están disponibles, pero limitados a determinar si un paciente presenta un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Dado su elevado valor predictivo negativo nos permiten descartar la presencia de la EC.

El estudio histológico de la biopsia duodenal se realiza según la clasificación de Marsh-Oberhuber<sup>69</sup>. Permite diferenciar diferentes lesiones desde incremento de los linfocitos intraepiteliales hasta atrofia intestinal establecida. Es necesaria la obtención de 4-6 biopsias de 2-3<sup>a</sup> porción duodenal y una biopsia de bulbo duodenal.

En 2012 la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) estableció los criterios diagnósticos de la EC en la edad pediátrica que puede evitar en algunos casos la realización de biopsia duodenal. Estos criterios están resumidos en la tabla I.

Carlo Catassi<sup>11</sup> publicó recientemente su regla 4 de 5, de acuerdo con la última revisión de la ESPGHAN. Estos postulados intentan optimizar el diagnóstico de la EC. Indican que para conseguir el diagnóstico de la enfermedad celiaca es preciso presentar cuatro de las siguientes características presentadas en la tabla II (en ausencia de genotipado de riesgo es suficiente cumplir 3 de ellas).

## Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)

### *Concepto y epidemiología*

Las definiciones de Oslo para la enfermedad celiaca o conceptos relacionados establece la sensibilidad al gluten no celiaca como una entidad caracterizada por una o más variedades inmunológicas, morfológicas o de manifestaciones sintomáticas desencadenadas por la ingesta de gluten y una vez excluida la EC<sup>70</sup>. Los pacientes con sensibilidad al gluten no tienen la enfermedad celiaca, pero sí experimentan síntomas al comer alimentos que contienen gluten. Las características clínicas de la sensibilidad al gluten incluyen síntomas intestinales, comúnmente mal diagnosticados como SII, y manifestaciones extraintestinales, que se producen poco después del consumo de gluten y desaparecen rápidamente una vez que el paciente está en una dieta libre de gluten<sup>71</sup>.

A diferencia de la EC, la SGNC puede mostrar signos de una respuesta inmune innata activada, pero sin datos de enteropatía, elevaciones en tTG, EMA o anticuerpos DGP, y el aumento de permeabilidad de la mucosa característica de EC. Recientemente, Biesiekierski et al<sup>72</sup>, en un estudio doble ciego aleatorizado, mostró que en los pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII) que mejoraban la distensión abdominal y el dolor con la dieta sin gluten (DSG), apareciendo nuevamente los síntomas al reintroducir el gluten en la dieta. No está claro en este momento qué componentes de granos puede desencadenar síntomas en individuos con sensibilidad al gluten y si algunas poblaciones de pacientes tienen pequeños cambios morfológicos intestinales sutiles. Aunque actualmente no hay un estándar de diagnóstico enfoque de SGNC, la evaluación sistemática debe llevarse a cabo incluyendo exclusión de EC y otros trastornos inflamatorios.

Aunque la epidemiología de la SGNC está lejos de ser establecido, su presunta prevalencia es mayor que la de la enfermedad celiaca, aproximadamente del 6%<sup>73</sup>. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, la sensibilidad al gluten parece ser más frecuente en los adultos que en los niños, con una edad media de aparición de 40 años (rango 17-63 años). Además al igual

que los trastornos funcionales del intestino, es más frecuente en mujeres que en hombres (relación hombre-mujer de 1: 2,5)<sup>74</sup>.

### *Etiopatogenia*

El mecanismo de acción por el cual el gluten desencadena los síntomas gastrointestinales de los pacientes con sensibilidad al gluten es todavía incierto. Probablemente sea debido a la combinación de diferentes vías de actuación y no se conocen completamente como se producen.

Aunque tanto la inmunidad innata y adaptativa tienen un papel central en el desarrollo de la EC, la SGNC parece estar asociada principalmente con la activación de la respuesta inmune innata<sup>24</sup>. La expresión del marcador de inmunidad innata Toll-like receptor (TLR) 2 se incrementa considerablemente en la mucosa intestinal de los pacientes con SGNC en comparación con los pacientes que tienen la EC y control de los individuos. Por otra parte, los pacientes con sensibilidad al gluten tuvieron mayor expresión de TLR1 y TLR4 a nivel de la mucosa que los pacientes con celiacía o sujetos control. Además, los marcadores de la respuesta inmune adaptativa, incluyendo IL-6, T-helper-1 de citocinas IFN- $\gamma$ , IL-17 e IL-21, se encuentran aumentados en la enfermedad celiaca, pero no en la SGNC<sup>75, 76</sup>. Otro hallazgo interesante que diferencia ambas entidades se refiere a la expresión de la mucosa de genes asociados con células T reguladoras (Treg). Se encontró que la expresión del marcador de las Treg FOXP3 estaba disminuida en pacientes con SGNC en comparación con los que tenían la EC<sup>76</sup>.

Otro factor que es probable que esté involucrado en la patogenia de la SGNC se refiere a los cambios ocasionados en la barrera epitelial de la mucosa del intestino delgado. En la EC se produce una pérdida de la función de barrera intestinal, que representa un mecanismo clave para el desarrollo de la autoinmunidad permitiendo el paso de antígenos a través del epitelio intestinal. Sin embargo, en el estudio de Sapone et al. se observa que los pacientes con SGNC no tenían cambios en la permeabilidad de la mucosa intestinal tal como se evaluó mediante la prueba de lactulosa manitol<sup>76</sup>. No obstante, cabe señalar que la prueba de lactulosa manitol podría no ser lo suficientemente confiable para identificar anomalías sutiles de la función de barrera intestinal en pacientes con sensibilidad al gluten. De igual manera, Biesiekierski et al.<sup>72</sup>, utilizando la prueba de absorción de azúcar doble, no encontró ninguna diferencia significativa en la función de la barrera intestinal de dos grupos tratados al azar de los pacientes con SGNC (uno de ellos recibió gluten, el otro placebo). Sin embargo, Sapone observó a través del análisis mediante PCR de los componentes de "tight junction", denominados claudins (CLDN), que los tight junction 1 y la ocludina tenían un aumento de la expresión de RNAm de CLDN4 en las biopsias

**Tabla III**  
*Principales síntomas relacionados con la SGNC*

<i>Síntomas</i>	<i>Prevalencia</i>
Distensión abdominal	72%
Dolor abdominal	77%
Diarrea	40%
Estreñimiento	18%
Eczema y/o rash	33%
Cefaléa	32%
Confusión mental	42%
Fatiga	36%
Depresión o ansiedad	15%
Parestesias de piernas, brazos o dedos	17%
Dolores musculares o articulares	28%

duodenales en pacientes con sensibilidad al gluten frente aquellos con EC. El incremento de expresión de CLDN4 es indicativo de una reducción de la permeabilidad intestinal, lo que sugiere que los pacientes con sensibilidad al gluten tienen un menor paso antigénico dado el incremento de la función de la barrera intestinal<sup>76</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar este resultado y poder establecer si la función de barrera del epitelio de la mucosa está aumentado en pacientes con SGNC.

Un mecanismo potencial por el cual el gluten puede originar síntomas, sería el debido a la fermentación intestinal de pépticos de gluten de difícil absorción<sup>77</sup>.<sup>78</sup>. El gluten es un compuesto proteico cuya digestión enzimática completa es compleja, por lo tanto es posible que la fermentación del gluten ocasione un aumento del gas intestinal debido a la producción de gases derivados del sulfato. Por ello, podría desencadenar flatulencias y la distensión de una víscera hueca como es el tracto intestinal o colon. Los derivados sulfúricos que se producen pueden potencialmente alterar la sensibilidad visceral<sup>79, 80</sup>.

Además, el gluten puede originar la activación del sistema colinérgico a nivel gastrointestinal. Las neuronas aferentes de la submucosa y del plexo mientérico son de tipo colinérgico tanto en humanos como en roedores<sup>81, 82</sup>. La activación de las neuronas colinérgicas ha sido demostrada en modelos animales con murinos que reproducían la sensibilidad al gluten<sup>83</sup>. El gluten originaba un incremento de la contractibilidad de la musculatura lisa e indirectamente aumentaba el contenido de agua a nivel de la luz intestinal. Además,

**Tabla IV**  
*Criterios diagnósticos de la sensibilidad al gluten no celiaca*

<i>Criterios diagnósticos de la EC de la ESPGHAN</i>
La ingesta de gluten ocasiona la aparición precoz de los síntomas intestinales y extraintestinales
Los síntomas desaparecen rápidamente tras la retirada de gluten de la dieta
La reintroducción de gluten provoca de nuevo la sintomatología
La Ig E específica para el gluten o el trigo y el skin prick test son negativos
Los anticuerpos anti-tTG, anti-EMA y anti-DGP son negativos
Los anticuerpos anti gliadina pueden ser positivos en el 40- 50% de los pacientes
La mucosa duodenal permanece normal o con leve aumento de los linfocitos intraepiteliales
HLA DQ 2 o HLA DQ8 se encuentran positivos en el 40% de los pacientes

podría desencadenar la secreción directa o indirecta de neurotransmisores que originan en último término un aumento de la permeabilidad intestinal, con incremento de los basófilos activados sensibles al gluten a nivel intestinal<sup>84</sup>. También ha sido comprobado que en pacientes con enfermedad celiaca evolucionada pueden existir alteraciones en el sistema simpático y/o parasimpático así como alteraciones de tipo dismotilidad<sup>85, 86</sup>.

Las células enterocromafines en el epitelio intestinal liberan serotonina que activa las neuronas aferentes de la submucosa y del plexo mientérico<sup>87</sup>. En procesos inflamatorios como la colitis ulcerosa se puede producir una reducción de la expresión de los transportadores que captan serotonina (SERT)<sup>88</sup>. Varios estudios en pacientes con SII han detectado cambios inflamatorios mínimos que engloban sobre todo linfocitos CD3+, células mastocíticas y una expresión reducida de los SERT<sup>89</sup>. Un exceso de producción de serotonina en respuesta a una comida rica en carbohidratos puede ser un mecanismo desencadenante de síntomas dispépticos en la enfermedad celiaca<sup>90</sup>. Una actividad prolongada serotoninérgica debido a una reducción de los SERT puede incrementar la liberación de acetilcolina y activar, por lo tanto, los reflejos peristálticos y secretores, los cuales pueden afectar la función intestinal y la producción de síntomas. Un incremento en la producción de acetilcolina (ACh) secundario a la ingesta de gluten podría ser un mecanismo que explicara la producción de síntomas tipo intestino irritable en pacientes con "sensibilidad al gluten". Es necesario reproducir estos estudios en pacientes con "sensibilidad al gluten" sin

**Tabla V**  
Comparación de las características de las patologías ocasionadas por el gluten

	<i>Enfermedad celiaca</i>	<i>Sensibilidad al gluten no celiaca</i>	<i>Alergia al trigo</i>
<b>Prevalencia</b>	1%	6%	10%
<b>Comienzo de los síntomas</b>	De semanas a años	De horas a días	De minutos a horas
<b>Fisiopatología</b>	Autoinmune (inmunidad innata y adaptativa)	Inmunomediado (inmunidad innata)	Alérgico
<b>Mejor test diagnóstico inicial</b>	Anti-tTG	Diagnóstico de exclusión	Skin prick test
<b>Mejor test para confirmar la enfermedad</b>	Biopsia duodenal	No necesario	Prueba de provocación oral

EC. Aunque no bien caracterizado aún, está claro que existe un eje immuno-neuroendocrino a nivel intestinal, existiendo relación entre linfocitos de mucosa, células enterocromafines y plexos mientéricos.

Por último, el gluten puede desencadenar síntomas a partir de los productos de su digestión parcial. Se ha demostrado que in vitro, péptidos derivados gliadina o sin relación con la gliadina, pueden inducir un daño intestinal y cambios en las células epiteliales a través de mecanismos no mediados por el sistema HLA. Por ejemplo, péptidos derivados de la gliadina pueden incrementar la permeabilidad intestinal y alterar la expresión de proteínas de los componentes de las uniones intercelulares de los enterocitos (tight junction)<sup>33</sup>, inducir la apoptosis celular<sup>91, 92</sup> e incrementar el estrés oxidativo. En un estudio clásico de van Elburg<sup>93</sup>, ya establece que los péptidos de gliadina aumentan la permeabilidad intestinal en los familiares de primer grado de los pacientes celiacos. Estos resultados corroboran de forma global la hipótesis de que la gliadina puede inducir cambios mucosos mínimos que se manifiestan como alteraciones en la permeabilidad intestinal y activan el sistema inmune innato. Además, los derivados no relacionados con la gliadina, son pobremente absorbidos a lo largo del intestino delgado y pueden provocar síntomas funcionales<sup>78, 94</sup>.

### *Clínica*

La SGNC se caracteriza por síntomas que generalmente ocurren poco después de la ingesta de gluten, desapareciendo o mejorando (en cuestión de horas o pocos días) tras la retirada del gluten y recidiva con la exposición al gluten. La presentación clínica de esta patología es una combinación de síntomas típicos del SII como el dolor abdominal, alteraciones del hábito intestinal, (diarrea o estreñimiento), distensión abdominal y diversas manifestaciones sistémicas tales como la cefalea, fatiga, dolores musculares o articulares, o

entumecimiento de extremidades, dermatitis (eccema o erupción en la piel), la depresión y la anemia, en la tabla III se presentan las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad<sup>74</sup>. En el ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de Biesiekierski et al<sup>72</sup>, la sintomatología y la astenia aparecen con mayor frecuencia en el grupo que consume gluten frente a los pacientes tratados con placebo (68% vs 40%), lo que sugiere un vínculo entre la ingesta de gluten y la generación de los síntomas. Aunque la frecuencia de síntomas del SII como intestinal es mayor que el de las manifestaciones extraintestinales, todos los pacientes suelen mostrar dos o más síntomas extraintestinales, siendo el más común de fatiga (36%) y confusión mental (42%), este último definido como una sensación de letargo que ocurre después de comer alimentos que contienen gluten<sup>95</sup>.

Al contrario de lo que sucede en la EC, la SGNC no parece presentar una mayor asociación con enfermedades autoinmunes. Volta et al estudiaron la presencia de SGNC en un grupo de 78 familiares de primer grado de pacientes celiacos, observando esta entidad en 10 de ellos (12,8%). Sin embargo, ninguno de los familiares desarrolló una diabetes mellitus y solo 1(1,3%) presentó una tiroiditis autoinmune. Respecto al riesgo de aparición de complicaciones a largo plazo como el linfoma intestinal u otras neoplasias gastrointestinales no se ha descrito ningún caso, aunque aún está por determinar en un mayor número de individuos.

### *Diagnóstico*

En ausencia de un biomarcador específico, el diagnóstico de la sensibilidad al gluten se basa en la evaluación precisa de las características clínicas, junto con la exclusión de la alergia al trigo y la enfermedad celíaca (tabla IV). La retirada del gluten se asocia con una mejora dramática o incluso la desaparición de los síntomas intestinales y extraintestinales<sup>96</sup>. Tras la reintroducción

**Tabla VI**

*Diferencias en las pruebas diagnósticas utilizadas para el diagnósticos de los trastornos relacionados con el gluten*

Marcador	Enfermedad celiaca	Sensibilidad al gluten no celiaca	Alergia al trigo
<b>Anti-AGA</b>	Positivo	Positivo en el 40-50% de los pacientes	Negativo
<b>Anti-DGP</b>	Positivo	Negativo	Negativo
<b>Anti-tTG</b>	Positivo	Negativo	Negativo
<b>Anti-EMA</b>	Positivo	Negativo	Negativo
<b>Ig E antigluten o antitrigo</b>	Negativo	Negativo	Positivo
<b>Biopsia de intestino delgado</b>	Atrofia vellositaria	Normal	Normal

de gluten se observa una recurrencia de los síntomas. Se debe realizar un test indicativo para poder determinar la sensibilidad al gluten que evalúe el cese de los síntomas o la recurrencia de los mismos según la ausencia o presencia de gluten en la dieta<sup>75</sup>. Sin embargo, como un efecto placebo producido por la retirada del gluten no se puede excluir, estudios doble ciego de exposición controlados con placebo se esperan para confirmar el diagnóstico de la sensibilidad al gluten. En la tabla V se presenta la comparación de las principales características de los trastornos provocados por el gluten.

Otro requisito fundamental para el diagnóstico de esta patología es la ausencia positividad de los tTG, EMA y DGP. No obstante, en el análisis serológico de los pacientes con SGNC se ha encontrado una alta prevalencia (40-50%) de anticuerpos anti gliadina (AGA) sin permitir el diagnóstico de la EC<sup>74</sup>. La positividad de los AGA casi siempre se limita a la clase IgG, mientras que sólo ocasionalmente afecta a la clase IgA. En contraste con lo que sucede en la EC, en donde IgG AGA siguen siendo positivas en la mitad de los pacientes después de la retirada del gluten, IgG AGA desaparecen en la mayoría de los pacientes con SGNC tras 6 meses con DSG<sup>97</sup>. Es tentador especular la existencia de una memoria inmunológica en curso podría ser operativa selectivamente en la enfermedad celíaca, pero no en la sensibilidad al gluten. En la tabla VI puede observarse la diferencia entre los principales marcadores serológicos y biopsia duodenal entre las diferentes entidad provocadas por el gluten.

Se debe obtener una biopsia intestinal en todos los pacientes con sospecha de SGNC mientras están consumiendo una dieta que contiene gluten, para excluir la presencia de la EC. Alrededor del 60% de los pacientes con sensibilidad al gluten tienen una mucosa intestinal normal (Marsh 0). El 40% restante de los pacientes tienen un leve aumento en el número de los linfocitos intraepiteliales (enteritis linfocítica o grado I de la clasificación de Marsh<sup>98</sup>). Sin embargo, las lesiones de grado I se producen en una amplia gama de patologías, no solo en trastornos relacionados con el

gluten como infecciones intestinales (bacterianas, virales y parasitaria), enfermedad inflamatoria intestinal, la infección por *Helicobacter pylori*, la intolerancia a la lactosa, alergias a los alimentos, consumo de AINES y la inmunodeficiencia variable común. En la enteritis linfocítica puede ayudar a diferenciar ambas entidades la presencia de linfocitos  $\gamma\delta$  mediante citometría de flujo<sup>99</sup>, el depósito subepitelial de anticuerpos anti-transglutaminasa Ig A en la biopsia duodenal mediante inmunofluorescencia o la detección mediante inmunohistoquímica del marcador FOXP3 en los linfocitos de la lámina propia<sup>100</sup>.

En la EC el 99% de los pacientes presentan los haplotipos HLA-DQ2 y / o HLA-DQ8. Sin embargo este genotipado lo manifiestan el 40% de los sujetos con SGNC<sup>74</sup>. Esta cifra es mucho menor que la encontrada en los pacientes con EC y es comparable a la población general (30%)<sup>100</sup>. De tal manera, parece que la sensibilidad al gluten no está relacionada con el patrón genético presente en la mayoría de pacientes con EC.

### **Alergia al trigo**

#### *Concepto y epidemiología*

La alergia al trigo (AT) se define como una reacción inmunológica adversa al trigo<sup>101</sup>. El trigo es uno de los ocho alérgenos alimentarios mediados por IgE más comunes en los EE.UU.<sup>102</sup>. A nivel mundial, AT afecta a entre el 0,5% y el 9% de la población<sup>103</sup>. La respuesta clínica a la sensibilización de trigo varía en función de la forma de exposición y la respuesta inmune provocada<sup>102</sup>.

#### *Etiopatogenia*

La AT constituye una alergia alimentaria o reacciones de hipersensibilidad alimentaria que se produce por un desequilibrio entre una reacción alérgica y los mecanismos de tolerancia. Estas reacciones se origi-



nan mediante un mecanismo inmunológico y comprenden las formas mediadas por Inmunoglobulina E (IgE) y las mediadas por inmunocomplejos o respuesta inmune celular<sup>104</sup>.

En condiciones fisiológicas, los alérgenos alimenticios intactos o digeridos parcialmente, atraviesan la mucosa intestinal y encuentran el tejido linfoide asociado al intestino. Esta red inmunitaria, extremadamente desarrollada, protege contra los agentes patógenos ingeridos y previene las reacciones inmunes por antígenos nutricionales. En ausencia de respuesta inmunológica los antígenos alimenticios que han atravesado la mucosa intestinal es la tolerancia oral<sup>105</sup>.

Sin embargo en la AT sucede una sensibilización alérgica ligada a la Ig E; inicialmente sucede el paso del trigo a lo largo de la mucosa intestinal, que origina la presentación de los antígenos por las células presentadoras de antígenos. Estas provocan la activación de los linfocitos T con predominio de respuesta inmune Th2. Se origina una cooperación entre los linfocitos T y B, que inducen la síntesis de Ig E específicas al trigo y produciendo la activación de los eosinófilos. Posteriormente se fija las IG E específicas a los mastocitos de los órganos diana (piel, bronquios, intestino delgado...). Finalmente, tras un segundo contacto con el alérgeno se induce la liberación de los mediadores mastocitarios (histamina, Factor activador de plaquetas, serotonina, proteasas neutras, heparina, ácido hialurónico y diversas prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas) que son el origen de los diversos signos clínicos<sup>105</sup>.

### *Clínica*

La ingestión de trigo puede producir la aparición inmediata o retardada de manifestaciones cutáneas, gastrointestinales o síntomas respiratorios clásicamente asociada con la alergia alimentaria<sup>102</sup>. Además, la sensibilización al trigo puede causar anafilaxis dependiente de los alimentos inducida por el ejercicio (ADAIE), urticaria de contacto, asma del panadero, o rinitis. ADAIE se define como una reacción alérgica inducida durante varias horas por la combinación de un producto alimenticio infractor, en este caso el trigo, y el ejercicio físico subsiguiente.

Los síntomas van desde urticaria hasta angioedema y shock<sup>103</sup>. El asma ocupacional o específicamente, el asma del panadero, es una respuesta mediada por IgE a las subunidades inhibidores de trigo amilasa / tripsina en las personas que trabajan con harina de trigo como resultado de dificultad respiratoria y la rinitis<sup>106</sup>.

El curso natural de AT difiere entre niños y adultos. AG es más común en niños con una prevalencia del 0,4% -1% en los EE.UU<sup>107</sup>. Generalmente, se presenta con síntomas inmediatos de urticaria, obstrucción bronquial, náuseas o molestias gastrointestinales. Hipersensibilidad tardía puede presentar 24 horas después de la ingestión de las quejas gastrointestinales,

prurito o erupción eccematosa<sup>108</sup>. La mayoría de los niños alérgicos de trigo también sufren de dermatitis atópica y otras alergias alimentarias. Un estudio en sujetos en edad pediátrica demostró que la resolución de AT se produjo en el 29% de los niños de cuatro años de edad, el 56% de los niños de ocho años de edad, y el 65% de los niños de doce años<sup>107</sup>. Sin embargo, los adultos son menos propensos a presentar síntomas de alergia a los alimentos clásica debido a trigo ingerido<sup>109</sup>. Lo más probable, los adultos pueden presentar ADAIE o síntomas relacionados con la inhalación de productos de trigo<sup>110</sup>.

### *Diagnóstico*

La precisión diagnóstica de las pruebas de diagnósticas de AT en niños y adultos es imperfecta. Las pruebas disponibles actuales incluyen la detección de IgE específica de trigo sérica (RAST), pruebas de punción cutánea (skin prick test), Patch testing y pruebas de exposición oral al alérgeno. Majamaa et al<sup>111</sup> compararon estas pruebas en 39 niños menores de 2 años de edad con sospecha de AT. De los 22 niños que dieron positivo para la AT a través de la provocación oral, el 23% desarrolló una reacción de tipo inmediato. Los 77% desarrollaron reacciones de aparición tardía restantes tales como eczema o diarrea. En los pacientes que dieron positivo a la provocación oral, el 20% dio positivo a través de la prueba RAST, el 23% dio positivo a través skin prick test y el 86% dio positivo a través de Patch testing. A pesar de Patch testing siendo la medida más sensible en este grupo de edad, la especificidad es del 35%, bastante inferior a la especificidad de skin prick test y RAST, que era del 93% y 100%, respectivamente<sup>111</sup>.

Los adultos son menos propensos que los niños para presentar síntomas típicos de la AT tras la ingesta de gluten, sin embargo el diagnóstico sigue siendo igualmente problemático<sup>109</sup>. Scibilia et al<sup>109</sup> realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo en 27 adultos y encontró que el 48% de los pacientes daba positivo para la AG. En los pacientes que dieron positivo, el 46% dio positivo mediante el skin prick test y el 85% a través de la prueba de RAST. La especificidad de estas pruebas eran 41% para skin prick test y el 27% para RAST<sup>109</sup>. Por lo tanto, aunque el trigo es un alérgeno común en niños y adultos, en la actualidad las pruebas disponibles no son totalmente satisfactorias. La exposición oral a los alimentos con el alérgeno puede ser la técnica diagnóstica más eficaz<sup>10</sup>.

### **Conclusiones**

Los trastornos relacionados con el gluten son patologías cada vez más frecuentes que afectan actualmente a nuestra sociedad y presentan una elevada prevalencia. Tienen características específicas que

permiten diferenciarlas y que se resumen en la tabla V<sup>100</sup>. Actualmente disponemos de diferentes pruebas diagnósticas que ayudan a la correcta clasificación de los sujetos en este espectro de patologías relacionadas con el gluten como se representa en la tabla IV<sup>74</sup>.

El tratamiento común de estas patologías consiste en la exclusión de los alimentos que contienen gluten de la dieta. Esta dieta debe ser estricta en el caso de la enfermedad celiaca y de la alergia al trigo por las consecuencias derivadas de la activación del sistema inmune y de los mecanismos relacionados con la alergia que pueden originar complicaciones graves en algunos casos<sup>112</sup>. En los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca se recomienda también la restricción del gluten en la dieta para conseguir un alivio sintomático. Sin embargo, algunos de estos sujetos toleran pequeñas cantidades de gluten en la dieta y no van a tener por ello consecuencias de gravedad salvo la aparición de alguna de la sintomatología que llevó al diagnóstico<sup>95</sup>.

Aunque la restricción del gluten de la dieta pueda parecer una medida sencilla, para los pacientes afectados por estas patologías supone un cambio importante en su alimentación y una atención especial a la contaminación cruzada que puede haber entre los diferentes alimentos. El aumento en la prevalencia de estas entidades ha provocado un aumento paralelo en la producción de alimentos sin gluten, así como la concienciación de la sociedad hacia esta dieta, lo que finalmente puede ayudar a su cumplimiento.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte con una beca del Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (Ref. PI13/01133), cofinanciado por FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional).

## Referencias

1. Pompa M, Giuliani MM, Palermo C, Agriesti F, Centonze D, Flagella Z. Comparative Analysis of Gluten Proteins in Three Durum Wheat Cultivars by a Proteomic Approach. *J Agric Food Chem* 2013.
2. He J, Penson S, Powers SJ, Hawes C, Shewry PR, Tosi P. Spatial patterns of gluten protein and polymer distribution in wheat grain. *J Agric Food Chem* 2013;61:6207-15.
3. Bernardo D, Garrote JA, Nadal I, Leon AJ, Calvo C, Fernandez-Salazar L, et al. Is it true that coeliacs do not digest gliadin? Degradation pattern of gliadin in coeliac disease small intestinal mucosa. *Gut* 2009;58:886-7.
4. Weijers HA, va de KJ. Some biochemical investigations into the cause of wheat sensitivity in coeliac disease. *Gastroenterology* 1960;38:587-91.
5. van RJ, Haex AJ, Seeder WA, de J. Clinical and biochemical analysis of gluten toxicity. *I. Experientia* 1960;16:209.
6. Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C. Celiac disease in the developing world. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2012;22:773-96.

7. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, van Soest L, et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology* 2005;129:797-806.
8. Nakamura A, Tanabe S, Watanabe J, Makino T. Primary screening of relatively less allergenic wheat varieties. *Journal of nutritional science and vitaminology* 2005;51:204-6.
9. Kearney J. Food consumption trends and drivers. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2010;365:2793-807.
10. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. *Clinical and experimental gastroenterology* 2014;7:25-37.
11. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *The New England journal of medicine* 2012;367:2419-26.
12. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *The New England journal of medicine* 2007;357:1731-43.
13. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373:1480-93.
14. Tavakkoli A, DiGiacomo D, Green PH, Lebwohl B. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:515-9.
15. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ, 3rd, Zinsmeister AR, Lahr BD, et al. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *The American journal of gastroenterology* 2013;108:818-24.
16. Rodrigo L, Garrote JA, Vivas S. [Celiac disease]. *Medicina clinica* 2008;131:264-70.
17. Kratzer W, Kibele M, Akinli A, Porzner M, Boehm BO, Koenig W, et al. Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World journal of gastroenterology: WJG* 2013;19:2612-20.
18. 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. *The American journal of gastroenterology* 2008;103:2360-5; quiz 6.
19. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World journal of gastroenterology: WJG* 2009;15:4775-80.
20. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Martinez J, Gonzalez MC, Martin S, Martin 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. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2003;15:479-83.
21. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012;18:6036-59.
22. Vaquero L, Caminero A, Nunez A, Hernando M, Iglesias C, Casqueiro J, et al. Coeliac disease screening in first-degree relatives on the basis of biopsy and genetic risk. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014;26:263-7.
23. Ahn R, Ding YC, Murray J, Fasano A, Green PH, Neuhausen SL, et al. Association analysis of the extended MHC region in celiac disease implicates multiple independent susceptibility loci. *PLoS one* 2012;7:e36926.
24. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009;137:1912-33.
25. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30-7.
26. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Rispo A, et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. *Gastroenterology* 2005;129:1400-13.
27. Beckett CG, Dell'Olio D, Shidrawi RG, Rosen-Bronson S, Ciclitira PJ. Gluten-induced nitric oxide and pro-inflammatory cytokine release by cultured coeliac small intestinal biopsies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:529-35.

28. Murray IA, Daniels I, Coupland K, Smith JA, Long RG. Increased activity and expression of iNOS in human duodenal enterocytes from patients with celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G319-26.
29. Daniels I, Cavill D, Murray IA, Long RG. Elevated expression of iNOS mRNA and protein in coeliac disease. *Clin Chim Acta* 2005;356:134-42.
30. De Stefano D, Maiuri MC, Iovine B, Ialenti A, Bevilacqua MA, Carnuccio R. The role of NF-kappaB, IRF-1, and STAT-1alpha transcription factors in the iNOS gene induction by gliadin and IFN-gamma in RAW 264.7 macrophages. *Journal of molecular medicine* 2006;84:65-74.
31. Martin-Pagola A, Perez-Nanclares G, Ortiz L, Vitoria JC, Hualde I, Zaballa R, et al. MICA response to gliadin in intestinal mucosa from celiac patients. *Immunogenetics* 2004;56:549-54.
32. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52:218-23.
33. Sander GR, Cummins AG, Henshall T, Powell BC. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins. *FEBS Lett* 2005;579:4851-5.
34. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut* 2006;55:469-77.
35. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-66.
36. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367-77.
37. Raki M, Tollefsen S, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Jahnsen FL. A unique dendritic cell subset accumulates in the celiac lesion and efficiently activates gluten-reactive T cells. *Gastroenterology* 2006;131:428-38.
38. Yoshimura S, Bondeson J, Brennan FM, Foxwell BM, Feldmann M. Role of NFkappaB in antigen presentation and development of regulatory T cells elucidated by treatment of dendritic cells with the proteasome inhibitor PSI. *Eur J Immunol* 2001;31:1883-93.
39. Ouaz F, Arron J, Zheng Y, Choi Y, Beg AA. Dendritic cell development and survival require distinct NF-kappaB subunits. *Immunity* 2002;16:257-70.
40. Ohteki T, Tada H, Ishida K, Sato T, Maki C, Yamada T, et al. Essential roles of DC-derived IL-15 as a mediator of inflammatory responses in vivo. *J Exp Med* 2006;203:2329-38.
41. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature reviews Immunology* 2003;3:331-41.
42. 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.
43. Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg O, Fleckenstein B, Lundin KE, Jorgensen TJ, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology* 2002;123:803-9.
44. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-63.
45. Leon AJ, Garrote JA, Blanco-Quiros A, Calvo C, Fernandez-Salazar L, Del Villar A, et al. Interleukin 18 maintains a long-standing inflammation in coeliac disease patients. *Clin Exp Immunol* 2006;146:479-85.
46. MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Pender SL. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunology today* 1999;20:505-10.
47. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:516-25.
48. Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F, van der Pals M, Rosen A, Hogberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013;131:e687-94.
49. Vriezinga SL, Mearin ML. [Gluten tolerance as a result of earlier exposure?]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2013;157:A6349.
50. Ludvigsson JF, Fasano A. Timing of introduction of gluten and celiac disease risk. *Ann Nutr Metab* 2012;60 Suppl 2:22-9.
51. Pozo-Rubio T, de Palma G, Mujico JR, Olivares M, Marcos A, Acuna MD, et al. Influence of early environmental factors on lymphocyte subsets and gut microbiota in infants at risk of celiac disease; the PROFICEL study. *Nutr Hosp* 2013;28:464-73.
52. Laparra JM, Olivares M, Sanz Y. Oral administration of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 ameliorates gliadin-induced alterations in liver iron mobilisation. *Br J Nutr* 2013;1-9.
53. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, et al. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:654143.
54. Caminero A, Nistal E, Arias L, Vivas S, Comino I, Real A, et al. A gluten metabolism study in healthy individuals shows the presence of faecal glutenase activity. *European journal of nutrition* 2012;51:293-9.
55. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19:934-41.
56. Tjellstrom B, Stenhammar L, Hogberg L, Falth-Magnusson K, Magnusson KE, Midtvedt T, et al. Gut microflora associated characteristics in children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2784-8.
57. Sollid LM, Gray GM. A role for bacteria in celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2004;99:905-6.
58. Caminero A, Herran AR, Nistal E, Perez-Andres J, Vaquero L, Vivas S, et al. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS microbiology ecology* 2014;88:309-19.
59. Nistal E, Caminero A, Herran AR, Arias L, Vivas S, de Morales JM, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:649-56.
60. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Saenz de Miera LE, Rodriguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie* 2012;94:1724-9.
61. Murray JA, Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:581-600.
62. Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R. Chronic diarrhoea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:649-61.
63. Sharma M, Singh P, Agnihotri A, Das P, Mishra A, Verma AK, et al. Celiac disease: A disease with varied manifestations in adults and adolescents. *J Dig Dis* 2013.
64. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Digestive diseases and sciences* 1998;43:673-8.
65. Hijaz NM, Bracken JM, Chandratre SR. Celiac crisis presenting with status epilepticus and encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2013.
66. Rodrigo Saez L. Celiac disease in the adult. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 2006;98:397-407.

67. Pulido O, Zarkadas M, Dubois S, Macisaac K, Cantin I, La Vieille S, et al. Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in Canadian adults with celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2013;27:449-53.
68. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA, Jr. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;3:e9.
69. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1999;11:1185-94.
70. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
71. Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European gastroenterology journal* 2014;2:254-62.
72. 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. *The American journal of gastroenterology* 2011;106:508-14; quiz 15.
73. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine* 2012;10:13.
74. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012;46:680-5.
75. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:75-80.
76. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC medicine* 2011;9:23.
77. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2010;25:252-8.
78. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2010;25:1366-73.
79. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:2560-8.
80. Tornblom H, Abrahamsson H, Barbara G, Hellstrom PM, Lindberg G, Nyhlin H, et al. Inflammation as a cause of functional bowel disorders. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1140-8.
81. Pan H, Gershon MD. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J Neurosci* 2000;20:3295-309.
82. Brehmer A, Croner R, Dimmler A, Papadopoulos T, Schrodler F, Neuhuber W. Immunohistochemical characterization of putative primary afferent (sensory) myenteric neurons in human small intestine. *Auton Neurosci* 2004;112:49-59.
83. Verdu EF, Huang X, Natividad J, Lu J, Blennerhassett PA, David CS, et al. Gliadin-dependent neuromuscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgenic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G217-25.
84. Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, Pirrone G, Barrale M, Di Prima L, et al. A cytologic assay for diagnosis of food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:254-60.
85. Giorgetti GM, Tursi A, Iani C, Arciprete F, Brandimarte G, Capria A, et al. Assessment of autonomic function in untreated adult coeliac disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 2004;10:2715-8.
86. Gibbons CH, Freeman R. Autonomic neuropathy and coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:579-81.
87. Pan H, Galligan JJ. 5-HT1A and 5-HT4 receptors mediate inhibition and facilitation of fast synaptic transmission in enteric neurons. *Am J Physiol* 1994;266:G230-8.
88. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:1657-64.
89. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:235-45, vi-vii.
90. Coleman NS, Foley S, Dunlop SP, Wheatcroft J, Blackshaw E, Perkins AC, et al. Abnormalities of serotonin metabolism and their relation to symptoms in untreated celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:874-81.
91. Hadjivassiliou M, Williamson CA, Woodroffe N. The immunology of gluten sensitivity: beyond the gut. *Trends Immunol* 2004;25:578-82.
92. Giovannini C, Sanchez M, Straface A, Scazzocchio B, Silano M, De Vincenzi M. Induction of apoptosis in caco-2 cells by wheat gliadin peptides. *Toxicology* 2000;145:63-71.
93. van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, Heymans HS. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. *Gut* 1993;34:354-7.
94. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765-71.
95. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cellular & molecular immunology* 2013;10:383-92.
96. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:1587-94.
97. Volta U, Corazza GR, Frisoni M, Valentini RA, Molinaro N, Bianchi FB, et al. IgA antigliadin antibodies and persistence of jejunal lesions in adult coeliac disease. *Digestion* 1990;47:111-4.
98. Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D, Fabris M, Tonutti E. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2012;42:279-87.
99. Calleja S, Vivas S, Santiuste M, Arias L, Hernandez M, Nistal E, et al. Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and gammadelta T-in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology. *Digestive diseases and sciences* 2011;56:2042-9.
100. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:295-9.
101. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;113:832-6.
102. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;103:717-28.
103. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;121:1210-8 e4.
104. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1988;81:1059-65.
105. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge

- outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;108:1053-8.
106. Brisman J. Baker's asthma. *Occupational and environmental medicine* 2002;59:498-502; quiz , 426.
107. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2009;102:410-5.
108. Inomata N. Wheat allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2009;9:238-43.
109. Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, Ottolenghi A, Bindslev-Jensen C, Pravettoni V, et al. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006;117:433-9.
110. Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003;58:98-113.
111. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:851-6.
112. Simpson S, Thompson T. Nutrition assessment in celiac disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2012;22:797-809.