

## TRABAJOS ORIGINALES

# Enfermedad celiaca: formas de presentación en el adulto

A. Fernández<sup>1</sup>, L. González<sup>2</sup> y J. de la Fuente<sup>2</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Aparato Digestivo y <sup>2</sup>Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo, Pontevedra

### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad crónica que afecta al intestino delgado, causada por intolerancia al gluten cuyas manifestaciones clínicas son muy variables incluyendo síntomas extraintestinales y formas asintomáticas.

**Objetivo:** nuestro objetivo es describir la incidencia y manifestaciones clínicas de la EC del adulto.

**Métodos:** estudio retrospectivo de los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de EC entre enero-1990 y diciembre-2008 mediante test serológicos y biopsia duodenal.

**Resultados:** se incluyeron 68 pacientes con una mediana de edad de 33 años (18-65); 50 (74%) mujeres. Las manifestaciones clínicas fueron: diarrea en 38 (55%), dolor abdominal en 27 (40%), pérdida de peso en 15 (22%), dispepsia en 13 (19%) y 3 dermatitis herpetiforme. Los principales datos analíticos fueron: aumento de transaminasas en 26 (38%), anemia ferropénica en 33 (48,5%), hipotiroidismo subclínico en 3 (4,5%) y déficit de ácido fólico en 16 (23,5%) casos. Casi todos los pacientes han sido diagnosticados entre los años 2000 y 2008: 60 (87%). La incidencia de EC en adultos ha aumentado desde 0,7-2/100.000 habitantes por año en la década de los 90 hasta 10,3/100.000 habitantes por año en 2008.

**Conclusiones:** la EC puede aparecer a cualquier edad con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, las cuales pueden ser atípicas en muchos casos. En aquellos pacientes con anemia ferropénica y respuesta negativa al tratamiento o con elevación inexplicable de transaminasas se debe realizar cribado para EC. Las manifestaciones atípicas y un bajo índice de sospecha, pueden retrasar el diagnóstico durante años. Existe un aumento marcado en la incidencia de EC en los adultos en los últimos años.

**Palabras clave:** Enfermedad celiaca. Incidencia. Anticuerpos antitransglutaminasa. Dieta sin gluten. Enfermedades autoinmunes.

Recibido: 14-12-09.

Aceptado: 18-02-10.

Correspondencia: Alberto Fernández Villaverde. Servicio Aparato Digestivo. Hospital POVISA. C/ Salamanca, 5. 36211 Vigo, Pontevedra. e-mail: afvillaverde@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** coeliac disease (CD) is a chronic disease of the small intestine, which is caused by gluten intolerance, producing malabsorption of nutrients and vitamins. Clinical manifestations of CD in adults are highly variable, including intestinal and extra-intestinal symptoms. The disease may also occur in individuals who are asymptomatic.

**Objective:** our objective is to describe the incidence and clinical manifestations of CD in adults.

**Material and methods:** a retrospective study was carried out in patients diagnosed of CD between January 1990 and December 2008. Diagnosis was based on serologic tests and duodenal biopsy, which were compatible with CD in all of them.

**Results:** sixty eight adult patients were diagnosed of CD in this period. Mean age was 33 (18-65) years and 50 (74%) were women. The clinical manifestations were diarrhoea in 38 (55%), abdominal pain in 27 (40%), loss of weight in 15 (22%), dyspepsia in 13 (19%). Analytical results showed a slight increase of transaminases in 26 (38%), ferropenic anaemia in 33 (48.5%) cases, sub-clinical hypothyroidism in 3 (4.5%) patients, and folic acid deficiency in 16 (23.5%) cases. Almost all patients were diagnosed between 2000 and 2008: 60 (87%). Population-based incidence of CD in adults had increased from 0.7-2/100,000 per year in the nineties to 3.5-10.3/100,000 in the last years.

**Conclusions:** CD can appear at any age and with a wide manifestation spectrum, which can be atypical in some cases. Patients with ferropenic anaemia and a negative response to treatment or those with an unexplained increase in transaminases should be screening for CD. Atypical manifestations and low suspect index can delay diagnosis even during years. There is a marked increase in the incidence-rates of CD in adults over time.

**Key words:** Coeliac disease. Incidence. Anti-transglutaminase antibodies. Gluten-free diet. Autoimmune disorders.

Fernández A, González L, de la Fuente J. Enfermedad celiaca: formas de presentación en el adulto. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102: 466-471.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es un proceso autoinmune debido a una intolerancia permanente al gluten de la dieta presente en cereales de uso tan común como el trigo, cebada y centeno. Aparece en personas genéticamente predisuestas (HLA-DQ2 y HLA-DQ8), y produce una inflamación crónica en la mucosa del intestino delgado que altera la absorción de algunos nutrientes. La prevalencia estimada a nivel mundial es aproximadamente del 1-3% de la población general; sin embargo, hasta hace pocos años, la EC era considerada una enfermedad poco frecuente, de diagnóstico habitualmente en la infancia, donde suele presentarse con la tríada clásica de diarrea, distensión abdominal y retraso de crecimiento (1,2).

En adultos, el espectro de manifestaciones clínicas es muy variable y abarca desde formas completamente asintomáticas hasta cuadros clínicos muy diversos, complejos y de amplio diagnóstico diferencial: anemia persistente por déficit de hierro, ácido fólico o vitamina B12, síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento), hipertransaminasemia, osteoporosis, síntomas neurológicos (epilepsia, ataxia), hipoproteïnemia, hipocalcemia, dermatitis herpetiforme, aftas recurrentes, infertilidad o abortos de repetición (1,2). El tratamiento consiste en una dieta sin gluten, lo que suele resolver la clínica y normalizar las alteraciones analíticas. El incremento reciente en el número de casos diagnosticados en adultos se debe a un mejor conocimiento de la enfermedad y a un mayor índice de sospecha.

Por este motivo hemos creído interesante revisar la incidencia y formas de presentación clínica de la EC en nuestro hospital.

## MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo realizado en el área sanitaria del Hospital POVISA (hospital de tercer nivel), que atiende una población de casi 145.000 adultos. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de EC mediante test serológicos (anticuerpos antigliadina, antiendomiso o antitransglutaminasa) e histología desde enero de 1985 a diciembre de 2008. La determinación de anticuerpos antigliadina IgA se realizó mediante inmunoanálisis; los anticuerpos antiendomiso (IgA e IgG) se determinaron utilizando la técnica de inmunofluorescencia directa; ambos métodos serológicos fueron los utilizados durante los años ochenta y noventa. Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tanto IgA como IgG) se determinaron utilizando enzimoanálisis cuantitativo y fueron el método serológico de referencia en la última década. En los casos con histología compatible y marcadores serológicos negativos el diagnóstico se confirmó mediante positividad para los marcadores genéticos HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Los resultados obtenidos en las biopsias fueron clasificados

según los criterios de Marsh. No se incluyeron aquellos pacientes que habían sido diagnosticados en la infancia o con menos de 18 años. Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, antecedentes familiares de EC, enfermedades autoinmunes, tumorales, motivo de consulta inicial, tiempo de evolución de los síntomas, manifestaciones clínicas al diagnóstico, servicio donde se diagnosticó y datos analíticos más relevantes. En los casos en que existía aumento de transaminasas en la analítica, tanto si fue el motivo de consulta como si no, se realizó estudio convencional para descartar otra patología (serología de virus de la hepatitis B y C, autoanticuerpos –antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso y antiLKM–, metabolismo férrico, alfa-1 antitripsina y ceruloplasmina).

## RESULTADOS

Un total de 68 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad al diagnóstico fue de 33 años (rango: 18-65), 50 eran mujeres (74%) y 18 varones (26%). El 97% presentaba positividad para al menos alguno de los anticuerpos (antigliadina, antiendomiso o antitransglutaminasa); en los dos casos restantes (3% de los pacientes) en los que los anticuerpos fueron negativos se realizó la determinación de HLA-DQ2 que fue positivo. Todos los pacientes presentaban histología compatible con EC. La mayoría de los casos presentaba atrofia vellositaria en las biopsias duodenales: 21 pacientes (30%) fueron clasificados como Marsh IIIb, 21 (30%) como Marsh IIIc, y 16 (24%) como Marsh IIIa. Cinco pacientes (8%) se consideraron grado Marsh II, cuatro pacientes (6%) Marsh I y solamente 1 caso se consideró grado IV.

Entre los antecedentes relevantes, 6 (9%) tenían familiares de primer grado con diagnóstico de EC, 2 padecían enfermedad tiroidea (tiroiditis autoinmune), 2 fueron previamente diagnosticados de síndrome de intestino irritable, y 3 estaban diagnosticados de otra patología autoinmune (diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa y síndrome de Sjögren). Los motivos de consulta fueron los siguientes: ferropenia en 20 (30%), diarrea en 18 (26%), dolor abdominal en 11 (16%), hipertransaminasemia en 6 (9%), antecedentes familiares en 3 (4,5%), lesiones cutáneas compatibles con dermatitis herpetiforme en 3 (4,5%), pérdida de peso en 3 (4,5%), síntomas neurológicos en 2, mareo en 1 y dispepsia en 1. Los síntomas presentes al diagnóstico se presentan en la tabla I.

Once (16%) pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico: 8 estudiados por ferropenia y 3 por hipertransaminasemia. Todos los casos remitidos por antecedentes familiares de primer grado presentaban sintomatología abdominal: diarrea y dolor abdominal. El tiempo medio de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 37,5 meses (rango: 1-180). En 9 pacientes (13,2%), el tiempo de evolución no fue incluido en el es-

Tabla I. Síntomas al diagnóstico

Síntomas al diagnóstico	Nº (%)
Diarrea	38 (55)
Dolor abdominal	27 (40)
Pérdida de peso	15 (22)
Dispepsia	13 (19)
Pérdida de apetito	4 (6)
Vómitos	3 (5)
Dermatitis herpetiforme	3 (5)
Hipocalcemia	3 (5)
Síntomas neurológicos	3 (5)
Osteoporosis (diagnosticada por DMO)	2 (3)
Estreñimiento	2 (3)

tudio, bien porque no estaba recogido en la historia, o porque el paciente era incapaz de precisar una fecha concreta, ya que hacía muchos años que padecía los síntomas. La mayoría (61,7%) fue diagnosticado en el Servicio de Aparato Digestivo. El resto se distribuyó de la siguiente forma: 16 (23,5%) en Medicina Interna, 5 (7,3%) en Hematología, 3 (4,4%) en Dermatología, 1 (1,4%) en Endocrinología, 1 (1,4%) en Neurología y 1 (1,4%) en Cirugía General.

Con respecto a los datos analíticos más relevantes, 33 (48,5%) pacientes presentaban anemia ferropénica al diagnóstico, 26 (38%) elevación leve de transaminasas y 16 (23,5%) déficit de ácido fólico. Otros datos analíticos significativos se presentan en la tabla II.

Tabla II. Principales resultados analíticos

Datos analíticos	Nº (%)
Anemia ferropénica	33 (49)
Hipertransaminasemia	26 (38)
Déficit ácido fólico	16 (24)
Aumento de proteína C reactiva	11 (16)
Hipoproteinemia	9 (13)
Hipoalbuminemia	8 (12)
Aumento VSG	6 (9)
Déficit de IgA	3 (5)
Alteraciones coagulación	3 (5)
Alteraciones tiroideas (hipotiroidismo subclínico)	3 (5)
Hipocalcemia	2 (3)

Con respecto al número de diagnósticos se observó un incremento progresivo del número de casos en los últimos años. Entre 1985 y 1999 tan sólo fueron diagnosticados 8 pacientes. Posteriormente, fue aumentando de manera progresiva el número hasta completar el total de 68 casos (Fig. 1). Por todo ello, hemos estimado una incidencia en la década de los años 90 de 0,7-2/100.000 habitantes por año. A partir del año 2002 aumenta notablemente alcanzando 3,5-10,3/100.000 habitantes por año.

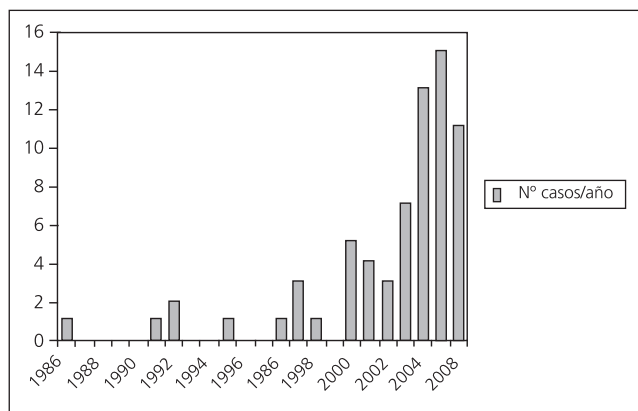


Fig. 1. Incidencia de EC del adulto; número de casos por año.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio describen las características clínicas de la EC del adulto en el momento del diagnóstico. Tanto la media de edad al diagnóstico como la predominancia femenina (2,7:1) coinciden con los resultados obtenidos en grandes series (3-6). La EC del adulto se clasifica habitualmente siguiendo el modo de presentación: forma "clásica" donde el síntoma predominante es la diarrea debido a la malabsorción intestinal, generalmente relacionada con presencia de atrofia vellositaria; forma "atípica" donde se incluyen pacientes con escasa o nula sintomatología digestiva, y el diagnóstico se realiza en el contexto del estudio por complicaciones como la anemia ferropénica o infertilidad; y las formas "silentes" que incluyen pacientes asintomáticos detectados en programas de cribado o durante la realización de una endoscopia digestiva (7). La diarrea crónica es la forma de presentación más frecuente y está descrito que puede suponer hasta el 85% de los casos (5). En nuestra serie también es el síntoma más referido afectando a más de la mitad de los pacientes.

Sin embargo, se describe cada vez una menor presencia de diarrea (8) y un progresivo aumento de pacientes diagnosticados con clínica no digestiva o con formas atípicas; es la considerada parte no visible del "iceberg" de la enfermedad y que supone un elevado número de casos (9). La presentación silente o con clínica atípica puede alcanzar casi la mitad de los casos (10,11), como los datos recogidos en nuestra área.

La anemia ferropénica se ha descrito como una forma frecuente de presentación (5,6) con porcentajes que oscilan entre el 8 y el 22%. Por otra parte, la EC podría explicar el 2,8% de los casos de anemia ferropénica de origen oculto en adultos mayores de 50 años (12). En nuestra serie una tercera parte de los pacientes fueron diagnosticados en el contexto de un estudio de anemia ferropénica de origen no filiado y más la mitad de los casos presentaban

datos de ferropenia en la analítica; esto supone una prevalencia realmente alta comparando con los datos disponibles en la literatura. Además, un porcentaje importante de estos pacientes (25%) estaba completamente asintomático. Se ha descrito que un tercio de los pacientes (en nuestra serie 1 de cada 4) puede presentar déficit de ácido fólico (6), lo que puede representar un agravamiento de una anemia ferropénica preexistente.

Dentro de las alteraciones analíticas detectadas habitualmente en las formas atípicas se incluyen elevaciones inexplicadas de enzimas hepáticas hasta en el 20-40% de los casos en el momento del diagnóstico (6,13,14). Nuestra serie presenta una frecuencia bastante elevada de aumento en los enzimas hepáticos en concordancia con las mayores prevalencias descritas en la literatura. El mecanismo por el que se producen estas alteraciones analíticas en la EC es desconocido, aunque se especula con un origen autoinmune debido al hallazgo en las biopsias hepáticas de infiltrados inflamatorios crónicos (15); también se ha propuesto el aumento en la permeabilidad intestinal a toxinas o antígenos en el contexto de la inflamación intestinal (14). Habitualmente la hipertransaminasemia suele ser poco significativa y se recupera rápidamente con una dieta libre de gluten. Sin embargo, hay casos descritos de enfermedad hepática más grave, incluso descompensaciones en situación de pre-trasplante, con buena respuesta a la dieta (16,17). Debido a la alta prevalencia de la EC del adulto en la población general y la frecuencia con que estos pacientes pueden presentar alteraciones en las pruebas de función hepática se ha planteado la incorporación del cribado de la EC en los protocolos de estudio de la hipertransaminasemia, especialmente en mujeres jóvenes con clínica digestiva poco específica o con historia previa de elevación de transaminasas (18,19).

Entre las formas atípicas de presentación destacan la asociación con patología neurológica (20,21) como neuropatías periféricas o ataxia. En la serie presentada hay descritos 3 casos incluyendo un diagnóstico de ataxia y otro de mononeuritis periférica. La patogenia de estas alteraciones se relaciona con factores nutricionales, y en ocasiones, la rápida introducción de una dieta libre de gluten provoca una respuesta adecuada (22). Otros factores asociados al desarrollo de clínica neurológica en el contexto de la EC son genéticos (región HLA del cromosoma 6) o inmunológicos.

La pérdida de masa ósea es frecuente (7%) en los pacientes diagnosticados de EC del adulto (23), debido a la malabsorción de calcio y vitamina D; esto se asocia con un incremento en el riesgo de fracturas (24). Los datos recogidos en nuestra área presentan una menor incidencia de osteoporosis, lo cual probablemente se deba a la utilización de unos criterios estrictos de definición, con la pérdida de masa ósea mayor de 2,5 desviaciones estándar en una densitometría. Es importante destacar que esta complicación puede aparecer en edades tempranas; una de las pacientes tenía solamente 32 años en el momento del diagnóstico.

El espectro de manifestaciones de la EC del adulto en sus formas silentes incluye la dermatitis herpetiforme en un 15-25% de los casos (25). Se trata de una enfermedad cutánea, papulovesiculosa, y muy pruriginosa, con lesiones que afectan a superficies de extensión (codos, rodillas, nalgas, espalda y cuero cabelludo). La biopsia cutánea demuestra depósitos granulares de IgA en la dermis papilar y en la membrana basal de la epidermis. La instauración de una dieta libre de gluten resuelve las lesiones y el prurito. También se describe un incremento en la aparición de enfermedades autoinmunes entre las que se incluyen la diabetes tipo 1, psoriasis, o enfermedades tiroideas. Hasta el 30% de los pacientes presentarán algún tipo de estos trastornos (26) en contraste con el 3% de la población general (27). Así mismo, existe un incremento en el riesgo relativo (1,29; IC 95% 1,06-1,55) de padecer una neoplasia, en relación con la población general (28).

Otras manifestaciones clínicas gastrointestinales incluyen el desarrollo de ascitis (29) y pancreatitis aguda e incluso pancreatitis de repetición (30-32).

Además de los síntomas y complicaciones descritas, los pacientes con EC presentan también un marcado deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud que se logra normalizar, e incluso alcanzar resultados similares a los de la población general, con el seguimiento de la dieta sin gluten (33).

Entre el 5-15% de los familiares de primer grado de pacientes con EC presentarán serología e histología compatible con la enfermedad (4) y se han descrito casos de asociación familiar de hasta el 57% (34), por lo que se considera un grupo adecuado para realizar programas de cribado, especialmente en aquellos casos de familiares con sintomatología (2).

La prevalencia estimada de la EC es del 1-3% (2,35) a nivel mundial, aunque con pequeñas diferencias entre los distintos países, condicionadas tanto por riesgos diferentes de desarrollo de EC como por los diferentes diseños de los estudios, de los criterios diagnósticos y de las estrategias de cribado. Los datos disponibles en España refieren una prevalencia de 1:389 para la población general (36) y de 1:370 en un estudio realizado en donantes de sangre (37). La incidencia estimada de EC del adulto varía entre 2-13/100.000 habitantes por año (38). Se describe un progresivo aumento en la incidencia (aumento de 10 puntos entre 1950-2001) y prevalencia, hasta el punto de duplicarse esta en las dos últimas décadas (39). Este incremento se relaciona con la mejoría en las pruebas diagnósticas (mayor sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antitransglutaminasa en relación a los antiendomiso o antigliadina), a un mejor conocimiento de la enfermedad por parte de los clínicos y a un mayor índice de sospecha de la enfermedad ante formas de presentación silentes (2). El aumento de la incidencia es paralelo al de otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn) y parece estar relacionado con factores ambientales. Por otra parte,

según la hipótesis higienista, una disminución en la exposición a agentes infecciosos en la infancia se relaciona con alteraciones en la microbiota intestinal, lo que se considera uno de los factores patogénicos implicados en el desarrollo de la EC.

Otro factor patogénico probablemente implicado es la presencia de cantidades cada vez mayores de gluten en la dieta después de la infancia (39). Las cifras de incidencia presentadas en este trabajo muestran claramente un progresivo aumento, con cifras en los últimos años hasta 10 veces mayores que las registradas en los años 90. Los datos de incidencia, aunque altos, son discretamente menores que los reflejados en otras series; esto probablemente sea debido a que los criterios de inclusión en nuestra serie sean más estrictos, de tal manera que únicamente se incluyeron pacientes con serología positiva y biopsia compatible. En los casos con autoanticuerpos negativos, se exigía una positividad para el HLA-DQ2 o DQ-8. No se realizó determinación de la prevalencia, debido a que el área sanitaria del Hospital POVISA no incluye pacientes en edad pediátrica y no se incluyeron los casos diagnosticados antes de los 18 años.

En conclusión, a pesar de ser uno de los procesos de base genética más frecuentes, existe un importante infradiagnóstico de la enfermedad celiaca, y aunque se está produciendo una mejoría progresiva en la detección de nuevos casos, se recomienda un mayor conocimiento e interés por parte de los profesionales sanitarios para aumentar el número de diagnósticos y acercarse a las cifras esperadas de prevalencia. Las formas de presentación atípicas se relacionan con un importante retraso en el diagnóstico de la EC del adulto, con cifras medias de retraso de hasta 3 años incluso en áreas de elevada prevalencia (6); la duración de los síntomas previa al diagnóstico es, en algunos casos, intolerablemente prolongada. Es fundamental tener un alto índice de sospecha de la enfermedad ante pacientes con cualquiera de las complicaciones previamente descritas. La detección precoz de la EC es muy importante, porque permite instaurar el tratamiento en fases más iniciales de manera que no sólo se consigue la desaparición de la sintomatología (tanto clásica como atípica), sino que previene el desarrollo de complicaciones a largo plazo y evita la realización de exploraciones invasivas innecesarias como endoscopias o biopsias hepáticas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
- Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Golstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA; results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 126-31.
- Fasano A, Berti I, Geraduzzi T, No T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
- Lo W, Sano K, Leibold B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-8.
- Bode S, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 54-60.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
- Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355. e9-14.
- Catassi C, Ratsch IM, Rossini M, Bordicchia F, Candela T, Coppa GV, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.
- Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 408-19.
- Fernández Salazar LI, de la Torre Ferrera N, Velayos Jiménez B, Nocitos Colón M, González Hernández JM, Garrote Andados JA. Diagnostic problems in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 24-8.
- Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004; 97: 30-4.
- Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22: 833-6.
- Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 283-8.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998; 352: 26-9.
- Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.
- Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: A general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 63-9.
- Cantarero Villarejo MD, Gómez Camarero J, Menchén L, Pajares Díaz JA, Lo Iacono O. Liver damage and celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 648-52.
- Pazo M, Abdulkader I, Otero-Antón E, Tomé S, Villamil I, González-Quintela A. Liver abnormalities in adult celiac disease. Clinicopathologic characterization and outcome after therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 383-9.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 1581-5.
- Sander HW, Magda P, Chin RL, Wu A, Brannagan TH 3rd, Green PH, et al. Cerebellar ataxia and coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 1548.
- Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grunewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1221-4.
- Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 112-9.
- West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 429-36.
- Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001; 19: 728-36.
- Bai DR, Baer P, Oyeran S, Ramakrishnan R, Green PHR. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 183-7.
- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-43.
- West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716-9.

29. Amo Peláez M, Rodríguez Muñoz S, Castellano Tortajada G, Solís Herruzo JA. Ascites and diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 712-6.
30. Sánchez Y, Garfia C, López Alonso G, Yela C, Amo M, Arribas C, et al. Acute pancreatitis, mesenteric adenopathies and diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 779-87.
31. Rodrigo L, Alvarez N, Riestra S, de Francisco R, González Bernardo O, García Isidro L, et al. Relapsing acute pancreatitis associated with gluten enteropathy. Clinical, laboratory, and evolutive characteristics in thirty-four patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 746-51.
32. Egea Valenzuela J, Carballo Alvarez F. Celiac disease and pancreatitis: a casual or casual association?. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 741-5.
33. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Perceived health status in celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 794-804.
34. Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Niño P, Álvarez N, López-Vázquez A, et al. Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 149-55.
35. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S57-S67.
36. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of celiac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
37. García-Novo MD, Garfia C, Acuña Quirós MD, Asensio J, Zancada G, Barrio Gutierrez S, et al. Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99(6): 337-42.
38. Murria JA, Van Dyk C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 19-27.
39. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217-25.