

Enfermedad celíaca

AVANCES

CLÍNICA pág. 262

DIAGNÓSTICO pág. 267

TRATAMIENTO pág. 272

FERNANDO GOMOLLÓN
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.
España.

Avances en la enfermedad celíaca: un modelo de enfermedad inmunológica

Puntos clave

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno inmunológico con un importante componente genético que, probablemente, afecta hasta a un 1% de la población occidental.

Además del modelo clásico de inmunidad adquirida linfocito T dependiente, se han acumulado evidencias de la participación de la inmunidad innata, con un mecanismo en el que es central la interleucina-15.

Diversos péptidos presentes en los cereales intervienen en el desencadenamiento de la enfermedad, unos a través de la activación de los linfocitos T y otros activando mecanismos de inmunidad innata.

La transglutaminasa puede tener un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad, a través de su interacción con los péptidos del gluten.

El espectro genético, patogénico y clínico de la EC es considerablemente más amplio de lo que se consideraba en el pasado.

Los estudios epidemiológicos más recientes confirman que hace unos años sólo veíamos la superficie¹, y sitúan la prevalencia de la enfermedad celíaca (EC) en Occidente en torno al 1% de la población general (rango entre el 0,18 y el 5,66%)²: este único argumento justificaría esta monografía, que se detiene específicamente en la clínica, el diagnóstico y el tratamiento. Hemos creído interesante revisar, primero, los nuevos conceptos sobre la patogenia. En 1991, la duodécima edición de uno de los textos de medicina más utilizados, clasificaba el “esprue no tropical” entre los trastornos de la absorción, sin dedicarle un capítulo individual, y mencionando literalmente: “También se ha sugerido que el gluten o sus metabolitos pueden iniciar una *reacción inmunológica* en la mucosa intestinal”³. No es sorprendente, desde la perspectiva de la “medicina basada en la evidencia” el retraso conceptual de los libros de texto⁴. Así, ya en 1992 se disponía de información mucho más detallada sobre la inmunología de la enfermedad, tanto en forma de monografía⁵, como de artículo, en un trabajo publicado por Marsh⁶, esencial en el desarrollo de los conceptos más actuales de la sensibilidad al gluten. De hecho, hoy por hoy, la EC es, probablemente, la enfermedad “autoinmune” humana mejor conocida y, desde luego, una de las más comunes². Una breve revisión de los avances registrados en los últimos años nos puede aproximar a un esquema patogénico de esta enfermedad tan interesante: un modelo complejo que puede sugerir líneas de investigación en otros trastornos inmunológicos, y en particular en las enfermedades inflamatorias intestinales⁶⁻¹⁰.

Genética de la EC

El componente familiar en la EC ya fue reconocido en estudios estrictamente epidemiológicos⁵:

el riesgo relativo en familiares de primer grado es tan alto como de 30 a 48 cuando se compara con la población control, y podemos clasificar la EC como poligénica y multifactorial¹¹. La enfermedad, además, sólo se expresa en personas con determinados haplotipos *HLA*, hasta el punto de que la presencia de un síndrome clínico similar en pacientes con otros haplotipos debe hacer cuestionar seriamente el diagnóstico: sólo 4 de 1.008 pacientes estudiados por un grupo europeo no poseían un haplotipo (al menos parcial) *DQ2* o *DQ8*¹² (tabla 1). El heterodímero *DQ2* puede resultar de diferentes genotipos (por ejemplo, homocigotos y heterocigotos), y estar codificado por 2 alelos situados en el mismo cromosoma (en *cis*) o en distinto cromosoma (en *trans*), por lo que existen diversas posibilidades genéticas que determinan variaciones cuantitativas (el paciente con el mismo genotipo en los 2 cromosomas, por ejemplo) e incluso cualitativas (hay pequeñas diferencias moleculares del receptor si se sintetiza en *cis* o en *trans*)¹¹. La importancia del genotipo *HLA* en la EC es incontrovertible desde que se demostró la importancia fisiopatológica de los linfocitos T restringidos por el *HLA*², mecanismo cuya base estructural ha sido recientemente aclarada¹³. Los estudios genéticos han aportado otra evidencia muy importante: el efecto cuantitativo o de dosis. Por ejemplo, si el haplotipo (tabla 1) es *HLA DQ2* en los 2 cromosomas, la probabilidad de desarrollar la enfermedad es mayor que si sólo lo es en uno, unas 5 veces mayor de hecho¹⁴; reflejando que en el homocigoto hay 4 moléculas *DQ2* por cada una en el heterocigoto (fig. 1). Se ha descrito también que la mayoría de los casos refractarios se observan en homocigotos. La importancia de las moléculas del sistema *HLA* que interaccionan con los determinantes antigénicos del gluten parece, pues, clara. Sin embargo, si bien los estudios en familias¹⁵ y, especialmente, los realizados en gemelos¹⁶ sugie-

Lectura rápida



La enfermedad celíaca (EC) afecta a un 1% de la población occidental, y es una de las enfermedades inmunológicas más frecuentes.

Los datos acumulados en los últimos años convierten a la EC en un modelo de enfermedad compleja, resultado de la interacción entre un modelo genético poligénico y varios factores ambientales.

La carga genética es causante de gran parte del fenotipo de la enfermedad: los estudios en gemelos sugieren que más del 80% del fenotipo depende de factores genéticos.

Aunque la asociación con los haplotipos *HLA-DQ2* y *HLA-DQ8* es muy importante, sólo explica un 50% de la variabilidad genética de la enfermedad.

Se han identificado, por diversos métodos, varios péptidos presentes en los cereales tóxicos para los pacientes (trigo, cebada y centeno) "inmunodominantes" o capaces de desencadenar la respuesta inmunológica adquirida.

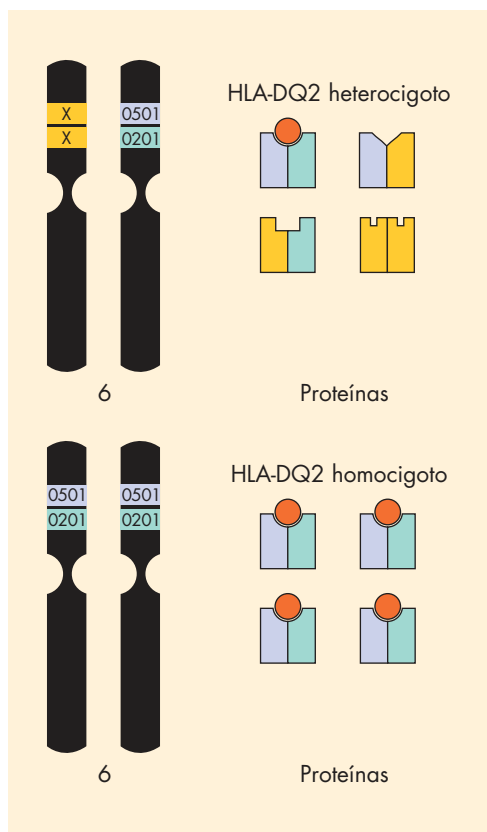


Figura 1. Ambos pacientes expresarán *HLA-DQ2*, pero el homocigoto tendrá 4 veces más moléculas *HLA* que reconocerán el epitopo del gluten que el heterocigoto, lo que puede contribuir a explicar la diferente probabilidad de enfermedad y también el diferente grado de lesión, entre otros factores.

ren que la carga genética puede explicar, en gran parte, el fenotipo (tal vez hasta un 87%); sólo aproximadamente el 50% de esta carga puede explicarla el haplotipo *HLA*¹⁶. Es evidente, por tanto, que otros genes tienen que influir en la aparición de la enfermedad, en su fenotipo y, tal vez, en sus manifestaciones extraintestinales: por ejemplo, determinados polimorfismos del gen *MICA* analizados por el grupo de Rodrigo en Asturias¹⁷. No obstante, los resultados de estudios individuales en poblaciones pequeñas deben analizarse con gran precaución, puesto que pueden ser artefactos estadísticos o simples reflejos del desequilibrio de ligamiento, especialmente cuando los genes analizados están próximos al complejo *HLA*, y no hay acuerdo general sobre el resto de genes potencialmente implicados en la enfermedad¹¹.

Ambiente y enfermedad celíaca

Las concienzudas investigaciones de Dicke et al¹⁸ llevaron a identificar el trigo y la cebada

como tóxicos para los pacientes. Posteriormente, sus contribuciones y las de otros investigadores identificaron el efecto desencadenante externo de la enfermedad en el gluten¹⁹. En un modelo simple, el gluten sería tóxico para las personas condicionadas genéticamente. Centrándonos sólo en el gluten, las cosas parecen mucho más difíciles²⁰. Las proteínas que contienen las semillas de los cereales como reserva energética son considerablemente complejas^{6,20}. La fracción soluble en alcohol se conoce como prolamina (gliadina en el trigo, secalinas en la cebada, hordeínas en el centeno, aveninas en la avena), y la fracción insoluble en alcohol, como glutenina. Sucesivos estudios indicaron que algunas fracciones de la gliadina eran las más tóxicas para los pacientes¹⁹, aunque algunos datos recientes implican también a péptidos presentes en las gluteninas en la enfermedad^{20,21}. La estructura molecular de estos péptidos tiene mucha importancia en su efecto patogénico. La presencia de altas concentraciones de prolina y glutamina determina la resistencia a las peptidasas intestinales, y son capaces de estimular los linfocitos T, en una interacción muy específica relacionada con el sistema *HLA*^{2,14}. Pero la complejidad del problema no acaba aquí: otros péptidos presentes en los cereales podrían activar otros puntos del sistema inmunológico, como más adelante trataremos.

Un punto de considerable interés es tratar de explicar la extrema variabilidad en el momento de la aparición de la enfermedad clínica: ¿es un efecto directo del gluten o más bien un fenómeno de pérdida de la tolerancia al gluten, desencadenado por otro factor ambiental? En los años ochenta, Kagnoff et al²² sugirieron un posible efecto de un adenovirus intestinal, aunque posteriormente no han aparecido evidencias que apoyen esta tesis (por ejemplo, no se encuentran anticuerpos frente a dicho adenovirus en la mayoría de los pacientes); y más recientemente se ha propuesto, en una hipótesis considerablemente más elaborada, que la homología de algunos péptidos de la gliadina con determinantes antigénicos de *Candida albicans* podría tener una importancia patogénica, tanto en la EC intestinal como en la dermatitis herpetiforme²³, aunque algunos datos experimentales posteriores no apoyan esta línea. La reactividad cruzada como fuente de autoinmunidad no es imposible, de hecho, existen otras evidencias de que la precisión de los anticuerpos no es tan exacta como se pensaba anteriormente y de que, incluso en condiciones fisicoquímicas ambientales muy estrictas, la variabilidad de reacción ante los determinantes antigénicos es muy importante en un mismo anticuerpo²⁴. Es más, estudios recientes de-

muestran cómo 2 infecciones víricas similares, pero independientes, pueden resultar en daño inmunológico específico de un órgano sin mimetismo molecular, y sin necesidad de romper la tolerancia a lo propio²⁵. Otras líneas de investigación sugieren que reacciones inflamatorias generales, con la activación del interferón, o la administración de un tratamiento médico con efectos inmunológicos (interferón exógeno, por ejemplo), podrían actuar como desencadenantes de la reacción inmunológica local en un terreno predispuesto²⁶. Por tanto, la complejidad de las posibles interacciones es enorme, y de ahí, probablemente, la gran variabilidad clínica.

El papel de la transglutaminasa

En los últimos años se ha reconocido que una enzima presente en la mucosa intestinal era el determinante antigénico frente al que realmente se dirigían los anticuerpos antiendomisio, que habían resultado tan útiles para el diagnóstico de la enfermedad desde su descripción². La importancia de la transglutaminasa, un péptido presente en la mucosa normal, pero que se expresa mucho más en condiciones de inflamación o daño tisular²⁷, trascendió enseguida el papel meramente diagnóstico (con ser éste muy importante). El punto más llamativo es que permite resolver una vieja incógnita: los péptidos del gluten deberían estar cargados negativamente para unirse (y, por tanto, ser capaces de activar) a los heterodímeros *HLA-DQ2* o *DQ8*, pero esto no ocurre de forma natural, es precisa una deaminación previa. La transglutaminasa 2²⁸ es una enzima presente en el tejido que, precisamente,

es capaz de deaminar los péptidos implicados en la enfermedad, transformando los residuos de glutamina (cargada positivamente) en ácido glutámico (cargado negativamente): esta reacción ha sido analizada con gran detalle^{29,30}. La especificidad de los anticuerpos antitransglutaminasa sugiere, junto con la presencia de diversas moléculas modificadas en la zona inflamada, que la transglutaminasa puede tener un papel directo en la patogenia de la enfermedad. Sea cual sea este papel, debe ser estrictamente dependiente del gluten, puesto que al retirarlo de la dieta los anticuerpos antitransglutaminasa tienden a desaparecer^{2,9,10,26}.

Inmunidad innata

El modelo tradicional inmunológico y fisiopatológico de la enfermedad podía explicar tanto la lesión de la mucosa como los problemas de absorción intestinal, consecuencia del daño estructural; y todo ello, a su vez, consecuencia de la activación anómala de algunas subpoblaciones linfocitarias por péptidos presentes en los cereales^{29,30}. Sin embargo, algunos estudios muy interesantes realizados en cultivos de mucosa intestinal prueban que se pueden detectar alteraciones en pocas horas, mucho antes de que los complejos mecanismos de la inmunidad adquirida se hayan puesto en marcha y puedan realmente dañar la mucosa³¹. Así, por ejemplo, en los estudios de Maiuri et al³¹, el péptido p31-p43 inducía la expresión de COX2, CD83 y otros marcadores de la inmunidad innata. Sólo este péptido, diferente de los péptidos capaces de inducir respuestas en los linfocitos T, era capaz de iniciar el efecto en la inmunidad innata. El estudio demostraba, además, que la preincubación con el péptido

Lectura rápida



La transglutaminasa puede ser esencial para convertir estos péptidos en inmunológicamente activos, y favorecer su interacción con el heterodímero *HLA* del linfocito T.

También se han identificado otros péptidos capaces de activar el sistema de inmunidad innata, un mecanismo en el que la interleucina-15 ha demostrado desempeñar un papel clave.

La inmunidad innata y la adquirida interactúan en la producción de la lesión final.

Los linfocitos intraepiteliales no son sólo un hallazgo histológico, también desempeñan un papel clave, tanto en los mecanismos de inmunidad innata como en la EC refractaria.

El espectro clásico de la enfermedad (malabsorción, diarrea, atrofia de vellosidades) debe ampliarse considerablemente (asintomática, manifestaciones atípicas, enteritis linfocítica).



Tabla 1. Genotipo HLA DQ2 y enfermedad celíaca

Serología	Haplotipo	Genotipo DQ2	Tipo DQ2	Predisposición
DR3-DQ2	1	<i>DQB1*0201-DQA1*0501</i>	DQ2.5cis	Asociación: riesgo alto
DR3-DQ2	2	<i>DQB1*0201-DQA1*0501</i>	DQ2.5cis	
DR3-DQ2	1	<i>DQB1*0201-DQA1*0501</i>	DQ2.5cis	Asociación
Otro	2	Otro		
DR5-DQ7	1	<i>DQB1*0301-DQA1*0505</i>	DQ2.5trans	Asociación (*)
DR7-DQ2	2	<i>DQB1*0202-DQA1*0501</i>		
DR7-DQ2	1	<i>DQB1*0301-DQA1*0505</i>	DQ2.2	No asociado
Otro	2	Otro		

(*) Riesgo intermedio en un estudio reciente europeo (Tissue Antigens. 2004;63:562). Riesgo según diferentes haplotipos, modificado y simplificado de Van Heel¹¹. También modificada de Vader et al¹⁴.

Bibliografía recomendada

Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55:1037-46.

Excelente revisión que abarca los aspectos genéticos, epidemiológicos, patogénicos y clínicos con seriedad, rigor y actualidad.

Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("Celiac Sprue"). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.

A pesar de ser un artículo de 1992, sigue siendo absolutamente recomendable. Además de resumir toda la evidencia científica disponible en el momento, se plantea una clasificación de la sensibilidad al gluten que incluye no sólo la enfermedad clásica, sino también los cuadros más sutiles de enteritis linfocítica, planteando que son diferentes partes del mismo espectro. La clasificación resultó no sólo útil, sino profética, y hoy en día probablemente todavía está por descubrir parte de su significado.

Van Heel DA Genetics in coeliac disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19:323-39.

La genética de la enfermedad celíaca plantea numerosos retos, porque, a pesar de las evidencias de que es una enfermedad poligénica y de su asociación con determinados haplotipos del sistema HLA, quedan por dilucidar los efectos de otros genes, y su interacción con los del sistema HLA. Ello plantea considerables dificultades metodológicas. El lector interesado en la genética de la enfermedad celíaca tiene en este capítulo una excelente revisión y un buen punto de partida para el estudio riguroso del tema.

no-inmunodominante permitía que después los péptidos inmunodominantes activaran las respuestas de los linfocitos T, y demostraran una interacción entre los mecanismos de inmunidad innata y los de inmunidad adquirida. Especialmente clave resulta en este y otros estudios el papel de la interleucina-15 (IL-15), un mediador esencial cuyo bloqueo impide completamente la activación de los mecanismos innatos: las acciones de esta interleucina parecen cada vez más relevantes en el control de la inflamación en la mucosa intestinal, no sólo en la EC, sino también en otras enfermedades inflamatorias intestinales³². Resulta curioso comprobar cómo diversos fragmentos del mismo gluten pueden actuar en diversos puntos del sistema inmunológico, y que, además, interactúan entre ellos.

Tabla 2. Algunos hitos históricos en la enfermedad celíaca

1950	Publicación por Dicke de sus investigaciones sobre el gluten como desencadenante de la enfermedad
1958	Introducción de la biopsia intestinal por cápsula
1970	Criterios de la ESPGAN
1972	Descripción de la asociación con el HLA
1983	Descubrimiento de los anticuerpos antiendomiso
1990	Descripción del mecanismo de activación de linfocitos T por el gluten restringido por el HLA
1992	Artículo y libro de Michael Marsh, y artículo simultáneo de M. Kagnoff
1997	Descripción de la transglutaminasa como el antígeno de los anticuerpos antiendomiso
2000	Demostración en Occidente del concepto epidemiológico del iceberg celíaco en la población occidental
2000-2006	Demostración de la implicación de la inmunidad innata Análisis detallado de los péptidos implicados y de su interacción molecular con los receptores Papel de la interleucina-15. Ampliación del espectro clínico de la enfermedad: aplicación conjunta de anticuerpos, HLA y biopsia en el proceso diagnóstico

Linfocitos intraepiteliales

La clasificación de Marsh de la EC^{5,6} ya concedía valor a un hallazgo que anteriormente era de difícil interpretación: los linfocitos intraepiteliales. La mera observación de que su número aumenta y su fenotipo es diferente al estándar no aclara la importancia de estas células en la génesis de la enfermedad, alejadas como están de la lámina propia, el aparente "teatro de operaciones" principal de las anomalías inflamatorias en la EC. Aunque todavía resulta difícil incluso cuantificar las anomalías³³, su importancia en la patogenia de la EC parece cada vez mayor³⁴. Por una parte, algunos datos, como el tipo de alteraciones descritas en un modelo animal de dermatitis herpetiforme, parecen confirmar la hipótesis de Marsh, que sugiere que las formas iniciales o más leves de sensibilidad al gluten pueden caracterizarse histológicamente por las anomalías en las subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales³⁵. Por otro lado, también hay datos que demuestran que las anomalías de los linfocitos intraepiteliales están en clara relación con la activación del sistema inmune innato, y reguladas estrechamente por la IL-15³⁶.

Enfermedad celíaca: un espectro patogénico, epidemiológico y clínico más amplio

Cada vez son más los datos que confirman la hipótesis de Marsh: la EC es algo más que la atrofia de vellosidades y la malabsorción. El espectro que puede englobarse dentro de la enfermedad es mucho mayor. En los últimos años se han reconocido más manifestaciones clínicas, más alteraciones inmunológicas, la implicación de la inmunidad innata, se han desarrollado mejores métodos diagnósticos, y se ha profundizado en el conocimiento de la genética de la enfermedad (tabla 2). Es más, la EC ha sido propuesta como un modelo para el estudio de las interacciones entre el medio ambiente y la genética^{8,37}. Curiosamente, la descripción de nuevas formas clínicas hace que, a pesar de la precisión innegable de las determinaciones de anticuerpos en los casos con atrofia de vellosidades³⁸, el método más antiguo, la biopsia de intestino delgado, sea cada vez más necesario como estándar de referencia³⁹, especialmente por la posible relevan-

cia clínica de los estadios Marsh I y Marsh II, en los que el valor diagnóstico de los tests inmunológicos es muchísimo menor. Así, como demuestra un magnífico trabajo del grupo de María Esteve⁴⁰, es probable que, si cambiamos la estrategia clínica, podamos ampliar el espectro clínico, reconociendo la verdadera importancia de los casos Marsh I: poca lesión histológica, pero consecuencias clínicas muy relevantes como anemia, osteoporosis, dolor y distensión abdominal; que mejorarán sólo si somos capaces de diagnosticarlos.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Catassi C, Ratsch I-M, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994;343:200-3.
2. ● Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55:1037-46.
3. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th edition. Madrid: McGraw-Hill; 1991.
4. Strauss ShE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. Third edition. Edinburgh: Elsevier; 2005.
5. Marsh MN, editor. Coeliac Disease. Londres: Blackwell Scientific Publications; 1992.
6. ●● Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("Celiac Sprue"). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
7. Papadopoulos GK, Wijmenga C, Koning F. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *JCI*. 2001;108:1261-6.
8. Mulder CJJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:313-21.
9. Green PHR, Jabri B. Coeliac Disease. *Lancet*. 2003;362:383-91.
10. Aladeini A, Green PHR. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142:289-98.
11. ● Van Heel DA. Genetics in coeliac disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19:323-39.
12. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64:469-77.
13. ● Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4175-9.
14. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, Van Rood JJ, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:12390-5.
15. Polanco I, Biemond I, Van Leeuwen A, et al. Gluten sensitive enteropathy in Spain: genetic and environmental factors. En: McConell R, editor. *The Genetics of Coeliac Disease*. Lancaster: MTP Press; 1984. p. 211-31.
16. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Catichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006;55:803-8.
17. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousono C, García-Fernández S, et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut*. 2002;50:336-40.
18. ●● Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease: II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1953;42:34-42.
19. Anderson ChM. The evolution of a successful treatment for celiac disease. En: Marsh MN, editor. *Coeliac Disease*. Londres: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 1-16.
20. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KEA. Gluten-free diet-what is toxic? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:359-71.
21. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, De Ru A, Harris D, Benckhuijsen W, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology*. 2002;122:1729-37.
22. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *Gut*. 1987;28:995-1001.
23. Nieuwenhuizen WF, Pieters RHH, Knippels LMJ, Jansen MCJF, Koppleman SJ. Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet*. 2003;361:2152-4.
24. James LC, Roversi P, Tawfik DS. Antibody multispecificity mediated by conformational diversity. *Science*. 2003;299:1327-8.
25. Merkle D, Horvath E, Bruck W, Zinkernagel RM, De la Torre JC, Pinschewer DD. "Viral déjà vu" elicits organ-specific immune disease independent of reactivity to self. *JCI*. 2006;116:1254-63.
26. ● Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S10-S8.
27. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. *Clin Sci (Lond)*. 1985;68:573-9.
28. Esposito C, Paparo F, Caputo I, Porta R, Salvati VM, Mazzarella G, et al. Expression and enzymatic activity of small intestinal tissue transglutaminase in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1813-20.
29. ● Sollid LM. Molecular basis of coeliac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:53-81.
30. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med*. 2000;191:603-12.
31. 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 celiac disease. *Lancet*. 2003;362:30-7.
32. Van Heel DA. Interleukin 15: its role in intestinal inflammation. *Gut*. 2006;55:444-5.
33. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol*. 2002;55:393-4.
34. Collin P, Wahab PJ, Murray JA. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:341-50.
35. Marietta E, Black K, Camilleri M, Krause P, Rogers RS, David C, et al. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *JCI*. 2004;114:1090-7.
36. Di Sabatino A, Cicciocioppo 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.
37. Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptive immunity. *Human Immunology*. 2006; 67:460-8.
38. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:47-54.
39. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas N, Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:561-6.
40. ●● Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. En prensa 2006. Disponible en: doi:10.1136/gut.2006.095299.

Bibliografía recomendada

Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S10-S8.

Sin duda, es muy difícil comprender todos los avances que se han registrado en los últimos años, especialmente por la complejidad de los mecanismos moleculares implicados. Martin Kagnoff elabora una excelente (y comprensible) sinopsis que se detiene en el HLA, los linfocitos, el gluten, la inmunidad innata, y otros puntos de interés; proporcionando una buena síntesis accesible al gastroenterólogo práctico, con esquemas muy claros.

Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. En prensa 2006. Disponible en: doi:10.1136/gut.2006.095299.

Este artículo habrá visto la luz cuando aparezca esta publicación. Es el más importante publicado en la literatura médica (por su metodología) sobre el estudio de familiares de pacientes y proporciona evidencias esenciales que: a) corroboran la importancia clínica de las lesiones Marsh I; b) confirman la baja sensibilidad de los anticuerpos para detectar estos casos específicos; y c) sugieren una nueva estrategia aprovechando el alto valor predictivo negativo de las determinaciones HLA-DQ2 y DQ8 para optimizar el uso de la biopsia intestinal, que es aplicada en un grupo con mucho más riesgo y, por tanto, con mucha más eficiencia. Estamos seguros de que este estudio tendrá una gran repercusión en el manejo clínico de la sensibilidad al gluten en los próximos años.