

El gluten y sus patologías asociadas



*Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Marta Alpresa Sánchez*





Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Departamento de Microbiología y Parasitología

Área de Microbiología

Grado en Farmacia

EL GLUTEN Y SUS PATOLOGÍAS ASOCIADAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

presentado por Marta Alpresa Sánchez

Trabajo de carácter bibliográfico

supervisado por Carolina Sousa Martín

Fdo: Carolina Sousa Martín

Marta Alpresa Sánchez

Sevilla, 8 de junio de 2023

RESUMEN

Las reacciones adversas a los alimentos nos indica que la alimentación representa la mayor carga antigénica a la que se ve sometido nuestro sistema inmunitario. Pueden clasificarse en alergias o intolerancia alimentaria. Este tipo de reacciones provocan desde síntomas leves, como malestar estomacal o distensión abdominal, hasta síntomas más graves como la anafilaxia. Dentro de este tipo de reacciones se engloban los desórdenes asociados con el consumo de gluten, que son una mezcla de proteínas de almacenamiento localizadas en las semillas de varios cereales como el trigo, el centeno, la cebada, la avena y sus variedades híbridas. El gluten tiene una estructura característica dentro del grano que permite formar una “red proteica” durante el proceso de amasado de la harina con el agua. Se ha demostrado que el gluten confiere a las harinas unas propiedades únicas de absorción de agua, cohesividad, viscosidad y elasticidad, lo que lo diferencian de cualquier otra proteína vegetal.

El estudio de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten incluye a la enfermedad celiaca, la ataxia por gluten, la dermatitis herpetiforme, la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo. Estas enfermedades poseen características epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas propias, y en pacientes susceptibles ocasionan una serie de manifestaciones clínicas que pueden provocar síntomas intestinales y extra-intestinales. La similitud entre ellas, en algunas de sus manifestaciones clínicas, puede dificultar su diagnóstico diferencial, por lo tanto, es necesario conocer sus patogenia y sus presentaciones clínicas con el objetivo de que los especialistas realicen un diagnóstico adecuado, de cada una de ellas, con vistas a los desafíos psicosociales, y de calidad de vida de los pacientes.

El único tratamiento eficaz para las patologías asociadas al consumo de estas proteínas es la dieta sin gluten, aunque no es fácil como consecuencia las transgresiones dietéticas, tanto voluntarias como involuntarias, que son relativamente frecuentes, especialmente en los pacientes adultos. Sin embargo, esta dieta elimina los síntomas, previene deficiencias nutricionales y mejora la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: gluten, patologías asociadas al consumo de gluten, cereales, dieta sin gluten

ABREVIATURAS

Anti-AGA	Anticuerpos antigliadina
Anti-DGP	Anticuerpos antigliadina desaminada
Anti-EMA	Anticuerpos antiendomiso
Anti-tTG	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular
AT	Alergia al trigo
ATIs	Inhibidores de la amilasa-tripsina del trigo
AG	Ataxia por gluten
DH	Dermatitis herpetiforme
DIF	Inmunofluorescencia directa
DSG	Dieta sin gluten
EC	Enfermedad celíaca
ESPGHAN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FACE	Federación de Asociaciones de Celíacos de España
FAO	Organizaciones de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
FODMAPs	Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables
HLA	Antígeno leucocitarios humanos
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
LIEs	Linfocitos intraepiteliales
P	Prolina
Q	Glutamina
RAA	Reacciones adversas a los alimentos
SGNC	Sensibilidad al gluten no celíaca
TLR	Receptor toll-like
tTG	Transglutaminasa tisular

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	5
1.1.	Trastornos asociados con el consumo de gluten.....	5
1.2.	Cereales con gluten	6
1.2.1.	Trigo.....	6
1.2.2.	Cebada.....	6
1.2.3.	Centeno	8
1.2.4.	Avena.....	8
1.3.	El gluten y sus componentes	9
1.3.1.	Definición	9
1.3.2.	Clasificación.....	9
1.3.3.	Los péptidos del gluten y su transporte en el epitelio intestinal	10
1.4.	La dieta sin gluten.....	11
2.	OBJETIVOS	13
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
4.1.	Patología de carácter alérgico	15
4.1.1.	Alergia al trigo	15
4.2.	Patología de carácter No autoinmune / No alérgica	17
4.2.1.	Sensibilidad al gluten no celíaca.....	17
4.3.	Patología de carácter autoinmune	20
4.3.1.	Dermatitis herpetiforme	20
4.3.2.	Ataxia por gluten	22
4.3.3.	Enfermedad celíaca	24
5.	CONCLUSIONES	31
6.	BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trastornos asociados con el consumo de gluten

Las reacciones adversas a los alimentos han acompañado al ser humano desde épocas remotas. La cantidad total de alimentos ingerimos en nuestra vida, alrededor de 100 toneladas, nos indica que la alimentación representa la mayor carga antigénica a la que se ve sometido nuestro sistema inmunitario (Sapone et al., 2012). De manera fisiológica, este sistema de defensa es capaz de tolerar alimentos bien conservados que cumplen unas determinadas condiciones higiénico-sanitarias, pero se ha demostrado que en una parte de la población esta tolerancia no se cumple (Rostami-Nejad et al., 2012; Sharma et al., 2020), es lo que se conoce como reacciones adversas a los alimentos (RAA). Su prevalencia en adultos es superior al 30%, y son procesos que afectan a la calidad de vida de los pacientes, tanto a nivel físico como psíquico, y en la actualidad se considera un problema de salud pública. Las RAA incluyen las intolerancias y alergias alimentarias, que son un problema creciente en la población infantil y adulta, destacando entre ellas las patologías relacionadas con la ingesta de gluten (proteínas presentes en determinados cereales) y que presentan una elevada prevalencia a nivel mundial (Taraghikhah et al., 2020).

Dentro de estos trastornos se han descrito diferentes entidades con características epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas propias. Dichas patologías mostradas en la **Figura 1** se clasifican según la respuesta inmune generada (Gujral et al., 2012). Se ha demostrado, que estos desórdenes no sólo producen daño a nivel del aparato digestivo, sino que afectan a otros órganos y sistemas, estando asociadas a procesos inflamatorios (Cabanillas, 2020).



Figura 1. Patologías asociadas con el consumo de gluten (adaptada de Rosell et al., 2014).

1.2. Cereales con gluten

1.2.1. Trigo

El gluten presente en el trigo, especialmente en especies del género *Triticum*, cumple con un papel biológico esencial como parte de las proteínas de almacenamiento del grano, siendo el principal determinante de las propiedades funcionales de este cereal (Shewry, 2019). Las proteínas del gluten se denominan prolaminas, y en el caso del trigo a su vez se dividen en gliadinas y gluteninas. Este grupo de proteínas están presentes en el endospermo del grano (**Figura 2**), ejerciendo su función como fuente primaria de nitrógeno.

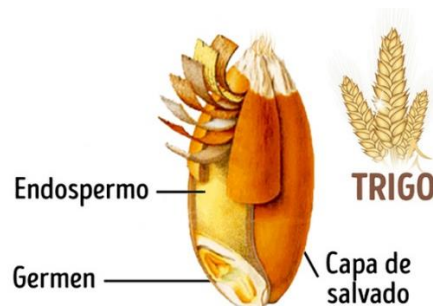


Figura 2. Constitución del grano del trigo. En el endospermo se localiza el gluten. (Modificado según FACE, 2019).

El grano de trigo se compone principalmente de endospermo (80-85%), seguido del salvado (13,17%) y el germen (2-3%) (Šramková et al., 2009; Kumar et al., 2011). El **germen** es considerado el embrión del grano y presenta un alto contenido en proteínas, lípidos y distintos tipos de vitaminas B. El **salvado** contiene una cantidad limitada de proteínas, muchas vitaminas del complejo B y material no digerible de celulosa llamado fibra. Muchas de las harinas integrales de trigo se obtienen del salvado. Por último, el **endospermo** es el que presenta la mayor cantidad de proteína en todo el grano, además de hierro, carbohidratos y muchas vitaminas del complejo B.

1.2.2. Cebada

La cebada son especies del género *Hordeum*, fue una de las primeras especies domesticadas y aparentemente originaria del suroeste de Asia. Es un cereal cuyos estudios genéticos han demostrado mutaciones mendelianas, destacando así una fisiología y morfología alterada aún conservada como reservas genéticas (**Figura 3**). Es por ello por lo que existen determinadas mutaciones que se describieron en el pasado, y hoy día se siguen usando dichos genes para su clonación o caracterización

con el fin de controlar la biosíntesis de lípidos para así modificar la cubierta de las semillas (Stanca et al., 2016).



Figura 3. Desarrollo de las mutaciones en las espigas de cebada (Stanca et al., 2016).

Como se ha comentado anteriormente, se trata de una de las primeras plantas domesticadas lo que ha significado un gran desarrollo para la humanidad, proporcionando tanto alimento básico como compuestos esenciales para la vida como carbohidratos, proteínas, grasas y metabolitos secundarios. El grano, se estructura en diferentes partes y entre las que se encuentran la cáscara, el pericarpio, la testa, la capa de aleurona (rica en proteínas), el endospermo y el embrión (parte que germina y origina una nueva planta). Principalmente, se emplea el grano para la alimentación del ganado (80-90%), pero también tiene utilidad como malta para la elaboración de cerveza o de otras bebidas alcohólicas (10%), mientras que sólo un pequeño porcentaje se usa como alimento humano (**Figura 4**).

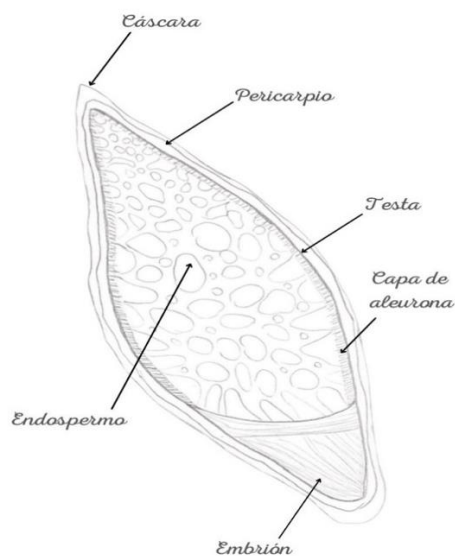


Figura 4. Estructura del grano de cebada (modificado según Intermalta, 2022)

Actualmente, se estima que ocupa el cuarto lugar entre los cereales, estando detrás del trigo, el arroz y el maíz. Se diferencia en que, en comparación con otros cereales, posee una mayor variabilidad genética para su adaptación al medio ambiente en situaciones de estrés ambiental, o incluso para crecer en condiciones climáticas extremas, lo que facilita que pueda ser cultivado favorablemente en casi todos los países del mundo (Stanca et al., 2016).

1.2.3. Centeno

El centeno es un tipo de grano de cereal que pertenece a la familia del trigo, siendo originario de regiones centrales y orientales de Turquía. En la actualidad, el centeno se cultiva particularmente en Europa Septentrional y Oriental, adaptándose especialmente bien a terrenos ácidos y arenosos, llegando a resistir a condiciones frías y secas. En cuanto a su grano, posee un alto contenido de proteínas, y la mayor producción mundial se debe a su consumo en forma de pan, aunque también se utiliza en la elaboración de otros alimentos para animales, además del whisky, harinas y cervezas (Zohary et al., 2012).

1.2.4. Avena

En la actualidad, la avena representa tan sólo el 1,3% de la producción mundial de cereales, pero esta cifra se está incrementando debido a los beneficios que posee. Es un cereal básico para alimentos y piensos, ya que ofrece una variedad de nutrientes que contribuyen a seguir una dieta sana, además de sus efectos positivos sobre el mantenimiento y la reducción del colesterol, y su capacidad de regular los niveles de glucosa en sangre. Su alto contenido en ácidos grasos insaturados localizados en el endospermo contribuye, además, a reducir los riesgos por enfermedades vasculares y cardíacas (Marinus et al., 2018).

Su cultivo comenzó más tarde que el del trigo y la cebada. Se sugirió que en la Edad de Bronce se propagó como una mala hierba, pero al llegar a Europa fue domesticada por los primeros agricultores, llegando a adaptarse bien al clima frío y húmedo, convirtiéndose así en un cereal con buenas propiedades cultivado extensamente en el noroeste Europa (Valentine et al., 2011).

1.3. El gluten y sus componentes

1.3.1. Definición

El gluten puede definirse como una mezcla de proteínas de almacenamiento localizadas en las semillas de varios cereales como el trigo, el centeno, la cebada, la avena y sus variedades híbridas. Su estructura y propiedades se han estudiado sistemáticamente durante años (World Health Organization. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*, 2008; Shewry, 2019). El gluten tiene una estructura característica dentro del grano que permite formar una “red proteica” durante el proceso de amasado de la harina con el agua (Shewry, 2019). Además, es responsable de la elasticidad de la masa de harina, lo que permite su fermentación, así como la consistencia elástica y esponjosa de los panes y masas horneadas. Confiere a las harinas unas propiedades únicas de absorción de agua, cohesividad, viscosidad y elasticidad lo que lo diferencian de cualquier otra proteína vegetal (Wieser, 2007). Estas proteínas actúan como aglutinantes, por lo que se usa como agente gelificante y emulgente que une las moléculas de agua y, por lo tanto, funciona como elemento estructurador. Estas propiedades han contribuido al uso de algunos de los cereales, como por ejemplo el trigo, para la fabricación de multitud de alimentos procesados (Shewry et al., 2002).

1.3.2. Clasificación

En 1924, Osborne desarrolló una clasificación de las proteínas de los cereales según las características físico-químicas que presentan dividiéndolas en: prolaminas (solubles en alcohol), glutelinas (solubles en ácidos y bases débiles), globulinas (solubles en solución salina diluida), y albúmina (solubles en agua) (Osborne, 1924). Las proteínas del gluten se conocen como prolaminas por su alto contenido en los aminoácidos prolina (P) y glutamina (Q). Son proteínas de almacenamiento localizadas en las semillas de cereales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y sus derivados (Piezak, 2012). Las prolaminas son muy heterogéneas y tienen nombres específicos según el cereal del que procedan, las del trigo, se denominan gliadinas y gluteninas, las de la cebada, hordeinas, las del centeno, secalinas, y las de avena, aveninas (Mena y Sousa, 2015; García-Molina et al., 2019).

Las gliadinas, y sus homólogos, son monoméricas y las gluteninas, y sus homólogos, son poliméricas. Originariamente las gluteninas fueron clasificadas como glutelinas (insolubles en alcohol), ya que debían ser desnaturalizadas mediante reducción de enlaces disulfuro intercatenarios con agentes reductores para hacerlas solubles en soluciones alcohólicas (García-Molina et al., 2019). Las prolaminas monoméricas contienen enlaces disulfuro intramoleculares, mientras que las gluteninas son poliméricas y contienen enlaces disulfuro intermoleculares e intramoleculares (Pogna et al., 1994).

Las gliadinas y sus homólogos de la cebada, centeno y avena pueden clasificarse como α -, β -, γ - y ω - en función de su movilidad electroforética en condiciones de pH ácido (García-Molina et al., 2019). Se han establecido otras clasificaciones de estas proteínas según su peso molecular de tal manera que el primer grupo está formado por proteínas de alto peso molecular (*High Molecular Weight*, HMW; 80-120 kDa), en el que se incluye la glutenina, secalina y de la D-hordeina. El segundo grupo está formado por proteínas de peso molecular medio (*Medium Molecular Weight*, MMW; 52-80 kDa) constituido por las ω -gliadinas, ω -secalinas y C-hordeinas. Finalmente, el grupo de bajo peso molecular (*Low Molecular Weight*, LMW; 30-52 kDa) que comprende las α/β -gliadinas, γ -gliadinas, γ -secalinas (40 y 75k), B/ γ -hordeinas y las α -, γ - y la subunidad LMW de las aveninas (Wieser, 2000; Schalk et al., 2017).

1.3.3. Los péptidos del gluten y su transporte en el epitelio intestinal

Tras la ingesta de alimentos, las proteínas del gluten se digieren parcialmente por las enzimas digestivas produciendo una hidrolización incompleta de las mismas, debido a que en nuestro organismo existe una deficiencia natural de proteasas que las digieran. De manera que se forman oligopéptidos de diferentes tamaños, conservando algunos de ellos propiedades que llegan a ser antigénica (Gasbarrini y Mangiola, 2014). Este hecho tiene gran relevancia ya que se ha demostrado que algunos de estos péptidos, parcialmente digeridos, tienen la capacidad de desencadenar, en determinados casos, una respuesta inmunológica (Shan et al., 2005; Tye-Din et al., 2010; Uche-Anya y Lebwohl, 2021). Todo ello supone un gran problema en las personas susceptibles a estas proteínas ya que estos péptidos son capaces de atravesar la barrera epitelial hasta llegar a la lámina propia intestinal y producir los efectos nocivos (Gasbarrini y Mangiola, 2014).

La superficie mucosa más grande del cuerpo es el epitelio intestinal, la cual se encuentra recubriendo todo el tracto gastrointestinal. Está compuesta por una barrera física de células columnares polarizadas unidas entre sí por uniones estrechas. Poseen una gran importancia inmunológica evitando que se desencadenen respuestas agresivas frente a infecciones crónicas o enfermedades metabólicas (Peterson y Artis, 2014). Otra función que cabe a destacar es la capacidad auto-protectora y auto-reguladora que presenta debido a su capacidad de segregar moco y péptidos antimicrobianos, eficaces para controlar a bacterias saprofitas y patógenas, además de regular el crecimiento de nuevas células y sustitución de estas (Bevins y Salzman, 2014). Al mismo tiempo, el epitelio intestinal está implicado en la respuesta inmune gracias a las células caliciformes y M, encargadas de regular las respuestas por receptores como los Toll-like (Abreu, 2010). El objetivo final es que, en condiciones normales sin signos patológicos, el epitelio se componga de moléculas capaces de mantener la homeostasis en toda la mucosa intestinal.

1.4. La dieta sin gluten

El tratamiento actual para las patologías asociadas al consumo de gluten es la dieta sin gluten (DSG), que consiste en eliminar todos los cereales que las contienen. Todo ello supone evitar alimentos de consumo habitual entre cuyos ingredientes estén presente estas proteínas, pero también todos aquellos alimentos que contienen gluten como aditivo o espesante, o que se han podido contaminar con estas proteínas (Lindfors et al., 2019). Por otra parte, existen cereales como la avena, cuya toxicidad para los pacientes celíacos ha estado en entredicho. Diversos trabajos han demostrado que además de la sensibilidad interindividual de cada paciente hacia la avena, la inmunogenicidad de este cereal varía en función del cultivar empleado debido a la presencia de secuencias inmunogénicas similares a las de los cereales tóxicos (Comino et al., 2011, 2016; Pinto et al., 2017). Es por ello por lo que es necesario conocer adecuadamente las alternativas y posibles sustitutos, como también leer el etiquetado de los envases. En Europa hasta hace unos años, la Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE) tenía su propia certificación para productos sin gluten, pero se reemplazó por el nuevo Sistema de Licencia Europeo. Esta nueva certificación está conformada por un logotipo conocido como “Espiga Barrada” (**Figura 5**), por lo que, si algún producto la presenta, este se considerará un producto sin gluten apto para el consumo.



Figura 5. Logo del Sistema de Licencia Europeo o Espiga Barrada. Certificación internacional (FACE, 2020)

Según el Codex Alimentarius dictado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), se establece que un producto se considera “sin gluten” cuando no supere el límite de 20mg/kg para países de la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá (Melini y Melini, 2019). Naturalmente, existen alimentos que no contienen gluten o que presentan cantidades reducidas, y pueden ser clasificados según su contenido en gluten como se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación de alimentos en base a su contenido en gluten (modificado según Polanco et al., 2009).

ALIMENTOS CON GLUTEN	ALIMENTOS QUE PUEDEN CONTENER GLUTEN	ALIMENTOS SIN GLUTEN
<ul style="list-style-type: none"> • Pan y harinas de trigo, cebada, centeno y avena • Alimentos manufacturados con las harinas anteriores • Productos de pastelería: bollos, pasteles, tartas, galletas, bizcochos • Pastas • Refrescos • Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza y algunos licores. 	<ul style="list-style-type: none"> • Productos de charcutería y embutidos • Conservas de pescado y carne procesada • Frutos secos (fritos y tostados) • Helados • Sucedáneos del chocolate • Colorantes alimentarios • Sopas y cremas 	<ul style="list-style-type: none"> • Leches • Carnes y vísceras frescas, congeladas o en conserva natural • Pescados y mariscos frescos, congelados • Huevos • Frutas, verduras, hortalizas y tubérculos • Legumbres, arroz, maíz, tapioca • Azúcar y miel • Aceites y mantequillas • Vinos

Cuando un paciente comienza la DSG, es recomendable que esta esté basada principalmente en alimentos naturales sin gluten: frutas, verduras, legumbres, cereales y pseudocereales sin gluten (arroz, maíz, mijo, sorgo, trigo sarraceno, amaranto y quinoa), tubérculos, carne, pescado, frutos secos y lácteos, entre otros. Esta selección de alimentos puede ser complementada con productos certificados sin gluten, cuyo fin es sustituir a los alimentos elaborados tradicionalmente con gluten tales como pan, pasta, bollería, etc. (Wieser et al., 2021). Gracias al creciente interés de la DSG, en los últimos años, la industria alimentaria ha impulsado la producción de una amplia variedad de productos sin gluten, facilitando el seguimiento de la dieta a los pacientes con estas patologías (Niland y Cash, 2018).

El inicio de este tratamiento supone una notable modificación en el estilo de vida de la persona afectada y de sus familiares más cercanos, es por ello por lo que estas dietas suelen ser costosas y complicadas de cumplir. La adherencia a la DSG depende de diversos factores ambientales, sociales y económicos. Este tipo de dieta no es tarea sencilla debido a la ubicuidad del gluten en los alimentos, a la desinformación educativa, a las variaciones en el etiquetado de los alimentos, a la posible contaminación cruzada de estos y a las limitaciones sociales (Wolf et al., 2018). Su frecuente uso como ingrediente en alimentos procesados, pero también en medicamentos y cosméticos, es probablemente uno de los principales motivos de la exposición involuntaria a estas proteínas. A pesar

de la existencia de una legislación específica para la declaración obligatoria de alérgenos en todos estos productos, su presencia no está en todos los países, y es, por lo tanto, susceptible de ser vulnerada y requiere de educación por parte de los pacientes con patologías asociadas al consumo de gluten (Wieser et al., 2021). Diversos estudios han mostrado que existe el riesgo de contaminación con gluten tanto en alimentos naturales y procesados sin gluten, como en las comidas procedentes de servicios de restauración (Wieser et al., 2021). Otras barreras relacionadas con los alimentos sin gluten son la falta de disponibilidad en tiendas y servicios de restauración, el alto coste en comparación de sus alternativas con gluten y la peor calidad con respecto a sus propiedades organolépticas (O'Shea, Arendt y Gallagher, 2014; Lee et al., 2019). De manera que, para llevar esta dieta de la forma más adecuada posible los pacientes son referidos a nutricionistas clínicos con el objetivo de hacerles un seguimiento de lo que consumen.

2. OBJETIVOS

Las reacciones adversas asociadas a los alimentos son un problema creciente de gran importancia clínica tanto en la población adulta como en la infantil, siendo las patologías relacionadas con el consumo de gluten las de mayor prevalencia a nivel mundial. Todos estos trastornos tienen a las proteínas del gluten presentes en el trigo, la cebada, el centeno, la avena y sus derivados como el principal causante. A pesar de que la DSG es el tratamiento por excelencia para estas enfermedades, existen algunas características y rasgos que las diferencia unas de otras. Por lo tanto, es importante conocer su sintomatología, así como las herramientas de las que dispone la práctica clínica habitual para efectuar el diagnóstico más eficiente y adecuado de cada una de ellas.

Con estos antecedentes, el **OBJETIVO GENERAL** de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica de las distintas patologías relacionadas con el consumo de gluten, evaluando su diagnóstico diferencial y los distintos aspectos epidemiológicos y clínicos, incluyendo los posibles tratamientos existentes hasta la fecha para cada una de estas enfermedades.

Para conseguir este **OBJETIVO GENERAL** se han planteado los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**:

- Analizar la estructura de las proteínas del gluten y los cereales que las contienen.
- Clasificar los alimentos en base a su contenido en gluten, además de conocer el etiquetado y las pautas para llevar a cabo la dieta libre de gluten.
- Definir las patologías asociadas al gluten describiendo su epidemiología, patogenia y cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión bibliográfica basada en la búsqueda de fuentes primarias como tesis doctorales y libros de texto, y fuentes secundarias como revisiones bibliográficas, artículos científicos y las distintas bases de datos. Se procedió a la recopilación y el análisis de la información obtenida, en las fuentes primarias y secundarias, con el fin de elaborar una revisión bibliográfica en consonancia con los objetivos propuestos. Para realizar una búsqueda con estudios recientes se acotó los resultados a revisiones y artículos científicos de hasta 5 años atrás, excepto para algunos casos de especial interés en los temas tratados en este trabajo.

En base al título y tema de esta revisión bibliográfica, se han empleado las siguientes palabras claves para la búsqueda de información: "gluten", "trastornos asociados con el gluten", "enfermedad celíaca", "sensibilidad al gluten no celíaca", "alergia al trigo", "dermatitis herpetiforme", "ataxia por gluten" y "dieta sin gluten". También se realizó el uso de esas mismas palabras en inglés: "gluten", "gluten-related disorders", "celiac disease", "nonceliac gluten sensitivity", "wheat allergy", "dermatitis herpetiformis", "gluten ataxia" y "gluten free diet".

Libros de texto y tesis doctorales utilizadas:

- **Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS.** Avances en el conocimiento de las patologías relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten. OmniaScience. Cataluña (España), 2018.
- **Moreno ML, Sousa C.** Actualización de conocimientos en la enfermedad celíaca y otras patologías relacionadas con el gluten. Rescifar. Sevilla (España), 2020.
- **Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Y, Arranz E, Garrote JA.** Celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. Revista Chilena de Pediatría. Iku. Chile, 2017.
- **Polanco I, Ribes C, Rodrigo L, Riestra S, Fonseca E, Menchén L, et al.** Libro blanco de la enfermedad celíaca. ICM. Madrid (España), 2009.
- **Ruiz-Carnicer A.** Nuevas estrategias para el control de la enfermedad celíaca: caracterización de los péptidos inmunogénicos del gluten y validación clínica de un biomarcador para el seguimiento del paciente celíaco. Tesis Doctoral. Sevilla (España), 2021.

Bases de datos utilizadas: Scielo, PubMed, Google Académico, Science Direct, Scopus, Medline Plus.

Además, se han consultado páginas oficiales como la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) y de otras Asociaciones de Comunidades Autónomas y regionales.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las proteínas del gluten tienen una gran importancia en la industria alimentaria y agrícola, y un gran interés médico debido a las reacciones adversas que puede provocar en la salud. Las enfermedades relacionadas con la ingesta de gluten se clasifican según los síntomas clínicos que producen y la respuesta inmune generada. Dentro de este grupo de patologías la enfermedad celíaca (EC), la dermatitis herpetiforme (DH), y la ataxia por gluten (AG) son consideradas como autoinmunes, la alergia al trigo (AT) es una respuesta de tipo alérgica, y por último, las que no están relacionadas ni con la inmunidad ni con la respuesta alérgica, como es la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) (Sapone et al., 2019; Sharma et al., 2020; Taraghikhah et al., 2020). A pesar de su fisiopatología específica, muchas de ellas pueden presentar similitud en cuanto a sus manifestaciones clínicas, lo que conllevaría a un diagnóstico diferencial poco acertado (Sharma et al., 2020). Por lo tanto, es fundamental comprender cada una de ellas para que tanto el diagnóstico como el tratamiento sean el más adecuado para cada paciente.

4.1. PATOLOGÍA DE CARÁCTER ALÉRGICO

4.1.1. ALERGIA AL TRIGO

La AT se define como una reacción inmunológica adversa al trigo, cereal que presenta una gran cantidad de alérgenos, siendo una de las principales causas del asma del panadero, la alergia alimentaria y al polen (Constantin et al., 2009). La AT es una reacción inmunológica que se desencadena como consecuencia de la ingesta de proteínas del trigo, no necesariamente al gluten. Tanto la IgE, como mediadores químicos como la histamina, juegan un papel fundamental en el desarrollo de esta reacción. Se caracteriza por presentar sintomatología digestiva, respiratoria y/o cutánea tras unos minutos u horas tras la exposición al trigo, ya sea mediante la piel o las mucosas (Sapone et al., 2012).

Epidemiología

La AT es una de las alergias alimentarias más comunes en todo el mundo. Se ha comprobado, gracias a un estudio realizado en Estocolmo (Suecia) que la prevalencia disminuye con la edad (Mäkelä et al., 2014). Además, las regiones que, frecuentemente, presentan este tipo de patologías son las regiones del norte de Europa, probablemente como consecuencia del tipo de dieta. Se ha detectado un incremento general de AT en adultos de un 0,5-3%, mientras que la tasa en niños es mayor, con

valores de 2-9% (Ontiveros et al., 2018). Como consecuencia de ello, tiene el tercer puesto de alergias individuales más comunes, siendo la alergia a la leche de vaca y al huevo las que ocupan mayor relevancia (Ricci et al., 2019).

Patogenia y cuadro clínico

La patogenia se basa en la reacción inmunológica que tiene lugar como consecuencia de una pérdida en la tolerancia inmunológica a los antígenos del trigo. Estudios previos han determinado que, un aumento en la permeabilidad de la barrera mucosa, causada por una alteración de la arquitectura epitelial (o una falta de maduración en cuanto a la arquitectura epitelial), podría ser responsable de fenómenos de la sensibilización alérgica. Dicho esto, cuando el antígeno atraviesa la membrana, desencadena una respuesta TH2 al ser presentado el antígeno por las células dendríticas a los linfocitos T, dando como resultado a la liberación de diferentes interleuquinas. A continuación, los linfocitos B llevan a cabo la producción de la IgE para unirse a los receptores de piel, sistema digestivo, respiratorio y cardiovascular, con el objetivo de reaccionar en dichas zonas cuando se exponga al alérgeno. (Pelz et al., 2015). También se ha descrito la AT no mediada por IgE (Khan et al., 2020).

Las manifestaciones clínicas varían en función de la forma de exposición y la respuesta inmune provocada, con síntomas que van desde reacciones leves locales a sistémicas graves (Cabanillas, 2020). Existen diferentes manifestaciones clínicas dependiendo de la persona y la exposición:

- ***Alergia respiratoria:*** Como consecuencia de la inhalación tanto de cereales como de harinas de trigo. Ejemplos de esta alergia son el asma del panadero y la rinitis (Quirce et al., 2016).
- ***Alergia gastrointestinal:*** Debido a las proteínas W5-gliadinas, el paciente puede presentar desde diarreas y vómitos hasta a anafilaxias (Quirce et al., 2016).
- ***Reacciones dermatológicas:*** De tipo urticaria, inflamación alrededor de la boca, dermatitis atópica, etc. (López et al., 2011).

Diagnóstico

Para llevar a cabo el diagnóstico, es necesario que exista una relación entre los síntomas y la ingesta de alimentos que contengan trigo. Para su confirmación, se realiza la prueba del pinchazo cutáneo (Prick test), útil para detectar reacciones IgE mediadas tras la colocación de extractos sobre la superficie anterior del antebrazo, y realizando una punción en la piel a través de la gota. Después de 20 minutos, se mide el diámetro máximo de la tumefacción localizada en el lugar de la prueba,

considerándose positivo un diámetro de pápula de más de 3 mm acompañado de eritema (Jiménez et al., 2016) (**Figura 6**). Aunque este método no es del todo fiable dada su baja sensibilidad y especificidad, y, además, influye la pureza del extracto y de que se encuentren o no todos los alérgenos principales (Armentia et al., 2018). Se han descrito otros métodos de diagnóstico como la prueba de activación de basófilos, que, ha demostrado su fiabilidad en ensayos *in vitro*, no se emplea en la práctica diaria. De igual manera ocurre con los microrrays, que aunque representa un gran avance, es un proceso muy tedioso, lento y poco rentable para utilizarlo de manera rutinaria (Mäkelä et al., 2014).



Figura 6. Prueba de Prick test con extractos modificados de proteínas purificadas de cereales (modificado según Armentia et al., 2018)

Tratamiento

El único tratamiento existente para estos pacientes es la adherencia a una DSG; sin embargo, pueden consumir gluten procedente de fuentes distintas a este cereal. Este tratamiento implica una notoria mejoría especialmente en los niños, mientras que en adultos podría persistir este trastorno durante toda la vida (Niggeman et al., 2004). En el caso de reacciones alérgicas graves se pueden emplear epinefrina (inmediatamente administrada tras la exposición), antihistamínicos o corticoides.

4.2. PATOLOGÍA DE CARÁCTER NO AUTOINMUNE/ NO ALÉRGICO

4.2.1. SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA

El origen de la SGNC fue descrita por primera vez entre 1976 y 1978 (Cooper et al., 1976; Ellis et al., 1978), pero fue a partir del año 2010 cuando se describió en numerosas publicaciones y comenzaron investigaciones dirigidas a profundizar en esta patología (Soares, 2018). Se caracteriza porque el paciente padece manifestaciones relacionadas con la ingesta de gluten o de proteínas presentes en el trigo, y en la que se ha descartado previamente el diagnóstico de EC EC o AT (Beck, 2011). Además, son características las manifestaciones gastrointestinales y extra-intestinales que no

están mediadas por una respuesta alérgica ni autoinmune (Molina-Infante et al., 2014; Casella et al., 2018).

Epidemiología

Debido a la falta de marcadores diagnósticos y el autodiagnóstico por parte de la población es complejo establecer una prevalencia general. Se estima que entre un 0,6-10,6% de la población general la padece (Rej et al., 2020), por lo tanto, esta patología es de 5-10 veces más frecuente que la EC (Molina-Infante et al., 2018), siendo más frecuente en mujeres y adultos jóvenes de una mediana edad.

Patogenia y cuadro clínico

Se desconoce aún la fisiopatología exacta de la SGNC, pero diversos estudios lo han relacionado con una activación de la inmunidad innata (Sapone et al., 2016). Concretamente, el aumento de la expresión de los receptores de tipo toll (TLR), un tipo de proteínas que juegan un papel vital en el mecanismo de la inmunidad innata, son las que han demostrado evidencia científica para la hipótesis de esta activación mediante estudios realizados en el intestino delgado (Sapone et al., 2011). Además del gluten, otros componentes de los cereales, como los carbohidratos de cadena corta poco fermentables y mal absorbidos denominados FODMAPs, y los inhibidores de la amilasa-tripsina del trigo (ATIs), pueden contribuir a su desarrollo (Khan et al., 2020). Por todo ello, esta patología se ha relacionado también con la fermentación colónica de carbohidratos (Molina-Infante et al., 2018). También se ha visto que es posible que los FODMAPs estén relacionados con la sintomatología, a excepción de los que son extra-digestivos, donde no se ha logrado determinar (Aziz et al., 2015). En cuanto a la permeabilidad intestinal, existen discrepancias entre diferentes estudios realizados, ya que en 2011 Biesikierski et al. realizó diferentes ensayos donde las personas que presentaban síntomas no mostraban cambios significativos en la permeabilidad. En contraste, estudios recientes realizados en 2015 por Hollon et al., documentó un incremento de la permeabilidad en estos pacientes por lo que son necesarios futuros estudios para determinarlo.

Respecto a las afecciones gastrointestinales, por la ingesta de cereales, suelen presentarse con síntomas similares a los de la EC, siendo los más destacados: dolor abdominal (80%), diarrea crónica (73%), fatiga (33%), distensión abdominal (26%) (Tonutti et al., 2014; Francavilla et al., 2014) (**Tabla 2**). La población infantil presenta menos síntomas intestinales que los adultos, pero experimentan síntomas extra-intestinales: cansancio, dolor de cabeza y/o en las extremidades, anemia, etc. (Francavilla et al., 2014).

Tabla 2: Síntomas asociados a la sensibilidad al gluten no celíaca (modificado según Tonutti et al., 2014).

GASTROINTESTINALES	EXTRA-INTESTINALES
Dolor abdominal	Cefalea
Diarrea	Dolor muscular
Estreñimiento	Cansancio
Distensión abdominal	Adormecimiento de extremidades
Gases	Calambres
Náuseas-vómitos	Anemia
Pérdida de peso	Depresión

Diagnóstico

Actualmente, no existen biomarcadores precisos que permitan identificar fiablemente a estos pacientes, por lo que es necesario descartar la EC y la AT. Deben mejorar sus síntomas tras realizar una DSG y empeorar tras reintroducirle gluten, acompañado de una serología negativa de EC y test de inmuno-alergias negativos. Para minimizar estos efectos placebo y nocebo, las últimas recomendaciones para confirmar el diagnóstico, según el Protocolo para el Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca (2018), se aconseja la estrategia "doble-ciego" y evaluar la reacción clínica del paciente cuando se vuelve a reintroducir el gluten. Además, dada la dificultad de establecer un diagnóstico definitivo, se suele complementar con otro tipo de pruebas como son las biopsias del tejido duodenal. Tras realizarla, el paciente deberá presentar vellosidades de longitud normal sin tener que presentar necesariamente linfocitos intraepiteliales (LIEs), por lo que no reflejarían lesión intestinal o cambio en cuanto a la permeabilidad intestinal (Talley et al., 2017).

Tratamiento

La DSG podría ser la mejor opción para estos pacientes y aliviar sus síntomas, siguiendo, por lo tanto, la misma metodología que para pacientes con EC (Volta et al., 2014). Por otro lado, se ha comprobado que contribuyen a una mejora considerable de la sintomatología el mantener niveles reducidos de FODMAPs en la dieta (Biesiekierski et al., 2013), además de buscar otro tipo de alternativas al consumo de trigo debido a la toxicidad que presentan algunas de sus variedades. Entre estas se encuentra la especie *T. monococcum ssp.*, que es un trigo diploide menos tóxico que otras variedades de este cereal (Molberg et al., 2005). De esta manera, aunque no sea recomendable para pacientes con EC, sí es apto y seguro para pacientes con SGNC (Zanini et al., 2015). Los cereales híbridos también han demostrado ser una alternativa debido al bajo contenido de algunas proteínas que parecen que pueden ser tóxicas para los individuos que padecen esta patología (Vaquero et al., 2018).

4.3. PATOLOGÍA DE CARÁCTER AUTOINMUNE

4.3.1. DERMATITIS HERPETIFORME

La DH es un trastorno cutáneo-intestinal crónico de carácter autoinmune (Clarindo et al., 2014), recurrente e identificado en individuos genéticamente susceptibles, que a menudo se asocia con la EC. Se describió por primera vez en 1885 por el dermatólogo de origen francés Louis Duhring (Duhring, 1884). En 1966, se observó que las muestras histológicas del intestino delgado de estos pacientes presentaban alteraciones similares a la de la EC (Marks et al., 1966). Esta patología se caracteriza fundamentalmente por la manifestación cutánea en concreto lesiones cutáneas en forma de pápulas eritematosas, que se asocian con vesículas llenas de líquido en diferentes zonas del cuerpo, llegando a ser poco frecuentes las manifestaciones de tipo intestinal (Zone, 2005).

Epidemiología

Pese a que la DH se conozca también bajo el nombre de “la enfermedad celíaca de la piel” (Reunala, 1998), la expresión de ambas patologías difiere entre sí, y presentan una epidemiología mundial con gran heterogeneidad. En un estudio realizado en Nottingham (Reino Unido) entre los años 1990 y 2011, la incidencia de EC se incrementó mientras que la de DH fue disminuyendo a lo largo del tiempo. Sin embargo, en E.E. U.U. y Finlandia las cifras de la prevalencia de DH fueron significativamente elevadas, posiblemente por los factores genéticos y ambientes en los que se desarrollan los individuos (Reunala, 1996). En contraste, en estudios realizados en diferentes regiones de China rara vez han sido descritos casos de DH (Zhang et al., 2012), además, como se han descrito en otras patologías relacionadas con el consumo de gluten, la mayoría de los casos afectaron al género femenino (Reunala, 1996).

Patogenia y cuadro clínico

Al tratarse de una patología autoinmune, los pacientes presentan anticuerpos de tipo IgA como respuesta del gluten contra las transglutaminasas tisulares tTG-2 y tTG-3 (Karpati, 2012). La presencia de estos depósitos de IgA y tTG en la unión dermo-epidérmica se considera la base del fundamento autoinmune. La etiología es multifactorial y poligenética, la cual se asocia a una gran variedad de patologías autoinmunes como la deficiencia de IgA, la diabetes mellitus tipo I, el hipotiroidismo o la enfermedad de Addison (Zettinig et al., 2000; Hervonen et al., 2004). Como se ha mencionado, es característico las pápulas que se asocian con vesículas que albergan líquido en su interior y que

producen un prurito intenso, los pacientes al rascarse pueden romperlas y liberar el contenido originando abrasiones en la zona. Con el tiempo, como se visualiza en la **Figura 7**, estas pápulas se convierten en unas costras que se van desprendiendo y dejando el área hiperpigmentada (Reunala, 2001). De manera general, se tratan de erupciones simétricas que abarcan las extremidades superiores e inferiores, preferentemente en zonas móviles como codos, rodillas, tobillos, glúteos, y áreas escapulares. Al ser lesiones muy características, facilita su diagnóstico (Hofmann et al., 2009).



Figura 7. A la izquierda, paciente que presenta múltiples lesiones costrosas con signos de rascado (modificado según Lucendo, 2018). A la derecha, paciente con ampolla de contenido seroso (modificado según Iranzo, 2010).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el estudio histopatológico de las lesiones cutáneas, la inmunofluorescencia, los estudios serológicos y la exploración física. En esta última se pueden observar lesiones con vesículas acompañadas de prurito, siendo importante su estudio histopatológico. Es recomendable para personas con esta sintomatología clínica realizar la inmunofluorescencia directa (DIF). Con este método, se consigue localizar la presencia de depósitos granulares de IgA que se encuentren en las papilas de la dermis o a lo largo de la membrana basal, ya que estos acúmulos van a promover la respuesta inflamatoria acompañada de infiltración de neutrófilos (**Figura 8**) (Zone et al., 2004). Un resultado negativo no se considera válido, por lo que habría que repetir la prueba, comprobando si el paciente está realizando una DSG para descartar falsos negativos (Borregón, 2017).

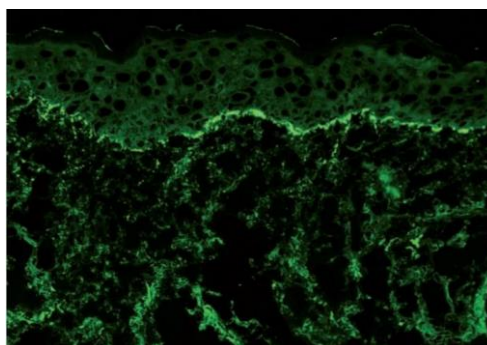


Figura 8. Depósitos granulares de IgA localizados dentro de la dermis papilar y a lo largo de la membrana basal (modificado según Iranzo, 2010).

Respecto a los estudios serológicos, se miden los niveles de anti-tTG en pacientes que presenten hallazgos histopatológicos y que hayan sido sometidos a DIF para:

- Depósitos granulares de IgA en DIF y además, resultado positivo en la prueba anti-tTG, se confirmaría el diagnóstico de DH, y en consecuencia de EC.
- Depósitos granulares de IgA en DIF, pero resultado negativo en anti-tTG, se sugiere la realización de la prueba HLA DQ2/DQ8, excluyéndose la DH si el resultado fuera negativo. En caso de ser positivo, habría que analizar anticuerpos antiendomio (EMA) o antigliadina desaminado (anti-DGP), confirmando DH si uno de ellos presentara valores positivos, si fueran negativos, habría que realizar pautas de diagnóstico de EC.
- Resultados negativos en DIF, pero positivo en anti-tTG, se sugiere la realización de la prueba HLA DQ2/DQ8. Si el resultado es negativo, se excluye la DH, pero si es positivo se llevaría a cabo una nueva biopsia de la zona perilesional con DIF para comprobar un resultado positivo. En caso de ser negativo, se realizan las pautas de diagnóstico de EC (Rubio-Tapia et al., 2013; Bai et al., 2013).
- Resultados negativos de DIF y de anti-tTG excluyen la DH.

Tratamiento

El tratamiento consiste en seguir una DSG para el alivio y la mejoría de los síntomas (Antiga et al., 2019). Un adecuado cumplimiento de esta contribuye a la desaparición de las lesiones tras varias semanas, aunque a veces es necesario combinarlo con el tratamiento farmacológico para aquellas personas que lo requieran que incluye dapsona o sulfamidas (Clarindo et al., 2014).

4.3.2. ATAXIA POR GLUTEN

La AG es un trastorno autoinmune, en concreto es un tipo de ataxia cerebelar. Es causada por exposición al gluten en individuos genéticamente susceptibles, caracterizado por la presencia de una lesión cerebelosa que afecta, fundamentalmente, a las células de Purkinje. En muchos casos había un diagnóstico previo de EC o de SGNC que cursa con síntomas digestivos (Hadijvassiliou et al., 2015).

Epidemiología

Se estimó que este tipo de ataxia representa el 15% de todas las ataxias existentes, y el 40% de las ataxias cerebelosas esporádicas de tipo idiopático. En E.E. U.U. y Europa, la AG es más frecuente que en Asia, y afecta, principalmente, a hombres y mujeres cuya edad rebasan los 50 años (Ford, 2009).

Patogenia y cuadro clínico

La evidencia experimental sigue siendo insuficiente, se necesitan realizar estudios que contribuyan a conocer su patogenia. Sin embargo, diversos estudios sugirieron posibles mecanismos involucrados en el desarrollo de esta patología como:

- El deterioro de la absorción intestinal: que afecta significativamente a los niveles de vitamina E, pudiendo causar degeneración espinocerebelosa (Gordon, 1987).
- La malabsorción que puede dañar a las neuronas que albergan serotonina en el cerebelo y tronco encefálico (Finelli et al., 1980).
- La relación existente con los procesos inmunológicos e inflamatorios, ya que se produce un mecanismo de respuesta humoral basado en la reacción cruzada de los anticuerpos anti-gliadina (anti-AGA) con las células de Purkinje, dando lugar a un efecto neurotóxico directo o indirecto (Ghezzi et al., 1997), como se puede observar en la **Figura 9**.

Las manifestaciones clínicas son similares al resto de las otras ataxias, y en las que se incluyen: signos oculares como nistagmos (84%), disartria (66%), ataxia (75%), ataxia de los miembros inferiores (90%), ataxia de la marcha (100%), y otros tipos de trastornos de movimiento adicionales como mioclonías, corea, temblor palatino y mioclonías opsoclónicas. Esta patología comienza con una aparición gradual de la ataxia de la marcha que se asocia con neuropatía periférica, pudiendo ser rápidamente progresiva en algunos de los casos (Hadjivassiliou et al., 2008).

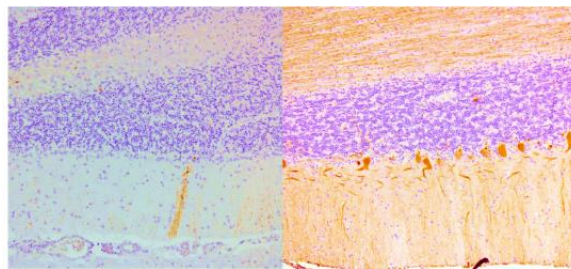


Figura 9. A la izquierda, paciente con pérdida de las células de Purkinje en muestra cerebelar. A la derecha, paciente control con la capa de células de Purkinje (modificado según Rouvroye et al., 2020).

Diagnóstico

Su diagnóstico se realiza mediante la presencia de anticuerpos, en concreto anti-AGA, anti-tTG y anti-tTG 6 en suero. Sin embargo, el diagnóstico para pacientes con sospecha de AG sigue siendo

incierto. Diversos estudios sugirieron que el anticuerpo anti-AGA IgA es el más específico que los anticuerpos anti-AGA IgG (Hadjivassiliou et al., 2006, 2013), pero en un estudio publicado por Hadjivassiliou et al. (2003) se observó que el anticuerpo anti-AGA IgG presentaba una elevada sensibilidad, siendo así mejor marcador para el diagnóstico de la enfermedad. En pacientes que padecían AG se puso de manifiesto la presencia de anticuerpos anti-tTG en el cerebro, respaldando así el papel patógeno en la etiología de la afección (Hadjivassiliou et al., 2006). El uso de la resonancia magnética nuclear también resulta ser otra opción para el diagnóstico de la ataxia por gluten, ya que los resultados mostraron la presencia de atrofia cerebelosa moderada en hasta un 60% de pacientes con esta patología (Ghezzi et al., 1997) (**Figura 10**).

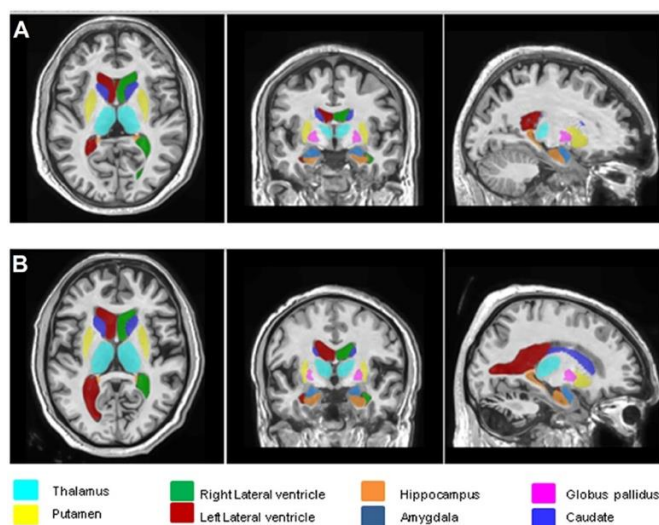


Figura 10. Imágenes del cerebro tomadas de un paciente sano control, hombre de 44 años (A), y un paciente con ataxia al gluten, hombre de 55 años (B) (modificado según Rawat et al., 2022).

Tratamiento

Los pacientes deberán seguir un tratamiento basado en una DSG, aunque también se ha demostrado la eficacia en el tratamiento mediante el uso de la inmunoterapia (esteroides, inmunoglobulinas vía intravenosa) (Nanri et al., 2014). Dado que la AG es un trastorno progresivo en que las neuronas y las células de Purkinje se van destruyendo, poco a poco, es conveniente indicar que la respuesta al tratamiento dependerá del tiempo transcurrido entre el comienzo de la patología, y su posterior diagnóstico e inicio del tratamiento (Hadjivassiliou et al., 2003).

4.3.3. ENFERMEDAD CELÍACA

La EC es un trastorno sistémico mediado por el sistema inmunológico que se desencadena en individuos predispuestos genéticamente tras la ingesta de gluten y otras prolaminas relacionadas con la dieta. La EC provoca la absorción deficiente de nutrientes e inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado (Husby et al., 2012). Como se ha comentado, es una enfermedad genética, y se ha observado que existe una estrecha relación con los genes HLA clase II DQ2 y DQ8, moléculas encargadas de la presentación de antígenos peptídicos, siendo la variedad DQ2 la que predomina en el 95% de los pacientes que padecen esta patología. Se ha demostrado que, aunque sea un factor necesario, no son estos los únicos genes involucrados, ya que hasta un 30% de la población sana es capaz de presentar HLA-DQ2 y no desarrollar la patología debido a la presencia de otros factores, ya sean ambientales o de carácter inmunológico (Hill et al., 2005). Además, existen genes no-HLA que son capaces de codificar moléculas mediadoras de la respuesta inmune, tales como citoquinas pro-inflamatorias, moléculas de expresión, o incluso proteínas que actúen como segundos mensajeros (Megiorni et al., 2009). Por lo tanto, la EC se caracteriza por la presencia de enteropatía, anticuerpos específicos, genética HLA DQ2/DQ8 y sintomatología clínica asociada al consumo de gluten (Lindfors et al., 2019; Lebwohl y Rubio-Tapia, 2021).

Epidemiología

En términos globales, la seroprevalencia de la EC se sitúa en el 1,4%, siendo del 0,7% si se tiene en cuenta el diagnóstico por biopsia, variando según continente y región (Singh et al., 2018). Es posible que la prevalencia real esté situada entre estas dos cifras, ya que las limitaciones propias de cada herramienta de diagnóstico pueden llevar a la sobre- o subestimación (Lebwohl y Rubio-Tapia, 2021). En la actualidad, se sabe que tanto la incidencia como la prevalencia de la EC están aumentando de forma progresiva. Una revisión sistemática con un metaanálisis reciente encontró un incremento significativo de las tasas de diagnóstico a lo largo del tiempo (King et al., 2020). Aunque no hay certeza sobre los motivos reales de este incremento, no cabe duda de que la mejora en las herramientas de diagnóstico, los condicionantes genéticos, los factores ambientales de las diferentes regiones, las costumbres dietéticas, o incluso haber padecido infecciones en etapas tempranas de la vida podrían explicar no solo el incremento de casos sino diferencias entre regiones, razas y etnias (White et al., 2013), En el continente europeo la prevalencia aumenta ligeramente en los países del norte, mientras que Países Bajos presentaría la prevalencia más baja. Sin embargo, los datos de EC no reconocida son similares al resto de países, de ahí que se haya llegado a la conclusión de que la situación en Países Bajos acerca de la EC se encuentre infra-diagnosticada (Schweizer et al., 2004). Además, esta patología es al menos 5 veces más elevada en la infancia que en adultos. Así, por ejemplo, en España, en la

población infantil la prevalencia se sitúa entre el 1-3%, según la región y el rango de edad estudiado (Singh et al., 2018; Fueyo-Díaz et al., 2019).

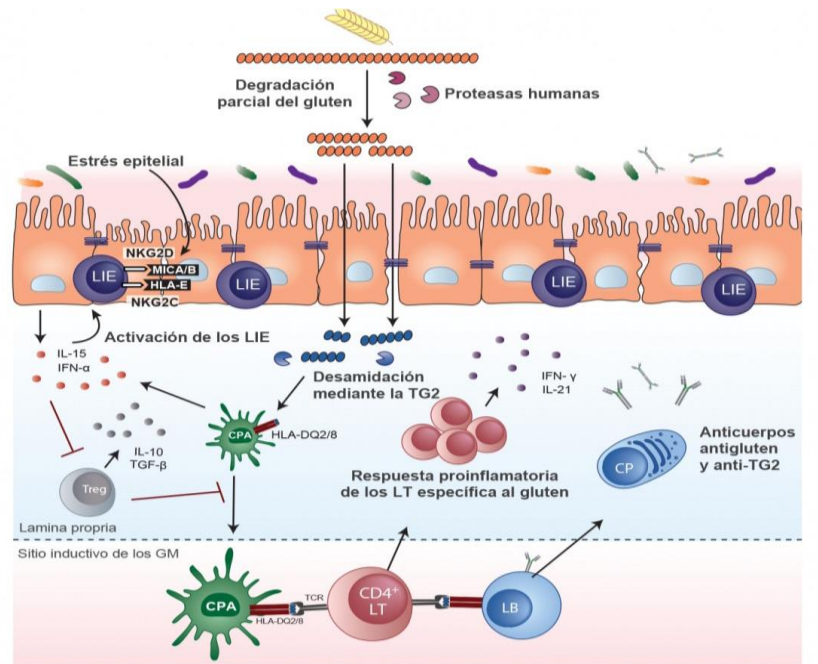
Con respecto al género, según estudios recientes la incidencia global de EC, es generalmente mayor en mujeres que en hombres (17 vs. 7,8 por 100.000 personas/año) (King et al., 2020). No obstante, es posible que las cifras estén infraestimadas en hombres debido a que son menos propensos a realizarse pruebas diagnósticas (Lebwohl et al., 2012).

Patogenia y cuadro clínico

El modelo más aceptado, actualmente, para explicar la patogenia de la EC establece que el gluten posee un efecto dual mediado por la inmunidad innata, como consecuencia del efecto tóxico del gluten directamente en el epitelio intestinal, y la inmunidad adaptativa, debido a la activación de los linfocitos T CD4+ que se encuentran en la lámina propia (Lindfors et al., 2019; Sharma et al., 2020). Para entender bien ambos mecanismos, es importante recalcar que el gluten está formado por péptidos que poseen altos contenidos de prolina y glutamina (Stern et al., 2001), impidiendo así la proteólisis completa por parte de las enzimas gástricas, pancreáticas e intestinales. Como consecuencia, se generan oligopéptidos inmunoreactivos que van a llegar hasta la lámina propia (Lindfors et al., 2019).

Desde el punto de vista de la respuesta innata inespecífica, es característico que algunos péptidos induzcan estrés a las células epiteliales, lo que conlleva a un aumento en la expresión de interleuquina-15 (IL-15), IL-18 e interferón de tipo I (Abadie et al., 2011). Como consecuencia, se produce un aumento de LIEs que se traduce en la atrofia de las vellosidades intestinales. Además, se ha demostrado que existen moléculas que contribuyen a destruir las células epiteliales intestinales, debilitándose las uniones entre estas y aumentando la permeabilidad intestinal (**Figura 11**).

Por otra parte, respecto a la respuesta adaptativa, el aumento de permeabilidad contribuye al paso de los péptidos inmunogénicos hasta la lámina propia. Se produce la desaminación de los residuos de glutamina presente en los péptidos por la tTG (transglutaminasa tisular), aumentando la afinidad por las moléculas HLA-DQ expresadas por las células presentadoras de antígenos (APC), más concretamente por las células dendríticas, que a su vez son presentados a los linfocitos T CD4+, activándolos. Se produce así un aumento de citoquinas proinflamatorias como el interferón gamma e IL-21. Finalmente, todas estas respuestas van a conducir a una serie de cascadas que van a degenerar en hiperplasia de las criptas, así como el aplanamiento de las vellosidades del intestino (Sollid y Jabri; 2013; Christophersen et al., 2019; Lindfors et al., 2019) (**Figura 11**).



LIE: linfocitos intraepiteliales; CPA: célula presentadora de los antígenos; LT: linfocitos T; LB: linfocitos B; GM: ganglios mesentéricos; TG: transglutaminasas; CP: célula plasmática

Figura 11: Respuesta innata y respuesta adaptativa frente al gluten en la enfermedad celíaca. Tras la ingesta del gluten, se produce una respuesta innata y adaptativa que conduce a la atrofia e hiperplasia en las microvellosidades intestinales (modificado según Christophersen et al, 2019).

Las características clínicas de esta patología van a variar en función de la edad a la que se presente (Mearín et al., 2018). Por un lado, se encuentran los trastornos gastrointestinales tales como diarreas, vómitos, dolor abdominal, distensión, meteorismo, estreñimiento, etc. Todos ellos son consecuencia de la atrofia de la mucosa intestinal que produce una alteración en la digestión de alimentos y absorción de nutrientes, por lo que es frecuente observar deficiencias en electrolitos, vitaminas y minerales que a su vez dan lugar a complicaciones a nivel sistémico. Por otro lado, la EC también es capaz de producir manifestaciones extraintestinales que pueden presentarse en cualquier sistema, entre ellas se incluye: anemia, hipoalbuminemia, hipertransaminasemias derivadas de disfunciones hepáticas, estomatitis aftosas, problemas de coagulación, alteraciones musculoesqueléticas (osteopenia, osteoporosis, fracturas óseas, mialgia y artritis), alteraciones neurológicas (dolor de cabeza, ataxia, neuropatías, parestesia, epilepsia y niebla mental), alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, apatía e irritabilidad), alteraciones endocrinas y ginecológicas (amenorrea, infertilidad, retraso en la menarquia, abortos recurrentes, nacimientos prematuros y menopausia temprana), alteraciones dermatológicas (dermatitis herpetiforme, psoriasis, urticaria crónica y alopecia areata), también pueden ocurrir disfunciones cardiovasculares y renales además de un mayor riesgo de presentar otras enfermedades de tipo autoinmune (Caio et al., 2019; Therrien et al., 2020). Los síntomas digestivos suelen ser muy frecuentes en el diagnóstico de la población pediátrica, mientras

que en edades avanzadas destacan los diagnósticos en base a las manifestaciones extra-intestinales (Ludvigsson y Green, 2011; Ludvigsson et al., 2013; Guandalini y Assiri, 2014).

Además, el 35% de personas que padecen la EC presentan un mayor riesgo a la hora de contraer enfermedades autoinmunes (Green et al., 2015). Entre ellos, la tiroiditis de Hashimoto es el trastorno más común, produciéndose en un 20-30% de los pacientes, seguido en segundo lugar de la psoriasis en un 4,3%, y de la diabetes mellitus en tercer lugar con un 4% (Caio et al., 2019). La exposición al gluten de forma continua y durante mucho tiempo en estos tipos de pacientes, también, pueden dar lugar a complicaciones muy graves, tales como hipoesplenismo, EC refractaria y neoplasias tanto intestinales como extraintestinales, especialmente linfoma de células T y adenocarcinoma de intestino delgado, que aparece más frecuentemente en yeyuno y se desarrolla a partir de la formación de un adenoma previo. También se ha descrito mayor riesgo de adenocarcinoma orofaríngeo, esofágico, pancreático y neoplasias hepato biliares (Lebwohl et al., 2013; Ilus et al., 2014).

Diagnóstico

El problema que presenta esta patología es el infradiagnóstico, llegando a existir entre 7-11 casos no diagnosticados por paciente diagnosticado (Catassi et al., 2014). Es por ello por lo que, para llegar a unos resultados certeros y fiables se recurren a las pruebas genéticas, serológicas y biopsia duodenal (Figura 12).

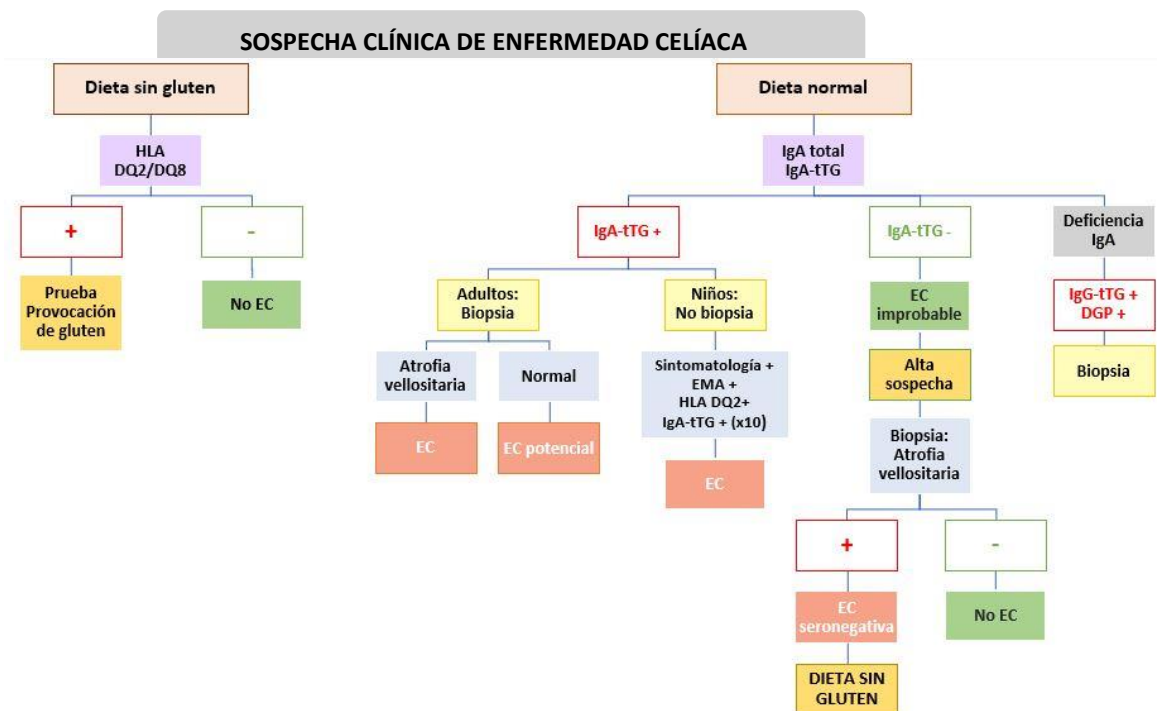


Figura 12: Algoritmo para el diagnóstico de la EC. Anticuerpos IgA/IgG DGP (antigliadina desaminada), tTG (transglutaminasa tisular), EMA (antiendomisio), HLA (antígenos leucocitarios humanos) (modificado según Lebwohl y Rubio-Tapia, 2021).

Como se menciona anteriormente, los heterodímeros HLA-DQ2/DQ8 se encuentran en la mayoría de los pacientes con EC, de tal forma que, la ausencia de ellos va a resultar útil por su valor predictivo negativo (Sollid, 2002). Si el resultado obtenido tras la prueba es negativo, significará que existe muy baja probabilidad de que la persona desarrolle la enfermedad. Sin embargo, si el resultado es positivo, presentará poca validez para el diagnóstico y habría que realizar más pruebas por carecer de valor predictivo positivo (Brown et al., 2019). Existen diferentes tipos de test serológicos para medir la concentración de IgA e IgG, como los anticuerpos anti-AGA, pero no es recomendable el uso rutinario de esta prueba para el diagnóstico. Diferentes estudios demostraron que estos anticuerpos presentaban cierta variabilidad en su precisión al diagnóstico, ya que poseen una baja sensibilidad y especificidad con respecto a otras pruebas como los anticuerpos anti-EMA y los anti-tTG (Rubio-Tapia et al., 2013; Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). Los primeros destacan en su especificidad cercana al 100%, pero presenta el inconveniente de requerir técnicas más complejas y personal especializado, por ello se usan como segunda línea (Al-Toma et al., 2019). En cambio, los segundos presentan más de un 90-95% en cuanto a sensibilidad y especificidad (Lewis y Scott, 2010; Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018), es por lo que son los de preferencia para el diagnóstico de la EC según la ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) (Husby et al., 2012, 2020). No obstante, es importante tener en cuenta que en niños menores de 2 años resultan ser muy poco sensibles, e incluso en pacientes con EC previamente confirmada con prueba histológica también existen resultados negativos en el 5-16%, sobretodo si son adultos (Lewis y Scott, 2010). Por último, existen los anticuerpos frente a péptidos de la gliadina desaminada (anti-DGP), los cuales destacan por su precisión, pero siguen siendo inferiores a los anti-tTG. Sólo en casos de insuficiencia general de IgA, se deberán de realizar pruebas basadas en la IgG, como las anti-DGP y anti-tTG, obteniendo una mayor utilidad diagnóstica con este último (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

En el diagnóstico de la EC del adulto debe llevarse a cabo una biopsia endoscópica del intestino delgado. Es clave diferenciar en estos pacientes un patrón histológico irregular, con atrofia parcial o total de las vellosidades, criptas de tamaño alargado, disminución en la relación vellosidad/cripta, aumento de la densidad de LIEs, etc. (Hujoel et al., 2019). Por el contrario, en niños esta técnica no es habitual por considerarse invasiva, por lo que en primer lugar se comprueban que los niveles de antitransglutaminasa superen por 10 los niveles normales, seguido de una DSG para comprobar si existe una remisión de los síntomas. Para establecer la gravedad del daño histológico, existen tres sistemas de graduación: Marsh, Oberhuber, que reemplazó al anterior por presentar una mejor estandarización compuesta de 6 tipos (Oberhuber et al., 1999), y el sistema Corazza-Villanacci, más

simple que los anteriores (Corazza et al., 2007). Hoy en día, el más usado para el diagnóstico y determinación de la regresión de lesiones es la clasificación de Marsh-Oberhuber (Al-Toma et al., 2019), presentando 6 tipos de estadios según el tipo de lesión como muestra la **Figura 13**.

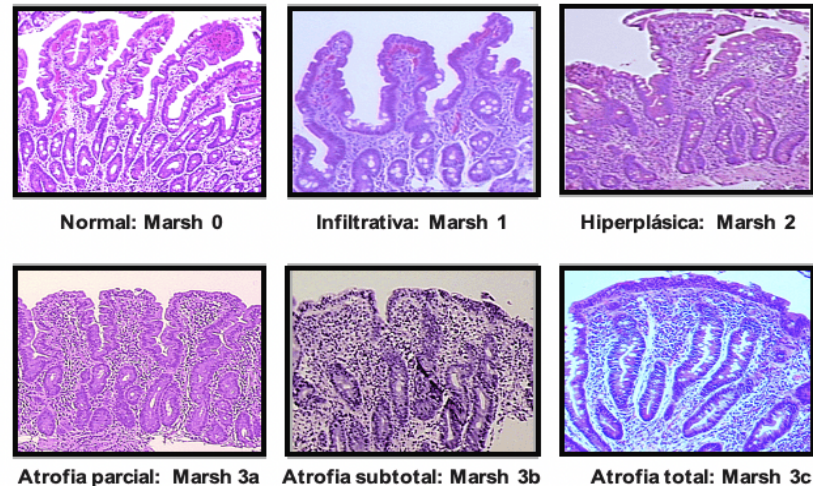


Figura 13: Tipos de lesión según la clasificación de Marsh-Oberhuber, donde existen 6 estadios: Tipo 0 sin lesión, tipo 1 con lesión infiltrativa, tipo 2 con hiperplasia de criptas, tipo 3 con atrofia de vellosidades, pudiendo presentarse de forma parcial, subtotal o total, 3a, 3b y 3c, respectivamente (Oberhuber et al., 1999).

Tratamiento

Actualmente, el único tratamiento eficaz de la EC es el seguimiento de una DSG estricta durante toda la vida, por lo que es necesario eliminar las proteínas del gluten procedentes de alimentos como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y todos sus derivados, incluidos los almidones. Por todo ello, se recomienda un consumo preferente de alimentos procedentes de origen natural como son los huevos, leches, pescado, carnes, frutas, verduras, legumbres, además de cereales sin gluten como el maíz o el arroz. Las distintas Asociaciones de Celíacos, a nivel provincial, regional y nacional, asesoran y proporcionan ayuda para aquellos pacientes que les supone un reto el llevar a cabo esta dieta, ofreciendo ayuda frente a los problemas sociales, profesionales y/o psicológicos (Polanco et al., 2009).

En cuanto a las terapias no dietéticas, existen, al menos, 5 grupos que se encuentran en desarrollo como son la eliminación de la toxicidad, desarrollo de cereales modificados genéticamente, las terapias lumbinales, las terapias de fortalecimiento de la barrera intestinal y las terapias dirigidas a la reacción inflamatoria (Vaquero et al., 2018). A continuación, se resumen brevemente:

- La eliminación de la toxicidad se consigue hidrolizando las proteínas del gluten presente en los alimentos antes de que el producto se llegue a comercializar. Un ejemplo sería el uso de herramientas de ingeniería genética, donde se logra eliminar las gliadinas y gluteninas del trigo, o

bien realizando la digestión de péptidos con propiedad inmunogénica mediante el uso de peptidasas (Vaquero et al., 2018).

- Desarrollo de un trigo modificado genéticamente que no contenga las proteínas del gluten (García Molina et al., 2019).
- Las terapias lumbales van encaminadas a hidrolizar o neutralizar el gluten presente en el intestino delgado. Se emplea la digestión enzimática oral o el uso de probióticos, ya que estos últimos poseen una gran variedad de efectos inmunomoduladores y contribuyen a reforzar la barrera (Serena y Fasano, 2019).
- Las terapias del fortalecimiento de la barrera se centran en disminuir el paso de los péptidos de gluten hasta la lámina propia. En estos casos, el acetato de larazotide proporciona efectividad frente a la reestructuración y previene la desestructuración de las uniones estrechas (Khaleghi et al., 2016).
- Las terapias dirigidas a la inmunidad están dirigidas a contrarrestar la reacción inflamatoria que tiene lugar. Se pueden encontrar en este grupo bloqueadores de la transglutaminasa, bloqueadores del HLA, mediadores inflamatorios e incluso la vacunación con Nexvax2, constituida por epítomos de células T que son específicas del gluten (Davieson et al., 2017).

Todas estas terapias son experimentales y se encuentran actualmente en estudio, y, por lo tanto, no han sido aprobadas para su uso clínico.

5. CONCLUSIONES

1. En las patologías asociadas con el consumo de gluten las proteínas de los cereales como el trigo, la cebada, el centeno y la avena, y sus derivados, son los antígenos desencadenantes de cada una de las entidades incluidas en este grupo de enfermedades.
2. Las manifestaciones clínicas de las patologías asociadas con el consumo de gluten incluyen síntomas intestinales (diarreas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, meteorismo, etc.) como extra-intestinales (cansancio, anemia, osteoporosis, retraso del crecimiento, abortos de repetición, etc.).
3. El gluten puede provocar en el organismo respuestas de distinto origen según la patología que produce como son: respuesta autoinmune (enfermedad celíaca, dermatitis herpetiforme y ataxia por gluten), respuesta alérgica (alergia al trigo), o respuesta no autoinmune y no alérgica (sensibilidad al gluten no celíaca). El tipo de respuesta inmunológica difiere entre los distintos tipos de enfermedades.

4. La prevalencia de las patologías asociadas con el consumo de gluten está aumentando sus cifras a nivel mundial, lo que supone un reto para su diagnóstico ya que en muchos casos tienen una sintomatología clínica similar.
5. El tratamiento actual de las patologías asociadas con el consumo de gluten es una dieta libre de estas proteínas.

6. BIBLIOGRAFÍA

- **Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B.** Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Ann. Rev. Immunol.* 2011. 29, 493-525.
- **Abreu MT.** Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature reviews. Immunology.* 2010. 10, 131-144.
- **Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al.** European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019. 7 (5), 583-613.
- **Armentia A, Arranz E, Garrote JA, Santos J.** El trigo como alérgeno: asma del panadero, alergia alimentaria y al trigo. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten.* Sociedad Española de Enfermedad Celíaca. Omnia Science. 2018. 415-440.
- **Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, et al.** Dermatitis herpetiformis: Novel perspectives. *Front. Immunol.* 2019. 10, 1290.
- **Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS.** The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. 12, 516–526.
- **Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al.** World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013. 47 (2), 121–126.
- **Beck M.** Clues to gluten sensitivity. *Wall Street J* 2011.
- **Bevins CL, Salzman NH.** Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nature reviews. Microbiology.* 2011. 9, 356-68.
- **Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR.** No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013. 145, 320–328.
- **Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS.** A clinician’s guide to celiac disease HLA genetics. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. 114 (10), 1587-1592.
- **Borregón P.** Dermatitis herpetiforme como manifestación de enfermedad celiaca. Estudio de factores epidemiológicos, genéticos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. (Tesis Doctoral). Madrid: 2017.
- **Cabanillas, B.** Gluten-related disorders: celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. 60 (15), 2606-2621.

- **Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al.** Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*; 2019. 17, 1–20.
- **Casella G, Villanacci V, Di Bella C, Bassotti G, Bold J, Rostami K.** Non celiac gluten sensitivity and diagnostic challenges. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2018. 11, 197–202.
- **Catassi C, Gatti S, Fasano A.** The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014. 59 (Suppl 1), 57–59.
- **Christoffersen A, Risnes LF, Dahal-Koirala S, Sollid LM.** Therapeutic and Diagnostic Implications of T Cell Scarring in Celiac Disease and Beyond. *Trends Mol Med*. 2019. 25 (10), 836-852.
- **Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, Uyeda H, Ruaro RT, Empinotti JC.** Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014. 89 (6), 865–877.
- **Comino I, Bernardo D, Bancel E, Moreno ML, Sánchez B, Barro F, et al.** Identification and molecular characterization of oat peptides implicated on coeliac immune response. *Food & Nutrition Research*. 2016. 60 (1), 30324.
- **Comino I, Real A, de Lorenzo L, Cornell H, López-Casado Á, Barro F, et al.** Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*. 2011. 60 (7), 915–922.
- **Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, Touraev A, Niggemann B, Mari A et al.** Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy*. 2009.
- **Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Cooke WT.** Proceedings: chronic diarrhea and gluten sensitivity. *Gut*. 1976. 17, 398.
- **Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al.** Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007. 5 (7), 838-843.
- **Daveson AJM, Ee HC, Andrews JM, King T, Goldstein KE, Dzuris JL, et al.** Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histology and Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study. *EBioMedicine*. 2017. 26, 78-90.
- **Duhring LA.** Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. *JAMA*. 1984. 250, 212-216.
- **Ellis A, Linaker BD.** Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*. 1978. 1, 1358-1359.
- **FACE.** ¿Qué es el gluten? Federación de Asociaciones de Celíacos en España 2018. <https://celiacos.org/que-es-el-gluten/> (accessed March 18, 2021).
- **Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, Kestenbaum D.** Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology*. 1980. 30 (3), 245.
- **Ford RPK.** The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses*. 2009. 73 (3), 438–440.
- **Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S et al.** Clinical, serological, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*. 2014. 164, 463-467.

- **Fueyo-Diaz R, Magallón-Botaya R, Gascón-Santos S, Asensio-Martínez Á, Palacios-Navarro G, Sebastián-Domingo JJ.** The effect of self-efficacy expectations in the adherence to a gluten diet in celiac disease. *Psychol. Health.* 2020. 35 (6), 734-749.
- **García-Molina MD, Giménez MJ, Sánchez-León S, Barro F.** Gluten free wheat: are we there? *Nutrients.* 2019. 11 (3), 487.
- **Gasbarrini G, Mangiola F.** Wheat-related disorders: A broad spectrum of “evolving” diseases. *United Eur Gastroenterol J.* 2014. 2 (4), 254-262.
- **Ghezzi A, Filippi M, Falini A, Zaffaroni M.** Cerebral involvement in celiac disease: a serial MRI study in a patient with brainstem and cerebellar symptoms. *Neurology.* 1997. 49 (5), 1447-1450.
- **Gordon N.** Vitamin E deficiency and illness in childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1987. 29 (4), 546–549.
- **Green PHR, Krishnareddy S, Lebwohl B.** Clinical Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis.* 2015. 33, 137–140.
- **Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.** Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). 2018.
- **Guandalini S, Assiri A.** Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr.* 2014. 168 (3), 272-278.
- **Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR.** Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012. 18 (42), 6036–6059.
- **Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grünewald R, et al.** Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology.* 2013. 80 (19), 1740–1745.
- **Hadjivassiliou M, Davies-Jones GAB, Sanders DS, Grünewald RA.** Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003. 74 (9), 1221–1224.
- **Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al.** Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain: a journal of neurology.* 2003. 126 (Pt 3), 685–691.
- **Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders D, Williamson C, Grünewald R, Woodroffe N, et al.** Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology.* 2006. 66 (3), 373–377.
- **Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP.** Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis.* 2015. 33 (2), 264–268.
- **Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA.** Gluten ataxia. *Cerebellum.* 2008. 7 (3), 494.
- **Hervonen K, Viljamaa M, Collin P, Knip M, Reunala T.** The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *The British journal of dermatology.* 2004. 150, 136-138.
- **Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Coletti RB, Fasano A, Guardalini S, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005. 40, 1-19.

- **Hofmann SC, Nashan D, Bruckner-Tuderman L.** Petechiae on the fingertips as presenting symptom of dermatitis herpetiformis Duhring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009. 23, 732-733.
- **Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrero A, Fasano A.** Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015. 7, 1565-1576.
- **Hujoel IA, Reilly NN, Rubio-Tapia A.** Celiac disease: clinical features and diagnosis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2019. 48 (1), 19-37.
- **Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al.** European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 2020. 70 (1), 141-156.
- **Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012. 54 (1), 136–160.
- **Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Huhtala H, Mäki M, Kurppa K, et al.** Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2014. 39 (4), 418–425.
- **Intermalta.** Partes de un grano de cebada: Infografía descargable. [En línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: <https://www.malteurop.com/es/intermalta>
- **Iranzo P.** Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2010. 38, 5–15.
- **Jiménez AI, Martínez RM, Quiles MJ, Majid JA, González MJ.** Enfermedad celíaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. *Nutr Hosp.* 2016. 33, 44-48.
- **Karpati S.** Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2012. 30, 56-59.
- **Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA.** The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therao. Adv. Gastroenterol.* 2016. 9 (1), 37-49.
- **Khan A, Suarez MG, Murray JA.** Nonceliac Gluten and Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. 18, 1913-1922.
- **King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al.** Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2020. 115 (4), 507–525.
- **Kumar P, Yadava R, Gollen B, Kumar S, Verma R, Yadav S.** Nutritional Contents and Medicinal Properties of Wheat: A Review. *Life Sci. Med. Res.* 2011, 22.
- **Lebwohl B, Granath F, Ekbohm A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al.** Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease. *Annals of Internal Medicine.* 2013. 159 (3), 169.
- **Lebwohl B, Rubio-Tapia A.** Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2021. 160 (1), 63–75.
- **Lebwohl B, Tennyson CA, Holub JL, Lieberman DA, Neugut AI, Green PH.** Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2012. 76 (4), 779–785.

- **Lee A, Wolf R, Lebwohl B, Ciaccio EJ, Green PH.** Persistent economic burden of the gluten free diet. *Nutrients*. 2019. 11 (2), 399.
- **Lewis NR, Scott BB.** Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010. 31 (1), 73-81.
- **Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin K, Makharia GK, Mearin ML, et al.** Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019. 5 (1), 3.
- **López XC, Castro RC, Massip JN.** Evaluación del estado nutricional en niños con dermatitis atópica; *Revista de alergia de México*; 2011. 58 (2), 99-106.
- **Lucendo AJ, Rodrigo L, Peña AS.** Manifestaciones Extraintestinales de la Enfermedad Celíaca y Trastornos Asociados. En Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores: *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el Gluten y Evolución de los Alimentos sin Gluten*. 2018. 10, 276-305.
- **Ludvigsson JF, Green PH.** Clinical management of coeliac disease. *J. Intern. Med*. 2011. 269, 560-571.
- **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.
- **Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, et al.** Wheat allergy in children—new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy*. 2014. 44, 1420-1430.
- **Marinus JM, Clemens CM, Hetty C, Ingrid M, Israel-Hoevelaken TPM, Ruud DT, et al.** Oats in healthy gluten-free and regular diets: A perspective, *Food Research International*. 2018. 110, 3-10.
- **Marks J, Shuster S, Watson AJ.** Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet*. 1966. 2, 1280-1282.
- **Mearín ML, Montoro-Huguet M, Polanco I, Ribes-Köninckx C, Santolaria S.** Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca y criterios diagnósticos: diferencias entre niños, adolescentes y adultos. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten*. Sociedad Española de Enfermedad Celíaca. Omnia Science. 2018. 259-304.
- **Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al.** HLA-DQ and risk gradient for coeliac disease. *Hum Immunol*. 2009. 70, 55-59.
- **Melini V, Melini F.** Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*. 2019. 11, 170.
- **Mena MC, Sousa C.** Analytical tools for gluten detection. policies and regulation. In Arranz, E., Fernández-Bañares, F., Rosell, C.M., Rodrigo, L., Peña, A.S., editors. *Advances in the understanding of gluten related pathology and the evolution of gluten-free foods*. Barcelona, Spain: OmniaScience. 2015. 527-564.
- **Molberg Ø, Uhlen AK, Jensen T, Flæte NS, Fleckenstein B, Arentz-Hansen H, et al.** Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: Implications for coeliac disease. *Gastroenterology*. 2005. 128, 393–401.
- **Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F.** Non-coeliac gluten sensitivity: a critical review of current evidence. *Gastroenterol. Hepatol*. 2014. 37 (6), 362-371.

- **Molina-Infante J, Santolaria S, Fernández-Bañares F.** Sensibilidad al gluten no celiaca. En: Arranz E, Fernández Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten. Sociedad Española de Enfermedad Celíaca. 2018. 395-414.
- **Nanri K, Mitoma H, Ihara M, Tanaka N, Taguchi T, Takeguchi M, et al.** Gluten ataxia in Japan. *Cerebellum* (London, England). 2014. 13 (5), 623–627.
- **Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, Reibel S, Sommerfeld C, Wahn U.** Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología.* 2004. 14, 98–103.
- **Niland B, Cash BD.** Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterology & hepatology.* 2018. 14 (2), 82–91.
- **Oberhuber G, Grandtsh G, Vogelsang H.** The histopathology of coeliac disease: time for a standardised report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999. 11, 1185-1194.
- **Ontiveros N, Rodríguez CI, Galicia G, Vergara MJ, Zepeda EM, Arámburo JG, et al.** Prevalence of Self-Reported Gluten-Related Disorders and Adherence to a Gluten-Free Diet in Salvadoran Adult Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2018. 15 (4), 786.
- **Osborne TB.** The proteins of the wheat kernel. Publication no. 84 Carnegie Institution of Washington, Press of Judd & Detweiler, Inc, Washington DC, USA. 1907.
- **O’Shea N, Arendt E, Gallagher E.** State of the art in gluten-free research. *Journal of Food Science.* 2014. 79 (6), 1067–1076.
- **Pelz BJ, Bryce PJ.** Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2015. 62 (6), 1363-1375.
- **Peterson LW, Artis D.** Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature reviews. Immunology.* 2014. 14, 141-153.
- **Piezak M.** Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: When gluten free is not a fad. *JPEN J Parental Enterol Nutr.* 2012. 36, 68-75.
- **Pinto MI, Causada N, Bercik P, Ford AC, Murray JA, Armstrong D, et al.** Safety of adding oats to a gluten-free diet for patients with celiac disease: systematic review and meta-analysis of clinical and observational studies. *Gastroenterology.* 2017. 153 (2), 395- 409.
- **Pogna N, Redaelli R, Dachkevitch A, Dal Belin Peruffo A.** Genetics of wheat quality and its improvement by conventional and biotechnological breeding. En Bushuk W. and V. Rasper (Eds.): *Wheat Production, Properties and Quality.* Chapman Hall. London, England. 1994. 205-224.
- **Polanco I, Ribes C, Rodrigo L, Riestra S, Fonseca E, Menchén L, et al.** Libro blanco de la enfermedad celiaca. Madrid: ICM. 2009.
- **Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A.** Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016. 12 (5), 563-572.

- **Rawat V, Tyagi R, Singh I, Das P, Srivastava AK, Makharia GK et al.** Cerebellar Abnormalities on Proton MR Spectroscopy and Imaging in Patients With Gluten Ataxia: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci.* 2022. 16.
- **Rej A, Aziz I, Sanders DS.** Coeliac disease and noncoeliac wheat or gluten sensitivity. *J. Intern. Med.* 2020. 288 (5), 537-549.
- **Reunala T.** Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2001. 19, 728-736.
- **Reunala T.** Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. *Annals of medicine.* 1998. 30, 416-418.
- **Reunala T.** Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *The British journal of dermatology.* 1996. 134, 394-398.
- **Ricci G, Androozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C.** Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (B Aires) [Internet].* 2019. 55 (7), 400.
- **Rosell CM, Barro F, Sousa C, Mena MC.** Cereals for developing gluten-free products and analytical tools for gluten detection. *Journal of Cereal Science.* 2014. 59 (3), 354-64.
- **Rostami-Nejad M, Karkhane M, Marzban A, Mojarad EN, Rostami K.** Gluten related disorders. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench.* 2012. 5 (1), 1.
- **Rouvroye MD, Zis P, Van Dam AM, Rozemuller AJM, Bouma G, Hadjivassiliou M.** The neuropathology of gluten-related neurological disorders: A systematic review. *Nutrients.* 2020. 12, 822.
- **Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA.** American College of Gastroenterology ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013. 108 (5), 6.
- **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 Med.* 2012. 10 (1), 1–12.
- **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 Med.* 2011. 9, 23.
- **Schalk K, Lexhaller B, Koehler P, Scherf KA.** Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. *PLoS One.* 2017. 12 (2).
- **Schweizer JJ, von Blomberg BM, Bueno-de Mesquita HB, Mearin ML.** Coeliac disease in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2004. 39, 359-364.
- **Serena G, Fasano A.** Use of Probiotics to Prevent Celiac Disease and IBD in Pediatrics. *Adv Exp Med Biol.* 2019. 1125, 69-81.
- **Shan L, Qiao SW, Arentz-Hansen H, Molberg Ø, Gray GM, Sollid LM, et al.** Identification and Analysis of Multivalent Proteolytically Resistant Peptides from Gluten: Implications for Celiac Sprue. *Journal of Proteome Research.* 2005. 4 (5), 1732–1741.
- **Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, et al.** Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. *Frontiers in Nutrition.* 2020. 7.
- **Shewry P.** What is gluten—Why is it special? *Frontiers in Nutrition.* 2019. 6, 101.

- **Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS.** The structure and properties of gluten: An elastic protein from wheat grain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2002. 357 (1418), 133–142.
- **Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al.** Global prevalence of celiac disease: systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018. 16, 823–836.
- **Soares RLS.** Irritable bowel syndrome, food intolerance and non-celiac gluten sensitivity. A new clinical challenge. *Arq Gastroenterol.* 2018. 55 (4), 417-422.
- **Sollid LM.** Celiac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat. Rev. Immunol.* 2002. 2 (9), 647-655.
- **Sollid LM, Jabri B.** Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nature reviews. Immunology.* 2013. 13, 294-302.
- **Šramková Z, Gregová E, Šturdík E.** Chemical composition and nutritional quality of wheat grain. *Acta Chim. Slovaca.* 2009. 2, 115–138.
- **Stanca AM, Gianinetti A, Rizza F, Terzi V.** Barley: An overview of a versatile cereal grain with many food and feed uses. 2a edición. Elsevier. 2016.
- **Stern M, Ciclitira PJ, Van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, et al.** Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. 13, 741-747.
- **Talley NJ, Walker MM.** Celiac Disease and Nonceliac Gluten or Wheat Sensitivity: The risks and benefits of diagnosis. *JAMA Intern Med.* 2017. 177, 615-616.
- **Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbakhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, et al.** An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol.* 2020. 20 (1), 258.
- **Therrien A, Kelly CP, Silvester JA.** Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol.* 2020. 54 (1), 8-21.
- **Tonutti E, Bizzaro N.** Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014. 13 (4-5), 472-476.
- **Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, et al.** Comprehensive, Quantitative Mapping of T Cell Epitopes in Gluten in Celiac Disease. *Science Translational Medicine.* 2010. 2 (41), 41-51.
- **Uche-Anya E, Lebwohl B.** Celiac disease: clinical update. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2021. 37 (6), 619–624.
- **Valentine J, Cowan AA, Marshall AH.** Oat breeding. Chapter 2 OATS: Chemistry and technology, AACC International, Inc. 2011. 11-30.
- **Vaquero L, Comino I, Vivas S, Rodríguez-Martín L, Giménez MJ, Pastor J, et al.** Tritordeum: A novel cereal for food processing with good acceptability and significant reduction in gluten immunogenic peptides in comparison with wheat. *J. Sci. Food Agric.* 2018. 98, 2201–2209.
- **Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S.** New coeliac disease treatments and their complications. *Gastroenterol Hepatol.* 2018. 41 (3), 191-204.

- **Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R.** Non-celiac gluten sensitivity: An emerging syndrome with many unsettled issues. *Ital. J. Med.* 2014. 8, 225–231.
- **White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, et al.** The Rising Incidence of Celiac Disease in Scotland. *Pediatrics.* 2013. 132 (4), 924-931.
- **Wieser H.** Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology.* 2007. 24 (2), 115–119.
- **Wieser H.** Comparative investigations of gluten proteins from different wheat species I. Qualitative and quantitative composition of gluten protein types. *Eur. Food Res. Technol.* 2000. 211, 262-268.
- **Wieser H, Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Comino I.** Food safety and cross-contamination of gluten-free products: A narrative review. *Nutrients.* 2021b. 13 (7), 2244.
- **Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, et al.** Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences.* 2018. 63 (6), 1438–1448.
- **World Health Organization. Food and Agriculture Organization of the United Nations.** Norma relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten. 2008. CODEX STAN 118 - 1979. (1983 y 2015).
- **Zanini B, Villanacci V, De Leo L, Lanzini A.** Triticum monococcum in patients with celiac disease: A phase II open study on safety of prolonged daily administration. *Eur. J. Nutr.* 2015. 54, 1027–1029.
- **Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H.** Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest.* 2000. 30, 53-57.
- **Zhang F, Yang B, Lin Y, Chen S, Zhou G, Wang G, et al.** Dermatitis herpetiformis in China: a report of 22 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2012. 26, 903-907.
- **Zohary D, Hopf M, Weiss E.** Domestication of plants in the old world. Oxford: Oxford Univ. Press. 2012.
- **Zone JJ, Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ.** IgA autoimmune disorders: development of a passive transfer mouse model. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004. 9, 47-51.
- **Zone JJ.** Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005. 128, 87-91.