



MANIFESTACIONES ORALES DE LA ENFERMEDAD CELIACA

TRABAJO FIN DE GRADO

Vanessa Bocanegra Ortiz

Tutora: Dra. Josefa María García Montes

Departamento de Medicina

Mayo 2018



D^a. JOSEFA MARÍA GARCÍA MONTES, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Titular de Universidad del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Sevilla,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “MANIFESTACIONES ORALES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA”, desarrollado por VANESSA BOCANEGRA ORTÍZ, estudiante del Grado en Odontología de esta Facultad, ha sido realizado bajo mi dirección, habiendo la que suscribe revisado el mencionado trabajo y está conforme con su presentación como Trabajo Fin de Grado para ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 21 de Mayo del 2018.

Fdo: Josefa María García Montes

TUTORA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer las incontables horas de dedicación, trabajo y paciencia a la Dra. Josefa García Montes y su constante estimulación y ánimos.

A mi pareja por haberme entendido y haberme acompañado durante la realización de este trabajo.

A mi familia, por estar siempre ahí y animarme en todo momento.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una intolerancia permanente al gluten de la dieta. Es una enfermedad crónica que afecta principalmente al intestino delgado con una prevalencia mundial del 1% y afecta tanto a niños como a adultos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca son muy variadas, configurando un amplio espectro reflejado en el denominado iceberg celíaco. Son frecuentes las manifestaciones extraintestinales, entre las que se encuentran las de la cavidad oral. Las más frecuentes son los defectos del esmalte dental y la estomatitis aftosa recurrente, de causa autoinmune.

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sistemática sobre las manifestaciones orales de la enfermedad celíaca en niños y adultos, con la finalidad de que los odontólogos tengan conocimiento de la enfermedad para facilitar el diagnóstico precoz y derivar al paciente a su médico.

Material y método: Se revisan ensayos clínicos y revisiones realizados en los últimos 10 años, en humanos, en inglés, francés y castellano.

Resultados: Tomando como base la evidencia científica, existe un aumento de la prevalencia en los defectos del esmalte dental y erupción retardada en niños con enfermedad celíaca. En los adultos las manifestaciones más frecuentes son la estomatitis aftosa recurrente y glositis atrófica, ambas de causa autoinmune.

Conclusiones: No hay un consenso sobre la prevalencia de manifestaciones orales de la enfermedad celíaca. En pacientes con enfermedad celíaca se observa un aumento en la prevalencia de los defectos del esmalte dental, estomatitis aftosa recurrente (en ocasiones la primera manifestación y único signo clínico de esta enfermedad), glositis atrófica y erupción tardía. No hay evidencia científica que demuestre un aumento de caries, simplemente podría aparecer cuando hay defectos del esmalte dental. La enfermedad celíaca puede estar asociada a enfermedades sistémicas como diabetes mellitus tipo I y síndrome de Sjögren. Para las manifestaciones orales de causa autoinmune será necesario el tratamiento específico de la propia enfermedad de base y no solo una dieta libre de gluten. Hay que seguir estudiando esta enfermedad para poder detectarla de forma precoz, un correcto abordaje terapéutico y evitar las complicaciones que puede producir.

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease is a systemic autoimmune disease characterized by a permanent intolerance to gluten in the diet. It is a chronic disease that mainly affects the small intestine with a worldwide prevalence of 1% and affects both children and adults. The clinical characteristics of the disease are very varied, forming a broad spectrum reflected in the so-called celiac iceberg. Extraintestinal manifestations are frequent, among which are those of the oral cavity. The most frequent are dental enamel defects and recurrent aphthous stomatitis, with an autoimmune cause.

Objectives: The main objective of this work is to perform a systematic review of the oral manifestations of the disease, in children and adults, in order that dentists have knowledge of the disease to facilitate early diagnosis and refer the patient to his doctor.

Material and method: The clinical tests and the revisions made in the last 10 years, in humans, in English, French and Spanish are reviewed.

Results: Based on scientific evidence, there is an increase in the prevalence of dental enamel defects and delayed rash in children with celiac disease. In adults the most frequent manifestations are recurrent aphthous stomatitis and atrophic glossitis, both of autoimmune cause.

Conclusions: There is no consensus on the prevalence of oral manifestations of celiac disease. In patients with celiac disease, there is an increase in the prevalence of dental enamel defects, recurrent aphthous stomatitis (sometimes the first manifestation and the only clinical sign of this disease), atrophic glossitis and late eruption. There is no scientific evidence that shows an increase in tooth decay, it could simply appear when there are defects in the tooth enamel. Celiac disease may be associated with systemic diseases such as diabetes mellitus type I and Sjögren's syndrome. For oral manifestations of autoimmune cause will require specific treatment of the underlying disease itself and not just a gluten-free diet. We must continue studying this disease to be able to detect it early, a correct therapeutic approach and avoid the complications that can occur.

ÍNDICE

Resumen

Abstract

INTRODUCCIÓN	7
1. Espectro de trastornos relacionados con el gluten	7
2. Epidemiología	8
3. Etiopatogenia	9
4. Manifestaciones clínicas	10
5.1 Espectro de presentación clínica: iceberg celíaco	10
5.2 Manifestaciones digestivas	11
5.3 Manifestaciones extradigestivas	11
5.4 Manifestaciones orales	12
6. Diagnóstico	13
7. Tratamiento	14
Justificación	15
Objetivos	16
Material y método	17
Resultados	19
Discusión	25
Conclusiones	29
Bibliografía	30
Anexos:	33
Figura 1	33
Figura 2	34
Figura 3	35

INTRODUCCIÓN

1.-Espectro de trastornos relacionados con el gluten

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad inflamatoria, crónica y autoinmune que afecta principalmente al intestino delgado, en personas genéticamente predispuestas, desencadenada por la intolerancia de cereales que contienen gluten (trigo, centeno, cebada y avena). Se caracteriza por ser una respuesta inmune al gluten, más concretamente a la subfracción gliadina, mediada por células T, afecta a personas con los haplotipos HLA-DQ2 y/o DQ8 (1),(2), anticuerpos específicos de la EC, lesión inflamatoria en el intestino delgado y gran variedad de manifestaciones clínicas (digestivas y extradigestivas). Por lo tanto podemos definir la EC como una intolerancia permanente al gluten (3),(4),(5),(6),(7).

El gluten es la fracción proteica no soluble en agua de los cereales, compuesto por prolamina monomérica gliadina y la prolamina polimérica glutenina (también glueína). La gliadina del trigo es el desencadenante de una respuesta inmune anómala en personas genéticamente predispuestas. Esta prolamina monomérica recibe un nombre específico en otros cereales de similar taxonomía: secalina en el centeno, hordeína para la cebada y avenina en el caso de la avena, siendo ésta última menos tóxica (3),(4),(5).

La ingesta de gliadina produce inflamación de la mucosa del intestino, hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades, con infiltrado linfocitario intraepitelial (ILE), característicos de esta enfermedad. La estricta retirada del gluten de la dieta se asocia a la desaparición de las manifestaciones clínicas, anticuerpos de la enfermedad y normalización de la mucosa intestinal en la mayoría de los pacientes; así como la prevención de complicaciones derivadas de esta enfermedad (1), (3), (6), (8), (9).

La alergia al trigo (AT) es una respuesta inmune a los alimentos que contienen gluten. Está mediada por IgE siendo una respuesta inflamatoria a varias proteínas alergénicas (inhibidor de la alfa-amilasa / tripsina), proteína de transferencia de lípidos no específica, gliadinas, gluteninas (3), (10). En la AT los síntomas incluyen picazón e hinchazón en la boca, nariz, ojos y garganta; erupción cutánea; sibilancias en el tracto respiratorio; síntomas gastrointestinales tales como calambres, hinchazón y diarrea. Es una reacción

que en sus formas más graves ocurre de forma rápida y que puede conducir a anafilaxia y la muerte (3).

Un tercer tipo de respuestas sintomáticas a la ingestión de gluten descrita recientemente es la denominada sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC). Los pacientes afectados por SGNC, por lo general informan una amplia gama de síntomas intestinales y extraintestinales que surgen poco después de la ingestión de alimentos que contienen gluten. En esta entidad clínica para su diagnóstico hay que descartar la EC y AT. La SGNC es inmunomediada, pues existe una respuesta inmune innata anormal (que eleva IL-15) pero carece del HLA DQ2/DQ8 para culminar en celiaquía: ni anticuerpos séricos específicos, ni positividad en pruebas inmunoalérgicas y la histología duodenal es completamente normal. No hay riesgo de linfoma intestinal de células T. Hay enteropatía inespecífica por toxicidad directa y aumento de permeabilidad intestinal. La SGNC puede manifestarse con síntomas gastrointestinales (hinchazón, dolor abdominal, diarrea, náuseas, aerofagia, estreñimiento) y síntomas extraintestinales (falta de bienestar, cansancio, dolor de cabeza, ansiedad, epilepsia, estomatitis aftosa, entumecimiento, dolor articular o muscular, erupción cutánea, anemia, dermatitis) (2). También puede estar relacionada con enfermedades neuropsiquiátricas, como el autismo y la esquizofrenia (2),(3). Los síntomas mejoran o desaparecen tras eliminar el gluten de la dieta y reaparecen al volver a ingerirlo. Debido a que es una enfermedad difícil de diagnosticar, la mayoría de los pacientes recurren a una dieta libre de gluten y a un posterior autodiagnóstico (2),(3),(5) (10), (11),(12).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia con la que aparece la enfermedad también es variable debido a la cambiante sintomatología y las técnicas diagnósticas empleadas. Las estimaciones de prevalencia e incidencia de la EC son difíciles de conocer en relación al mayor conocimiento de la enfermedad, que “descubre” más casos; la metodología a emplear, es decir, los criterios diagnósticos empleados, junto a la mayor sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas y si se realiza screening en familiares de primer grado de estos pacientes. Con todo ello es posible diagnosticar los diferentes espectros clínicos de la celiaquía situados en la porción oculta del denominado iceberg celíaco; esto son, formas oligosintomáticas y silentes (12).

Se estima que la prevalencia mundial de la enfermedad celíaca en determinadas poblaciones varía del 0,6% al 1% de la población general (3). Se estima una prevalencia del 1% en la población europea. Los datos de prevalencia en Europa varían ampliamente siendo más baja en el Reino Unido y Alemania, mientras que Suecia y Finlandia tienen unas tasas de prevalencia más altas (2-3%) (11). En España la prevalencia es de 1:370 adultos y 1:118-220 en niños (12).

La prevalencia en Estados Unidos es del 0.7-0.8%. La enfermedad parece ser más común en personas blancas que en afroamericanos o hispanos en EEUU (11). En China la prevalencia de EC es baja, probablemente a que la población tiene una susceptibilidad genética baja para los haplotipos HLA necesarios, DQ2 y DQ8 (11). En la región india de Punjab, donde el trigo es un alimento básico, es del 1% (17). La EC es rara en personas del África subsahariana (11).

3. ETIOPATOGENIA

La toxicidad radica en la subfracción proteica del gluten de 4 cereales: Gliadinas (trigo), Secalinas (centeno), Hordeínas (cebada), Aveninas (avena), provocando una respuesta inmunológica alterada, mediada por linfocitos T, frente a una fracción proteica del trigo (gliadina) y de cereales con una amplia repercusión digestiva, extradigestiva y sobre enfermedades autoinmunes asociadas (13).

La enfermedad celíaca es una enfermedad crónica inflamatoria, debida a una respuesta inmune (RI) patológica a la ingesta de gluten en personas genéticamente predispuestas (1), (13). Los principales genes predisponentes son HLA-DQA1 y HLA-DQB1, pero estos no son suficientes para el desarrollo de la enfermedad; tiene que haber otros factores genéticos o ambientales, además del gluten de la dieta, que expliquen su presentación en un individuo determinado. De hecho, se estima que el 14% de la responsabilidad genética, reside en otros genes ajenos al sistema HLA en la susceptibilidad genética. El factor ambiental, es la gliadina del gluten. El mecanismo de lesión es la RI mediada por linfocitos T y la RI humoral, con la formación de autoanticuerpos específicos de la EC (14).

La inmunopatogenia de EC es el modelo de dos señales caracterizado por una primera respuesta inmune innata, seguida de una respuesta adaptativa secundaria específica de antígeno. El gluten es parcialmente digerido, quedando péptidos de 33 aminoácidos (33-mer), que actúan como antígeno y estimula la proliferación de células T induciendo fenómenos de toxicidad directa, en personas genéticamente susceptibles, con liberación de interleucina 15 (IL-15), causando inflamación. Se ha demostrado que la gliadina induce liberación de zonulina, proteína que conduce señales intracelulares que abren las uniones estrechas intestinales (*tight junctions*), con aumento de la permeabilidad intestinal que le permite el paso a la submucosa (14).

La importancia de la IL-15 en la fase de toxicidad directa de la gliadina es al que la existencia de variantes de gens de la IL-15 y de, al menos cuatro variantes de receptores para la IL-15, son responsables de la edad de inicio de la sintomatología y forma clínica de estos pacientes (15)

La segunda señal en la inmunopatogenia de EC es la RI adaptativa anormal, en base a la existencia de los alelos del sistema HLA DQ2/DQ8. Se inicia como resultado de la inflamación, por acción tóxica directa, se libera transglutaminasa tisular 2 (tTG2), una enzima reparadora de células epiteliales, que desamida la glutamina a ácido glutámico cargado negativamente, favoreciendo la unión del complejo tTG2-Glutamato a receptores de moléculas HLA DQ2/8, presentes en las células presentadoras de antígenos de la submucosa y en linfocitos T CD4 de la lámina propia. Toda esta cascada inflamatoria es responsable de la citotoxicidad y de las lesiones mucosas características de EC. Las células CD4 activadas, inducen la diferenciación de linfocitos B y se forman auto anticuerpos: Ac antigliadina (AGA), Ac antigliadina desaminada (ADGP), Ac anti tTG (más específico y sensible) y Ac antiendomisio (AEA) (4), (12), (13),(14). (FIG.1).

4.MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1-Iceberg celíaco

Podemos diferenciar diferentes vertientes de la enfermedad celíaca, como la EC clásica la cual se encuentra en el punto visible del iceberg y en la cual los síntomas digestivos son evidentes afectando con más frecuencia a niños, pero detrás de ella hay una

enfermedad semioculta que afecta a los adultos y que se manifiesta con síntomas extradigestivos. Con respecto a la morfología yeyunal hay lesiones evidentes de la mucosa en la EC sintomática y EC asintomática y mucosa morfológicamente normal en EC latente (no tienen síntomas pero hay ILE) y EC potencial (individuos sanos). Todas tienen la susceptibilidad genética HLA DQ2 y DQ8 (1), (3), (16),(17).

Todos son celíacos pero la denominación dependerá de cómo se manifieste la enfermedad, muchos familiares son latentes y pueden manifestar linfoma por el infiltrado inflamatorio. La gliadina es la que desencadena la enfermedad y si la eliminamos estaremos previniendo estos problemas.

4.2-Manifestaciones digestivas

En la infancia es típico el síndrome de malabsorción, que se manifiesta con pérdida de peso, malnutrición y falta de crecimiento. También pueden darse síntomas gastrointestinales como diarrea, esteatorrea, distensión, dolor abdominal, hinchazón, flatulencia, vómitos y en algunas ocasiones estreñimiento (1),(5),(6),(7),(18),(19),(20). En los adultos son escasas e inespecíficas y pueden ser diarrea, pérdida de peso y distensión abdominal (16).

4.3-Manifestaciones extradigestivas

La EC puede presentarse de diferentes formas dando lugar a diferentes síndromes clínicos o enfermedades autoinmunes asociadas, que afectan con más frecuencia a los adultos, pero algunas de ellas también afectan a niños y adolescentes.

En cuanto al síndrome anémico lo más frecuente es la anemia ferropénica debida a la malabsorción de hierro. También puede haber déficit de ácido fólico o vitamina B. Si no tratamos la EC puede producirse tanto en hombres como en mujeres problemas reproductivos como la infertilidad, abortos de repetición y alteraciones menstruales en las mujeres (menarquia retrasada o menopausia precoz). La EC también se manifiesta en la piel y mucosas, es muy frecuente la dermatitis herpetiforme que es la expresión de la celiaquía en la piel y la estomatitis aftosa recurrente. Debido a que hay un claro síndrome de malabsorción, puede haber déficit de vitamina D, que puede manifestarse fundamentalmente con osteoporosis. Esta deficiencia puede dar lugar a parestesias o

neuropatías relacionadas con la falta de calcio, ácido fólico y vitamina B (2),(3),(6),(7),(18),(19),(20). Se produce una clara afectación neurológica si no tratamos la enfermedad produciendo una afectación inmune del cerebelo, cordones posteriores y nervios, pero sobre todo destacan la ataxia por gluten y epilepsia con triada específica de síntomas (calcificaciones occipitales, convulsiones y EC). Las alteraciones de la personalidad no son infrecuentes dando como resultado trastornos de la conducta, depresión y ansiedad (2), (6),(19). Pueden aparecer enfermedades autoinmunes asociadas a EC como déficit de IgA., tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, S. de Sjögren, artritis reumatoide, síndrome de Down, síndrome de Turner y síndrome de Willians, entre otras (17),(19),(20),(21),(22),(23),(24),(25).

4.4-Manifestaciones orales

Hay una gran variedad de manifestaciones extraintestinales de la EC y entre ellas se incluyen las manifestaciones orales. Estas son muy variadas, por ello es muy importante que el odontólogo las reconozca en la consulta dental, ya que a veces es la única forma de presentación de la enfermedad y de esta forma se puede derivar al paciente a un gastroenterólogo para realizar un diagnóstico precoz. Entre ellas destacan defectos del esmalte dental, erupción retardada, estomatitis aftosa recurrente, queilitis angular y glositis atrófica, entre otras (6),(7),(8),(18),(19),(20),(22),(23),(26),(27).

Los defectos del esmalte dental en niños suele estar provocado por factores inmunitarios y trastornos nutricionales como la carencia de calcio, ácido fólico, vitamina B y defecto de mineralización que puede dar lugar a hipoplasia, malformaciones del esmalte, retraso de la erupción de los dientes permanentes, caries, estomatitis aftosa y glositis (6), (22), (23),(26),(27). La solubilidad del tejido dental puede explicarse por la incorporación de carbonato debido a una disminución de la relación calcio/fósforo lo cual explica la presentación de hipoplasia e hipomineralización del esmalte que aparecen tanto en la dentición temporal como permanente, con prismas del esmalte más cortos, más irregulares y con menos sustancia interprismática y que se presentan de forma simétrica y cronológica y puede incluir ranuras y pérdidas completas del esmalte (6),(7),(18),(22),(23).

La caries no está relacionada con la enfermedad celíaca, aunque si puede haber un aumento en la incidencia de la misma en pacientes que sufran defectos del esmalte dental

y exista concomitancia con disminución del flujo salival. Por otro lado, la dieta libre de gluten es menos cariogénica que las dietas sin esta característica (28),(29),(30).

La causa exacta de la estomatitis aftosa recurrente es desconocida, pero puede ser de origen autoinmune o estar asociada a deficiencias de nutrientes como hierro sérico, ácido fólico y vitaminas B5 y B12, dando como resultado diferentes episodios en los que aparecen en la mucosa oral una o varias úlceras con forma redondeada u ovoide con un halo eritematoso y un fondo amarillo o gris. La dermatitis herpetiforme además de presentarse en la piel también puede aparecer en la mucosa oral con eritema y lesiones vesiculobulosas, que se rompen con facilidad dando lugar a úlceras dolorosas superficiales (22). También puede aparecer eritema gingival, que puede manifestarse como una gingivitis eritematosa o descamativa irregular o difusa. Hay otras manifestaciones orales como la glositis, queilitis angular y gingivorragia (malabsorción de vitamina k) (1),(6). La glositis atrófica en algunos casos puede ser la única manifestación clínica de la EC debido a la atrofia de las papilas filiformes, dando como resultado una lengua roja, brillante y lisa (6),(18),(26),(27). Además de éstas, hay otras manifestaciones que son raras pero se han descrito algunos casos como el liquen plano oral, que aunque su etiología es desconocida se ha relacionado con la EC y la xerostomía por la exposición al gluten en personas con EC, dando lugar a una disfunción de la glándula parótida y menor flujo salival (18),(23).

En adultos, además de la estomatitis aftosa (infiltrado de IgA que puede ser la única manifestación clínica) también podemos encontrar algunos casos de defectos del esmalte dental y de xerostomía al igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (17),(21),(27).

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EC normalmente lo realiza un especialista (gastroenterólogo o pediatra con interés en gastroenterología), pero el odontólogo debe de ser capaz de reconocer los signos clínicos para poder derivar al paciente a la consulta médica de atención primaria.

El diagnóstico final de EC debe basarse en una evaluación integral de los elementos clínicos, serológicos, histológicos y, cuando se indique, genéticos. Con respecto a la base

genética son positivos para HLA DQ2 Y DQ8 (2). Podemos confirmar la sospecha de EC mediante la sintomatología, los marcadores serológicos (IgA anti-endomisio y / o transglutaminasa anti-tejido IgA -tTG-), aunque a veces estos pueden resultar ser negativos. Por último, el criterio diagnóstico más importante es la biopsia duodenal para ver el grado de afectación del intestino delgado según el criterio de Marsh (3),(4),(6),(31).

Diversos trabajos publicados por odontólogos refieren otra forma posible de diagnóstico, como es la biopsia en la mucosa oral porque está en relación con la mucosa del intestino delgado. La cavidad oral es una zona de más fácil acceso que el intestino delgado y es mejor aceptada por los pacientes, sobre todo en aquellos asintomáticos o levemente sintomáticos, y especialmente en niños (1), pero el diagnóstico definitivo solo puede realizarse por una biopsia yeyunal (31).

6. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El único tratamiento efectivo es la dieta estricta sin gluten con la que desaparece la sintomatología y se normaliza la alteración intestinal, para volver a reaparecer cuando se reintroduce (1),(2),(6),(11),(31),(32). También se están investigando posibles nuevas estrategias como proteasas que lisan el gluten en la luz gástrica evitando la generación de péptidos inmunogénicos agentes secuestradores de gluten (polímeros sintéticos) en la luz intestinal; el bloqueo de la apertura de *tight junctions* del epitelio intestinal disminuyendo su permeabilidad; bloqueadores de la respuesta inmunológica (bloqueo de la tTG, inhibidor de los receptores CCR9 de los linfocitos T y bloqueo la unión del HLA-DQ con los linfocitos T); modulación de la producción de citocinas y una vacuna que desensibiliza a los pacientes portadores de HLA-DQ2. Sin embargo, antes de su aplicación clínica se debe demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten (33).

Cuando hay déficit nutricionales es muy importante detectarlos para poder dar el suplemento nutricional que sea necesario y que la mucosa pueda volver a la normalidad (6). En la consulta dental, muchas veces utilizamos compuestos que tienen gluten, por ello es necesario que antes de realizar cualquier tratamiento dental en pacientes con EC o con sospecha de EC, conozcamos los diferentes compuestos de los materiales que vamos a utilizar (6).

JUSTIFICACION

La odontología es una de las ciencias de la salud que se encarga del diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades del aparato estomatognático. El odontólogo, como sanitario, debe ser competente en el conocimiento de la repercusión de la salud bucal en la salud y bienestar de sus pacientes; especialmente, debe conocer las manifestaciones orofaciales de enfermedades sistémicas y la repercusión de enfermedades sistémicas en el área odontológica y viceversa.

La enfermedad celíaca es una de las patologías digestivas más frecuentes que tiene manifestaciones clínicas bucales, al igual que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pudiendo ser la primera manifestación clínica. El reconocimiento de éstas permite su diagnóstico precoz cuando la enfermedad es oligosintomática o asintomática.

Debido a la importancia y a la prevalencia de la enfermedad celíaca en nuestro medio, este trabajo de basa en consensos establecidos por grupos de expertos nacionales e internacionales, sobre enfermedad celíaca, y anima que grupos de expertos odontólogos establezcan criterios con base científica sobre manifestaciones orales características y/o precoces que permitan establecer sospecha diagnóstica precoz en niños y adultos.

OBJETIVOS

1.-Objetivo principal

- El objetivo de este estudio es la revisión bibliográfica sobre los conocimientos más recientes de la enfermedad celíaca, así como su repercusión oral en la infancia y edad adulta.

2.-Objetivos secundarios

- Describir las patologías relacionadas con el gluten, basado en la evidencia científica por Grupos de Expertos para el estudio de la patología asociada al gluten.
- Revisión bibliográfica sobre incidencia y prevalencia de la enfermedad celíaca.
- Describir las manifestaciones orales de la enfermedad celíaca, según su mecanismo etiopatogénico en la infancia y en adultos.
- Conocer la prevalencia de manifestaciones orales
- Conocer qué evidencias hay en la investigación clínica sobre manifestaciones orales más precoces de EC, con el fin de reconocerlas para poder realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad en la consulta odontológica y permitiese mejorar la calidad asistencial de nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una revisión bibliográfica a través del buscador Pubmed de los artículos publicados en Medline sobre las manifestaciones orales en pacientes que sufren EC. Esta búsqueda se ha llevado a cabo con un enfoque preventivo y diagnóstico para el odontólogo, por lo que utilizamos como palabras claves: celiac, disease, oral manifestations, gluten. Los patrones de búsqueda utilizados fueron:

(celiac disease) AND (oral manifestations)

(celiac disease) AND (gluten) AND (oral manifestations)

(gluten) AND (oral manifestation)

(celiac disease) AND (oral manifestations) AND (children)

(celiac disease) AND (oral manifestations) AND (adults)

(celiac disease) AND (oral manifestations) AND (prevention)

(celiac disease) AND (oral manifestations) AND (pathogeny)

(celiac disease) AND (oral manifestations) AND (early diagnostic)

(coeliac disease) AND (glositis)

(celiac disease) AND (mouth disorders)

(celiac disease) AND (oral disorders)

(coeliac disease) AND (oral cavity)

(coeliac disease) AND (oral lesions)

(dental enamel) AND (celiac disease)

(stomatitis aphthous) AND (celiac disease)

Para esta búsqueda utilizamos los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de artículo: revisiones y ensayos clínicos
- Estudio realizado en humanos
- Fecha de publicación de menos de 10 años
- Idioma: inglés, francés, español
- Disponibilidad: textos disponibles para la universidad de Sevilla. Los textos no disponibles para la universidad se solicitaron a través de préstamo interbibliotecario.

Se establecieron otros criterios de exclusión:

- Estudios no realizados en humanos
- Fecha de publicación de más de 10 años
- Publicación en idiomas aparte de los mencionados
- Artículos que no muestren contenido válido para el objetivo de esta revisión

De un total de 92 artículos, por título nos quedamos con 16 artículos ya que muchos de ellos coincidían con los diferentes tipos de búsquedas. Finalmente, tras leer el abstract de éstos, seleccionamos 10 artículos.

Procedentes de las referencias bibliográficas de éstos, fueron utilizados algunos artículos más.

RESULTADOS

Con motivo de hacer una tabla lo más completa y escueta posible emplearé las siguientes abreviaturas:

EC (enfermedad celíaca), EAR (estomatitis aftosa recurrente), DED (defectos del esmalte dental), GA (glositis atrófica), RED (retraso de la erupción dental)

Revisiones

<i>Autor, año, país</i>	<i>Edad de la población de estudio</i>	<i>Objeto de la revisión</i>	<i>Autoría</i>	<i>Aportaciones</i>
<i>Mantegazza C, 2016, Italia</i>	< 16 años	Manifestaciones orales en niños con enfermedad celíaca (EC)	Pediatra (en colaboración con odontólogo)	DED: -En dentición decidua 5,8%-13,3% (9,6%) -En dentición mixta o permanente del 9,5% al 95,9% (51,1%). Menores de 7 años afectados desarrollan hipoplasia e hipomineralización. Estas alteraciones se dan más en incisivos y molares mandibulares y suelen ser simétricas y sincrónicas. -Retraso del desarrollo dental y RED de dientes permanentes. -EAR hasta el 41% de los pacientes con antecedentes frente al 27% de los controles sanos. (no estadísticamente significativa).

				<p>- Relación del aumento de caries, pero puede ser controvertido por el control de la dieta libre de gluten.</p> <p>- En menor medida se describen otras alteraciones orales como liquen plano oral, GA, xerostomía y queilitis angular.</p>
<i>Karlin S, 2016,</i>	Niños	Reflejar las manifestaciones orales y dentales de la EC.	Odontólogos y Nutricionistas	<p>DED mayor en niños con EC</p> <p>EAR y GA 61% con diferencias estadísticamente significativas en los niños con EC frente a los sanos.</p> <p>Menor caries en niños con EC que siguieron una dieta libre de gluten con respecto a los EC con dieta normal y la población sana.</p>
<i>Rivera E, 2013, EEUU</i>	Niños y adultos	Conocimiento y reconocimiento clínico de las manifestaciones orales de EC para posteriormente remitir al paciente a un gastroenterólogo	Médicos	<p>Hipoplasia del esmalte en enfermos con EC (10-97%) siendo más prevalente en niños en comparación con adultos.</p> <p>Punteado del esmalte, ranurado o pérdida parcial o completa del esmalte mayor en pacientes con EC frente a la población general.</p> <p>EAR variable en pacientes con EC, tanto en niños como en adultos.</p> <p>RED (27%) en niños con EC.</p> <p>Índice de placa significativamente menor en niños con EC con una dieta libre de gluten en comparación con otros niños del estudio</p>

<p><i>Ferraz EG, 2012, Brasil</i></p>	<p>Artículo de revisión que abarca de los 2 a 86 años de edad.</p>	<p>Papel del odontólogo en el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca (EC)</p>	<p>Odontólogos</p>	<p>Hipoplasia del esmalte como hallazgo estándar de la EC. Es más frecuente en dentición mixta y permanente. RED en dentición permanente frente a la población sana. EAR del 4%-41% de los pacientes con EC. Lesiones de los tejidos blandos orales 80% en la población con EC (ardor y dolor lingual; ulceración de labios, lengua y paladar). GA en el 16% de los pacientes con EC frente al 0,2% de los sanos.</p>
<p><i>Giuca, MR., 2010, Italia</i></p>	<p>Niños y adultos</p>	<p>Reconocimiento y diagnóstico precoz de EC a través de los signos orales de la misma.</p>	<p>Odontólogos y cirujanos maxilofaciales</p>	<p>DED registra una prevalencia desde el 20% al 83,3% en pacientes con EC. EAR: la prevalencia en pacientes con EC del 19%-36%. GA: encuentra diferencia significativa respecto a los grupos control RED: hay diferencia significativa en la prevalencia.</p>
<p><i>Rashid M, 2011, Canadá</i></p>	<p>Niños, adolescentes y adultos</p>	<p>Conocer las manifestaciones orales de la enfermedad celiaca para proporcionar a los odontólogos</p>	<p>Odontólogos</p>	<p>En pacientes con EC la prevalencia de DED en dentición mixta o permanente fue del 51,1%, en dentición decidua 9,6%. Estos defectos son más comunes en pacientes con EC frente a pacientes sanos. En varios estudios no se encontraron diferencias de caries dental en sujetos con EC en comparación con la población sana. EAR en el 16% de los niños <16 años y en el 26% de los adultos</p>

		instrucciones clínicas para poder tratar a los pacientes con esta enfermedad o con sospecha de la misma.		
<i>Pastore L, 2008, Italia</i>	Niños, adolescentes y adultos.	Reflejar y dar a conocer las manifestaciones orales de la EC	Odontólogos y médicos.	<p>En varios estudios se encontraron diferencias significativas de DED en pacientes con EC con respecto al grupo control con una prevalencia mayor en dentición mixta/permanente (51,12%) en comparación con la dentición temporal (9,60%). En pacientes con EC la corona resultó estar más afectada que en pacientes sanos. En el tercio incisal hay una diferencia estadísticamente significativa.</p> <p>Menor prevalencia de caries en pacientes con EC frente a la población sana.</p> <p>RED en pacientes con EC en comparación con el grupo control.</p> <p>EAR con mayor prevalencia en pacientes con EC con respecto a los pacientes sanos.</p> <p>GA, eritema y ardor con diferencias estadísticamente significativas en pacientes con EC frente a los controles.</p>

				Con respecto al liquen plano oral no hay diferencias significativas.
<i>da Silva PC, 2008, Brasil</i>	Mujer de 37 años de edad	Caso clínico: Dar a conocer la enfermedad celiaca y como puede afectar tanto a nivel sistémico como a nivel oral.	Odontólogos	EAR en varias localizaciones. Sensación de boca seca con un flujo salival de (0,8315 ml / min)
<i>Pastore L, 2008, Italia</i>	No especifica edad	Diagnosticar la EC a través de la mucosa oral o utilizar anticuerpos salivales como otra prueba para poder detectar la enfermedad	Odontólogos y médicos	Se realizó un estudio en el que se incluyeron personas con EC que seguían una dieta libre de gluten frente a personas con EC no tratada y el grupo control. En pacientes con EC tratada sometidos a una biopsia oral se observó diferencias significativas en la inflamación linfocítica frente al grupo control. En diferentes estudios se utilizó la estimulación con gliadina en la mucosa oral dando lugar a dolor leve o ardor, eritema, ampollas pequeñas e hinchazón en algunas personas con EC. Una prueba de gluten en la mucosa oral de las personas con EC tratada dio como resultado un aumento no proliferativo de linfocitos.

				Se ha demostrado la producción de anticuerpos transglutaminasa endomisiales y tisulares en biopsias orales cultivadas.
<i>Guandalini S,2014, EEUU</i>	Niños, adolescentes y adultos	Detectar la enfermedad celiaca y mejorar la comunicación entre profesional y paciente para un correcto diagnóstico y seguimiento de la EC.	Pediatras	Mayor prevalencia de hipoplasia del esmalte dental en pacientes con EC (10-97%) frente a pacientes sanos presentándose con mayor frecuencia en niños. EAR en niños y adultos con EC

DISCUSIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune. Se caracteriza por ser una enteropatía inflamatoria crónica que afecta al intestino delgado tras una exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos y con una prevalencia mundial aproximadamente 0,9 al 1% (8),(18),(19),(20),(26),(27),(34),(35),(36),(37).

La EC al ser una enfermedad sistémica afecta a todo el organismo teniendo consecuencias a nivel de la cavidad oral. Las manifestaciones orales más frecuentes asociadas a EC son los defectos del esmalte dental sistémicos (DED) destacando la hipoplasia y las hipocalcificaciones, por lo tanto, en estos pacientes sería recomendable realizar pruebas de detección de EC ya que incluso pueden aparecer en ausencia de otros síntomas. Los DED suelen presentarse con más frecuencia antes de los 7 años y la dentición mixta y permanente son las más afectadas, ya que los dientes temporales se forman durante el periodo de gestación y el gluten en la dieta se introduce cuando se están formando los dientes permanentes (18),(19),(20),(27),(34),(35),(37). Algunos autores concluyen que no se conoce la prevalencia exacta de los DED mientras que otros confirman que oscila entre un 10 -97% (19) , lo que es seguro es que es el signo más frecuente de la EC (8). Varios autores afirman en sus revisiones que no hay una teoría clara sobre los DED ya que podrían estar ocasionados por carencias nutricionales (vitamina D y calcio), pero otra teoría más probable es que pueden ser de origen autoinmune, ya que durante la formación del esmalte pueden producirse alteraciones del sistema inmunológico; por lo tanto, los anticuerpos tTG estarían involucrados en los defectos del desarrollo del esmalte dental en niños (8), (18), (19), (20), (26), (27), (34), (35),(37).

Los DED son más comunes en incisivos y molares y suelen aparecer de forma simétrica y simultánea (18),(26),(34),(35). También pueden producirse diferentes tipo de DED, como punteado y ranurado del esmalte o pérdida parcial del mismo y en algunos casos pérdida total, dando como consecuencia un mayor riesgo de desarrollar caries (8),(20),(34).

No existe evidencia científica de aumento de la prevalencia de caries en pacientes con EC. Los pacientes con debilidad del esmalte dental y disminución del flujo salival podrían presentar un aumento en la incidencia de caries dental (18), (20), además, el esmalte no se regenera. Por otra parte, la dieta libre de gluten resulta menos cariogénica que una dieta

que contenga gluten (27). Tampoco existe evidencia científica sobre una menor disbacteriosis de bacterias acidófilas (18).

Otra sospecha clínica sobre EC puede ser el retraso en la erupción (RED) hasta en un 27% debido principalmente a déficit nutricionales de estos pacientes aunque se necesita una exploración oral completa para determinar si hay sospecha clínica de EC o solo es un signo aislado (18),(20),(26),(27),(35),(37).

La prevalencia de la estomatitis aftosa recurrente (EAR) y la glositis atrófica (GA)Q puede llegar al 61% (8). Se relaciona la EAR con la EC y la enfermedad inflamatoria intestinal (8), sin embargo Manteggaza (18) y Rivera (20) afirman que la prevalencia puede variar y que además la EAR no es específica solo de EC ya que puede asociarse a otras patologías sistémicas como la enfermedad inflamatoria intestinal ,enfermedad de Behçet, S.inmunodeficiencia, infecciones de la cavidad oral, y déficit nutricionales (hierro, ácido fólico y vitamina B12) (18),(20),(27),(26),(34),(37) como consecuencia de malabsorción intestinal (8), (34), (35), (37).

Respecto a la EAR es de origen autoinmune ya que desaparece cuando los pacientes siguen una dieta libre de gluten (19),(20),(26),(27),(35). Aunque la EAR y la GA sean manifestaciones comunes de la EC no serían suficiente como para realizar pruebas de detección de EC según algunos autores ya que la consideran un indicador de riesgo de EC y no un factor de riesgo de la misma (35), pero sería recomendable derivar al médico si existiera sospecha clínica para poder realizar las pruebas serológicas necesarias que indiquen déficit nutricionales y sospecha de enfermedad sistémica que solo podemos confirmar con una biopsia yeyunal (27). Es necesario seguir una dieta estricta sin gluten durante el resto de la vida, los pacientes que no son capaces de seguirla pueden desarrollar EAR entre otras manifestaciones bucales (8),(18).

La EAR es frecuente tanto en niños como en adultos con EC y pueden ser también consecuencia de otras enfermedades sistémicas (18),(19),(20),(26).

En cambio en adultos la EAR puede ser la única manifestación clínica y al ser la EC una enfermedad autoinmune, la EAR derivada de esta enfermedad también sería de origen autoinmune y solo se resolvería con una dieta libre de gluten (18),(20),(26),(27). También puede aparecer aunque de forma menos frecuente liquen plano, xerostomía y queilitis

angular (18),(27),(35),(37). En algunos casos defectos del esmalte aunque de forma menos severa y mucho menos frecuentes que en los niños (27),(34).

La GA está producida por una malabsorción y déficit de vitamina B12, hierro y ácido fólico y se caracteriza por ser una inflamación de la lengua que se presenta lisa, roja y brillante (8),(18),(26),(27),(35),(37). Al igual que la EAR, su forma de presentación nos hace sospechar que es de origen autoinmune.

La EC está fuertemente asociada a otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo I (8),(19),(20),(34), aunque también puede estar asociada a tiroiditis, déficit selectivo de IgA, S. Down, S. de Turner, S.Sjögren y S. de Williams (19),(20),(34).

La biopsia oral para el diagnóstico de EC, aunque haya aportado buenos resultados no podría confirmar el diagnóstico definitivo de la enfermedad puesto que la sensibilidad y especificidad no son correctas para un diagnóstico definitivo (36). El diagnóstico definitivo de EC solo puede confirmarse mediante una biopsia del intestino delgado, aunque existen otras pruebas como el cribado serológico positivo que nos pueden hacer sospechar de la enfermedad. Es muy importante realizar una historia clínica completa y preguntar al paciente sobre sus antecedentes familiares, patologías asociadas y si existen otros síntomas clínicos aparte de las manifestaciones bucales (19),(34),(35).

La dieta libre de gluten es el único tratamiento efectivo hasta el momento para estos pacientes (8),(18),(19),(27),(34),(35),(37), pero al ser tan difícil de seguir sería recomendable que los pacientes con EC tengan asesoramiento de un nutricionista especializado y que los dentistas que detecten signos que puedan indicar la existencia de EC deriven a estos pacientes al médico, por lo que se requiere un tratamiento integrado con los diferentes especialistas (8),(35),(36).

En la consulta dental, los profesionales deben de conocer todos los materiales y productos que puedan contener gluten antes de tratar a pacientes con EC diagnosticada, así como los medicamentos con ingredientes o excipientes que puedan contener gluten que se receten en el gabinete odontológico ya que no podrían contenerlo. La dextrina es un ingrediente que puede derivar del trigo y es muy común en la industria alimentaria, farmacéutica, química y otras, por lo tanto, es muy importante mirar las etiquetas de los productos dentales y usar productos dentales que sean seguros puesto que para los niños con EC la ingestión de mínimas cantidades de gluten (30 mg) pueden causarles daño.

Según los investigadores, los alimentos y medicamentos que contengan más de 20 partes por millón de gluten serían perjudiciales para las personas con EC (8).

CONCLUSIONES

1. Los más recientes conocimientos sobre la inmunopatogenia, abarca también a las manifestaciones orales de la enfermedad celíaca, con su implicación en un más correcto abordaje terapéutico.
2. La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune sistémica que no es suficientemente valorada a pesar de afectar al 1% de la población mundial. Los odontólogos deben saber reconocer las manifestaciones orales de la enfermedad celíaca, ya que la cavidad oral pueden ser el primer lugar donde se manifieste y ante la sospecha clínica se debe derivar al paciente a su médico para confirmar si tiene la enfermedad mediante las pruebas diagnósticas requeridas.
3. En pacientes con EC se observa un aumento en la prevalencia de defectos del esmalte dental, estomatitis aftosa recurrente, glositis atrófica y erupción tardía.
4. Se ha demostrado mayor prevalencia de hipoplasia dental en pacientes con enfermedad celíaca, dándose esta con más frecuencia de forma simétrica y correlativa en el tiempo.
5. No hay evidencia científica que demuestre un aumento de caries en pacientes con EC.
6. La estomatitis aftosa recurrente puede ser en algunas ocasiones la primera manifestación y a veces el único signo clínico de la enfermedad celíaca y en otras ocasiones puede manifestarse junto con los defectos del esmalte dental u otras manifestaciones orales.
7. La enfermedad celíaca puede estar asociada a enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus tipo I y S. Sjögren, entre otras.
8. Cuando existe una manifestación oral autoinmune asociada a EC se requiere un tratamiento global del médico y otros especialistas y no solo una dieta sin gluten.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bardellini E, Amadori F, Ravelli A, Salemme M, Lonardi S, Villanacci V, et al. Histopathological findings in the oral mucosa of celiac patients. *Rev esp enferM dig.* 2014;106(2):86–91.
2. Jackson JR, Eaton WW, Kelly DL. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Celiac Disease and Gluten Sensitivity NIH Public Access. 2013;83(1):91–102.
3. Tovoli F. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):275.
4. Cd Despite, European W, Dc A. Coeliac disease in the oral mucosa? 2014;106:73–6.
5. Ludvigsson JF, Biagi F, Kelly C, Murray JA. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. NIH Public Access. 2014;62(1):43–52.
6. Paul SP, Kirkham EN, John R, Staines K, Basude D. Coeliac disease in children - an update for general dental practitioners. *Br Dent J.* 2016 May;220(9):481–5.
7. Nieri M, Tofani E, Defraia E, Giuntini V, Franchi L. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent.* 2017;65(May):1–10.
8. Karlin S, Karlin E, Meiller T, Bashirelahi N. Dental and Oral Considerations in Pediatric Celiac Disease. *J Dent Child (Chic).* 2016;83(2):67–70.
9. Van Gils T, Brand HS, de Boer NKH, Mulder CJJ, Bouma G. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 3: Coeliac disease. *Br Dent J.* 2017 Jan;222(2):126–9.
10. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun;21(23):7110–9.
11. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ.* 2015 Oct;351:h4347.
12. Allué IP. Enfermedad celíaca presente y futuro Enfermedad celíaca presente y futuro. 2013;162.
13. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in

- coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(3):408–16.
14. Fasano A, Shea-donohue T. Mechanisms of Disease : the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases *DISEASE.* 2005;2(9):416–23.
 15. Escudero-Hernández C, Plaza-Izurieta L, Garrote JA, Bilbao JR, Arranz E. Association of the IL-15 and IL-15R α genes with celiac disease. *Cytokine.* 2017;99(December 2016):73–9.
 16. Malamut G, Cellier C. Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte. *Pathol Biol.* 2013;61(3):e47–51.
 17. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(9):561–6.
 18. Mantegazza C, Paglia M, Angiero F, Crippa R. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 4: Coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent.* 2016 Dec;17(4):332–4.
 19. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: A review. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):272–8.
 20. Rivera E, Assiri A, Guandalini S. Celiac disease. *Oral Dis.* 2013;19(7):635–41.
 21. Van Gils T, Bouma G, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Brand HS. Self-reported oral health and xerostomia in adult patients with celiac disease versus a comparison group. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(2):152–6.
 22. Graham JE. Literature Review. *J Exot Pet Med.* 2014;23(4):421–2.
 23. De Carvalho FK, De Queiroz AM, Bezerra Da Silva RA, Sawamura R, Bachmann L, Bezerra Da Silva LA, et al. Oral aspects in celiac disease children: Clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(6):636–43.
 24. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome - A study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004;24(5):278–82.
 25. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut.* 1994;35(9):1215–8.
 26. Kopie von subito e.V., geliefert für Universidad de Sevilla - Biblioteca General

(SLI07X00239E).

27. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):224–32.
28. Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. Enamel defects in children with coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent*. 2005 Sep;6(3):129–32.
29. Condo R, Costacurta M, Maturo P, Docimo R. The dental age in the child with coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent*. 2011 Sep;12(3):184–8.
30. Shteyer E, Berson T, Lachmanovitz O, Hidas A, Wilschanski M, Menachem M, et al. Oral health status and salivary properties in relation to gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jul;57(1):49–52.
31. De Sanidad M, Consumo Y. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. *Minist Sanid Y Consum*. 2008;54.
32. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev*. 2005;27(3 SPEC. ISS.):189–200.
33. Correspondencia E, Arranz E. Aspectos inmunológicos de la enfermedad celíaca. Immunological aspects of celiac disease. *Salud(i)Ciencia*. 2014;20(i):738–46.
34. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b39.
35. Da Silva PC, de Almeida PDV, Machado MAN, de Lima AAS, Gregio AMT, Trevilatto PC, et al. Oral manifestations of celiac disease. A case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Sep;13(9):E559-62.
36. Pastore L, Campisi G, Compilato D, Muzio LL. Orally Based Diagnosis of Celiac Disease: Current Perspectives. *J Dent Res*. 2008;87(12):1100–7.
37. Ferraz EG, Campos E de J, Sarmento VA, Silva LR. The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatr Dent*. 2012;34(7):485–8.

ANEXOS

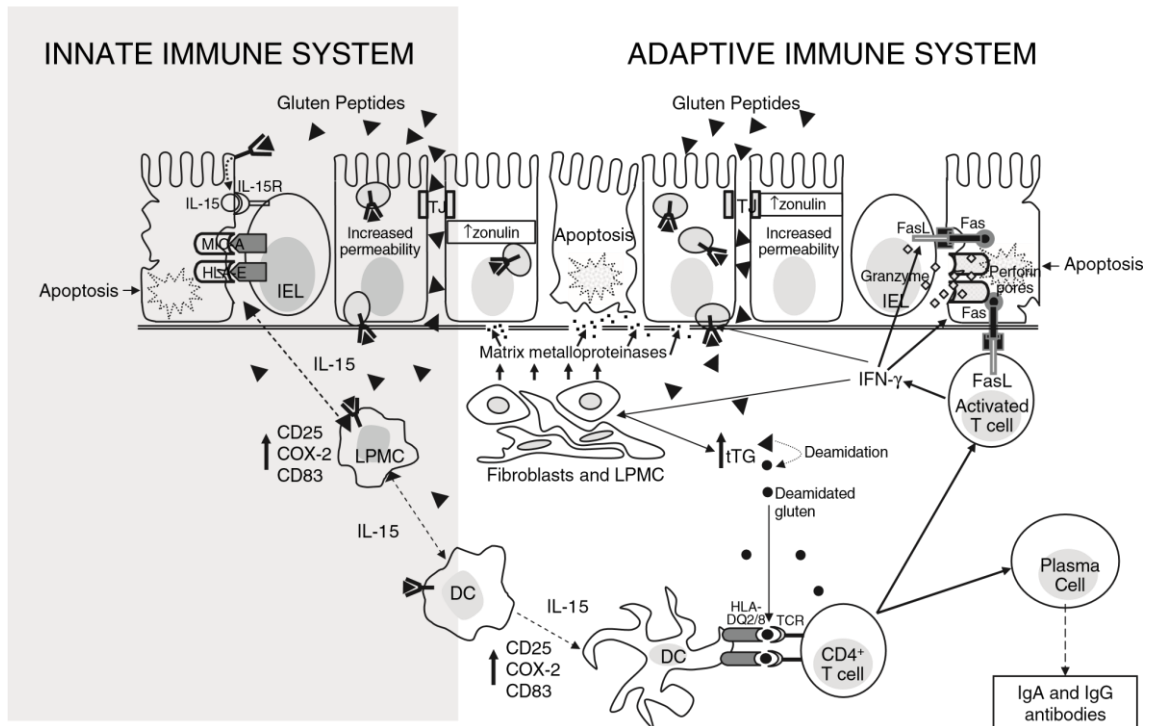


Figura 1. Etiopatogenia de la enfermedad celiaca (13).

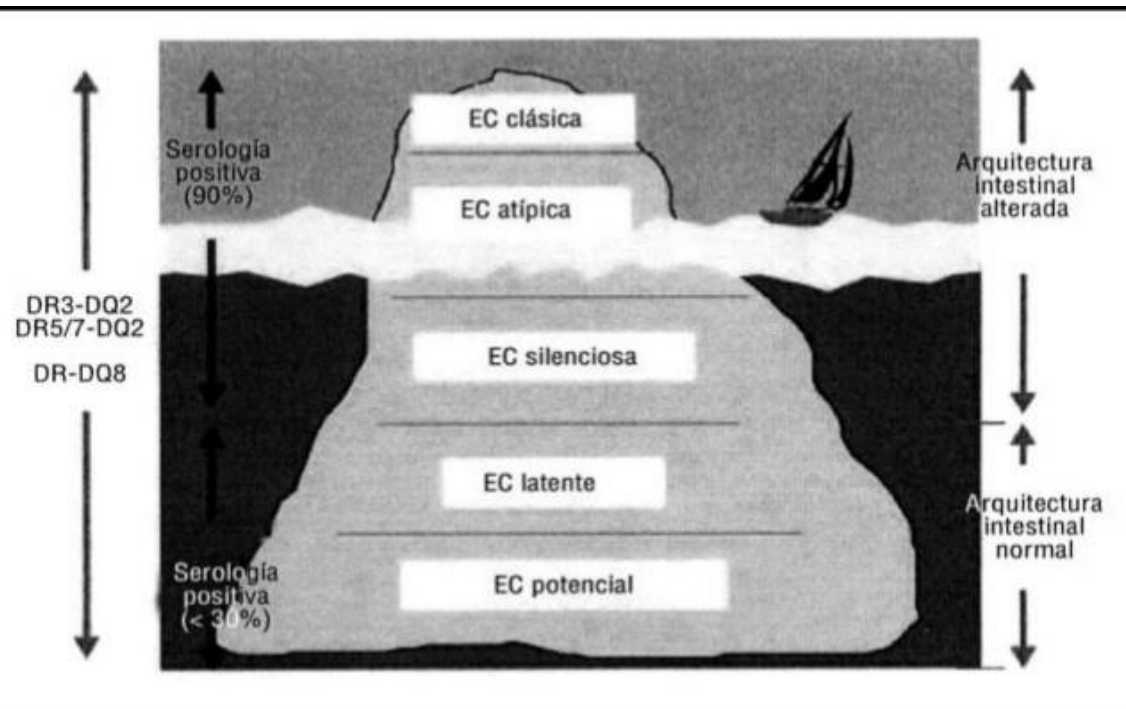


Figura 2. Iceberg Celiaco (17)

MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS	PATOLOGÍA ASOCIADA
Endocrinas	Déficit de calcio. Tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad de Addison
Ginecológicas	Alteraciones menstruales, abortos e infertilidad tanto en hombres como mujeres
Neuropsiquiátricas	Afectación neurológica, ataxia por gluten, epilepsia, parestesias, trastornos de la conducta, depresión y ansiedad.
Dermatológicas/mucocutáneas	Dermatitis herpetiforme y estomatitis aftosa recurrente
Reumatológicas	Osteoporosis, artritis reumatoide
Enfermedades autoinmunes asociadas	S. de Sjögren,
Hematológicas	Diátesis hemorrágicas por falta de vitamina k, trombocitosis, trombocitopenia, leucopenia, trombosis venosa, alto riesgo de linfoma no Hodking y linfoma de células T en relación con enteropatía. Anemia ferropénica, déficit de ácido fólico, IgA y vitamina B12

Figura 3. Manifestaciones Extradigestivas