

REPORTE DE UN CASO, ENFERMEDAD CELÍACA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE DOWN

CASE REPORT, CELIAC DISEASE IN A PATIENT WITH DOWN SYNDROME

Bruderer González, Elisabeth; Marín Sánchez, Michael *; Sánchez Juárez, Noris †

* Médico Interno de primer año, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.

† Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá.

Recibido: 11 de septiembre del 2018

Aceptado: 28 de noviembre del 2019

Bruderer E, Sánchez N, Marín M. Reporte de un caso, enfermedad celíaca en paciente con síndrome de down. Rev méd cient. 2019; 32:19-26.

RESUMEN

La enfermedad celíaca cursa con sintomatología variable, reto que se agrava ante un paciente con Síndrome de Down. Un diagnóstico temprano y adherencia al tratamiento, permitirán mejorar la calidad de vida de estos pacientes, evitando complicaciones nutricionales, metabólicas y neoplásicas.

La enfermedad celíaca posee un espectro de síntomas gastrointestinales, que van desde la diarrea crónica y síntomas de malabsorción, a la constipación. Su epidemiología varía regionalmente y la incidencia aumenta en pacientes con trisomía 21. Las pruebas serológicas cobran importancia en el diagnóstico de esta patología.

Masculino de 47 años con Síndrome de Down presenta, desde hace un año, dolor abdominal difuso, estreñimiento y evidencia signos de desnutrición clínica. Ante la sospecha de celiaquía se realizan pruebas serológicas, resultando positivas. Confirmamos el diagnóstico mediante endoscopia y biopsia. Se instauró dieta libre de gluten, con mejoría sintomática.

Palabras claves: Enfermedad celíaca, trisomía 21, glútenes.

ABSTRACT

Celiac disease presents with a variety of symptoms, hindering its clinical diagnosis, a challenge that is aggravated in patients with Down syndrome. An early diagnosis and adherence to the treatment will improve the quality of life of these patients, avoiding nutritional, metabolic and neoplastic complications.

Celiac disease has a spectrum of gastrointestinal symptoms, ranging from chronic diarrhea and malabsorption symptoms, to constipation. Its epidemiology varies regionally, and the incidence increases in patients with trisomy 21. Given the non-specific clinical presentation, serological tests are important in the diagnosis of this pathology.

A 47 year old male with Down syndrome presents with one year history of diffuse abdominal pain, constipation, and clinical malnutrition. Celiac disease is suspected and confirmed with serological tests. Endoscopy and small bowel biopsy supported the diagnosis. A gluten-free diet was instituted, achieving symptomatic improvement.

Key words: Celiac disease, trisomy 21, gluteins.

INTRODUCCIÓN

Con una incidencia de 1:100 a 1:200 en la población general, la enfermedad celíaca es diagnosticada tardíamente debido a sus múltiples y variables presentaciones, y al desconocimiento de protocolos diagnósticos por parte de la población médica. Síntomas comunes son la diarrea, el dolor y la distensión abdominal, y la deficiencia de micronutrientes. Sin embargo, se puede presentar de forma atípica, subclínica y asintomática. En los pacientes con síndrome de Down con alguna sospecha clínica debemos realizar las pruebas serológicas para un diagnóstico y tratamiento apropiados.

CASO CLÍNICO**ENFERMEDAD ACTUAL:**

Se trata de paciente masculino de 47 años de edad, con retraso mental por padecer de síndrome de Down. Es acompañado por su familiar quien refiere que desde hace un año cursa con dolor abdominal difuso, recurrente, tipo cólico que le produce el llanto, no irradiado, que se exacerba al evacuar y mejora con la administración de butilescolamina y/o acetaminofén. Además relata estreñimiento, de igual tiempo de evolución, que mejoraba con la ingesta de frutas. En el último año recibió atención médica en múltiples ocasiones, sin llegar a un diagnóstico.

HISTORIA ANTERIOR:**Antecedentes personales patológicos:**

- Síndrome de Down, epilepsia, tuberculosis pulmonar, neumonía, anemia y trombocitopenia, estrechez uretral, cataratas, otitis crónica, varicela.
- Apendicectomía (1987), extracción de catarata izquierda (2005).
- Hospitalizaciones: Anuria (enero/2016), neumonía (agosto/2016).

- Niega traumas, alergias y uso de medicamentos de consumo cotidiano.

Antecedentes personales no patológicos:

- Vivienda en buenas condiciones con servicios básicos, no vive en hacinamiento.
- Dieta corriente, tres veces al día.
- Niega consumo de alcohol, cigarrillos y sustancias psicoactivas.
- Inmunizaciones completas.

Antecedentes heredo-familiares:

- Padre: Cáncer de colón (69 años).
- Hermana: Asma, síndrome antifosfolípido primario, artritis reumatoidea.

EXÁMEN FÍSICO:

Presión arterial: 110/70 mmHg.

Frecuencia cardíaca: 86 latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto.

Temperatura: 37°C.

Paciente en decúbito voluntario, estado general regular, deshidratado, hipotrófico, consciente. Edad aparente mayor a su edad actual, facie mongoloide. Pérdida de peso no cuantificada.

Normocefalo, sin ictericia de escleras, palidez, ni adenopatías. Tiroides normal.

Cardiopulmonar conservado.

- Abdomen: Excavado, ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, doloroso a la palpación profunda, sin defensa, ni rebote. Sin visceromegalias.
- Tacto rectal: Esfínter normo-tónico, heces duras en ampolla rectal.

- **Músculo-esquelético:** Hipotonía en miembros inferiores, fuerza muscular disminuida en miembros superiores e inferiores.
- **Piel:** Seca, áspera, coloración cetrina, estrías atróficas blanquecinas en porción medial de región femoral.

EXÁMENES DE LABORATORIO:

Tabla 1. Pruebas Serológicas.

Pruebas	Resultados	Valores esperados
ANTI-TGTh IgA	54.56 U/mL	<20 Negativo 20-30 Positivo débil >30 Positivo moderado o positivo fuerte
ANTI-TGTh IgG	6.26 U/mL	<20 Negativo 20-30 Positivo débil >30 Positivo moderado o positivo fuerte
Anticuerpo Anti-Endomisio	Positivo Débil	Negativo

Pruebas serológicas de anticuerpos: Anti Transglutaminasa Tisular hística por Inmunoglobulina A (ANTI-TGTh IgA), Anti Transglutaminasa Tisular hística por Inmunoglobulina G (ANTI-TGTh IgG), anticuerpos de tipo IgA e IgG respectivamente dirigidos frente a la transglutaminasa tisular tipo2. Anticuerpo Anti-endomisio.

Fuente: Prueba realizada en el Hospital Nacional, expediente clínico del Hospital Santo Tomás, 27/10/16.

INTERCONSULTAS Y ESTUDIOS PENDIENTES:

- **Colonoscopia (10/10/16):** Sin hallazgos patológicos.
- **Endoscopia (26/10/16):** Esófago sin evidencia de lesiones. Estómago: la mucosa de cuerpo y fondo presenta eritema y erosiones leves; en antro se observó eritema con atrofia y restos hemáticos. Pliegues pre-pilóricos se observan engrosados y con erosiones leves.

Duodeno: El bulbo, presenta atrofia evidente con aplanamiento de las vellosidades.

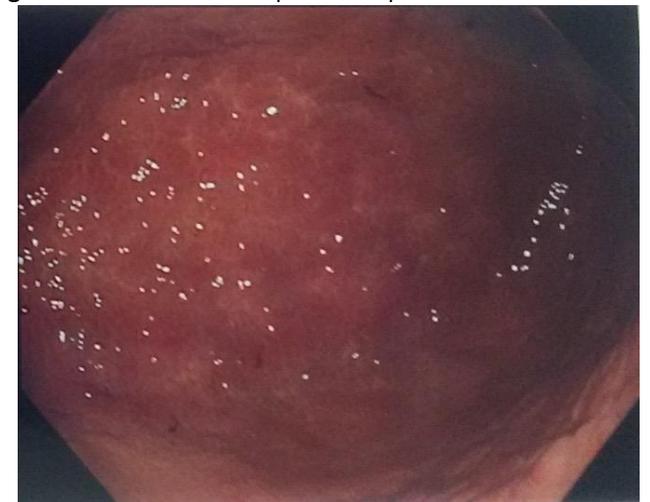
La segunda porción del duodeno presenta disminución de los pliegues y aplanamiento sugestivos de enteropatía por gluten. Pangastropatía crónica erosiva. Ver Figura 1, 2.

Figura 1: Aspecto festoneado de la mucosa, con adelgazamiento y visualización de la vasculatura submucosa.



Fuente: Expediente clínico, Hospital Santo Tomás, 26/10/16.

Figura 2: Nodularidad con patrón empedrado.



Fuente: Expediente clínico, Hospital Santo Tomás, 26/10/16.

- **Biopsia (26/10/16):** Estómago, antro y cuerpo: Gastritis crónica superficial inactiva. No se observa atrofia de las vellosidades, ni aumento de los linfocitos intraepiteliales.

Duodeno, bulbo y segunda porción: Inflamación crónica moderada inactiva. No se observa atrofia de las vellosidades, ni aumento de los linfocitos intraepiteliales. Ver Figura 3.

Figura 3: Mucosa duodenal, las secciones histológicas muestran duodeno con infiltrado.

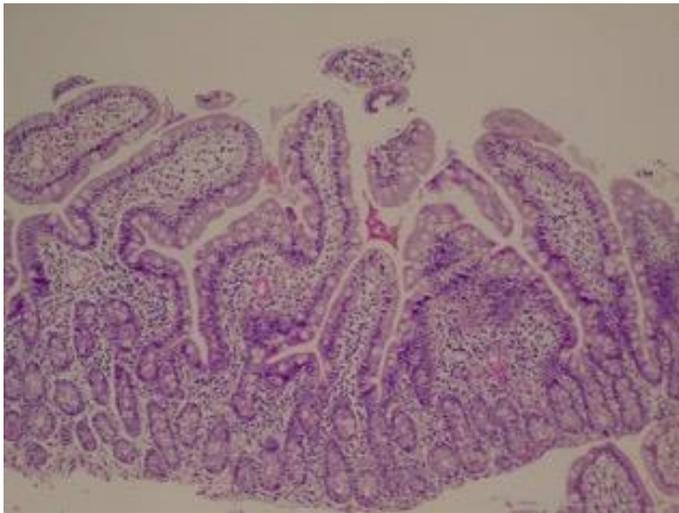


Figura 3: Mucosa duodenal, las secciones histológicas muestran duodeno con infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocítico con aislados eosinófilos, edema de la lámina propia y congestión vascular. No se observa aumento de los linfocitos intraepiteliales ni aplanamiento de las vellosidades (hematoxilina y eosina, 10x).

Fuente: Dra. Yuri Degracia, Departamento de Patología, Hospital Santo Tomás, 26/10/16.

TRATAMIENTO:

Dieta para celíacos libre de gluten, lactulosa, acetaminofén por dolor.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO:

Instauración de dieta libre de gluten, con mejoría del dolor abdominal de forma progresiva hasta su desaparición; al ser evaluado a los 6 meses, se evidencia mejor estado general además de ausencia del dolor abdominal y estreñimiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se sospecha de síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, sensibilidad al gluten no celíaca.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de Enfermedad Celíaca.

Hallazgos del Paciente	Diagnósticos diferenciales	Resultados que confirman
Dolor abdominal + Constipación + Signos de Desnutrición	Síndrome de Intestino Irritable	1. Marsh 0 2. Síntomas extradigestivos.
	Enfermedad celíaca	1. TGt positiva 54.56 U/mL. 2. Respuesta a la dieta sin gluten. 3. Síntomas extradigestivos: otitis, cefaleas recurrentes, síntomas neuropsiquiátricos, trastornos del sueño. 4. Enfermedades autoinmunes asociadas.
	Sensibilidad al gluten no celíaca	1. Marsh 0 2. Respuesta a la dieta sin gluten. 3. Síntomas extradigestivos.

Fuente: Datos del expediente clínico del Hospital Santo Tomás.

DISCUSIÓN

ETIOLOGÍA:

La enfermedad celíaca (EC) es una patología sistémica, caracterizada por un proceso autoinmune gastrointestinal, como respuesta a la ingesta de gluten, en la población genéticamente predispuesta, quienes pueden presentar síntomas gastrointestinales, anticuerpos específicos y alteraciones histológicas intestinales.¹

EPIDEMIOLOGÍA:

Es una enfermedad común, cuya prevalencia en los países occidentales es del 1%.² Afecta a personas de todas las edades y grupos étnicos. Pacientes con síndrome de Down (SD) presentan una mayor incidencia de EC, siendo su prevalencia del 5-12% en dicha población.¹

FISIOPATOLOGÍA:

Se desencadena la enfermedad celíaca en la población genéticamente predispuesta (presencia de los genes HLA-DQ2 y HLA-DQ8), asociada a factores ambientales (el gluten), y por la desregulación del sistema inmune.

El gluten (gliadina) no es digerido a nivel intestinal; este atraviesa la mucosa, y es deaminado por la transglutaminasa tisular en la submucosa. Este proceso incrementa su antigenicidad, favoreciendo, de esta forma, el reconocimiento por células presentadoras de antígenos que expresan HLA-DQ2 o HLA-DQ8. De esta forma se desencadena la respuesta inmune, con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores que causan hiperplasia de las criptas y daño de las vellosidades.³

La lesión de las vellosidades, conduce a malabsorción intestinal, por lo que los pacientes presentan diarrea, dolor abdominal, distensión y deficiencia de micronutrientes.⁴

Con respecto a la presencia de los genes que predisponen al desarrollo de enfermedad celíaca, en estudios poblacionales se ha visto una prevalencia del gen HLA-DQ2 en el 95% de los pacientes afectados, y en 5% la presencia del gen HLA-DQ8.

Sin embargo, en un estudio publicado en nuestro país en el 2015, que incluyen alrededor de 20 pacientes diagnosticado con enfermedad celíaca atendidos en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, mostró una prevalencia en la presentación de los genes HLA-DQ2 y DQ8 diferente, siendo esta de 20% y 80% respectivamente.⁵

Dicho resultado concuerda con los resultados de otros estudios latinoamericanos, donde se ha visto una mayor prevalencia del gen HLA-DQ8 en pacientes con enfermedad celíaca. En cambio, la presencia del haplotipo HLA-DQ8 es mucho más frecuente en la población de origen europeo.⁶

Relación entre enfermedad celíaca y síndrome de Down:

La misma no se encuentra bien definida.² No se ha logrado demostrar mutaciones específicas en los pacientes con SD que expliquen la aparición de EC. Los pacientes con síndrome de Down presentan heterodímeros HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en proporción similar a la población general.⁷

Se ha hecho una hipótesis de una posible relación del gen del receptor del interferón alfa, encontrado en el cromosoma 21, el cual juega un papel importante en la respuesta inmune intestinal.⁸

Presentación clínica:

La presentación clínica es variable y heterogénea, con síntomas gastrointestinales y extraintestinales silentes, latentes y potenciales, lo cual dificulta el diagnóstico.¹

La presentación clásica cursa con signos y síntomas de malabsorción como: diarrea, pérdida de peso, anemia y retraso en el crecimiento. Es la más frecuente en pacientes pediátricos.⁹

En adultos, como en este paciente, la presentación más frecuente es la no clásica, en donde no hay síntomas sugestivos de malabsorción y se presenta: dolor abdominal, reflujo, estreñimiento, vómitos, distensión abdominal, anemia, infertilidad, disfunción tiroidea; esta puede ser monosintomática u oligosintomática.⁹

La relación de personas sintomáticas sobre asintomáticas en la población general es 1:8, mientras que en los pacientes con SD es de 4:1.¹⁰

DIAGNÓSTICO:

Para confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca debemos basarnos en los datos de la historia clínica, examen físico, pruebas serológicas, endoscopia superior y los resultados de la biopsia de duodeno.¹¹ Según un estudio de Catassi y Fasano sugieren los siguientes criterios para el diagnóstico:¹²

1. Síntomas típicos de enfermedad celíaca.
 2. Anticuerpos de clase IgA específicos de enfermedad Celíaca a títulos elevados.
 3. Genotipos HLA DQ2 y/o DQ8.
 4. Enteropatía compatible con enfermedad celíaca en la biopsia intestinal.
 5. Respuesta a la dieta sin gluten.
- Atrofia de las vellosidades intestinales.
 - Lámina propia infiltrada por células mononucleares.
 - Cambios epiteliales, incluyendo anomalías estructurales de las células epiteliales.

Se requieren al menos 4 de 5 criterios para hacer el diagnóstico de EC, o 3 de 4 si no se dispone de los genotipos HLA. En nuestro caso, al no contar con los genotipos HLA, y una biopsia sin hallazgos típicos de enfermedad celíaca, se realiza el diagnóstico en base al resto de los criterios.¹²

Métodos diagnósticos:

Debido a la sintomatología variable, las pruebas serológicas son de gran relevancia, principalmente la IgA anti-tTG (sensibilidad y especificidad del 95%) y la cuantificación de IgA.¹³

No hay consenso si a todos los pacientes con síndrome de Down se les debe realizar pruebas de cribado para el diagnóstico, aunque es recomendable si se presenta un cuadro clínico sugestivo.^{1, 14}

Endoscópicamente podemos observar pérdida de los pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad, fisuras y prominencia de la vasculatura submucosa (sensibilidad 60%, especificidad de 95-100%).¹³ Nuestro paciente presentó una endoscopia típica de EC.

La biopsia intestinal es el estándar de oro, para su confirmación.¹² Los hallazgos histológicos más característicos incluyen los siguientes:¹³

- Alta densidad de linfocitos intraepiteliales, >25 linfocitos / células epiteliales.
- Hiperplasia de las criptas, disminución de la relación vellosidad/ cripta.

Encontramos aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades. La clasificación de Corazza parece ser la más recomendada dada su sencilla y mejor reproducibilidad.¹⁵

Diagnóstico diferencial:

Es importante diferenciar la EC de otras condiciones asociadas al consumo de gluten, como, la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo, en donde se presentan síntomas similares, pero sin pruebas serológicas positivas, biopsia, ni predisposición genética.¹⁶ Debemos tener en cuenta el síndrome de intestino irritable, caracterizado por dolor abdominal, y cambios en la frecuencia y consistencia de las evacuaciones; dicho cuadro, puede traslaparse con enfermedad celíaca. Hasta 3% de los pacientes con síndrome de intestino irritable, es diagnosticado posteriormente con enfermedad celíaca.¹⁷

TRATAMIENTO:

El tratamiento consiste en una dieta libre de gluten estricta, evitando alimentos que contengan trigo, cebada, centeno y derivados.¹¹

En la mayoría de los casos, con un seguimiento adecuado de la dieta se resuelven los síntomas y el daño histológico. Hay disminución de los niveles de anticuerpos hasta negativización durante el tratamiento.¹⁵

Debe darse un seguimiento de estos pacientes.

PRONÓSTICO:

La presencia de complicaciones depende en gran medida de la adherencia al tratamiento. De no seguir la dieta libre de gluten, se incrementa el riesgo de fracturas óseas, infertilidad, complicaciones obstétricas, deficiencia de micronutrientes y neoplasias, en particular el linfoma de células T intestinal.¹³

CONCLUSIÓN

La enfermedad celíaca ha pasado de ser una condición caracterizada por síntomas malabsortivos como son: la diarrea, pérdida de peso y malnutrición, a convertirse en una patología con un abanico amplio de síntomas gastrointestinales y sistémicos, incluyendo presentaciones subclínicas y asintomáticas. Es importante considerarla dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas gastrointestinales persistentes e insidiosos, en los cuales no se logra identificar la etiología. En los pacientes con trisomía 21 aumenta el riesgo de presentar enfermedad celíaca.

Es de vital importancia la adherencia a una dieta libre de gluten, pues ingerir cantidades pequeñas de estas proteínas (>20 miligramos diarios), que podrían considerarse insignificantes, puede perpetuar el proceso inflamatorio a nivel de las vellosidades intestinales y deteriorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-szabo IR. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* [Internet] 2012 [Acceso 10 de junio del 2017]; 54(1):136–60. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=22197856>
2. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Gabriella S, Ludvigsson JF. Down Syndrome Is Associated with Elevated Risk of Celiac Disease: A Nationwide Case-Control Study. *J Pediatr.* [Internet] 2013 [Acceso 2 de junio del 2017]; 163(1):237–42. Disponible en: [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(12\)01576-4/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(12)01576-4/fulltext)
3. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 [Acceso 10 de junio 2017]; 373(9673):1480–93. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60254-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60254-3)
4. Reilly NR, Fasano A, Green PHR. Presentation of Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 [Acceso 22 de junio del 2017]; 22(4):613–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.008>
5. Bernal J, Torrazza E, Vernaza A, Moscoso J. Enfermedad Celíaca Y Su Asociación Con Los Alelos HLA-DQ2 Y HLA-DQ8 En Pacientes Atendidos En El Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Del Año 2012 Al 2015. *RMP* [Internet] 2015 [Acceso 9 de noviembre 2019]: 35(2). Disponible en: <https://www.revistamedica.org/index.php/rmdp/article/view/368>
6. Cerda-Contreras E, Ramírez-Cervantes K, Granados J, Mena L, Núñez-Álvarez J, Uscanga L. Is celiac disease better identified through HLA-DQ8 than through HLA-DQ2 in Mexican subjects? *RGMX* [Internet]; 2018 [Acceso 9 de noviembre 2019]; 83(4): 410-413 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.01.005>
7. Rodríguez MartínEspínez A, Espín Jaime B, González-Meneses López A, González Fernández-Palacios M, Pizarro Martín A, Gómez De Terreros Sánchez I. Perfil de la enfermedad celíaca en los pacientes con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down* [Internet]. Elsevier; 2010 [Acceso 12 de mayo del 2017]; 14(1):3–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1138-2074\(10\)70065-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1138-2074(10)70065-8)

8. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. [Internet] 2011[Acceso 22 de junio del 2017]; 29:493–525. Disponible en: http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-040210-092915?url_ver=Z39.88-2003&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=immunol
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. [Internet] 2012[Acceso 12 de mayo del 2017]; 62:43-52. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/62/1/43>
10. Castro Madrigal A, Acosta Gualandri A. TEMA 8-2014 : Enfermedad Celiaca y Síndrome de Down. *Rev Ci EMed UCR*. [Internet] 2014[Acceso 12 de mayo del 2017]; 4(4):1–5. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/download/14915/14189>
11. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines : Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. [Internet] 2013 [Acceso 13 de mayo del 2017]; 108:656–76. Disponible en: <https://www.nature.com/ajg/journal/v108/n5/full/ajg201379a.html>
12. Catassi C, Fasano A. Celiac Disease Diagnosis: Simple Rules Are Better Than Complicated Algorithms. *AJM* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010[Acceso 30 de junio del 2017]; 123(8):691–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>
13. Bai JC, Ciacci C, Corazza GR, Michael Fried, Olano C. Celiac Disease. *WGO Global Guidelines*. [Internet] 2016 [Acceso 15 de mayo del 2017]; 1–35. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-english-2016.pdf>
14. Bull MJ, COMMITTEE ON GENETICS. Clinical Report — Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. [Internet] 2011[Acceso 30 de junio del 2017]; 128:393–406. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/07/21/peds.2011-1605>
15. Moscoso F, Quera R. Enfermedad Celiaca: Revisión. *Rev Med Clin Condes*. [Internet] 2015 [Acceso 13 de mayo del 2017]; 26(5):613–27. Disponible en: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=S0716864015001261&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaltem=es&textMensaje=Documento%20descargado%20de%20http://www.elsevier.es%20el%2015-07-2017>
16. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr*. [Internet] 2015 [Acceso 30 de junio del 2017]; 34:189–94. Disponible en: [http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(14\)00218-0/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(14)00218-0/fulltext)
17. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The “No Man’s Land” of Gluten Sensitivity. *Am J Gastroenterol* [Internet] 2009[Acceso 30 de junio del 2017]; 104:1587–94. Disponible en: <https://www.nature.com/ajg/journal/v104/n6/full/ajg2009188a.html>