

ENFERMEDAD CELÍACA

DR. JULIO C. BAI.
DR. HORACIO VÁZQUEZ.
DR. EDGARDO SMECUOL.
DR. CARLOS BONORINO UDAONDO.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA.
HOSPITAL MUNICIPAL DE GASTROENTEROLOGÍA.
BUENOS AIRES, ARGENTINA.
jbai@intramed.net

DRA. MARCELA PLANZER D.
BECARIA ASOCIACIÓN INTERAMERICANA DE GASTROENTEROLOGÍA (AIGE)
HOSPITAL DE LA FUERZA AÉREA DE CHILE.

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía inflamatoria crónica autoinmune desencadenada por el gluten de la dieta, que presenta múltiples manifestaciones clínicas y la padecen los individuos genéticamente susceptibles. Se ha demostrado que afecta al 0.5-1% de la población general, pero continúa aún ampliamente subdiagnosticada. La presentación clásica de diarrea y malabsorción es la menos frecuente evidenciándose un incremento manifiesto de las formas atípicas y silentes. Diversas pruebas serológicas que cuentan con una elevada sensibilidad y especificidad están disponibles como herramientas útiles para la pesquisa y el diagnóstico de la enfermedad. Hasta la actualidad, el tratamiento es el cumplimiento de una dieta libre de gluten de por vida, a través de la cual la gran mayoría de los pacientes revierten y mejoran su cuadro clínico y su calidad de vida. Por el carácter multiorgánico de la enfermedad, los médicos de atención primaria y especialistas no gastroenterólogos deberían contar con un alto grado de sospecha de la enfermedad. Sin embargo, no existen suficientes evidencias para la búsqueda de la EC a través de estudios de "screening" poblacional.

SUMMARY

Celiac disease (CD) is an autoimmune chronic inflammatory enteropathy, trigger by the presence of gluten in the diet. It presents with multiple clinical manifestations, the susceptible genetic persons who suffer these. It has been demonstrate that affects the 0.5-1 % of the general population, but

there are many of them that are still under diagnosis.

The classic presentation of diarrhea and malabsorption is the less frequent, making evident the increase of the atypical and quiet forms. There are available several serologic tests, with high sensitivity and specificity, very useful for the investigation and diagnosis of this disease. Until now, CD treatment is a free gluten diet for life, through it, the patients revert and improve the clinical manifestations and their life quality. Because of the multiorganic nature of this disease, physicians that work in primary care and specialists not gastroenterologists, must be aware of this condition. However there is not enough evidence for the search of celiac disease through population "screening" studies.

Key words: Celiac disease malabsorption, syndrome, gluten enteropathy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es la única enfermedad autoinmune que se caracteriza porque se conoce su antígeno desencadenante ambiental. Se define como una enteropatía gluten-dependiente, aunque actualmente es aceptada como un trastorno inflamatorio multiorgánico, con importantes consecuencias negativas en la salud de los pacientes afectados (1, 2). Otros nombres con los que se conoce a esta entidad son: sprue celíaco, enteropatía sensible al gluten o esprue no tropical.

Su etiología es multifactorial, en la cual la genética, el ambiente y la interacción entre ambos influyen sobre una respuesta inmune patoló-

gica. Se produce en individuos genéticamente predispuestos; así se ha reconocido que es necesaria la presencia de antígenos de histocompatibilidad (HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8) (3). Debe destacarse entre los factores ambientales que se trata de una intolerancia permanente a una secuencia de aminoácidos presentes en distintos cereales: trigo, avena, cebada y centeno. Otros factores que tendrían un importante rol en la fisiopatología de la enfermedad, son la duración de la alimentación con la leche materna y la edad de introducción del gluten en la dieta y ciertas infecciones gastrointestinales (rotavirus) (3).

Hasta hace pocos años, la EC era considerada como una entidad poco frecuente. Diferentes estudios realizados en Europa y en América (EE. UU., Argentina) sugieren que la prevalencia es mucho mayor que la valorada previamente y estimando que alcanza a afectar al 1% de la población general. De este modo, se cree que la enfermedad permanece subdiagnosticada en la mayoría de los países (4). Se puede producir a cualquier edad, tanto en niños como en adultos.

La enteropatía se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado que produce un abanico de lesiones que abarcan desde un aumento del infiltrado de los linfocitos intraepiteliales hasta diversos grados de atrofia de las vellosidades, lo cual puede desencadenar una variedad de manifestaciones clínicas o no producir ningún síntoma ostensible que lleve al paciente a la consulta o despierte la sospecha del médico tratante.

La reciente identificación de autoantígenos específicos que participan de la fisiopatología ha llevado al desarrollo de pruebas serológicas nuevas cuyo uso adecuado en la práctica clínica no ha sido aún definitivamente establecido. Estas pruebas permiten identificar pacientes con síntomas gastrointestinales típicos, así como también formas atípicas o extraintestinales. Su mayor utilidad es la de confirmar el diagnóstico de la EC en individuos con atrofia mucosa intestinal (lesión característica de enfermedad, pero no patognomónica).

Los síntomas que caracterizan a la EC son: diarrea, desnutrición y pérdida de peso. Si la enfermedad no es tratada puede asociarse a déficit de vitaminas y minerales, osteoporosis y complicaciones a largo plazo. En la última década se ha progresado mucho en el conocimiento de la fisiopatología, la prevención y el tratamiento de la EC.

ETIOPATOGENIA

El gluten al ser digerido por enzimas luminales y del borde en cepillo de los enterocitos se obtienen aminoácidos y péptidos. Los péptidos de gliadina inducen cambios en el epitelio a través de la inmunidad innata y, en la lámina propia, por medio de la inmunidad adaptativa (4). En el epitelio, el daño de las células epiteliales inducido por la gliadina, provoca un aumento de la expresión de interleukina 15, la cual activa a los linfocitos intraepiteliales. Estos linfocitos se vuelven citotóxicos y destruyen a los enterocitos que expresan MIC-A (proteína inducida por estrés) en su superficie (5,

6, 7). Durante infecciones o como resultado de cambios en la permeabilidad, la gliadina penetra hacia la lámina propia, lugar donde es deaminada por la transglutaminasa tisular (8), produciéndose la interacción con las moléculas HLA-DQ2 (o HLA DQ-8) en la superficie de las células presentadoras de antígenos. La gliadina es presentada a los linfocitos TCD4+ reactivos a la gliadina a través del receptor de la célula T, lo que induce la producción de citoquinas que causan el daño tisular. Esto se traduce en atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas (9), así como la activación y expansión de los linfocitos B que producen anticuerpos.

PREVALENCIA

Estudios poblacionales en EE.UU. basados en pruebas serológicas y biopsias de intestino delgado, incluyendo individuos sintomáticos y asintomáticos, sugieren que la prevalencia es de 0.5-1%, esto es similar a la encontrada en Europa y Sudamérica (3, 11). Otros estudios epidemiológicos utilizando serología, sugieren que por cada caso diagnosticado de EC, existirían 3-7 no diagnosticados (2). El reciente aumento de la prevalencia, evidenciado por numerosos trabajos, se debería a la mayor sospecha diagnóstica y a la mayor disponibilidad de pruebas serológicas de elevadas sensibilidad y especificidad. Su frecuencia en mujeres es entre dos y tres veces mayor que en el sexo masculino, aunque esta proporción disminuye después de los 65 años (3).

Entre los individuos "de alto riesgo" de presentación de EC se encuentran los familiares de primer grado de pacientes celíacos (padres, hermanos e hijos), en quienes se verifica una prevalencia mayor que la encontrada en la población general (5-15%) (12); lo antedicho también ocurre, aunque con menor magnitud (3%) en familiares de segundo grado. También se encuentra una mayor prevalencia de EC (3-8%) en pacientes diabéticos tipo I, individuos portadores de síndrome de Down, síndrome de Turner, déficit selectivo de IgA, enfermedad tiroidea autoinmune, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, etc. (1, 3, 13).

CUADRO CLÍNICO - COMPLICACIONES

La EC ha sido generalmente considerada como un síndrome de malabsorción que suele presentarse en la niñez luego de la introducción del gluten. Sin embargo, ha sido reconocido durante los últimos años que puede afectar a cualquier grupo etario y determinar una multiplicidad de manifestaciones clínicas (*Tabla 1*) (2), circunstancias que probablemente puedan explicar el retraso en su diagnóstico.

Las manifestaciones digestivas más conocidas incluyen diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, vómitos, dolor y distensión abdominal. Actualmente la diarrea se reporta como síntoma sólo el 30% de los casos, en tanto la pérdida de peso, de menor frecuencia a la previamente descrita, es hallada generalmente en los casos más severos. Más aún, se ha reconocido que un tercio de los casos pueden presentar sobrepeso al momento del diagnóstico (12, 13).

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EC

	MENOS FRECUENTES
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea crónica • Anemia por déficit de hierro • Síndrome de malabsorción • Pérdida de peso • Distensión abdominal • Talla baja • Debilidad, astenia, adinamia 	<ul style="list-style-type: none"> • Esteatorrea • Dolor abdominal recurrente • Distensión • Glositis • Aftas recurrentes

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EC

METABÓLICOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia por déficit de folatos • Calambres, tetania, parestesias • Edema • Trastornos de coagulación • Hipoesplenismo • Hipo/hipertiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos menstruales • Menarquia tardía • Aborto recurrente • Infertilidad • Amenorrea secundaria • Menopausia precoz
HEPÁTICAS	CUTÁNEA- ORAL
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertransaminasemia aislada • Esteatosis • Hepatitis idiopática • Cirrosis biliar primaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis herpetiforme • Alopecia • Psoriasis • Hipoplasia del esmalte dental
NEUROSIQUIÁTRICA	MÚSCULO-ESQUELÉTICA
<ul style="list-style-type: none"> • Ataxia • Polineuropatía • Epilepsia • Irritabilidad, depresión 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas • Osteopenia y osteoporosis • Dolor óseo • Raquitismo

TABLA 3. PREVALENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES REPORTADAS EN EC

	%
• Ataxia autoinmune	40.0
• Tiroiditis de Hashimoto	22.2
• Colangitis autoinmune	9.6
• Hepatitis autoinmune	6.0
• Desórdenes del tejido conectivo	5.1
• Diabetes tipo I	3.8

Otras manifestaciones pueden deberse a alteraciones de la motilidad (demostradas por estudios manométricos esofágicos y de intestino delgado) tales como el retardo del vaciamiento gástrico y del peristaltismo intestinal, todo lo cual suele revertir con el cumplimiento de una dieta libre de gluten (DLG). Así, en el análisis de una serie de 250 pacientes celíacos, los síntomas GI más frecuentes fueron: ardor retroesternal (38%), dolor epigástrico (33%), plenitud postprandial (42%), regurgitación (19%), náuseas (12%), eructos (13%) y disfagia (2%) (14). La fisiopatogenia de estos síntomas no ha sido aún aclarada; sin embargo, algunas investigaciones han señalado que un incremento de los niveles de neurotensina, enteroglucagón y péptido YY podrían asociarse a estas circunstancias (14).

La EC se asocia frecuentemente a "manifestaciones extraintestinales", las cuales pueden presentarse de forma concomitante con los síntomas digestivos. Así, debe destacarse a dermatitis herpetiforme ("enfermedad celíaca de la piel"), entidad gluten-dependiente que se caracteriza por presentar lesiones ampollares, vesiculares y un rash pruriginoso intenso de las superficies extensoras de las extremidades. La enteropatía no es una condición "sine qua non" en esta patología dermatológica (2). Otras manifestaciones extraintestinales son mencionadas en la Tabla 2, entre las cuales destacamos las alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, neuropatía periférica, ataxia, epilepsia con o sin calcificaciones occipitales y migraña) y la asociación con hipoesplenismo que ha dado lugar a cierta controversia sobre la recomendación de vacunación antipneumocócica en pacientes celíacos (15). Finalmente, debe mencionarse que EC manifestarse por primera vez durante el embarazo y/o el puerperio, habiéndose asociado a circunstancias tales como abortos espontáneos a repetición e infertilidad (10, 16).

La prevalencia de enfermedades autoinmunes (Tabla 3) en pacientes celíacos es entre cinco a diez veces mayor, comparada con la exhibida por la población general (1, 12). Debe destacarse que en el caso de pacientes que presentan una enfermedad autoinmune (tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, etc) junto a la EC, ésta última es frecuentemente silente y diagnosticada con posterioridad a la patología autoinmune.

Las formas de presentación de la EC se pueden clasificar en ciertos subfenotipos, que incluyen:

- **EC clásica:** predominan en ella los síntomas digestivos y las consecuencias de la malabsorción. El diagnóstico se establece por serología, biopsia compatible y mejoría del cuadro clínico con dieta libre de gluten (DLG).
- **EC atípica o subclínica:** es la forma más habitual de presentación. Los síntomas GI son escasos o ausentes, con predominio de las "manifestaciones extraintestinales". El diagnóstico se establece de manera similar a la anterior.
- **EC silente o asintomática:** individuos que no presentan síntomas, con serología positiva y atrofia en la biopsia. Generalmente se detectan por "screening" en estudios poblacionales, en individuos

pertenecientes a poblaciones de alto riesgo o por el hallazgo de los signos de atrofia vellositaria en una endoscopia digestiva alta solicitada por motivos no relacionados con EC.

- **EC latente:** se trata de pacientes que han presentado “atrofia intestinal” con respuesta a DLG y que actualmente presentan histología normal sin cumplir tratamiento específico.
- **EC potencial:** definida por sensibilidad al gluten pero sin atrofia en la biopsia. Son asintomáticos, pero presentan serología específica positiva y/o son portadores del HLA DQ2/DQ8.

DIAGNÓSTICO

Lo más importante para el diagnóstico es reconocer que la EC presenta una variedad clínica muy proteiforme, no existiendo hasta el momento una única prueba que permita el diagnóstico o la exclusión de esta patología, esto es que tenga un 100% de sensibilidad y especificidad. Debe destacarse que todas las pruebas diagnósticas deben ser realizadas mientras el paciente consume gluten.

SEROLOGÍA

Las pruebas serológicas son una importante herramienta en la evaluación y el manejo de los individuos con EC. Actualmente se dispone de test altamente sensibles y específicos. Se debe considerar que la eficacia de estos test en la práctica clínica puede no corresponder a la reportada en trabajos de investigación debido a varias razones: i) falta de estandarización entre los laboratorios, ii) la población del trabajo de investigación sea diferente a la práctica clínica, iii) variaciones en el tamaño de la muestra, y iv) problemas para definir el “gold standard” para el diagnóstico de EC. En casos en los cuales existe una fuerte sospecha clínica, la biopsia intestinal debe realizarse aunque los test serológicos sean negativos. Por el contrario, si los test serológicos son positivos, aún se considera necesaria la biopsia para confirmar el diagnóstico (17).

Rol de la serología en la EC

Los test serológicos tienen muchos roles potenciales en el manejo de estos pacientes:

1. **Identificación de individuos sintomáticos a quienes se debería biopsiar.** En este aspecto, los test son particularmente útiles en aquellos con síntomas gastrointestinales persistentes no específicos (dolor abdominal, hinchazón, constipación) o síntomas no gastrointestinales (anemia sin causa conocida, baja estatura, astenia) asociadas a EC. Sin una serología positiva, estos casos habitualmente no se consideran candidatos a biopsia intestinal.
2. **Identificación de individuos asintomáticos a los que se debería biopsiar.** Esto se considera en individuos que se consideran del grupo de alto riesgo para la enfermedad, mencionados anteriormente (18).
3. **Evidencia que apoye el diagnóstico de EC.** Actualmente se

requiere para el diagnóstico de EC la presencia de una biopsia con hallazgos histológicos característicos, en individuos sintomáticos, con una completa regresión de los síntomas al realizar la DLG (19). Un test positivo que se negativiza al realizar DLG se considera una evidencia que apoya el diagnóstico. Por ejemplo, en individuos asintomáticos del grupo de alto riesgo con serología positiva y biopsia compatible.

4. **Monitorización del cumplimiento del tratamiento.** En la mayoría de los individuos con EC, la serología positiva previa al tratamiento se negativiza luego de algunos meses de DLG. Si persisten positivos, o se hacen positivos luego de un período en que estaban negativos, se debe considerar la posibilidad de transgresiones a la dieta.

5. **Investigación epidemiológica.** Pese a las limitaciones de los test en uso, se consideran la herramienta disponible más útil para estudios epidemiológicos de EC en la población.

Test serológicos en EC

Los test más ampliamente utilizados son los siguientes:

1. **Anticuerpos antigliadina (AGA):** son anticuerpos dirigidos a la fracción de la gliadina de la proteína del trigo. Se pueden medir los tipos IgA e IgG. Son de bajo costo y fáciles de realizar, pero presentan una amplia variación reportada de sensibilidad y especificidad, de 69-100% y 47-92% respectivamente (20 – 29). Resultados falsos positivos se pueden obtener en pacientes con esofagitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística e intolerancia a la proteína de la leche (30).
2. **Anticuerpos antireticulina:** son de tipo IgA y reaccionan con las fibras de reticulina del tejido conectivo. Se detectan por inmunofluorescencia y tendrían una sensibilidad y especificidad similar a los antigliadina (31).
3. **Anticuerpos antiendomiso (EmA):** están disponibles los tipos IgA y se dirigen contra las fibras de reticulina del tejido conectivo que rodea las fibras de tejido muscular liso. Se detectan por inmunofluorescencia y tienen una alta sensibilidad y especificidad con un rango de 95-100% (20-22,24-26,28,29,32,35). La principal desventaja es su costo y que es operador dependiente. Existe alguna evidencia que sería menos confiable en menores de dos años (22).
4. **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (TTG):** la transglutaminasa tisular es una enzima calcio dependiente que se libera cuando se produce daño tisular y promueve la reparación por estabilización de la matriz extracelular a través de la unión entre la fibronectina y el colágeno. La identificación de que esta enzima es el blanco de la respuesta autoinmune específica en la EC constituye un gran avance en el conocimiento de la enfermedad (20). La TTG es el autoantígeno hacia el cual se dirigen los EmA, lo que permitió desarrollar técnicas de ELISA para su detección. Actualmente se utilizan proteínas recom-

binantes humanas, con lo que se obtuvo una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (20,32-35,36,37). Son de relativo bajo costo, fáciles de realizar e independientes del operador. Son de tipo IgA.

5. Anticuerpos anti gliadina deamidados (DGP): de tipo IgA e IgG que de confirmarse su alta seguridad diagnóstica, pueden constituirse en las pruebas de elección para identificar o realizar el seguimiento de los pacientes con EC (3, 38).

Test serológicos en déficit selectivos de IGA

El déficit selectivo de IgA se presentan en 1:163-1:965 individuos sanos (39 – 41). Esta frecuencia es mucho mayor en individuos con EC, estimándose en 1:50 (42 – 44). Se desconoce la prevalencia de déficit selectivo de IgA en individuos asintomáticos, debido a que los test serológicos utilizados para "screening" de EC son de tipo IgA (EmA y TTG). Por lo tanto, se requieren diferentes estrategias para esta subpoblación.

Una alternativa es la determinación de los niveles séricos de IgA al realizar el "screening" en individuos con síntomas compatibles con EC, o aquellos asintomáticos que pertenecen al grupo de alto riesgo. Si se encuentra este déficit, podrían utilizarse test serológicos de tipo IgG, como los EmA y TTG, que presentan una sensibilidad y especificidad reportada de 83% , 80% para EmA y un rango de 83-97% y 91-93% para TTG, respectivamente (45,6 – 48,49). Sin embargo, estos valores disminuyen significativamente en aquellos sin atrofia total en la biopsia.

Basados en la evidencia actual, en aquellos individuos con déficit selectivo de IgA y síntomas o signos que sugieren fuertemente la EC, los test serológicos de tipo IgG no ofrecen mayores beneficios comparado con realizar la biopsia intestinal. Por otro lado, los pacientes que tienen bajo índice de sospecha clínica de EC, o son asintomáticos pero pertenecen al grupo de alto riesgo, los test EmA-IgG o TTG-IgG podrían ser útiles para tomar la decisión de biopsiar.

BIOPSIA Y ESTUDIO HISTOLÓGICO

La biopsia del duodeno es el método patrón (gold-standard) para el diagnóstico de la enfermedad (14). La endoscopia digestiva alta con toma de biopsias de la segunda porción de duodeno distal se debe realizar en pacientes sintomáticos (diarrea crónica, descenso de peso y anemia por déficit de hierro) ó en pacientes con pruebas serológicas positivas (3)

La visualización del duodeno distal muestra signos característicos de atrofia (peinado, mosaico, disminución de pliegues y/o vasos por transparencia), pero que no son patognomónicos de EC (Figuras 1 y 2). Se ha reportado una sensibilidad y especificidad del 94% y 92% respectivamente, en casos seleccionados, ante la presencia de cualquiera de estos marcadores endoscópicos. Si bien no hay estudios que determinen el número de biopsias necesarias para diagnóstico,

FIGURA 1 y 2. IMÁGENES ENDOSCÓPICAS



Figura 1: Duodeno normal.

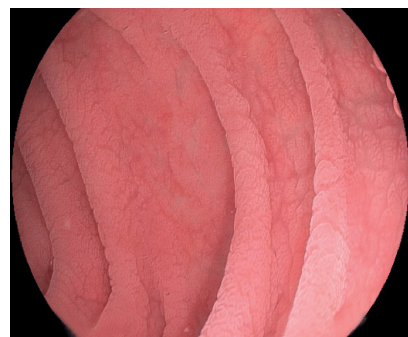


TABLA 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ATROFIA VELLOSETARIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Esprue tropical
- Enteropatía por HIV
- Estados de inmunodeficiencia combinados
- Enteropatía por radiación
- Quimioterapia reciente
- Enfermedad injerto versus huésped
- Isquemia crónica
- Giardiasis
- Enfermedad de Crohn
- Gastroenteritis eosinofílica
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Enteropatía autoinmune
- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- Esprue refractario
- Esprue colágeno

se sugieren que debe contarse con no menos de 2-3 muestras, dada la naturaleza parcelar de la patología y la dificultad de orientación frente a pequeñas muestras tisulares (3, 14). En la Tabla 4 se enumeran los diagnósticos diferenciales de atrofia vellositaria.

Para realizar una adecuada descripción de la enteropatía debemos remitirnos a lo propuesto por Marsh en 1993 y que luego fuera modificado (50):

Estadio 0: preinfiltrativo. Biopsia de duodeno normal. (Fig. 3)

Estadio I: Aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIEs) >30 por 100 enterocitos.

Estadio II: Hiperplasia de las criptas. Además de los LIEs hay un aumento de la profundidad de las criptas, sin una reducción de la altura de las vellosidades.

Estadio III: Atrofia vellositaria parcial (a), subtotal (b) y total (c) (Fig. 4). Ésta es la lesión celíaca clásica. A pesar de los cambios morfológicos marcados de la mucosa muchos individuos son asintomáticos y son clasificados como silentes o subclínicos.

Estadio IV: Lesión hipoplásica: atrofia total asociada a hipoplasia de criptas. Esta lesión se asocia a EC refractaria y al desarrollo de linfoma de células T asociado a enteropatía.

DETERMINACIÓN DE HLA DQ2 Y DQ8

Como se ha mencionado previamente, la susceptibilidad de desarrollar la EC se debe en parte a la presencia de las moléculas HLA-DQ2 y DQ8. Más del 95% de los individuos con EC son HLA-DQ2 positivos y del resto, la gran mayoría son HLA-DQ8 (51). En la población general, aproximadamente el 30% son también positivos para el HLA-DQ2 (52). Por lo tanto, estos test tienen alta sensibilidad pero baja especificidad, por lo que no se recomiendan para el diagnóstico de EC. Sin embargo, pueden tener un rol en determinadas circunstancias. Existe evidencia en la literatura que algunos individuos asintomáticos, que pertenecen al grupo de alto riesgo, inicialmente pueden tener serología específica negativa, la cual se hace positiva al repetir el test por un período de algunos años (53). Estos hallazgos sugieren que los individuos asintomáticos que pertenecen al grupo de alto riesgo, pueden necesitar repetir cada cierto intervalo de tiempo el test inicial si resultó negativo. Realizar la búsqueda de los genotipos HLA-DQ2/DQ8 en estos casos puede ser de utilidad, ya que si ambos test resultan negativos, la posibilidad de desarrollar EC es extremadamente baja y no sería necesario el seguimiento serológico. Por otro lado, la presencia de alguno de ellos no confirmaría la EC, pero identificaría a aquellos que deben repetir la serología cada cierto intervalo de tiempo. Otro escenario en el cual la determinación de HLA puede ser útil es cuando existe duda diagnóstica. Individuos con test serológicos positivos y biopsia no concluyente, o aquellos que iniciaron la DLG y no tienen estudio histológico previo.

Se requieren mayores estudios para definir el rol de estos test genéticos en la EC, los que hasta ahora tienen una aplicación clínica limitada.

FIGURA 3 y 4. IMÁGENES HISTOLÓGICAS

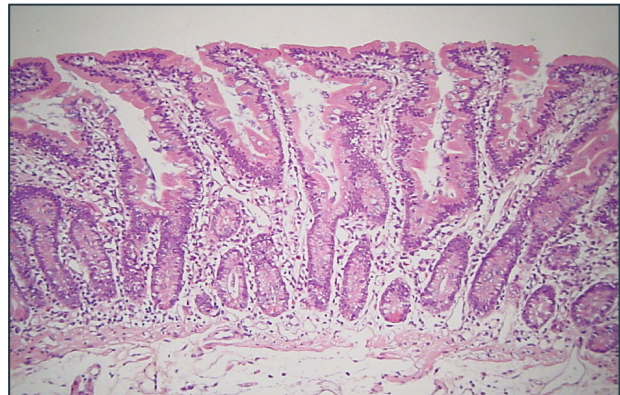


Figura 3: Vellosidades normales.

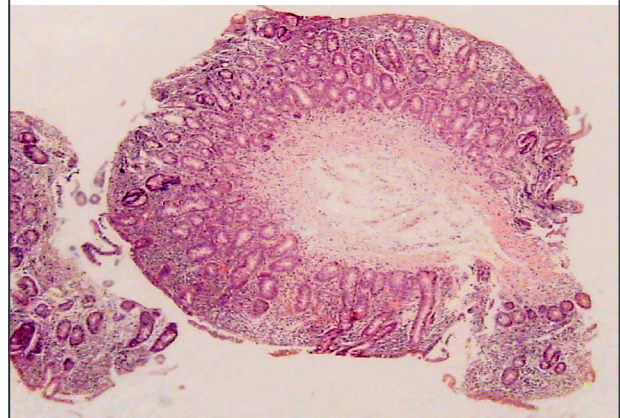


Figura 4: Atrofia total.

COMPLICACIONES

Aunque la causa de recaída clínica en la mayor parte de los pacientes celíacos que se debe al no cumplimiento de la DLG (intencional o inadvertida), deben considerarse la presencia de complicaciones de la enfermedad. Las mismas suelen evidenciarse en adultos, luego de varios años de evolución. Sin embargo hay casos descritos en que el diagnóstico de la EC se realiza en forma concomitante con la complicación.

ADENOCARCINOMA DE INTESTINO DELGADO

El riesgo global de cáncer en los pacientes celíacos es el doble comparado con la población general. Las neoplasias involucradas son: linfoma no Hodgkin T y B; adenocarcinoma orofaríngeo y esofágico; cáncer de intestino delgado y colon, hepatobiliar y páncreas. El riesgo de cáncer de mama estaría disminuido (54,55).

Aunque el riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado está aumentado en relación a la población general, el riesgo global es bajo debido a lo infrecuente de esta enfermedad (3, 10).

LINFOMA DE CÉLULAS T ASOCIADO A ENTEROPATÍA

Como complicación de EC, puede presentarse linfoma de células T asociado a enteropatía (EATL). A pesar del riesgo aumentado (tres veces más), es una complicación muy poco frecuente. Existe cierta evidencia que sugiere que la DLG puede reducir el riesgo de desarrollar linfoma. Se debe sospechar en los pacientes que recaen después de un período de buena respuesta a la DLG. Puede desarrollarse en yeyuno, íleon o en forma diseminada extraintestinal (hígado, cerebro, mama, óseo). Generalmente se diagnostica en estadios avanzados. Tiene mal pronóstico, con una supervivencia < a 20% a los 30 meses (3,10,12,56).

ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA

Aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar una EC refractaria (ECR), definida como la persistencia de síntomas y de la inflamación intestinal a pesar de la DLG. Puede ocurrir en el contexto de una yeyunitis ulcerativa o puede ser la manifestación precoz de un linfoma intestinal (57).

La ECR se puede clasificar en tipo 1, que posee linfocitos intraepiteliales con fenotipo normal; o la tipo 2, en la cual existe una expansión clonal de linfocitos intraepiteliales aberrantes. Esta diferenciación es importante por el mayor riesgo de desarrollar yeyunitis ulcerativa y EALT en la tipo 2.

El estudio de las complicaciones se puede llevar a cabo con tomografía computada, enteroclasia, enteroscopia y/o laparoscopia. El uso de la cápsula endoscópica para el diagnóstico y manejo de la EC sería un método complementario muy útil para la detección de posibles complicaciones que no estén al alcance del endoscopio, como son la yeyunitis ulcerativa, el linfoma y o el adenocarcinoma (3,14).

MANEJO Y TRATAMIENTO

El tratamiento de la EC es la DLG de por vida. Se la define como aquella que excluye el trigo, la cebada y el centeno en su totalidad. Es conocido que pequeñas cantidades de gluten pueden ser inmunogénicas y producir toxicidad. La avena parece ser segura para los celíacos, pero su uso está limitado por la contaminación potencial con gluten durante su elaboración. La DLG puede no inducir mejoría clínica e histológica en 7-30% de los pacientes.

La definición exacta de una DLG es controversial, debido a la falta de métodos para detectar con exactitud el gluten contenido en los alimentos. Algunas claves para el manejo de la DLG son las siguientes:

- Consulta con un nutricionista experto y atención con un equipo de salud multidisciplinario.
- Educación acerca de la enfermedad.
- Adherencia a la DLG de por vida.
- Identificación y tratamiento de los déficits nutricionales.
- Contacto con grupos de apoyo.

El conocimiento respecto a la EC y cómo identificar los productos que contienen gluten mejora el autocontrol de los pacientes. Pertenecer a un grupo de apoyo, promueve la adherencia a la dieta, además de brindar apoyo emocional y social. Se deben considerar y tratar los déficits de vitaminas y minerales (hierro, calcio, fósforo, folato, B 12, vitaminas liposolubles). Se recomienda hacer un screening para osteoporosis en individuos recién diagnosticados con enfermedad clínica sintomática (58).

Los pacientes deben controlarse en forma periódica con el médico tratante y un nutricionista experimentado para realizar una adecuada evaluación clínica, adherencia a la dieta y pesquisar las eventuales complicaciones.

Se recomienda el seguimiento de los pacientes a través de pruebas serológicas para evaluar la respuesta al tratamiento, aunque existe cierta controversia al respecto. Estas pruebas pueden tardar más de un año en normalizarse, especialmente en adultos y no necesariamente se correlacionan con la mejoría histológica. La persistencia de valores serológicos elevados pueden sugerir la falta de adherencia a la dieta o la ingesta inadvertida de gluten. Aquellos que no respondan a la dieta deben ser reevaluados. No existe un plan establecido para chequear la aparición de complicaciones de la EC como el linfoma y adenocarcinoma de intestino delgado.

El tratamiento de la ECR incluye un soporte nutricional y mantenimiento de la DLG estricta. En la mayoría de los casos, los corticoides inducen una mejoría clínica (59). Otras terapias utilizadas, aunque aún están en estudio, son inmunosupresores (azatioprina), infliximab, cladribine, trasplante autólogo de stem cell (60, 61, 62,63).

CONCLUSIONES

La EC es una enfermedad AI caracterizada por una enteropatía inducida por la ingesta de gluten, reconocida actualmente como un desorden inflamatorio multiorgánico, que afecta a individuos genéticamente predispuestos. Tiene una prevalencia de aproximadamente el 1% en los países estudiados.

El diagnóstico se basa en pruebas serológicas, biopsia duodenal y la mejoría con la DLG. Es común una pobre respuesta a la DLG, lo que requiere una exhaustiva evaluación del cumplimiento de la dieta o la aparición de complicaciones, entre ellas, enfermedad refractaria y linfoma.

Debido a la frecuencia de la enfermedad y las diversas manifestaciones clínicas, es muy importante la sospecha diagnóstica en médicos de atención primaria, médicos internistas y especialistas no gastroenterólogos. La disponibilidad de métodos diagnósticos serológicos altamente sensibles y específicos permiten el screening en pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes y/o poblaciones de alto riesgo.

El impacto de la EC en la salud pública, con respecto a la calidad de vida, está por determinarse. Sin embargo, un diagnóstico precoz puede llevar a una disminución en las complicaciones de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. R. Troncone, A. Ivarsson, H. Szajewska et M. L. Mearin, also on behalf of the members of the european multistakeholder platform on CD (CDEUSSA). Review article: future research on celiac disease- a position report from the European multistakeholder platform on celiac disease (CDEUSSA). *Aliment Pharmacol Ther* 27, 1030-1043.
2. M. Rewers. Epidemiology of Celiac Disease: What are Prevalence, Incidence, and Progression of Celiac Disease?. *Gastroenterology* 2005;128:S47-S51.
3. Peter H. R. Green, M. D., and Christophe Cellier, M. D., Ph. D. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731- 43.
4. Sollid L M. Coeliac disease : dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647-55.
5. Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-45.
6. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL 15 of a TCR-independent NKG2D signalling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-66.
7. Hùe S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367-77.
8. Molberg O, McAdam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:974.
9. Mohamed BM, Feighery C, Kelly J, et al. Increased protein expression of matrix metalloproteinases -1, -3, and -9 and TIMP-1 in patients with gluten sensitive enteropathy. *Dig Dis Sci* 2006;51:1862-8.
10. S. Niveloni, E. Mauriño, S. Pedreira et al. Clinical picture. Carlo Catassi, Alessio Fassano, Gino Roberto Corazza. *The Global Village of Coeliac Disease. Perspectives on Coeliac Disease. Vol II , Italy, Italian Coeliac Society, Via Picotti, 22, 2005; 23 – 44.*
11. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005; 128: S1-S9.
13. Dewar D, Ciclitira P. Clinical Features and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S19-S24.
14. Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. *Gastroenterology & Hepatology*, October 2006 Vol 3 N° 10; 546-51.
15. Mckinley M, Leibowitz S, Bronzo R. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 113-6.
16. Smecuol E, Maurino E, Vázquez H et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy and puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:63-89.
17. Hill I D. Serological testing and diagnostic algorithms. Carlo Catassi, Alessio Fassano, Gino Roberto Corazza. *The Global Village of Coeliac Disease. Perspectives on Coeliac Disease. Vol II , Italy, Italian Coeliac Society, Via Picotti, 22, 2005;45-56.*
18. Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
19. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
20. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, et al. Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:571-4.
21. Burgin-Wolff A, Berger R, Gaze H, Huber H, Lentze MJ, Nussle D. IgG, IgA and IgE gliadin antibody determinations as screening test for untreated celiac disease in children, a multicentre study. *Eur J Pediatr* 1989;148:496-502.
22. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
23. Bode S, Weile B, Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E. The diagnostic value of the gliadin antibody test in celiac disease in children: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:260-4.
24. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, et al. Immunologic and absorptive test in celiac disease: can they replace intestinal biopsies? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:673-6.

25. de Lecea A, Ribes-Koninckx C, Polanco I, Calvete JF. Serological screening (antigliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt celiac disease in children of short stature. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:54-5.
26. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood celiac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;95:78-82.
27. Bardella MT, Molteni N, Cesana B, Baldassarri AR, Binanchi PA. IgA antigliadin antibodies, cellobiose/mannitol sugar test, and carotenemia in the diagnosis of and screening for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86:309-11.
28. Feighery C, Weir DG, Whelan A, et al. Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:919-25.
29. McMillan SA, Haughton DJ, Biggart JD, Edgar JD, Porter KG, McNeill TA. Predictive value for celiac disease of antibodies to gliadin, endomysium, and jejunum in patients attending for jejunal biopsy. *BMJ* 1991;303:1163-5.
30. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, et al. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-7.
31. Rossi TM, Tjota A. Serological indicators of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:205-10.
32. Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A, et al. Radioimmunoassay to detect antitransglutaminase antibodies in the most sensitive and specific screening method for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1536-40.
33. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut*;47:628-31.
34. Stern M. Comparative evaluation of serologic test for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:513-9.
35. Sulkanen S, Haltunen T, Laurilla K, Kolho K. Tissue transglutaminase antibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
36. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999;113:133-6.
37. Troncone N, Maurano F, Rossi M, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999;134:166-71.
38. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.
39. Pereira LF, Sapina AM, Arroyo J, Vinuelas J, Bardaji RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood* 1997;90:893.
40. Clark JA, Callicot PA, Brenner NA, et al. Selective IgA deficiency in blood donors. *Am J Clin Path* 1983;80:210-3.
41. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araujo MN, Ribeiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989;17:213-6.
42. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997;131:306-8.
43. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998;42:362-5.
44. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:421-5.
45. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac disease with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000;47:366-9.
46. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. *Pediatr Res* 2002;51:700-5.
47. Picarelli A, di Tola M, Sabatella L, et al. Identification of a new celiac disease subgroup: antiendomysial and anti-transglutaminase antibodies IgG class in the absence of selective IgA deficiency. *J Intern Med* 2001;249:181-8.
48. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, et al. Celiac disease and immunoglobulin A deficiency: How effective are the serological methods for diagnosis?. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1295-300.
49. Agardh D, Borulf S, Lernmark A, Ivarsson SA. Tissue transglutaminase immunoglobulin isotypes in children with untreated and treated celiac

disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:77-82.

50. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.

51. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/b heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50

52. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003;143:308-14.

53. Maki M, Huupponen T, Holm K, Hallstrom O. Seroconversion of reticulin autoantibodies predicts celiac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995;36:239-42.

54. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428-35.

55. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekblom A, Askling J. Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risk for lymphoma types other than enteropathy T cell Lymphoma. *Gut* 2005;54:54-9.

56. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4 suppl 1):S79-86.

57. Trier JS. Celiac sprue. *N Eng J Med* 1991 Dec 12;325(24):1709-19.

58. Vázquez H, Mazure R, González D. et al. Risk of fractures in celiac disease patients: A cross sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183-9.

59. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000;356:203-8.

60. Mauriño E, Niveloni S, Cheriñavsky A, et al. Zathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2595-602.

61. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, et al. Successful infliximab treatment for steroid refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002 Mar; 122(3):800-5.

62. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Nov; 4(11):1322-7.

63. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007 Mar 1; 109(5):2243-9.