
ENFERMEDAD CELIACA: AUN SUBESTIMADA Y SUBDIAGNOSTICADA

Dr. Gerardo Miguel Borda, Dr. Antonio Martín Kriebaum,
Dr. Fernando Ariel Sanchez, Dr. Carlos Guillermo Nicoletti

RESUMEN

La celiaquía es una enfermedad caracterizada por una lesión típica del intestino delgado y una malabsorción de nutrientes que responde a la retirada del gluten de la dieta. La enfermedad celíaca del adulto (o enteropatía sensible al gluten) es una afección frecuente e infradiagnosticada, la forma de presentación varía entre: a) formas sintomáticas o clínicamente activas (incluyendo formas mono u oligosintomáticas); b) formas asintomáticas, subclínicas o silentes, y c) formas latentes. Presentamos una revisión bibliográfica, donde se describe tanto la forma de expresión sintomática como las alteraciones biológicas, las exploraciones que certifican el diagnóstico, las complicaciones y la respuesta al tratamiento.

Palabras claves: enfermedad celíaca, enfermedad malabsortiva, dieta libre de gluten.

SUMMARY

Celiac disease: even subestimated and under-diagnosed.

Celiac disease is a chronic disease characterized by a typical lesion in the small intestine and nutrient malabsorption that improves on withdrawal of dietary gluten. Adult celiac disease (or gluten enteropathy) is a common and under-diagnosed disease since presentation varies among a) symptomatic or clinically active forms (including mono or oligosymptomatic forms), b) asymptomatic, subclinical or silent forms, and c) latent forms. We present this bibliographic revision, where describe as symptomatic expression form as biologics alterations, explorations that certificate the diagnosed, associated diseases, complications and treatment response.

Key words: celiac disease, malabsortive disease, without gluten diet.

INTRODUCCION

Bases conceptuales de la Enfermedad Celíaca

La Enfermedad Celíaca (EC), también conocida como esprue celíaco o enteropatía sensible al gluten, se la define como la intolerancia alimentaria de orden genético más frecuente de la especie humana.⁽¹⁾ Se caracteriza por una mal absorción resultante del daño inflamatorio de la mucosa del intestino delgado, más precisamente en la primera y segunda porción duodenal. Esta injuria se produce por la ingestión de alimentos con gluten o relacionados con proteínas del trigo, centeno, cebada y posiblemente la avena en individuos genéticamente susceptibles.

En la mayoría de los casos, la enfermedad entérica mejora su clínica e histología cuando el gluten es eliminado de la dieta.

Con el diagnóstico precoz de la EC y el inicio de la dieta sin gluten mejora la calidad de vida del paciente, se evita el desarrollo futuro de complicaciones y de enfermedades asociadas de naturaleza autoinmune, además de reducirse la mortalidad y disminuir los costos económicos originados en consultas y pruebas complementarias, realizadas durante años, hasta que se obtiene el diagnóstico de EC.⁽²⁾

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es actualizar conocimientos en los distintos aspectos de esta enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo se tomó en cuenta el material bibliográfico extraído de libros de medicina, revistas científicas y artículos publicados en el período de 2000 a 2005 obtenidos por Internet a través de Google, Pubmed, Doyma e Intramed.

DESARROLLO Epidemiología

La verdadera prevalencia de la enfermedad celíaca es difícil de establecer, debido a que la mayoría de los pacientes presentan síntomas atípicos o ninguno.

Es bien conocida la alta prevalencia de enfermedad celíaca en Europa Occidental y en lugares de emigrantes europeos, especialmente América del Norte y Australia.

La EC también se halla en partes del noroeste de la India y podría estar subdiagnosticada en América del Sur, Norte de África y Asia. Es rara en individuos afro-caribeños, chinos o japoneses. En la mayoría de los casos existe una leve preponderancia femenina (♀:2 - ♂:1). Anteriormente se pensaba en la EC como un raro desorden con un rango de prevalencia menor al 0.1 %.

Estudios recientes evidenciaron que la EC es una condición común que afecta a 1 de 200 individuos blancos (prevalencia global) y 1 de 167 individuos (prevalencia en La Plata, Bs.) (1). Con respecto a la prevalencia en familiares de primer grado oscila entre el 10 al 15 %, lo

que afirma su carácter genético y hereditario.⁽¹⁻³⁾

Etiología: Bases inmunológicas de la patología.

La Enfermedad Celíaca es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, expresándose en individuos genéticamente susceptibles mediante una respuesta inmune inadecuada frente a péptidos derivados de prolaminas de trigo, cebada, centeno y, probablemente, también de avena. Es conocido que los linfocitos TC D4 + de la lámina propia de la mucosa intestinal constituyen un elemento central de la inmunopatogenia, ya que reconocen péptidos de gliadinas modificadas por la enzima transglutaminasa 2 (TG 2), en el contexto de moléculas HLA-DQ2/DQ8, y liberan citoquinas y otros mediadores de inflamación que, en conjunto, determinan cambios histológicos característicos.

Tradicionalmente se ha considerado la EC como el resultado de una respuesta inmune adaptativa alterada frente a péptidos tóxicos, como los de la región 56-88 de las alfa gliadinas, sin embargo, la inmunidad innata parece jugar un rol crítico en el desencadenamiento de las señales inflamatorias iniciales. Por lo tanto el gluten podría activar dos tipos de respuesta inmune que se desarrollarían de forma consecutiva o en paralelo.

La EC tiene una base genética conocida y presenta una de las asociaciones más fuertes con genes situados en la región del HLA de clase II, los que podrían contribuir al 40 % de la predisposición genética. Más del 95 % de los pacientes con EC presentan los alelos de riesgo DQB1*02 y DQA1*0501 o DQB1*0302 y DQA1*03, y los casos DQ2/DQ8 negativo, suelen tener al menos uno de los alelos de riesgo por separado (DQA1*0501 ó DQB1*02), siendo muy raros los casos en los que ambos están ausentes.

Se postula que diferentes combinaciones de las variantes implicadas en la respuesta inmune podrían determinar el curso y/o la expresión de la EC en cada paciente.⁽⁴⁾

Anatomía Patológica

El hecho cardinal de la EC es la lesión de la mucosa del intestino delgado, sobre todo en yeyuno. La enfermedad no afecta la submucosa, ni la muscularis mucosae. La severidad de la enfermedad es mayor conforme la lesión mucosa es más extensa desde duodeno o yeyuno, aunque raramente afecta al íleon.

Lo habitual es que la lesión sea parcelar. Los cambios atróficos ocurren fundamentalmente en las crestas de los pliegues de Kerkring.

⇒ *Cambios macroscópicos*: pérdida del patrón aterciopelado de la mucosa, que adopta una imagen en mosaico.

⇒ *Cambios microscópicos*: Los cambios característicos son tres:

- I. Atrofia total o subtotal de las vellosidades intestinales,
- II. Hipertrofia de las criptas, y
- III. Infiltración de la lámina propia con células plasmáticas (principalmente de los tipos IgA e IgM), monocitos y eosinófilos

Un hecho muy característico de la EC, incluso en ausencia de atrofia vellocitaria, es la presencia de infiltración linfocitaria en los espacios intercelulares de las células epiteliales de superficie (lo que se ha llamado el "tráfico de linfocitos").⁽⁵⁾

Las anomalías histológicas de la mucosa del intestino delgado se desarrollarían en fases consecutivas dentro del espectro de la sensibilidad al gluten. Este espectro ha sido descrito por Marsh (año 1992) y abarca 3 estadios consecutivos de daño de la mucosa:

- Tipo I: infiltrativa, lesión con mayor a 30linf./100 células epiteliales.
- Tipo II: infiltrativa hiperplásica.
- Tipo III: atrofia vellocitaria, (a) parcial, (b) subtotal, (c) total.⁽⁶⁾

Manifestaciones Clínicas

- Digestivas:
 - a) *SMA (Síndrome de mala absorción) florido*: diarrea crónica, flatulencia, distensión abdominal, adelgazamiento, atrofia muscular, edemas, dolores óseos, tetania latente o manifiesta, anemia, astenia, adinamia, letargia. Esta presentación es más rara en el adulto que las formas atípicas u oligosintomáticas. Es observable, preferentemente en niños de la primera infancia (media 2 años) denominado SMA florido agudo y caracterizado por las "3D" (Diarrea-Distensión-Desnutrición)⁽¹⁾ Típicamente la diarrea es diurna o nocturna, grisácea o amarillenta pálida, blanda, voluminosa, 2 - 3 veces por día y muy maloliente. Aunque el dolor abdominal severo no es frecuente, pueden presentarse borgborigmos, dolor opresivo difuso y flatulencias exageradas.
 - b) La EC puede también presentarse sin diarrea ni adelgazamiento, sino con manifestaciones digestivas vagas e inespecíficas, incluso estar el paciente estreñido. La estomatitis aftosa, puede ser la única manifestación. En ocasión el enfermo consulta porque es incapaz de ganar peso a pesar de comer mucho.^(1,5)

- Extradigestivas: Cualquier de las siguientes manifestaciones debe alertar la posibilidad de tratarse de una EC:

a) *Ciertos síntomas y signos físicos*: letargia, depresión, debilidad, talla corta, hipoplasia del esmalte dental, acropaquias, edemas, ascitis, adenopatías periféricas, osteoporosis, retraso puberal o de la menarquía, alteraciones menstruales, infertilidad, abortos espontáneos y repetitivos e impotencia masculina.

b) *Signos de laboratorio*: anemia microcitaria ferropénica, sobre todo si es refractaria a la ferrotterapia oral, anemia microcitaria con niveles bajos de folatos, hipoproteinemia en ausencia de enfermedad hepática crónica o síndrome nefrótico, disminución del índice de Quick, hipertransaminasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, descenso de los niveles de Vit D (Vitamina D), e hipocolesterolemia o no.

También debe sospecharse si hay manifestaciones sugerentes de hipoesplenismo: trombocitosis y presencia de cuerpos de Howell - Joly en sangre periférica.^(5,7,8)

Exploraciones complementarias

A. Test serológicos de cribage (screening):

Si la EC se sospecha fuertemente por las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio se requiere una biopsia intestinal para confirmar o refutar la enfermedad, y la determinación de marcadores serológicos (anticuerpos) es necesaria. Los marcadores serológicos tienen su lugar en las siguientes circunstancias:

- I. Si la probabilidad de EC es baja, o las manifestaciones son atípicas, unos anticuerpos negativos pueden evitar la realización de la biopsia intestinal.
- II. Como medida de cribage (screening) en sujetos asintomáticos: por una parte familiares directos de enfermos celíacos; por otra parte en pacientes con DM (Diabetes Mellitus) tipo I, hipotiroidismo autoinmune, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica autoinmune, etc.
- III. Como medida de control del cumplimiento de la dieta sin gluten. Si ésta se hace correctamente los anticuerpos se negativizarán.

Es importante recordar que los anticuerpos de clase IgA no se generarán en individuos que no segreguen IgA (5 % en la población), lo que puede obligar a requerir determinar anticuerpos de tipo IgG, en general menos sensibles.

- *Anticuerpos anti gliadina (AAG)*: los de tipo IgA tienen una sensibilidad del 75 – 93 % y una especificidad del 95 %

(algo menor en el adulto). Son los más útiles en relación al coste-beneficio. Es importante saber que algunas enfermedades que no son EC pueden cursar con AAG positivos: esofagitis por reflujo extensa y severa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, fibrosis quística y Síndrome de Down.

- *Anticuerpos anti endomisio (AAE)*: que se consideran actualmente el “patrón oro” ya que tienen una sensibilidad cercana al 100 % y una especificidad del 95 %. Técnicamente son difíciles de determinar (y más caros), ya que deben testarse en secciones de esófago de mono Rhesus o en cordón umbilical humano (éticamente preferible).
- *Anticuerpos antirreticulina (AAR)*: menos empleados debido a su menor sensibilidad (85 %) y especificidad (65 %).
- *Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AAT)*: que son en realidad el autoantígeno responsable de la positividad de los AAE en la E.C., su sensibilidad y especificidad son en la práctica del 100 % y están reemplazando al resto de los marcadores.^(5,10)

B. Test morfológicos de ayuda diagnóstica y diferencial:

- I. Radiología simple y con contraste: la radiología simple de abdomen es inespecífica. La radiología baritada tampoco proporciona datos específicos, aunque puede revelar distorsión del patrón mucoso, interrupción de la columna de bario, dilatación y moldeado de asas intestinales y dilución del bario, con patrón en “nevada”. El principal valor de esta prueba es diferencial: en el SMA debido a EC el patrón intestinal es difuso, mientras que otros casos (por ej. Enfermedad de Crohn yeyuno-ileal) el patrón es segmentario.
- II. Biopsia duodenal o intestinal: el diagnóstico de certeza de la EC sólo puede obtenerse con el estudio de la biopsia duodenal (mediante gastroduodenoscopia) o de la biopsia intestinal (mediante cápsula de Crosby o de Watson). En el momento actual es preferible la duodenoscopia pues es más rápida de completar y permite la obtención de varias biopsias, no una sola, y además dirigidas.^(7,11,12.)

Diagnóstico diferencial

A parte de llegar al diagnóstico definitivo (que será mixto, morfológico y funcional), pueden necesitarse otras investigaciones complemen-

tarias para averiguar las deficiencias nutricionales específicas (vitaminas, minerales), evaluar el estado nutricional (peso, pliegues cutáneos, circunferencia del brazo, etc.) y excluir otras enfermedades capaces de causar SMA, o diarrea crónica con adelgazamiento, es decir; hacer el diagnóstico diferencial. Este se planteará fundamentalmente con:⁽¹³⁾

- Enfermedad de Crohn yeyuno-ileal
- Insuficiencia pancreática
- Esprue tropical
- Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano crónico intestinal
- Enfermedad de Whipple
- Infestación por Giardia Lamblia
- Hipertiroidismo

Tratamiento

En la actualidad, el único tratamiento efectivo para la EC, es la exclusión total del gluten de la dieta.

El cumplimiento estricto de la dieta conduce, en la mayoría de los casos, a una rápida y completa recuperación de la histología normal de la mucosa intestinal, remisión de los síntomas y negativización de los marcadores serológicos en pocos meses. El control del seguimiento de la dieta se realiza comúnmente mediante la determinación de anticuerpos antigliadinas en sangre periférica, ya que constituyen un buen indicador de las transgresiones.

El cumplimiento de la dieta es muchas veces no satisfactorio debido a las ingesta inadvertida de gluten por falta de información precisa de los pacientes sobre productos aptos y errores de identificación de los productos comerciales.

Sin embargo, el mayor problema lo constituyen las transgresiones voluntarias, principalmente debido al desconocimiento de los pacientes sobre sus consecuencias, a un espectro limitado de productos libre de gluten apetecibles que hacen poco atractiva la dieta a largo plazo y al costo elevado de los productos. También se ha observado que el cumplimiento es más bajo en los pacientes adultos con escasa o nula sintomatología al momento de su diagnóstico, o en aquellos que han sido diagnosticados mediante un protocolo de screening.

La evaluación de parámetros de calidad de vida, muestra claramente que muchos pacientes encuentran difícil sobrellevar la dieta libre de gluten en forma estricta. Por esta razón, se ha propuesto que la ingesta en bajas cantidades de gluten, en ciertas ocasiones como viajes o eventos sociales, o el empleo de terapias complementarias a la dieta, podría mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Por lo tanto la institución de una dieta de este tipo requiere una instrucción extensa y repetida del paciente por parte del médico y el die-

tista. Además de no contener gluten, la dieta debe equilibrarse con cantidades normales de grasa, hidratos de carbono y proteínas. Además de la dieta libre de gluten, todos los pacientes con diagnóstico reciente de E.C. y con evidencias clínicas de malabsorción deberán recibir inicialmente preparados multivitamínicos, suplementos para deficiencia de hierro y folato. Los pacientes con esteatorrea, hipocalcemia o enfermedad ósea osteopénica deberán recibir calcio vía oral y suplementos de Vit D.

Ocasionalmente, la terapia corticoidea endovenosa, se requiere para pacientes críticamente enfermos con crisis celíaca aguda, manifestada por severa diarrea, deshidratación, pérdida de peso, acidosis, hipocalcemia e hipoproteinemia, *afección* conocida como shock a la gliadina.^(5,14,15)

Pronóstico y calidad de vida

Aunque la sensibilidad al gluten varía considerablemente y algunos pacientes toleran la ingesta de pequeñas cantidades, la recidiva ocurrirá si se abandona la dieta, y en ocasiones en forma grave, como una crisis celíaca. Además las complicaciones son mucho más frecuentes en los pacientes que no siguen estrictamente la dieta sin gluten.

Cuando un enfermo celíaco es correctamente diagnosticado y tratado, el pronóstico es excelente, y hay pocas evidencias de que la expectativa de vida de estos pacientes esté disminuida. En cambio si la enfermedad no se reconoce durante varios años y el curso evolutivo es grave, la EC puede ser fatal o cuando menos comprometer seriamente el funcionamiento del paciente.^(5,15)

CONCLUSION

En los últimos 25-30 años se ha estado asistiendo a un notable aumento de la prevalencia de enfermedad celíaca, que es más aparente que real, y se relaciona con la mejoría de los métodos diagnósticos, sobre todo de cribaje (*screening*) con los marcadores serológicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cueto Rúa E. Enfermedad celíaca. La Plata. PRONAP 2004; Módulo I.
- 2) Norris Jill M, Barriga Catherine, Hoffenberg Edgard J, Taki Iman, Miao Dongmei, Hass Joel E, y Cols. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA 2005; 293: 2343 – 2351.
- 3) Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35: 46 – 55.
- 4) Chirido FG, Garrote JA, Arranz E. Enfermedad celíaca del adulto. Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35 supl 3: 183-189.
- 5) Tomás Ivorra H, Giner R, Bixquert Jiménez M. Adult Celiac Disease. Rev Sdad Valenciana Patol Dig 2001; 20 supl 2: 65-71.
- 6) Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline

- enteropathy. *J. Clin. Gastroenterol* 2003; 36 supl 1: 13-17.
- 7) Freeman HJ, Clinical spectrum of biopsy-defined celiac disease in the elderly. *Can J Gastroenterol* 1995; 9: 42-46.
 - 8) Moreno V, Gasull MA. Síndromes de malabsorción. Etiología y clínica general. Formas clínicas más importantes. En: Hernández M, Sastre A, eds. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Dias de Santos 1999; 985-992.
 - 9) Bai JC, Gómez JC, Mauriño E. Enfermedad celíaca del adulto. En: Vilardel F, Rodes J, Malagelada JR, Pajares JM, Pérez-Mota A, Moreno E, Puig J. eds. *Enfermedades Digestivas*. 2 ed. Madrid: Aula Médica 1998; 979-998.
 - 10) Bonamico M, Ferri M, Nenna R, Virrienti A, Di Mario V, Tiberti C. Tissue transglutaminase autoantibody detection in human saliva: a powerful method for celiac disease screening. *J. Pediatr* 2004; 144 supl 5: 632-636.
 - 11) Bardella M T, Minoli G, Radaelli F, Quatrini M, Bianchi P A, Conte D. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 supl 6: 714-716.
 - 12) Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PHR. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003; 57 supl:2 187-191.
 - 13) Humbert P, Yuste R. New concepts on celiac disease. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 290-299.
 - 14) Polanco I, Molina M, Prieto G. Aspectos actuales de la nutrición en la enfermedad celíaca. *Alim Nutr Salud* 2000; 7 supl 2: 34-36.
 - 15) Rocandio AM. Dieta controlada en gluten. En: Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Salo ME, eds. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona: Doyma 2000; 259-270.