Resumen:

También conocida como Sprue Celiaca o enteropatía sensible al gluten, se produce por la ingestión de alimentos con esta sustancia o relacionados con proteínas de centeno o cebada en individuos genéticamente sensibles. En la mayoría de los casos la enfermedad entérica mejora su clínica e histología cuando el gluten es eliminado de la dieta. Anteriormente se pensaba en la enfermedad celiaca como un raro desorden, con un rango de prevalencia < 0,1 %. Estudios más recientes evidenciaron que la Enfermedad Celiaca es una enfermedad común que afecta 1 de 200 individuos blancos.

Palabras Claves: Enfermedad Celíaca, Dieta libre de Gluten, Enteropatía auto inmune.

Summary:

Celiac disease, also known as "celiac sprue" and enteropathy sensible to gluten is caused by the consumption of food containing gluten or related to proteins in oats, rye or barley by individuals genetically susceptible to them. In most cases, the enteric disease improves its clinic and histology when gluten is eliminated from diet. Celiac Disease was thought to be a rare disorder with a <0,1% range of prevalence. Recent research has considered celiac disease as a common one affecting 1 in 200 white individuals.

Key words: Celiac Disease, Gluten-Free Diet, Autoimmune Enteropathy.

INTRODUCCION

La verdadera prevalencia de la enfermedad celiaca es difícil de establecer, debido a que muchos pacientes presentan síntomas atípicos o ninguno. La alta prevalencia es reportada en Europa Occidental y en lugares de emigrantes europeos especialmente América del Norte y Australia. La Enfermedad Celíaca asimismo se halla en partes del noroeste de la India y puede estar sub. diagnosticada en América del Sur, Norte de África y Asia. Rara en individuos afro-caribeños, chinos, o japoneses. En la mayoría de los pacientes hay leve preponderancia femenina.^(1,2)

El **objetivo** de la presentación de esta revisión es el repaso somero de la etiología, factores genéticos, mecanismos inmunes y patogénesis, además de la anatomía patológica, con una descripción detallada de las manifestaciones clínicas en niños, adultos y el síndrome intestinal y extra-intestinal característico y también precisar el diagnóstico y tratamiento vigente en la práctica diaria.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó la búsqueda de material con referencias bibliográficas de revistas médicas relevantes a texto completo de los registros de Medline (Pubmed) y MD Consult (First Consult) utilizando como palabra clave: Enfermedad Celiaca (EC)

Criterios de inclusión: Se incluyeron todas las referencias bibliográficas que pertenecen a revistas médicas primarias a texto completo y de acceso libre con una antigüedad no mayor a ocho años (8 años)

Criterios de exclusión: Se excluyeron referencias no consideradas como revistas médi-

cas (tesis, presentaciones en congresos no publicadas en revistas, tópicos relacionados a profesionales de la salud no médicos, y tópicos relacionados con la ética).

DESARROLLO

Etiología:

La interacción de la fracción proteica no soluble en agua (gluten) de ciertos granos de cereales es crucial en la patogenia de la EC. Los componentes proteicos solubles en alcohol de estos granos son los que resultan tóxicos. Estas sustancias llamadas prolaminas son la gliadinas en el trigo, la secalinas en el centeno, y las hordeínas en las cebadas.⁽³⁾

La gliadina puede ser separada por electroforesis en cuatro fracciones (a, b, g y w) las cuales todas son potenciales de producir lesión mucosa. El segmento del intestino expuesto al gluten desarrolla la lesión mucosa en 8 a 12 hs..⁽⁴⁾

Se ha debatido mucho a cerca de si la instilación de harina de avena causa algún daño, sin embargo hay que tener precaución en cuanto a la manufactura de la avena para consumo, ya que puede estar contaminada con otros cereales, y aún avena de gran pureza puede inducir a atrofia vellositaria en una minoría de pacientes.⁽⁴⁾

Factores Genéticos. Mecanismos Inmunes y Patogénesis

La Prevalencia de la EC en familiares de primer grado es del 10%. Los síntomas a menudo están ausentes o son tan leves que algunos familiares afectados no son conscientes de alguna anomalía. Aproximadamente el 95% de los individuos afectados heredan los

alelos DQ ,DQA1-DQB1 que codifican la molécula DQ2 del HLA DQ, lo cual sugiere que este heterodímero DQ confiere la susceptibilidad a la EC; parece que se requeriría un gen de susceptibilidad adicional o como otra alternativa un desencadenante ambiental a parte del gluten.⁽⁵⁾

Las respuestas inmunes del huésped son mediadas por células productoras de inmunoglobulinas, las cuales aumentan de dos a seis veces en la lámina propia del intestino delgado y por Linfocitos T también presentes en abundancia en la lámina propia de este.

La gliadina es absorbida en la lámina propia y presentada en asociación con HLA DQ2 o DQ8 de superficie por células presentadoras de Ag, probablemente células dendríticas para sintetizar célula T que expresan el receptor de linfocitos T (alfa/beta). La transglutaminasa de tejido deamina los péptidos de la gliadina, generando ácido glutámico, de glutaminas neutras. Debido que la carga negativa de los residuos se presenta preferentemente en las posiciones 4, 6, y 7 de la ligadura del Ag con HLA DQR, la deaminación de la gliadina induce una fuerte respuesta de las célula T.⁽⁵⁾

Anatomía Patológica:

La enfermedad celíaca compromete a la mucosa del intestino delgado; la sub-mucosa, muscular y serosa por lo común no se presentan afectadas. El examen histológico revela una superficie mucosa plana, con ausencia de vellosidades intestinales normales; en la mayor parte de los casos el espesor total de la mucosa esta solo levemente reducido, por que las criptas intestinales están muy elongadas e hiperplásicas, lo que compensa la ausencia o el acortamiento de las vellosidades.

La celularidad de lámina propia esta aumentada, consiste principalmente células plasmáticas y linfocitos. Las células productoras de Ig A, M y G están aumentadas predominando las productoras de Ig A. Los leucocitos polimorfonucleares, mastocitos y eosinófilos pueden contribuir al aumento de la celularidad; además las enzimas se ven afectadas. Hay tres fases dentro del daño mucoso (ver cuadro 1). La longitud del intestino delgado lesionado se correlaciona con la severidad de los síntomas clínicos, cuando la lesión intestinal no compromete toda la extensión; la parte proximal es la más severamente afectada, y la gravedad disminuye hacia distal. La indemnidad del intestino proximal con solo compromiso del segmento distal no es característico de la EC.

El manejo de una dieta libre de gluten lleva a una significativa mejoría de la estructura del intestino. La mucosa del intestino delgado distal mejora más rápidamente que la porción

proximal severamente afectada. En algunos casos puede requerirse meses o años de supresión del gluten para que la estructura de la mucosa se normalice.^(6, 15, 16, 17)

Manifestaciones Clínicas:

Enfermedad Celíaca en niños

Clásicamente se presenta entre los 4 y 24 meses, con disminución del crecimiento, diarrea y distensión abdominal. Son comunes vómitos y edemas.

El comienzo de los síntomas es gradual con la introducción de los cereales en la dieta. Algunos presentan constipación.

Pacientes con enfermedad severa y no tratada presentan baja estatura, pubertad retrasada, deficiencia de hierro y folato con anemia y raquitismo. La E.C. atípica generalmente es observada en niños mayores y adolescentes, frecuentemente sin hallazgos de mala absorción. Se puede presentar con dolor abdominal recurrente, hipertransaminasemia, estomatitis aftosa recurrente, artralgia, defecto en el esmalte dental, disturbios en la conducta, y pobre rendimiento escolar.^(3, 4)

Enfermedad Celíaca en el Adulto

Su diagnóstico aumenta; los síntomas pueden persistir durante toda la niñez si no se instaura tratamiento, pero, habitualmente disminuyen o desaparecen por completo durante la adolescencia, para reaparecer durante la edad adulta temprana (tercera ó cuarta década), cerca de 20% de los casos en mayores de 60 años.

Sin embargo, muchos no tienen historia de síntomas lo que sugiere que puede desarrollarse en la adultez.

También puede aparecer durante el embarazo ó el post parto, y el diagnóstico debería considerarse al presentarse una anemia severa.⁽⁷⁾

Síntomas Gastrointestinales:

La diarrea puede presentarse hasta con diez deposiciones diarias, acuosas o semiformadas, de color similar a la macilla con olor desagradable y rancio suelen ser espumosa por su alto contenido en gas y oleosas, a menudo flotan y pueden ser difíciles de eliminar del retrete. Es posible la deshidratación por depleción de electrolitos o acidosis. Aproximadamente el 50% no presenta una diarrea clínicamente significativa.

La magnitud de la pérdida de peso depende de la severidad y de la extensión de la enfermedad sobre la mucosa intestinal, y la capacidad del enfermo de compensar la malabsorción por el incremento de la ingesta; raras veces se desarrolla anorexia.

La debilidad muscular (es por la pérdida de potasio en las heces), laxitud y fatiga se relaciona con la mala nutrición general. El dolor

abdominal intenso no es común. La estomatitis aftosa recurrente puede ser el único síntoma de presentación.⁽⁷⁾

Síntomas Extra-Intestinales

Puede ser:

Hematopoyéticas: anemias (es la más común)

Esqueléticas: osteopenia (la absorción del Ca esta alterada), deficiencia de Vit D, y por Fijación Ca, Mg intraluminales

Neurológicas: 10% de los pacientes afectados (disestesia y parestesias en las extremidades distales en el 100%).

Endocrinas: hiperparatiroidismo secundario

Además puede amenorrea, infertilidad, impotencia en hombres.⁽⁶⁾

Hallazgos Físicos: Al igual que la sintomatología varia de un paciente a otro, puede haber palidez por la anemia, emaciación, pérdida de masa muscular y pliegues cutáneos laxos. La piel puede estar seca con turgor y elasticidad disminuidos por deshidratación, edema principalmente en miembros inferiores por hipoproteïnemia, causada por la síntesis deficiente de albúmina o la pérdida entérica de proteínas séricas. Puede haber hiperpigmentación en casos severos y dedos en palillos de tambor.

Otros hallazgos son las equimosis espontáneas relacionadas con la hipoprotrombinaemia por deficiencia de vitamina K, hiperqueratosis folicular por deficiencia de vitamina A; y la coexistencia de dermatitis herpetiforme. El examen bucal puede revelar queilosis, glositis y además defectos en el esmalte dental. A la inspección, el abdomen se muestra distendido, indoloro a la palpación pero de consistencia pastosa debido a la distensión de las asas del intestino por liquido y gas, timpanismo generalizado, la hepatomegalia es rara. Puede detectarse ocasionalmente ascitis por hipoproteïnemia significativa. En los miembros inferiores y superiores se puede evidenciar pérdida de diversas modalidades sensoriales. Si la neuropatía es severa, los reflejos profundos están disminuidos o ausentes. Se puede provocar el signo de "Chvostek" ó de "Trusseau" por pérdida severa de calcio ó magnesio, puede existir dolor a la palpación ósea como consecuencia de osteopenia, ó en el caso de aplastamiento vertebral.⁽⁶⁾

Diagnóstico:

Análisis bioquímico: si la diarrea es severa los niveles Na, K, Cl, y bicarbonato suelen estar disminuidos.

Análisis Hematológico: la anemia presente, puede ser a la deficiencia de hierro y folatos, o consecutiva a enteropatía del intestino delgado en su porción proximal

Examen de Materia Fecal (hay un 25% de falsos negativos cuando la esteatorrea es leve

o sea menor a 10 grs en 24hs., la tasa de falsos positivos es del 15%

Prueba de tolerancia Oral: Tolerancia a la xilosa y a la lactosa. Prueba del Aliento de Lactosa H2 (sustituye al anterior)

Pruebas Serológicas:

La alta sensibilidad y la especificidad de los marcadores serológicos facilita el diagnóstico de la EC. Las pruebas serológicas son utilizadas cuando se sospecha la enfermedad, monitoreo de la adherencia, respuesta a dieta libre de gluten, y en pacientes con manifestaciones extra intestinales atípicas. Están disponibles los anticuerpos, IgA antiendomiso (sensibilidad del 85% - 98% y una especificidad del 97 -100%), transglutaminasa Ez de Ig "A", IgA antigliadina (sensibilidad 75%-90%, con especificidad del 82% al 95%).

Los falsos negativos de los Anticuerpos, antiendomiso y de transglutaminasas de tejido, pueden ocurrir en una enteropatía leve, en menores 2 años y en deficiencias especialmente de IgA.

El anticuerpo antigliadina tiene un valor predictivo positivo pobre tanto en la población general como con gastropatías. Las pruebas de anti inmunoglobulinas "A " antigliadina son usadas para el monitoreo del cumplimiento dietético junto con la Ig A antiendomiso. El anticuerpo Ig A antiendomiso generalmente comienza a ser indetectable entre los 3 y 6 meses luego de comenzar la dieta libre en gluten. Cuando la concentración de alanina amino-transferasa retorna a lo normal ninguno de los Ac deberían detectarse, mientras que ambos, están persistentemente elevados en un pobre cumplimiento. Los resultados positivos de estas pruebas pueden inducir al médico a realizar una "biopsia", tomando de cuatro a seis muestras del tubo digestivo, cuando el grado de sospecha no es elevado. Sin embargo, no debe reemplazarla por que es la clave a una vida sin gluten.

Se ha demostrado la posibilidad de detectar Ac antitransglutaminasa tisular en saliva por medio de una fase fluida de radio-inmuno ensayo (RIA), para el estudio de la EC. La sensibilidad y especificidad de este método son más alta en comparación con el Ac antiendomiso sérico. Tiene dos consideraciones: La saliva humana es una muestra que tiene un gran potencial para el screening y el monitoreo de la enfermedad. Puede ser obtenido fácilmente y repetidamente por técnicas no invasivas.^(8, 9, 10, 11)

Estudios Radiográficos: se observa un patrón en nevado.

Endoscopia digestiva alta: la visualización del endoscopista de por lo menos un marcador

tiene una sensibilidad del 87,5% al 100% y una especificidad del 92-100% con un valor predictivo del 84-100% y un valor predictivo negativo del 96-99%.

La reducción del número de pliegues de kerkring fue el signo endoscópico más sensible y específico indicativo de la enfermedad en un estudio realizado por Mauriño & Col.. Recientemente se ha incorporado un nuevo método de estudio la cápsula endoscópica que facilita el diagnóstico de la EC. (12, 13, 14)

Diagnóstico diferencial: se puede realizar con las siguientes enfermedades, como alteración de la digestión, concentración reducida de sales biliares, anormalidades de la mucosa intestinales, superficie de absorción inadecuadas, infecciones, obstrucción linfática, trastornos cardiovasculares y mala absorción inexplicable. (15)

Tratamiento:

Con la dieta libre de gluten tóxico aproximadamente el 70% de los pacientes tienen mejoría de los síntomas dentro de las dos semanas de haber comenzado la dieta. La velocidad y el mejoramiento histológico son impredecibles. No está claro por qué la histología no retorna a lo normal en algunos pacientes. Los Enfermos con pérdida de peso severa pueden requerir nutrición parenteral (ver cuadro 2) (15).

En el caso de Enfermedad Celíaca refractaria primero se debe excluir la posibilidad de ingestión de gluten. La estimación del estado nutricional es imperativa. La inmunosupresión con corticoides, azatriopina, ciclosporina puede ser utilizada (16, 17)

Complicaciones: existe un alto riesgo de enfermedad maligna en comparación con la población general, como, adenocarcinoma de intestino delgado, enteropatía asociada a lín-

fomas de célula T, enfermedad celíaca refractaria. (18, 19)

Enfermedades asociadas: se pueden enumerar (cirrosis biliar primaria), esofagitis por reflujo, diabetes tipo I, dermatitis herpetiformes (puede ser la única forma de presentación), enfermedades autoinmunes, deficiencia selectiva de Ig A, neuropatías por Ig A, artritis reumatoidea y Síndrome de Down. (20, 21)

CONCLUSIONES

Para el diagnóstico presuntivo es imprescindible la clínica y las pruebas serológicas, pero para el diagnóstico definitivo se requiere la biopsia compatible, además del mejoramiento clínico en respuesta a una dieta libre de gluten.

Cuadro 1

Hay tres estadios de daño de la mucosa

Tipo I: Infiltrativa, con lesión con mayor a 30 linfocitos por 100 células epiteliales

Tipo II: Infiltrativa hiperplásica

Tipo III: Atrofia vellositaria a)Parcial, b)Sub-total, c)Total

Cuadro 2:

Lineamientos para comenzar tratamiento dietario, por Médicos, Dietistas, Nutricionistas

- 1- Al principio evitar el gluten de la avena
 - 2- Al diagnóstico: almidón de trigo (eliminado el gluten)
 - 3- Leer todas las etiquetas y estudiar los ingredientes de los alimentos procesados
 - 4- Estar alerta al gluten de los aditivos, emulsionadores y/o estabilizadores
 - 5- Limitar la leche y los productos lácteos
 - 6- Multivitamínicos, y suplementos para la deficiencia de hierro y folato
-

BIBLIOGRAFIA

- 1- Rewers M. Epidemiology of C.D: What are the prevalence, incidence and progression of C.D? *Gastroenterology* 2005;128:47-51
- 2- Cataldo F, Montalto G. C.D. in the development countries: a new and challenging public health problem. *Worlds J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2153-
- 3- Shamir R. Advances in C.D. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32:931-47
- 4- Nelsen D. Gluten-Sensitive Enteropathy in C.D.: More common than you think. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2269-70
- 5- Presutti R. J-CD. *Am Fam Physician* 2007;76:1795-802
- 6- Torres MI, Lopez Casadó MA, Rios A. New aspects in C.D. *Worlds J. Gastroenterol.* 2007; 13:1156-61
- 7- Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butts Sanders DS. Adult C.D. *BMJ.* 2007; 335:558-62
- 8- Yachha SK, Poddar U. C.D. in India. *Indian J. Gastroenterol.* 2007; 26: 230-7
- 9- Green P H-C.D.:how many biopsies for diagnosis? *Gastrointest.Endosc.*2008;67:1088-90.
- 10- Pais WP. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of C.D.? *Gastrointest Endosc* 2008;67:1082-7
- 11- Ocmant A. Effective detection of C. D. using salivary anti-transglutaminase. *Am J Med.* 2007; 120: 15- 17
- 12- Shamir R, Eliakim R. Capsule Endoscopy in pediatric patients. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 4152-5
- 13- Spada C, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule Endoscopy in C.D. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14:4146-51
- 14- Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, Jacobs MA, de Franchis R. Small bowel capsule endoscopy in 2007: indications, risks and limitations. *Worlds J Gastroenterol* 2007; 13:6140-9
- 15- Niewinski MM. Advances in C.D. and Gluten-Free Diet. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:661-672.
- 16- Barton SH. Nutritional deficiencies in C.D. *Gastroenterol Clin North Am* ,2007;36:93-108
- 17- Pardeep B , Grace Y. Kwon MD, Steve Holleran BA, Diane Bai, Alan R. Tall MD, Rajasekhar Ramakrishnan et al. Change in Lipid Profile in C.D.: Beneficial. Efect of Gluten-Free Diet. *The American Journal of Medicine* (2006) 119 ,786-790.

- 18- Farre C , Domingo-Domenech E, Font R, Marque T, De Sevilla AF , Alvaro T et al. C.D and lymphoma risk: a multicentre case-control study in Spain. *Dig Dis Sci* 2004; 49:408-12.
- 19- Freeman HJ. Lymphoproliferative and intestinal malignancies in 214 patients with biopsy-defined C.D. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:429-34.
- 20- Rewers M, Liv E, Simmons J, Redondo M, Hoffenberg E. Celiac Disease associated with type1 Diabetes Mellitus. *Endocrinol. Metab Clin N Am* 2004;33:197
- 21- Elson CH, Ballew M, Barnard J, Bernstein S, Check I, Cohen M et al. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005;128:1-9.