

# Revisión: Enfermedad Celíaca

Junichi Gabriel Nakamura \*, Mario Bugallo \*\*, Junzo Nakamura \*\*\*, Aníbal Malvido \*\*\*\*, Rossanna Alegre \*\*\*\*\*, Olga Sosa \*\*\*\*\*, Giovanna Porfilio \*\*\*\*\*

## ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory disease which develops in genetically predisposed individuals. Is caused by the ingestion of wheat gluten and related proteins of rye and barley that leads to inflammation. This disorder is recognized as a disease, that may be diagnosed to any age and affects many organ systems. CD is the most common food-sensitive enteropathy in humans, with a prevalence of 1% in the general population of adults and children. The common presentation symptoms and signs of CD include diarrhea, abdominal distention, abdominal pain, weight loss, fatigue, and malnutrition but an atypical manifestation include anemia, osteoporosis, neurological symptoms, hipoproteinemia, hipocalcemia and hipertransaminasemia. The only accepted treatment for CD is a nutritional therapy with a gluten-free diet for lifelong.

The sensitivity and specificity of the tests for both endomysial and anti-tissue transglutaminase antibodies is greater than 90% for diagnosing CD. Duodenal biopsy is still considered by most authors the "gold standard" in the diagnostic process and it should always be performed when clinical suspicion is high, irrespective of the results of serologic testing. In 10 % of cases the diagnosis is difficult because of a lack of correlation among serology, clinical and histological findings.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una patología autoinmune precipitada por un agente ambiental, el gluten (principal componente proteico del trigo) y sus derivados, al ser ingerido por individuos predispuestos genéticamente (1). La prevalencia varía en las distintas regiones del mundo, siendo en Norteamérica y Australia de 1:200 a 1:100, encontrándose en el norte de África la más alta del mundo, 5,6%. En Latinoamérica también es una patología común, con una prevalencia de 1:276 en Brasil, 1:167 en Argentina en adultos y 1:51 en niños, en Uruguay (2). Es una entidad en la que se piensa cada vez más, que puede ser diagnosticada a cualquier edad y producir una afectación sistémica.

El objetivo del presente trabajo es efectuar una revisión de la literatura y destacar los avances logrados en los últimos años.

La enfermedad celíaca es una enfermedad que se presenta con frecuencia creciente. Es la enteropatía sensible a alimentos más frecuente en humanos, con una prevalencia del 1 % en la población general de adultos y niños, siendo más frecuente en los caucásicos (3,4), 1 cada 200 personas en países desarrollados y del 5.6 % en el norte de África, por la alta frecuencia de expresión del DR3 DQ2.(5).

## PATOGENIA

La enfermedad celíaca se produce por la ingestión de gluten, componente derivado principalmente del trigo, y sus derivados (6). La cantidad necesaria para provocar lesiones en la mucosa en algunos pacientes es de hasta 5 gr./día y en otros es ante la mínima exposición (7). Está constituido por los aminoácidos prolina y glutamina, los cuales no pueden ser digeridos correctamente en el tubo digestivo humano debido a la deficiencia de prolyl endopeptidasa (8). El gluten representa el componente proteico del trigo, la gliadina es la fracción alcohol soluble del mismo y contiene los elementos tóxicos, como el péptido de la fracción alfa de la gliadina de 33 aminoácidos, los cuales son resistentes a la degradación por las proteasas gástricas, pancreáticas e intestinales. Los mismos atraviesan la barrera epitelial del

\* Médico Residente de segundo año del Servicio de Gastroenterología del Hospital Escuela Gral. José de San Martín.

\*\* Médico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Escuela Gral. José de San Martín, Profesor adjunto de la Cátedra V Medicina, Facultad de Medicina UNNE.

\*\*\* Médico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Escuela Gral. José de San Martín, Profesor adjunto de la Cátedra I - II Medicina, Facultad de Medicina UNNE.

\*\*\*\* Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Escuela Gral. José de San Martín, Facultad de Medicina UNNE.

\*\*\*\*\* Médicos del Servicio de Gastroenterología del Hospital Escuela Gral. José de San Martín, Facultad de Medicina UNNE.

\*\*\*\*\* Instructora del Servicio de Gastroenterología del Hospital Escuela Gral. José de San Martín.  
nakamurajgabriel@yahoo.com.ar

intestino durante las infecciones o en otras situaciones en las que hay un aumento de la permeabilidad, interactuando con las células presentadoras de antígenos en la lámina propia, con liberación de moléculas de stress MICA y activación de linfocitos NKG2, con destrucción de enterocitos (9).

La respuesta inflamatoria es mediada por el sistema inmune innato y el adaptativo, lo que resulta en una infiltración de la lámina propia y el epitelio por células inflamatorias crónicas y atrofia vellositaria. La respuesta adaptativa se produce por las células T CD4+ que reconocen en la lámina propia los péptidos de gliadina unidos a las células presentadoras de antígeno mediante las moléculas HLA clase II DQ2 o DQ8, desencadenando la producción de citocinas proinflamatorias, especialmente interferón gama (10).

La respuesta inmune innata del epitelio intestinal se caracteriza por la expresión de interleukina 15 de los enterocitos, activándose los linfocitos intraepiteliales que expresan el receptor activado NKG2, un marcador de células natural killer (11). Estas células se convierten en citotóxicas y destruyen los enterocitos con expresión superficial del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I relacionado a MIC-A, un antígeno de superficie inducido por situaciones de stress, como las infecciones.

La transglutaminasa tisular (tTG) es otro eslabón importante en la patogenia de esta enfermedad. Es una enzima localizada en la lámina propia del intestino que produce la deamidación de los péptidos de gliadina, incrementando su inmunogenicidad. El proceso inflamatorio produce hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria.

## FACTORES GENÉTICOS

Estos factores tienen importancia en individuos con alelos que codifican las proteínas HLA (Human Leucocyte Antigen) DQ2 o HLA DQ8 del MHC de clase II, producto de la expresión de los genes del HLA-DQ locus 22. Su presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de esta patología (8,9). Estudios realizados en gemelos sugieren que la contribución del HLA al componente genético es menor al 50 %.

El HLA DQ2 se presenta más comúnmente en 1/3 de la población caucásica y es adecuado para descartar enfermedad celíaca en pacientes que siguen una dieta libre de gluten y no responden a la misma (5). En la población general su frecuencia corresponde a un 30 a 40 % de la misma y su importancia radica en que permiten discriminar a aquellos individuos en que debe realizarse screening serológico (8). El HLA DQ8 es más asociado a manifestaciones extraintestinales y otras enfermedades autoinmunes (10).

Los factores ambientales también tienen importancia demostrada por estudios epidemiológicos. La lactancia tiene

un efecto protector y la introducción precoz del gluten a la dieta antes de los 4 meses de edad incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad celíaca. Otros factores de menor importancia asociados a un incremento en el riesgo de padecer esta enfermedad lo constituyen las infecciones durante la infancia (rotavirus) .

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se pueden presentar a cualquier edad y varían de acuerdo al grupo etario. En la infancia son comunes la irritabilidad, diarrea, distensión abdominal, los vómitos, anorexia, constipación y la falta de crecimiento. Más comúnmente se presentan entre los 9 y 24 meses de edad (5). En la infancia pueden aparecer baja estatura, síntomas neurológicos o anemia. En los adultos es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Esta prevalencia disminuye después de los 65 años . La presentación clásica en adultos es con diarrea y puede estar acompañada de dolor o disconfort . A pesar de esto la diarrea representó el síntoma principal en menos del 50 % de los casos en la última década (12). La presentación silente se manifiesta como deficiencia de hierro, anemia, osteoporosis, hallazgo casual en una endoscopia efectuada por otros motivos como reflujo y dispepsia .

Presentaciones más atípicas son la constipación, síntomas neurológicos, hipoproteinemia, hipocalcemia e hipertransaminasemia (13).

Es muy característico que los pacientes tengan diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable, antecedentes de reiteradas hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos antes de realizar el diagnóstico de enfermedad celíaca.

La historia familiar del paciente puede encausar el diagnóstico, la presencia de enfermos celíacos en la familia o de síndrome de Down, síndrome de Turner o DBT tipo I, patologías asociadas a enfermedad celíaca. También es mayor el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria y neoplasia (en los casos de diagnóstico tardío) comparado con la población general (14,15,16).

Otra forma de presentación es la dermatitis herpetiforme, caracterizada por la presencia de lesiones en piel acompañadas de prurito en forma crónica, de tipo papulovesicular y rash que puede distribuirse por todo el cuerpo, especialmente sobre las superficies articulares (17). En la biopsia se observan depósitos lineales y granulares de IgA en la dermis papilar. Se presenta en 15 a 25% de los casos. El tratamiento es la dieta libre de gluten aunque también se pueden utilizar drogas como la dapsona para resolver el rash .

Algunos autores clasifican a la enfermedad celíaca de acuerdo a la presencia o ausencia de síntomas . *Clásica o sintomática*: se refiere a la presentación con diarrea; *silente*, cuando se encuentra la enteropatía típica en individuos aparentemente sanos. *Enfermedad celíaca potencial* se refiere al riesgo de desarrollar la patología en etapas más avanzadas

de la vida, con anticuerpos (ac) antiendomiso y antitransglutaminasa positivos, genotipo HLA DQ2 o DQ8, mucosa normal o mínimamente anormal. Por último la *enfermedad celíaca refractaria*, caracterizada por atrofia vellositaria severa y aumento de los linfocitos intraepiteliales a pesar de la dieta libre de gluten.

La enfermedad celíaca también está asociada a desórdenes endocrinos, como la DBT tipo 1 y la enfermedad tiroidea en un 5 a un 10 % de los casos (18,19,20).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de enfermedad celíaca requiere biopsia duodenal que evidencie linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de criptas, atrofia vellositaria y respuesta positiva a la dieta libre de gluten. Otros criterios como el de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica solo requiere la mejoría clínica con la dieta libre de gluten.

En los adultos la atrofia vellositaria puede persistir a pesar de la mejoría clínica. En el 10 % de los casos el diagnóstico es complejo por la falta de concordancia entre la serología, la clínica y los hallazgos histológicos.

Se debe solicitar serología para enfermedad celíaca en aquellas personas con distensión abdominal inexplicable, hallazgos de laboratorio que sugieran malabsorción (anemia, deficiencia de hierro, ac fólico, etc), parientes de primer grado con antecedentes de enfermedad celíaca y otras enfermedades autoinmunes.

Los anticuerpos solicitados para el diagnóstico son anticuerpos antigliadina, anticuerpos antireticulina, anticuerpos antiendomiso y anticuerpos antitransglutaminasa. Los anticuerpos antigliadina son considerados poco sensibles y específicos, excepto en menores de 18 años (11). Se han estandarizado para el diagnóstico la realización de los ac IgA antiendomiso y antitransglutaminasa, con una sensibilidad mayor al 90 % y una especificidad cercana al 100 % (21), con posterior confirmación con los hallazgos histológicos en la biopsia de duodeno. Se considera a los ac IgA antitransglutaminasa la mejor herramienta para el screening, por lo antes mencionado y por su bajo costo y disponibilidad.

Los títulos de los anticuerpos se correlacionan con el daño de la mucosa, esto implica que en aquellos pacientes con menor grado de atrofia vellositaria disminuye su sensibilidad, ocurriendo algo similar en los individuos con déficit de IgA sérica total (22,23).

La deficiencia selectiva de IgA sérica total es mucho más común en pacientes con enfermedad celíaca que en la población general, con una frecuencia de 1 en 40 vs 1 en 400, respectivamente (9).

La biopsia de intestino delgado forma parte del standart diagnóstico y debe realizarse siempre ante la sospecha

diagnóstica, independientemente de los resultados de la serología (11). Esta confirmación es importante debido a que estos pacientes deben someterse a una dieta que implica incomodidades desde el punto de vista social y además costosa económicamente de por vida. No hay estudios que especifiquen la cantidad de muestras que se deben realizar, pero se recomiendan entre 4 a 6 biopsias de duodeno. La biopsia está indicada en todos aquellos pacientes con diarrea crónica, deficiencia de hierro y pérdida de peso. Los hallazgos histológicos son característicos pero no específicos y el diagnóstico se confirma con una respuesta favorable a la dieta.

Otro método diagnóstico indicado es la video capsula endoscópica, que con su capacidad de magnificación puede tomar muy buenas imágenes del intestino delgado e inclusive de las vellosidades (24,25).

## TRATAMIENTO

La dieta libre de gluten es el único tratamiento aceptado para enfermedad celíaca. Esto implica la eliminación de por vida del trigo, la cebada y el centeno de la dieta. Algunos estudios clínicos demostraron que la avena es bien tolerada por la mayoría de los enfermos celíacos, a pesar de lo cual no se recomienda en forma general debido a la contaminación a la que están expuestos los productos comerciales durante su procesamiento, transporte y almacenamiento (10).

La carencia de vitamina B se observa en los pacientes con dieta libre de gluten por más de 10 años, los cuales deben recibir suplementos vitamínicos. Se debe recomendar el consumo de carnes, frutas y vegetales que no contienen gluten y constituyen una dieta nutritiva y variada.

Los pacientes deben ser evaluados regularmente para la detección de carencias de vitaminas o minerales (ac fólico, hierro, calcio, vit B12, etc) y todos deben ser sometidos a screening para osteoporosis, debido a la alta prevalencia en esta población. Debe controlarse la adherencia a la dieta, ya que es la principal causa del fracaso terapéutico inicial y en los niños monitorizar el desarrollo y el crecimiento.

La eliminación del gluten de la dieta induce mejoría clínica en días o semanas, mientras que los cambios histológicos se producen en meses y a veces pueden tardar años.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad celíaca es una patología en la que hay que pensar no solo asociada a malabsorción o diarrea, ya que esta forma de presentación ha disminuido considerablemente. Tiene múltiples manifestaciones, como la anemia, siendo la causa de la misma en un 30 % de los casos.

En todos los pacientes celíacos se debe realizar screening para osteoporosis, ya que aumenta el riesgo de padecerla en forma considerable.

Los anticuerpos IgA antiendomiso y antitransglutaminasa han demostrado ser una herramienta fundamental para el diagnóstico por su sensibilidad y especificidad, siendo este último el indicado para la realización de screening serológico por lo antes mencionado y también por su costo y disponibilidad. No se puede dejar de lado la endoscopia, la cual está indicada siempre que haya una sospecha clínica alta, independientemente de la serología.

A pesar de esto hay un margen de pacientes en los que es difícil establecer el diagnóstico por la falta de correlación entre los métodos antes mencionados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fernández Salazar L, de la Torre Ferrera N, Velayos Jiménez B, Nocito Colón M, González Hernández J. Diagnostic problems in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(1): 24-28.
- Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 21;13(15):2153-9.
- Cantarero Vallejo M, Gómez Camarero J, Menchén L, Pajares Díaz J, Lo Iacono O. Liver damage and celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 Nov;99(11):648-52.
- Mallant M, Hadithi M, Al-Toma A, Kater M, Jacobs M, Manoliu R, Mulder Jan Hein C, Van Waesberghe D. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphom. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 21;13(11):1696-700.
- Van Heel D, West J. Recent advances in celiac disease. *Gut*. 2006 Jul;55(7):1037-46.
- Broide E, Sandbank J, Scapa E, Kimchi N, Shapiro M, Lerner A. The Immunohistochemistry Profile of Lymphocytic Gastritis in Celiac Disease and Helicobacter Pylori Infection: Interplay between Infection and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2007; 2007: 81838.
- Kasim S, Moriarty KJ, Liston R. Nonresponsive Celiac Disease Due to inhaled Gluten. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2548-9.
- Kagnoff M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):41-9.
- Green P, Cellier C. Celiac Disease. Review article. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1731-43.
- Torres M, López Casado M, Ríos A. New aspects in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 28;13(8):1156-61.
- Rodrigo L. Celiac Disease *World J Gastroenterol*. 2006 Nov 7;12(41):6585-93.
- Ramakrishna B. Wanted: diagnostic criteria for adult celiac disease. *Indian J Gastroenterol*. 2007 Jul-Aug;26(4):157-8.
- Maggiore G, Caprai S. Liver Involvement in Celiac Disease. *Indian J Pediatr*. 2006 Sep;73(9):809-11.
- Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Niño P, Álvarez N, López-Vázquez A, López-Larrea A. Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 Mar;99(3):149-55.
- Masachs M, Casellas F, Malagelada J. Inflammatory bowel disease in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 Aug;99(8):446-50.
- Silano M, Volta U, Mecchia A, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol*. 2007 Mar 9;7:8.
- Goddard C, Gillett H. Complications of celiac disease: are all patients at Risk ?. *Postgrad Med J*. 2006 Nov;82(973):705-12.
- Ch'ng C, Jones M, Kingham J. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clin Med Res*. 2007 Oct;5(3):184-92.
- Deja G, Myrda A, Jarosz-Chobot P, Siekiera U. The Assessment of Autoimmunological Status and Prevalence of Different Forms of Celiac Disease among Children with Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Mediators *Inflamm*. 2008;2008:285989.
- Elfström P, Montgomery S, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson J. Risk of Thyroid disease in individuals with Celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3915-21.
- Fraquelli M, Sciola V, Villa C. The role of ultrasonography in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 21;12(7):1001-4.
- Diamanti A, Colistro F, Calce A, Devito R, Ferretti F, Minozzi A, Santoni A, Castro M. Clinical Value of Immunoglobulin A Antitransglutaminase Assay in the Diagnosis of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1696-700.
- Lebwohl B, Green PH. Screening for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23;349(17):1673-4.
- Mata A, Llach J, Bordas M. Wireless capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 7;14(13):1969-71.
- Gheorghe C, Iacob R, Bancila I. Olympus Capsule Endoscopy for Small Bowel Examination. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007 Sep;16(3):309-13.