

Enfermedad celíaca. Un desafío en Medicina Interna.

Coordinadora: **Dra. Sandra Consani**
Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

Dra. Victoria Guerrini

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Nicolás Asteggiante

Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Lorena Vargas

Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Elena Trucco

Jefa de Servicio de Gastroenterología del Hospital Maciel. MSP. Montevideo.

Dra. Sandra Consani

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

IMPORTANCIA DEL TEMA

La Enfermedad Celíaca (EC) es una patología prevalente en nuestro medio, que afecta tanto a niños como adultos y puede provocar un importante deterioro en la calidad de vida de quienes la padecen. Cursa con manifestaciones clínicas muy variadas, y en ciertos casos puede presentarse de forma asintomática. Debido a los avances que se han logrado en cuanto a su diagnóstico y tratamiento, su epidemiología ha cambiado en los últimos años. Por esto, nuestro objetivo es que el colectivo médico piense en esta entidad y conozca las herramientas diagnósticas existentes.

INTRODUCCIÓN

La EC es una enteropatía de base inmune, que aparece preferentemente en individuos genéticamente predispuestos, en la que se observa una intolerancia permanente a las proteínas del gluten presentes en el trigo (gliadina), el centeno (secalina), la cebada (protamina) y el triticale (híbrido del trigo y centeno). El contacto de dichos alimentos con la mucosa intestinal es capaz de provocar una lesión histológica que puede ir desde un aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIE) hasta una lesión grave dada por atrofia vellositaria con hiperplasia de las criptas. Todas estas alteraciones provocan malabsorción de nutrientes y son las responsables de un amplio espectro de manifestaciones clínicas digestivas y extra-digestivas⁽¹⁾.

Tanto las manifestaciones clínicas como serológicas y los cambios histológicos son reversibles con la supresión completa del gluten en la dieta, en la mayoría de los casos, reapareciendo con su incorporación.

EPIDEMIOLOGÍA

La EC predomina en sujetos de origen europeo y de raza blanca, pero también se observa en Oriente Medio, Asia, América del Sur y Norte de África. Se trata, por tanto, de una enfermedad muy frecuente en todo el mundo, se calcula que 1 por cada 100 a 1 por cada 300 habitantes puede presentarla a lo largo de su vida^(2,3). Lo que representa el 0,5% a 1% de la población general en los países occidentales^(1,2). Afecta tanto a niños como a la población adulta, el 20% de los pacientes con EC tiene más de 60 años al momento del diagnóstico⁽²⁾. Es más frecuente en mujeres que en varones con una relación 2-3:1^(1,3). La prevalencia en Uruguay es de 1 cada 100 personas. Hoy están diagnosticados el 10% aproximadamente, es decir unas 4.000 personas. Se encuentran sin diagnosticar el 90%, lo que equivale a 31.000 individuos (según la Asociación de Celíacos del Uruguay).

PATOGENIA

La EC es provocada por la activación de la respuesta inmune mediada tanto por células T como B ante la exposición al gluten en sujetos genéticamente susceptibles. Esto está avalado por la existencia de una concordancia de hasta el 70% en gemelos monocigóticos. Dicha susceptibilidad se ha asociado con los haplotipos DR3-DQ2 y DR5/7-DQ2 del sistema HLA de clase II y en una pequeña proporción el haplotipo DR4-DQ8. La expresión de dichas moléculas es necesaria pero no suficiente para que se manifieste la enfermedad. Se ha asociado un riesgo menor de desarrollar la enfermedad a genes no HLA, implicados en el control de la respuesta inmune adaptativa⁽⁴⁾.

En la mucosa intestinal normal existen células T y linfocitos intraepiteliales (LIE), los cuales se encuentran en número aumentado en la enfermedad celíaca, especialmente los de tipo CD8. El 90% de los LIE expresan el receptor de célula T del tipo α/β en pacientes normales, mientras que los pacientes con EC presentan el receptor γ/δ , este rasgo no es característico de los pacientes con EC ya que también puede observarse en otras enfermedades. Las células T están implicadas tanto en la secreción de citoquinas proinflamatorias como en la estimulación de linfocitos B formadores de anticuerpos específicos (anticuerpos antiendomiso, anti-

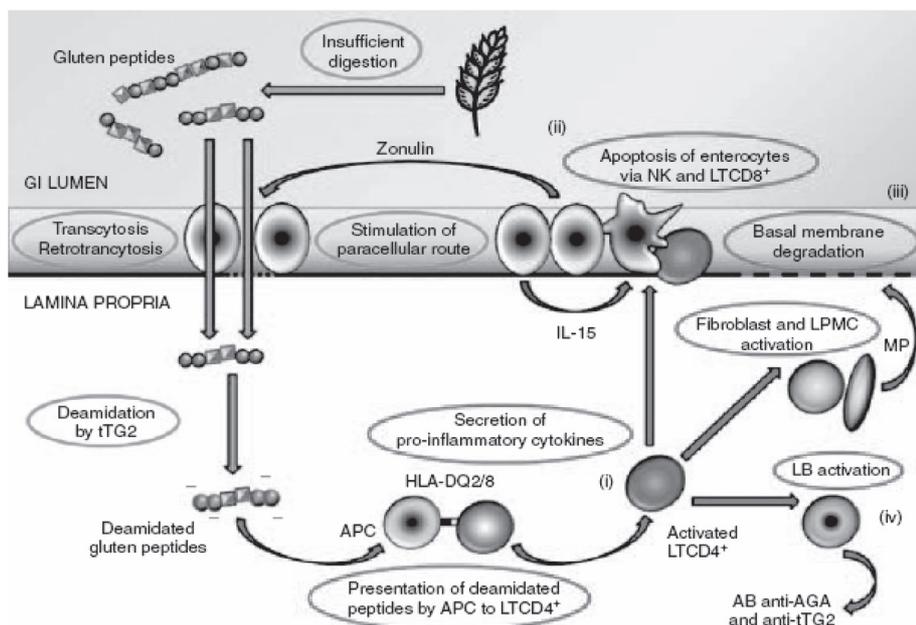


Fig. 1⁽⁶⁾. Patogénesis actual de enfermedad celíaca. Los fragmentos de gluten son altamente resistentes a la digestión por jugos gástrico-pancreáticos y proteasas de la membrana del borde en cepillo. Hay evidencia que el transporte de fragmentos de gliadina a través de la mucosa, ocurre por tránsito directo y tránsito mediado por receptor de transferrina. El gluten puede conseguir el acceso a través de la mucosa por este camino. En la lamina propia, los péptidos son reconocidos por transglutaminasa tisular tipo 2, seguidos de deaminación. Los linfocitos CD4 reconocen los péptidos deaminados en el contexto de receptores HLA DQ2y DQ8. Posteriormente la activación de los linfocitos CD4 lleva a la liberación de citoquinas proinflamatorias como interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina (IL) 21, 18 y 6 que causa inflamación severa. La secreción de IL 15 por enterocitos desencadena la apoptosis de las células epiteliales por migración de células inflamatorias (linfocitos CD8) y natural killer. Además, ocurre la lesión de la pared intestinal debido a la activación de metaloproteasas segregadas por fibroblastos y células mononucleares de la lamina propia. Finalmente la activación de los linfocitos B por el interferón lleva a la secreción de anticuerpos antigliadina contra la transglutaminasa tipo 2. Extraída de AmJ Gastroenterol 2010;105:2551-2561.

transglutaminasa y antigliadina). La respuesta humoral sería un epifenómeno secundario, siendo fundamentalmente una enfermedad inmune mediada por células. En la figura 1 se muestra un esquema de la patogénesis propuesta actualmente⁽⁶⁾.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es amplio y suele dividirse en manifestaciones clínicas digestivas y extradigestivas. (Tabla I) Los síntomas digestivos son frecuentes cuando la enfermedad es florida. Sin embargo esta forma llamada clásica o digestiva, no es la más frecuente, predomina en niños y solo representa entre el 30 y el 50% de los casos⁽¹⁾.

La manifestación cardinal es la diarrea, o materias de consistencia pastosa, con una frecuencia de 3 a 10 deposiciones diarias, acompañada de pérdida de peso, dolor abdominal periumbilical y en epigastrio, intolerancia digestiva alta, dispepsia, meteorismo, distensión abdominal, astenia y adinamia. En algunos casos puede presentarse con estreñimiento pertinaz. Toda la sintomatología mejora con el ayuno, o con una dieta rica en harina de cereales, situación que muchas veces es advertida por el propio paciente.

Cuando se presenta en niños y jóvenes, la EC, determina alteraciones en el desarrollo, y puede verse retraso intelectual y del crecimiento. Además se acompaña de déficit de nutrientes y en muchos casos se presenta con anemia ferropénica, hipopotasemia e hipocalcemia, lo que contribuye al deterioro del estado general, con astenia y adinamia.

FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN

Logan establece un paralelismo entre la sensibilidad al gluten y un iceberg, donde se divide a la EC en diferentes formas de presentación según las manifestaciones clínicas, histológicas y serológicas. En la punta del iceberg (parte emergida) se encuentra la enfermedad celíaca clásica y en la parte sumergida las otras formas (paucisintomática, silente, latente y potencial)⁽²⁾. Figura 2.

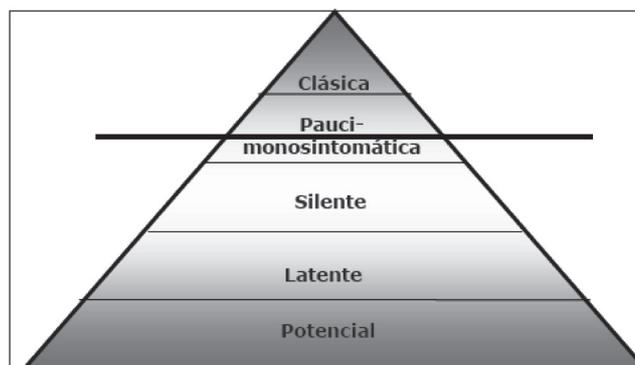


Fig. 2⁽¹⁾.

EC clásica: se caracteriza por ser una enteropatía grave, con síntomas de malabsorción y extradigestivos. Estos pacientes presentan biopsia intestinal patológica y generalmente llegan a la atrofia vellositaria, con marcadores serológicos positivos. En la actualidad no se ven tan frecuentemente estos casos en la edad adulta.

EC pauci o monosintomática: se presenta clínicamente con pocos síntomas digestivos y/o con manifestaciones extradigestivas. Se obtienen marcadores serológicos positivos de forma variable en un 15 a 100% de los pacientes⁽²⁾. En cuanto a la histología, los tipos de lesiones presentes son variables.

EC silente: no hay manifestaciones clínicas pero sí histológicas y serológicas. Generalmente se diagnostican por el despistaje en los diferentes grupos de riesgo.

EC latente: son aquellos individuos genéticamente predispuestos, asintomáticos, pero con biopsia intestinal normal, con dieta libre y que en otro momento de su vida pueden presentar atrofia vellositaria inducida por el gluten. Los anticuerpos son generalmente positivos, aunque pueden ser negativos.

EC potencial: son sujetos sanos, con histología normal,

Tabla I ⁽⁶⁾

Síntomas típicos	Síntomas atípicos secundario a malabsorción	Síntomas atípicos independiente de malabsorción	Enfermedades asociadas
Diarrea crónica	Anemia ferropénica	Defecto en esmalte dental	Diabetes Mellitus tipo 1 (*)
Falla en crecimiento	Talla baja	Aftas orales recurrentes	Tiroiditis autoinmune (*)
Distensión y dolor abdominal	Osteopenia, osteoporosis	Ataxia	Dermatitis herpetiforme (*)
Vómitos	Fatiga	Epilepsia	Cirrosis biliar primaria (*)
Pérdida de peso	Apatía	Polineuropatía	Hepatitis autoinmune
	Menarca tardía	Migraña	Colangitis esclerosante primaria
	Flatulencias y meteorismo	Artritis	Vitíligo
	Hemorragias	Osteoporosis	Psoriasis
	Esteatorrea	Abortos recurrentes Infertilidad	Enfermedad de Addison
	Dispepsia	Alopecia	Síndrome Sjögren
	Tetania	Hipertransaminemia	Otras EAIS LES, AR, PM, SAF
		Síntomas que simulan síndrome de intestino irritable	Cromosomopatías: Down, Turner
		Cardiomiopatía dilatada	Deficiencia IgA(*)

(*) Asociación que oblica a demostrar enfermedad celíaca.
EAIS: Enfermedad Autoinmune Sistémica.
AR: Artritis Reumatoide.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.
PM: Polimiositis.
SAF: Síndrome Antifosfolípido.

pero por sus características genéticas (HLA-DRQ2 y DRQ8) o inmunológicas (generalmente los anticuerpos son negativos, pero pueden ser positivos), tienen potencial riesgo de desarrollar la enfermedad.

MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Las **manifestaciones extradigestivas** son variadas, más frecuentes en la edad adulta, algunas secundarias a malabsorción intestinal, y otras no vinculadas a ésta, siendo algunas de ellas: la anemia ferropénica, la dermatitis herpetiforme, osteopenia y artritis, infertilidad, esterilidad e impotencia, manifestaciones neurológicas, como ataxia, neuropatía periférica, mielopatía, miopatía, neuropatía motora, y mono-neuritis múltiple, hipertransaminasemia criptogenética y hepatopatía. Serán desarrolladas más adelante en el presente capítulo (Tabla I).

GRUPOS DE RIESGO

En los últimos años se han delimitado una serie de grupos de riesgo para la EC.

Los principales son:

- Familiares de primer grado de pacientes con EC
- Deficiencia selectiva de IgA.
- Cromosomopatía: Síndrome de Down, Turner
- Enfermedades autoinmunes organoespecíficas: Diabetes Mellitus tipo 1⁽⁷⁾, Enfermedades tiroideas autoinmunes, vitíligo, psoriasis, hepatopatías autoinmunes
- Enfermedades autoinmunes sistémicas: Síndrome Sjögren, Lupus eritematoso sistémico, Dermatopolimiositis, Artritis Reumatoide, síndrome antifosfolípido⁸
- Enfermedades cardíacas: Miocardiopatía dilatada
- Enfermedades neurológicas
- Ataxia cerebelosa
- Síndrome de Gobbi

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EC está basado en criterios establecidos por la Sociedad Europea de gastroenterología, hepatología y nutrición (ESPGHAN) y la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). Para el diagnóstico se requieren 3 requisitos: la presencia de una lesión anatomopatológica característica en el intestino delgado, la remisión clínica al realizar una dieta sin gluten y la desaparición de los anticuerpos si eran positivos al momento del diagnóstico en paralelo con la respuesta clínica a la dieta sin gluten^(3,9).

Para la aproximación diagnóstica, por tanto, nos guiaremos por la presencia de síntomas clínicos, pruebas serológicas, hallazgos histológicos y respuesta terapéutica.

Sospecha clínica

Serán valorados aquellos pacientes que tengan una clínica digestiva o extradigestiva compatible, o pertenezcan a alguno de los grupos de riesgo mencionados.

Determinación de marcadores séricos

Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de la enfermedad. Su determinación tiene varias utilidades:

- Método de cribado en poblaciones de riesgo
- Como información complementaria para el apoyo diagnóstico, siendo particularmente útiles en aquellos pacientes sin síntomas gastrointestinales o con enfermedades asociadas a la EC.
- Para monitorizar el cumplimiento y respuesta a la dieta sin gluten⁽²⁾.

Debe tenerse presente que la negatividad de los mismos no excluye el diagnóstico, debiéndose recurrir a otros métodos, para confirmar el diagnóstico en aquellos pacientes con alta sospecha clínica.

Los marcadores serológicos disponibles son los siguientes:

Anticuerpos antigliadina (AGA): se pueden detectar

en suero los isotipos IgA e IgG, mediante técnicas de ELISA. Los IgG se consideran más sensibles pero menos específicos que los IgA. Tienen un valor predictivo positivo muy bajo. Su eficacia para el cribado es mayor en niños que en adultos.

Anticuerpos antiendomiso (EMA): existen 2 isotipos IgA e IgG, siendo los de mayor aplicación clínica los de tipo IgA, pero también pueden detectarse los de tipo IgG sobre todo en aquellos pacientes que son portadores de un déficit selectivo de IgA. Su sensibilidad y especificidad es alta, pero la misma varía con la edad.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA (ac tTG): son los anticuerpos de elección para el diagnóstico dada su alta sensibilidad y especificidad (94 y 99% respectivamente); son también los de elección para el seguimiento ya que tienen el mayor valor predictivo positivo.

Están disponibles los de clase IgG, útiles en los casos de déficit de IgA asociado^(1,2).

Ac anti gliadina deaminada de tipo IgG altamente específicos y sensibles.

Actualmente pueden realizarse por punción digital, registrando no sólo resultados negativos o positivos sino que también detectan el déficit de IgA.

Con el resultado serológico podemos enfrentarnos a las siguientes situaciones:

Serología positiva: sabemos que la sensibilidad de la serología es muy elevada, cercana al 100%, sobre todo en aquellos pacientes con lesiones histológicas avanzadas, por lo tanto cuando nos enfrentamos a un paciente con clínica sugestiva y serología positiva debe indicarse una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico⁽¹⁾.

Serología negativa pero con una alta sospecha clínica: sobre todo en aquellos pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, no debe rechazarse el diagnóstico de EC y están indicados otros estudios para la confirmación; dado que la misma puede ser negativa en pacientes con lesiones histológicas leves (Marsh 1 y 2)⁽¹⁾.

Determinación de IgA

La determinación de la IgA sérica total, concomitantemente con la búsqueda de los anticuerpos antitransglutaminasa, permite disminuir los falsos negativos, dado que se detecta aquellos pacientes que asocian déficit de IgA (presente hasta en el 2,6% de los pacientes con EC), en estos casos se solicitarán los anticuerpos de clase IgG^(1,8).

Diagnóstico histológico

La biopsia duodenal yeyunal es el patrón de oro para el diagnóstico de EC. La biopsia yeyunal es un procedimiento que se utiliza más en niños. La biopsia debe realizarse siempre previo a la retirada del gluten de la dieta⁽¹⁾. Se aconseja obtener al menos la toma de 6 muestras, dado que frecuentemente las lesiones histológicas pueden presentarse parcheadas a lo largo de la mucosa duodenal⁽²⁾. En la enfermedad celíaca se encuentra afectada la mucosa del intestino delgado proximal, con daño decreciente hacia el intestino delgado distal. En los casos severos se puede observar una extensión de las lesiones hacia el íleo. El daño detectado puede ser leve en los casos silentes, con casi ninguna anomalía histológica en el yeyuno medio, así como en aquellos casos más severos, el daño puede extenderse hasta la mucosa gástrica y rectal⁽³⁾.

En 1992 Marsh describió una clasificación anatomopatológica diferenciándola en cuatro estadios que van desde el aumento de los LIE hasta lesiones muy avanzadas. (Tabla II)

Todas las formas histológicas mencionadas son compatibles con la presencia de EC pero ninguna es patognomónica,

por este motivo la importancia de completar el diagnóstico con la serología y el estudio genético⁽¹⁾.

Tabla II. Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado⁽³⁾.

Estadio 0	Mucosa preinfiltrativa; 5% de los pacientes con DH presentan piezas de biopsia de intestino delgado que parecen normales.
Estadio I	Aumento del número de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) a más de 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. La provocación con gluten puede inducir estas alteraciones, que se observan en 20% de los pacientes con DH no tratada y pacientes con EC.
Estadio III	Atrofia vellositaria; A parcial, B subtotal, C total. Esta es una lesión celíaca clásica. Se encuentra en 40% de los pacientes con DH y 10 a 20% de los parientes de primer grado de los pacientes celíacos. A pesar de los cambios marcados en la mucosa muchos individuos son asintomáticos y por lo tanto son clasificados como casos subclínicos o silentes. Esta lesión es característica pero no patognomónica de EC y puede también observarse con giardiasis severa, sensibilidades alimentarias en el niño, enfermedad injerto vs huésped, isquemia crónica del intestino delgado, esprue tropical, deficiencias de las inmunoglobulinas y otras deficiencias inmunes y rechazo al injerto.
Estadio IV	Atrofia vellositaria total. Se la puede considerar como la lesión terminal en un muy pequeño grupo de pacientes que no responden a la suspensión del gluten y pueden desarrollar complicaciones malignas. Puede haber un depósito de colágeno en la mucosa y submucosa (esprue del colágeno, un trastorno que puede estar relacionado con la EC). Los pacientes con lesiones tipo 4 habitualmente no responden al tratamiento con corticoides, agentes inmunosupresores o quimioterapia.

Estudio genético

El 90% de los pacientes con EC son HLA-DQ2 positivos, el resto posee variables alélicas que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2 o con un solo alelo HLA-DQ2, por lo tanto la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8, aleja el diagnóstico.

El estudio genético tiene un valor predictivo negativo alto, pudiendo excluir la enfermedad celíaca con un 99% de certeza.

El estudio genético es útil en la práctica clínica en las siguientes situaciones⁽¹⁾:

- En pacientes con alta sospecha clínica pero con serología negativa, en este caso si el estudio genético es negativo, debemos plantear otro diagnóstico, en cambio si es positivo obliga a considerar la realización de una biopsia intestinal para confirmarlo.
- Seleccionar aquellos pacientes de alto riesgo o con enfermedades asociadas que presenten anticuerpos positivos y biopsia normal, los pacientes que sean DQ2 positivo se les debe realizar seguimiento clínico dado que pueden desarrollar la enfermedad en una etapa ulterior.
- Investigar la susceptibilidad genética en familiares de pacientes celíacos.
- Pacientes que presentan anticuerpos positivos pero se

- niegan a realizarse la biopsia.
- Pacientes en los cuales no se realizó correctamente el diagnóstico de enfermedad celíaca, pero igualmente mantienen una dieta sin gluten y se quiere reintroducirlo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las enfermedades con las que hay que establecer un diagnostico diferencial son las siguientes:

Síndrome de intestino irritable

Es un trastorno funcional que afecta principalmente a las mujeres, con una sintomatología muy similar a la EC, dado que cursa con dolor abdominal y alteraciones del tránsito intestinal. La principal diferencia es que en estos pacientes no se encuentran alteraciones analíticas, ni en el hemograma y que dicha sintomatología se agrava con el estrés emocional⁽²⁾. Sin embargo en algunos casos es necesario la biopsia intestinal para poder descartar el diagnóstico de EC.

Este grupo de pacientes también podría ser considerado como un grupo de riesgo, ya que en hasta un 5% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de síndrome de intestino irritable, se demostró la presencia de EC.³

Gastroenteritis a repetición

En estos pacientes existen datos infecciosos y los coprocultivos en general son positivos.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Generalmente los episodios de agudización de la EC, se

pueden confundir con la presencia de una EII y dentro de esta más frecuentemente la enfermedad de Crohn.

El diagnóstico se basa en datos clínicos, analíticos y endoscópicos, así como en la presencia de reactantes de fase aguda, los cuales son negativos en la EC

Existen casos de asociación de ambas entidades en un mismo paciente, siendo esto poco frecuente⁽²⁾.

COMPLICACIONES

Los enfermos celíacos poseen un riesgo aumentado a largo plazo de padecer linfomas de células T, carcinomas del tracto gastrointestinal y también un aumento de la mortalidad. Es así que un diagnostico temprano y la dieta libre de gluten mantenida de por vida reduce estos riesgos^(10,11).

Dichas complicaciones se dividen en 3 grupos:

TUMORES MALIGNOS

Dentro de este grupo se incluyen el Linfoma no Hodgkin tanto intestinal como extraintestinal, el adenocarcinoma de intestino delgado, y otros tumores digestivos^(2,3).

Linfoma intestinal

La incidencia está aumentada 80 veces en pacientes celíacos en comparación con la población general⁽²⁾. El mecanismo por el cual la enfermedad celíaca predispone a la aparición de linfoma de células T, es aún desconocido.

Éste debe sospecharse en personas que experimentan dolor abdominal y/o recurrencia de los síntomas tras una respuesta inicial a la dieta libre de gluten⁽¹⁰⁾.

El pronóstico a largo plazo es malo estimando la supervivencia a los 5 años en alrededor del 10%.

Adenocarcinoma del intestino delgado

El riesgo de desarrollar este tipo de tumor en pacientes celíacos es mayor que en la población general. Este tipo de tumor tiene síntomas muy inespecíficos lo que hace, en la mayoría de los casos, que al momento del diagnostico se presente en estadíos avanzados.

El pronóstico es malo, con una supervivencia a largo plazo (más de 5 años) del 10%⁽²⁾.

Otros tumores digestivos

Entre ellos se incluyen tumores de la cavidad oral, esófago, colon e hígado.

El pronóstico depende de la localización del grado de extensión al momento del diagnóstico, pero no difiere de los pacientes no celíacos⁽²⁾.

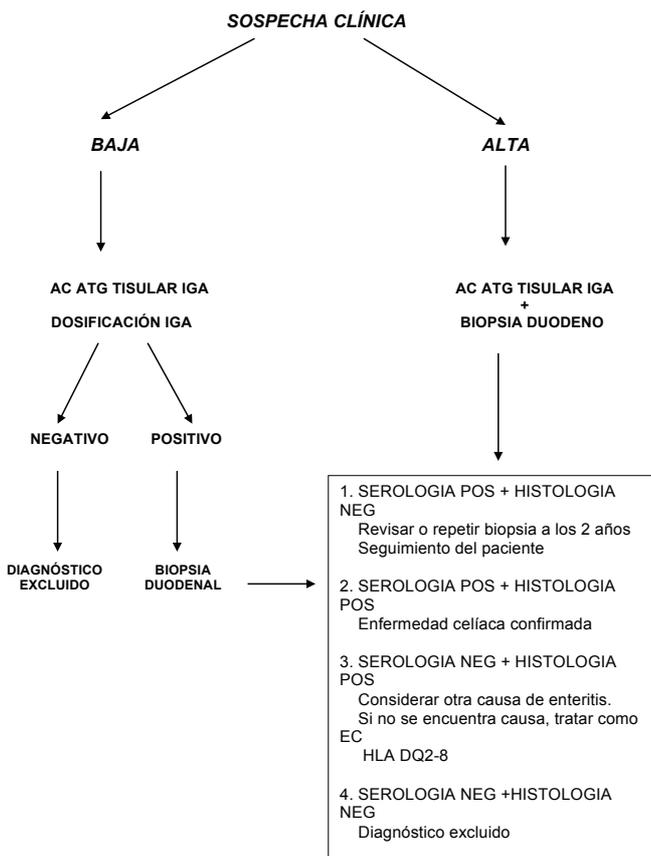
ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA

Se define como aquellos pacientes que no logran una remisión de la sintomatología pese a haber excluido el gluten de la dieta por un período de al menos 6 meses; o son aquellos con lesiones histológicas documentadas que responden precozmente a una dieta sin gluten por un período variable de tiempo, y posteriormente recidivan pese al estricto cumplimiento de la misma. La prevalencia es desconocida pero se cree que podría afectar aproximadamente al 5% de los pacientes con enfermedad celíaca. Se debe sospechar fundamentalmente en pacientes con EC diagnosticada luego de los 50 años⁽¹⁻⁵⁾.

Su patogenia se considera autoinmune, es una complicación poco frecuente.

En este tipo de pacientes debe descartarse siempre la

Algoritmo diagnóstico de EC⁽³⁾



presencia de un linfoma intestinal asociado. La European Celiac Disease Working group divide la EC refractaria en tipo 1 y 2, según presente fenotipo normal o aberrante respectivamente, de los linfocitos T intraepiteliales de la mucosa intestinal. La importancia de diferenciar éstos dos grupos radica en el riesgo de desarrollar linfoma T asociado a enteropatía, la sobrevida consecuente, y las implicancias terapéuticas⁽⁴⁾.

Algunos de estos pacientes responden completa o parcialmente al tratamiento con corticoides o inmunosupresores. En los pacientes que no responden a dicho tratamiento existe una persistencia de las lesiones histológicas y de la sintomatología clínica, un estado de malabsorción permanente, llevando a la muerte a mediano o largo plazo como consecuencia de la propia enfermedad.

YEYUNO-ILEITIS ULCERATIVA

Es una complicación poco frecuente, se caracteriza por la presencia de múltiples úlceras y estenosis en cualquier porción del intestino delgado, presentando como complicación la perforación de víscera hueca con peritonitis.

El tratamiento consiste en la administración de inmunosupresores o corticoides junto con el cumplimiento estricto de la dieta.

TRATAMIENTO

El único tratamiento eficaz de la EC consiste en una dieta estricta sin gluten de por vida, la cual no se debería recomendar a menos que el diagnóstico este firmemente establecido (confirmado por biopsia en cualquier estadio de Marsh)⁽²⁾.

La dieta libre de gluten implica que los productos que contienen trigo, cebada o centeno deben ser excluidos por completo. La avena no es tóxica en más del 95% de los pacientes con EC pero hay un subgrupo de pacientes menor al 5% para quienes la avena no es segura⁽³⁾. Esto se debe a que la harina de avena frecuentemente está contaminada con pequeñas cantidades de trigo, por lo que se debería excluir de la dieta en todos los pacientes con diagnóstico reciente hasta conseguir la remisión. Entonces se puede iniciar el consumo de avena en pequeñas cantidades y continuar si el paciente no presenta síntomas^(2,12).

El arroz y el maíz pueden ser parte de una dieta libre de gluten.

Los productos lácteos deben evitarse en pacientes no tratados porque a menudo coexiste con la EC, una deficiencia de lactasa secundaria, por lo que se recomienda reintroducirlos después de 3 a 6 meses de una dieta libre de gluten, de forma progresiva siempre que el paciente no tenga síntomas⁽¹⁰⁾.

Con la dieta libre de gluten se consigue progresivamente una remisión de los síntomas a partir de las 2 primeras semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses y la remisión de las lesiones histológicas en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento⁽¹⁾.

Existe un grado de retraso de la mejoría histológica con respecto a la mejoría clínica, por ello se recomienda repetir la toma de biopsia luego de 2 años de instaurado el tratamiento.

En los adultos la respuesta clínica suele ser más lenta, y en un gran porcentaje de ellos solo tienen una resolución histológica parcial.

En los pacientes celíacos en los cuales se demuestre deficiencia de hierro o ácido fólico asociado, se debe indicar tratamiento suplementario, así como en los que se compruebe hipocalcemia u osteopenia se dene indicar tratamiento sustitutivo con suplementos de calcio vía oral y vitamina D.

Los pacientes con hipoesplenismo deben recibir profilaxis antibiótica antes de maniobras invasivas y deberían ser candidatos a vacunación antineumocócica⁽²⁾.

La causa más frecuente de fallo terapéutico es el incumplimiento de la dieta o la ingesta insospechada de pequeñas cantidades de gluten en la alimentación.

Se describen otros tratamientos además de la dieta libre de gluten, fármacos que producen degradación enzimática del gluten como los Probióticos, inhibidores de la permeabilidad intestinal, fármacos inmunomoduladores. Y para la enfermedad celíaca complicada: corticoides, azatioprina, budesonida, infliximab, trasplante alogénico de stem cell^(4,5). Se debe vincular al paciente con la asociación de pacientes celíacos de su comunidad, dado que las mismas dan asesoramiento sobre la dieta y son de gran ayuda para la superación de problemas sociales, profesionales y psicológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polanco Allué, Isabel, et al. Grupo de Trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Ministerio de Sanidad y Consumo 2008. España.
2. Manual del Residente de Aparato Digestivo. M. Marin Moreno y S Sanchez-Gey Venegas. Sociedad Española de Patología Digestiva. 2005; Eisai. Cap 29:413-435
3. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Bai J. Zeballos E. et al. Enfermedad Celíaca, 2005.
4. Tack, G.J et al. The spectrum of celiac disease: Epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2010; 7:204-213
5. Pinier Mard, Fuhrman Gregor, Verdu Elena, Leroux Jean C. Prevention Measures and Exploratory Pharmacological treatments of Celiac. *AmJ Gastroenterol* 2010;105:2551- 2561
6. Shoenfeld Y, Cevera R, Gershwin ME. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Humana Press 2008; 335-338.
7. Maki M. et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003 348: 2517-24
8. Jorge A, Camus G, Enfermedad celíaca asociada a síndrome antifosfolípido. *Revista española de enfermedades digestivas*.2008;100(2):102-103.
9. Farreras F, Fernández Bañarez M, Esteve C, Malabsorción Intestinal. En: Farreras, Rozman Principios de Medicina Interna. 16a España: Elsevier. 2009 p 201-205.
10. Semrad C, Powell D, Aproximación al paciente con diarrea y malabsorción. En: Cecil, Goldman, Ausiello. Tratado de Medicina interna .23 ed. Barcelona : Elsevier. 2009. p. 1032-1034
11. Rubio-Tapia A, Kyle R, Edward L, et al., Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93
12. Fasano A, Catassi C, Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651

Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca

Dr. Franco Peverelli

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Yuliana Giménez

Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Rita Moreira

Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Elena Trucco

Jefa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Maciel. ASSE. MSP. Montevideo.

Dra. Sandra Consani

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Las manifestaciones extraintestinales pueden presentarse en la EC desde su inicio, incluso siendo su única forma de presentación y guía a su diagnóstico.

Es de destacar que son causa importante de morbimortalidad. En su mayoría son debidos a déficits de diferentes nutrientes y vitaminas.

En la Tabla I se resumen los síntomas extradigestivos y enfermedades asociadas más frecuentes.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

La ferropenia y la anemia ferropénica son las alteraciones analíticas más frecuentes en la EC. La anemia está causada por un déficit de absorción de Fe y de folato en el intestino proximal y por las pérdidas ocultas de sangre a través del intestino⁽¹⁾. Es característica la falta de respuesta al tratamiento con hierro oral de dicha anemia⁽²⁾. Ante toda anemia ferropénica de origen oscuro, especialmente si no responde bien al tratamiento sustitutivo con hierro vía oral, debería valorarse la presencia de una enfermedad celíaca. Por su importancia en la EC se analiza en un capítulo aparte.

La malabsorción de vitamina K liposoluble a nivel del yeyuno determina alteraciones en la coagulación, favoreciendo los sangrados, pudiendo agravar así, la anemia preexistente.

Puede evidenciarse hipoesplenismo, con trombocitopenia, deformación de los eritrocitos o atrofia esplénica, hasta en el 50% de pacientes con EC. Se desconoce el mecanismo de esta afectación⁽¹⁾.

En la mayoría de los casos, estos síntomas remiten después de instaurada la dieta libre de gluten.

MANIFESTACIONES ÓSTEOARTICULARES

La osteopenia y la osteoporosis son alteraciones frecuentes en el paciente celíaco, por lo que se recomienda una densitometría ósea a su diagnóstico⁽³⁾. Los pacientes presentan dolores óseos y mayor riesgo de fracturas. La absorción de calcio se ve disminuida por varios factores, a saber: deficiencia de vitamina D, conjugación del calcio y magnesio con ácidos grasos no absorbidos que se expulsan por las heces. Esto produce la enfermedad ósea osteopénica, la cual generalmente es más severa en los pacientes con EC sintomáti-

ca^(2,4). La malabsorción de calcio durante un tiempo prolongado puede conducir a un hiperparatiroidismo secundario que induce la remoción de calcio óseo, agravando la osteopenia.

Las artralgiyas y artritis están presentes en el 25% de los celíacos, su mecanismo es desconocido, pudiendo tener presentaciones periféricas, axiales o ambas⁽⁵⁾.

Un 30% de los pacientes con EC no tratada, presentan hipoplasia del esmalte dental, que afecta a la dentición definitiva.

Tanto las artralgiyas como la densidad mineral ósea mejoran después de una dieta libre de gluten, aunque ésta última puede no recuperar su rango normal.

TRASTORNOS REPRODUCTIVOS

El retraso en la menarca, la amenorrea y menopausia precoz son manifestaciones frecuentes. Las mujeres con EC no tratada suelen consultar por infertilidad, que generalmente revierte poco tiempo después de la instauración de la dieta^(3,4). Asimismo, presentan mayor riesgo de abortos espontáneos y recurrentes y recién nacidos con bajo peso al nacer.

En hombres adultos con EC no tratada, es frecuente la esterilidad secundaria a la impotencia o a una reducción significativa de los espermatozoides. Las alteraciones del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y la resistencia periférica a los andrógenos se han considerado como los responsables de dicha disfunción.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Algunas de las alteraciones cutáneo mucosas son atribuibles a los déficits nutricionales propios de la enfermedad como la queilitis, la glositis, la hiperqueratosis folicular y las equimosis. Asimismo, se ha descrito otras no vinculadas a malabsorción como las aftas bucales recidivantes.

Un capítulo aparte merece la Dermatitis herpetiforme (DH), ha sido denominada en oportunidades la enfermedad celíaca de la piel. Aparece en la mayoría de los casos entre los 15 y los 40 años. Se caracteriza por la presencia de lesiones máculo papulares que evolucionan a vesículas, de distribución habitualmente simétrica sobre las superficies extensoras de las extremidades, preferentemente rodillas, codos, glúteos, pero también tronco, el cuello y cuero cabelludo. El rash es muy pruriginoso por lo que las vesículas pueden observarse en las lesiones más recientes. Tiende a presentar un curso crónico, recurrente, en el que la remisión espontánea se da solo en un 10%^(3,5).

Si bien pocos pacientes con enteropatía presentan dermatitis herpetiforme simultáneamente, la gran mayoría de éstas, presenta lesiones intestinales características de la EC. El diagnóstico de DH requiere estudios de inmunofluorescencia que demuestren la presencia de depósitos granulares o puntiformes de IgA en la unión dermoepidérmica de un área de piel normal.

El tratamiento es la dieta libre de gluten, sin embargo la mejoría de las lesiones cutáneas es muy lenta en comparación con las intestinales.¹ La dapsona en dosis de 1 a 2 mg/kg/día es eficaz para el rash asociado y alivia el prurito con rapidez.

AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

La sensibilidad al gluten es común en pacientes con alteraciones neurológicas de causas desconocidas. La ataxia es el síntoma neurológico que más frecuentemente se ha visto asociado a la enfermedad celíaca. También se han reportado

casos de neuropatía periférica, temblor y otras manifestaciones extrapiramidales. Otros síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la enfermedad celíaca, como son los cambios de carácter, irritabilidad y depresión habitualmente mejoran de forma significativa con la dieta libre en gluten⁽³⁾. Existe una asociación, entre EC, epilepsia y calcificaciones cerebrales occipitales, descrita por Gobbi en 1992. Frecuentemente los pacientes se encuentran asintomáticos desde el punto de vista digestivo. La epilepsia responde a la dieta libre de gluten, no obstante, no lo hace al tratamiento farmacológico específico⁽³⁾.

TRASTORNOS HEPÁTICOS

La enfermedad celíaca no tratada o con incumplimiento de la dieta, es una causa importante de elevación de las transaminasas hepáticas, un 5-10% de los pacientes con elevación crónica y criptogénica de las transaminasas, presentan enfermedad celíaca. Asimismo un 30% de los celíacos presentan una hipertransaminemia al momento del diagnóstico, debido a una hepatitis reactiva inespecífica⁽³⁾. Es así que, la EC puede asociarse a compromiso hepático por múltiples causas a saber: a) daño hepático mínimo reactivo, asintomático con cambios histológicos no específicos y que desaparecen con la introducción de la dieta libre en gluten; b) hepatopatías de etiología autoinmune, incluyendo la hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria, no estando su evolución influenciada por la introducción de dieta libre en gluten; y c) insuficiencia hepática grave y cirrosis hepática criptogénica descompensada, potencialmente tratables con la dieta libre en gluten⁽⁶⁾. En los pacientes con EC que presentan transaminasas elevadas, sin otras causas que la explique, debe realizarse biopsia hepática solamente en aquellos que no normalicen las cifras, a un año de dieta sin gluten⁽³⁾.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Existe un número significativo de condiciones médicas asociadas a la enfermedad celíaca (Tabla I). En alguna de estas patologías se ha llegado a la conclusión de la implicancia de la sensibilidad al gluten.

Las enfermedades asociadas son enfermedades autoinmunes órganoespecíficas, no órganoespecíficas, cromosomopatías y deficiencia de IgA.

En relación a las *enfermedades autoinmunes*, hay asociaciones firmemente demostradas como son la Diabetes Mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, cirrosis biliar primaria. La frecuencia de los trastornos autoinmunes es 10 veces mayor en los pacientes adultos con enfermedad celíaca que en la población general⁽⁴⁾. Cuando se presenta ésta asociación, la EC es frecuentemente silente, y por ende lo habitual es que se realice primero el diagnóstico de la enfermedad autoinmune⁽⁴⁾.

La enfermedad celíaca ocurre más frecuentemente en pacientes con *Diabetes Mellitus tipo 1* que en la población general. Se han identificado genes no vinculados al sistema HLA, con varios genes y *loci* compartidos entre la DM 1 y la EC⁽⁷⁾. Se supone que la DM1 y la EC comparten causas genéticas y factores ambientales. Dependiendo de la edad, hasta en un 10% de los niños y hasta un 2% de los adultos con diabetes tipo 1 se detectan anticuerpos antitransglutaminasa⁽⁸⁾. En general la DM1 antecede a la EC. La asociación de DM1 y HLA-DQ2, así como la presencia de anticuerpos anti transglutaminasa predice el desarrollo de EC en estos pacientes⁽³⁾. Por otro lado, el 5% de los pacientes celíacos

desarrollaran diabetes tipo 1 en el curso de la enfermedad, y la asociación con anticuerpos anti islotes predice el desarrollo de DM1^(3,4). Además se ha visto un peor y pobre control metabólico en niños con EC no diagnosticada y DM1, con episodios de hipoglicemia severos, y que una dieta libre de gluten mejora el control metabólico⁽⁹⁾.

La *patología tiroidea* se encuentra asociada en un 4-14% de los pacientes con EC, principalmente el hipotiroidismo. Globalmente la EC aparece en un 3% de los pacientes con enfermedad de Graves y en un 5% con tiroiditis de Hashimoto^(3,10). La gliadina desencadena anticuerpos órgano específicos entre los que se están, los antiperoxidasa, desapareciendo con la dieta libre de gluten.

Tanto en la DM1 como en la patología tiroidea autoinmune la EC, son asintomáticos o pueden presentarse frecuentemente con manifestaciones extradigestivas, siendo la ferropenia la más observada.

La *Cirrosis biliar primaria* (CBP) es la patología hepática autoinmune más estudiada, en 1-10% tienen EC y de ésta hasta el 3% tiene CBP, por lo que es necesario el screening de ambas cuando una está presente. Es muy frecuente la asociación de EC y hepatitis autoinmune, y solo casos aislados con colangitis esclerosante primaria⁽³⁾.

Se observó la asociación con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas como la psoriasis, en la que un 16 a 30% tiene anticuerpos específicos de EC y de ellos la mitad tendrán EC, mejorando la enfermedad cutánea con la dieta sin gluten. Además, casos de enfermedad de Addison, Vitiligo, Alopecia areata fueron reportados^(3,4,10). La *hipoplasia del esmalte dentario* no está relacionado con déficit nutricionales, se cree que existe un mecanismo inmune.

Las *enfermedades inflamatorias intestinales* tienen un riesgo de 5 veces mayor de tener EC que la población general.

También se han documentado *miocardiopatías* de probable patogenia autoinmune, dada presencia de autoanticuerpos cardiospecíficos.

Las *enfermedades autoinmunes sistémicas* se vinculan a EC, como pueden observarse en la Tabla I. El Síndrome de Sjögren es la enfermedad que ocurre con mayor frecuencia, presentándose hasta en un 15% y en aquellos sin EC se ha visto actividad inmunológica en la mucosa de intestino delgado. En la Artritis Reumatoide hay niveles elevados de anticuerpos anti gliadina, y en la presentación juvenil, la prevalencia de EC fue de 1,5-2,5%.

La prevalencia de EC en pacientes con *déficit selectivo de IgA* es de un 8%. Por otra parte aproximadamente un 2.5% de los pacientes celíacos, presentan una deficiencia de IgA asociada.³

Del mismo modo, se ha visto la asociación de la EC en paciente portadores de *cromosomopatías*. La prevalencia de EC en pacientes con síndrome de Down es del 6-12%⁽¹⁰⁾. La patogenia común de ambos procesos es aún desconocida, aunque hay en los dos una base genética y un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes.

También existe una asociación al Síndrome de Turner, Willians y otras⁽¹⁰⁾.

Otras enfermedades asociadas reportadas son fibrosis quística, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia.

BIBLIOGRAFÍA

1. P. Humbert Yague y R. Yuste Yuste. Nuevos conceptos sobre la enfermedad celíaca. Gastroenterol Hepatol 2000;23:290-299
2. A Fasano and C Catassi. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Envolving Spectrum. Gastroen-

- terol 2001;120:636-51
- M. Marin Moreno y S Sanchez-Gey Venegas. Manual del Residente de Aparato Digestivo. Sociedad Española de Patología Digestiva. España: Eisai. 2005 .Cap 29. p.413-435
 - Bai.J Zeballos E. et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad celíaca. 2005
 - S. Riestra Menéndez, D. Fernández Rodríguez et al. Revis Gastroenterol 2001;3: 153-168
 - M.D Cantarero V. et al. Daño hepático y enfermedad celíaca. Rev. Esp. Enferm. Dig.2007;99 (11):105-110
 - Smyth. D, Plagnol. D et al. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. N Engl J Med 2008;359:2767-2777
 - Maki M. et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. N Engl J Med 2003; 348: 2517-24
 - Ivorra. H, Giner.R y Bixquert Jiménez.M, Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Arnau de Vilanova. Enfermedad celíaca del adulto. Rev Sdad Valenciana Patol Dig 2001;20(2):65-71
 - Polanco Allué, Isabel, et al. Grupo de Trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Ministerio de Sanidad y Consumo 2008. España.

Anemia y enfermedad celíaca

Dra. Elena Trucco

Jefa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Maciel. ASSE. MSP. Montevideo.

La anemia es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad celíaca, ya sea como único síntoma-signo o acompañando la variedad de síntomas observados en las diferentes formas de presentación de la enfermedad.

Puede estar vinculada a la malabsorción de micronutrientes como hierro, folatos y vitamina B12, siendo generalmente hipoproliferativas producto de las mencionadas carencias.¹ Constituye con frecuencia el único signo que nos conduce al diagnóstico de la enfermedad. Su prevalencia varía entre 12-69% amplio rango vinculado a las diferentes poblaciones analizadas⁽¹⁾. En otros casos, puede vincularse a pérdidas o por el intenso recambio celular así como a fenómenos inmunológicos.

Diferentes estudios han señalado que **la anemia por déficit de hierro** puede ser el único signo de presentación de la EC, siendo con frecuencia resistente al tratamiento con hierro oral. La anemia ferropénica predomina en niños pero también se observa en 10-32% de la población adulta con EC sin tratamiento^(2,3).

El hierro se absorbe en la porción más proximal del intestino delgado, sitio de mayor daño de la enfermedad celíaca, por lo tanto no debe sorprender que la anemia ferropénica sea un hallazgo común en la EC recién diagnosticada, independientemente de la presencia o no de síntomas digestivos^(2,4).

La anemia ferropénica es un hecho común en la edad adulta, en mujeres pre menopáusicas, se vincula a pérdidas menstruales iniciando tratamiento empírico con hierro oral. La falta de respuesta debe llamar la atención y ser el hilo conductor hacia el diagnóstico de la EC⁽²⁾. El déficit de hierro, refractario al tratamiento oral, puede ser la única manifestación de la enfermedad especialmente en pacientes pediátricos. La prevalencia de EC en pacientes pediátricos con anemia refractaria al tratamiento oral alcanza el 20%¹

El planteo es si debemos hacer biopsia en todos los pacientes con o sin lesiones lo que puede tener implicancias

económicas y mayor trabajo para los patólogos o si debemos buscar algún criterio de selección^(5,6).

En realidad al hacer la selección utilizando anticuerpos se cambia un gasto por otro, EMA son muy específicos pero caros, los AGA más económicos pero menos sensibles, los ac tTG son altamente sensibles y más económicos. Al presente el protocolo establecido para investigar la anemia en adultos es realizar una endoscopia. En un estudio que utiliza la biopsia duodenal de rutina en pacientes con anemia encontraron de los 100 pacientes analizados, lesión sangrante en el 18%, en 3 pacientes enfermedad celíaca y en 2 pacientes giardiasis. Estos hallazgos aumentaron un 5% la certeza diagnóstica⁽⁷⁾. De igual modo Grisolano y col. identificaron 8,7% de enfermedad celíaca en biopsias de rutina en pacientes con anemia⁽⁸⁾.

Si bien la anemia ferropénica se vincula principalmente a malabsorción de hierro, se observa en pacientes celíacos sangrado gastrointestinal oculto. Estudios con Cr 51 señalan que el sangrado no es tan infrecuente y que los valores positivos pueden estar vinculados a pérdidas de células intestinales o a la malabsorción de alimentos con alto contenido en peroxidasa⁽⁹⁾.

¿Cómo responde la anemia a la dieta libre de gluten (DLG)?

Luego de DLG se observa recuperación de la anemia sin el aporte de hierro oral o parenteral. La recuperación se aprecia luego de 6 meses de DLG en el 77,8% de los pacientes y en el 94,4% luego de 24 meses de dieta.

El **ácido fólico** se absorbe a nivel del yeyuno por lo tanto su déficit, producto de la malabsorción es frecuente en las enfermedades del intestino delgado. Se presenta como macrocitosis y anemia⁽¹⁾.

Generalmente se acepta que **la malabsorción de la Vitamina B12** está restringida a pacientes con EC que compromete el ileon y que raramente es tan severa como para producir anemia y neuropatía⁽¹⁰⁾. Si bien la mayoría de la Vitamina se absorbe en el íleon distal una pequeña proporción se absorbe pasivamente a lo largo de todo el intestino delgado⁽¹⁾.

En algunos casos el déficit de Vitamina B12 es secundario a la depleción de folatos alcanzando niveles adecuados luego de la reposición con ácido fólico. Estudios recientes sugieren que 8 a 41% de celíacos no tratados tenían déficit de Vitamina B12 y Bode y col. reportan una prevalencia del 11%^(10,11).

La deficiencia de Vitamina B12 debe ser considerada en todos los pacientes con EC que tienen macrocitosis y alteraciones neurológicas. Se obtiene buena respuesta a la DLG, pero en las situaciones en que existe afectación neuropática se requiere aporte complementario de Vitamina B12⁽¹⁰⁾. El déficit de Vitamina B12 en pacientes celíacos se vincula principalmente al compromiso ileal, otras causas como disminución de la secreción gástrica, sobrecrecimiento bacteriano, gastritis autoinmune y disfunción de proteínas transportadoras también pueden contribuir a este déficit.

BIBLIOGRAFÍA

- Halfdanarson T, Litzow M, Murria J. Hematologic manifestations of celiac disease Blood. 2007; 109 (2): 412- 421
- Bodés, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and Haematologic Features in Consecutive Adult Celiac Patients. Scand J Gastroenterol 1996;31:54-60
- Baccinif, Aloe Spirit M. A., Vannella L, Monarca B, DelleFave G, Annibale B Unawareness of gastrointestinal symptomatology in

- adult coeliac patients with unexplained iron-deficiency anaemia presentation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:915-921.
4. Ransford R.A.J. et al .A cControlled ,Prospective Screening Study of CeliacDisease Presenting as Iron Deficiency Anemia,J. *Clin Gastroenterol* 2002 ;35(3): 228-233
 5. MandalAK,Mehdi,Munshi SK, Lo T C N.Value of duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. *Posgrad Med J*2004;80 :475-477
 6. Gonen C,YilmazN, YalcinM,Simsekl and Gonen O.Diagnostic yield of routine duodenal biopsies in iron deficiency anaemia:a study from Western Anatolia.*Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:37-41,
 7. Annibale B,et al :Efficacy of Gluten –Free Diet Alone on Recovery from Iron Deficiency Anemia in Adult CeliacPatients *AJG*;96 (1):132-137
 8. GarridoC y col. Prevalencia de enfermedad celíaca monosintomática en pacientes con anemia ferropénica. *Gastroent-Hep- atol*,1997;20 (4.): 18-20
 9. Logan R et al. How often is a positive faecal occult blood test the result of coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1097-1100
 10. CavallaroR et al .Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated coeliac disease *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:219-223
 11. Hyder Hussaini S et al .Celiac Disease and Hipoprothrombinemia.*Nutrition* 1999; 15 :5389-391

Screening de enfermedad celíaca

Dr. Federico García

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Gustavo Bruno

Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Elena Trucco

Jefa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Maciel. ASSE. MSP. Montevideo.

Dra. Sandra Consani

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

La enfermedad celíaca es una enfermedad frecuente, con una prevalencia estimada, como ya mencionamos, entre un 1 por 100-300 habitantes, que se presenta con una clínica proteiforme⁽¹⁾ y que determina una importante morbi mortalidad.

Por ello, se imponen las siguientes preguntas: ¿es necesario la realización de screening en la población general y/o sólo en algunos grupos de riesgo?; existen enfermedades en las cuales su despistaje se hace obligatorio?, cuál es la mejor forma de realizarlo? Algunas de estas interrogantes aún no tienen respuesta.

Los pacientes con una clínica clásica, con síntomas digestivos y con claras manifestaciones malabsorptivas son en general diagnosticadas en la edad pediátrica.

Sin embargo los pacientes paucisintomáticos, o con enfermedad latente o silente, en general se diagnostican en la edad adulta, muchos de ellos con diagnóstico tardío.

Debemos destacar que estos pacientes presentan los mismos riesgos que la EC clásica en cuanto a morbi mortalidad, por lo cual el diagnóstico precoz y la puesta en mar-

cha del tratamiento con una dieta libre de gluten previene las complicaciones tardías vinculadas a la enfermedad celíaca (Tabla I).

Estas complicaciones ya fueron mencionadas, y van desde osteoporosis, infertilidad inexplicada, retraso en el crecimiento, y enfermedades respiratorias sobretodo neumonías neumocócicas, lo cual conlleva a que los consensos recomienden la vacunación en los pacientes con EC^(2,3).

- Concluyendo, el diagnóstico tardío de EC determina una peor calidad de vida, con severa morbilidad.
- A esto se agrega las graves y temidas complicaciones vinculadas a enfermedades neoplásicas, sobre todo linfoma intestinal, Linfoma no Hodgkin, adenocarcinoma, determinando una menor expectativa de vida, lo cual ha sido puesto en evidencia por varios estudios⁽³⁾.
- Por tanto debemos plantearnos ante diferentes situaciones la necesidad o no del cribado de la EC:

Población General

- La OMS define cinco criterios para realizar el screening de una enfermedad determinada, siendo estos:
- La detección precoz podría ser difícil en base a la clínica.
- Debe ser un trastorno común que provoca una importante morbilidad en la población general.
- Las pruebas deben ser altamente sensibles y específicas.
- Debe haber tratamiento disponible.

Tabla I. Si la EC permanece sin diagnóstico⁽¹⁾.

- Cáncer (globalmente 1.3: 1.0; sin contar el cáncer colorectal)
- Linfomas malignos
- Neoplasia del intestino delgado
- Tumores orofaríngeos
- Adenocarcinoma de intestino grueso
- Infertilidad inexplicada (12%)
- Osteoporosis (riesgo aumentado en los pacientes con sintomatología clásica)
- Detención del crecimiento
 - Enfermedades autoinmunes

- De no ser reconocida, la enfermedad podría producir complicaciones severas difíciles de manejar.

La EC cumple con estos cinco criterios. Sin embargo la visión actual es la de **no realizar screening** a la población general, existiendo consenso sobre este punto⁽¹⁾.

Familiares de primer grado

En este grupo de pacientes **debe realizarse screening de EC** dado que la prevalencia en este grupo es alta, entre un 5-15%, elevándose hasta un 30% en los pacientes portadores de HLA DQ2, los cuales son la mayoría. Si bien la mayoría son asintomáticos, presentando la forma clínica silente o latente, mucho pueden presentar astenia, flatulencia y meteorismo. Fue mencionado anteriormente el papel de los estudios genéticos en pacientes con anticuerpos positivos y biopsia negativa⁽⁴⁻⁶⁾.

Pacientes embarazadas

Se plantea que las pacientes embarazadas presentan mayores riesgos obstétricos, con un riesgo aumentado de prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino, y bajo peso al nacer.

Existen varios estudios con grandes series poblacionales que avalan y confirman estos riesgos; así como hay estudios contradictorios, realizados incluso por los mismos equipos de investigación.

Surge así que en principio **no debe realizarse screening** a toda mujer embarazada a no ser que asocie otros "factores de riesgo" para EC⁽⁷⁾.

Enfermedades inmunomediadas

La asociación de EC con enfermedades inmunomediadas es frecuente, hasta 10 veces más que en la población general, siendo la lista bastante extensa⁽¹⁾.

Entre ellas se destacan:

Diabetes Mellitus tipo 1

El riesgo de desarrollar EC en los pacientes afectados de DM1 está relacionada con su edad de aparición, siendo de hasta un 10% en los niños y de solo un 2% en los adultos. No es claro si los afectados de EC tienen más riesgo de desarrollo de DM1⁽⁸⁾.

Por tanto se justifica la realización de **screening de rutina en todo paciente diabético tipo 1**, independientemente de la edad.

Enfermedad tiroidea

Se ha visto un aumento marcado de EC en pacientes afectados de distiroidismos, sobretudo hipotiroidismo de base autoinmune, tanto tiroiditis de Hashimoto como tiroiditis atrófica autoinmune, por lo cual en estos pacientes **debe hacerse screening** de enfermedad celíaca

Síndrome de Sjögren

Como se mencionó es la patología inmuno mediada luego de la DM1 que se asocia con más EC, hasta un 12% por lo cual si bien no existen pautas, **se recomienda el screening de EC** a este grupo de pacientes.

Síndrome antifosfolípido

Se ha visto un aumento relativo de EC en pacientes con SAF, si bien los estudios son de reportes de casos, y por

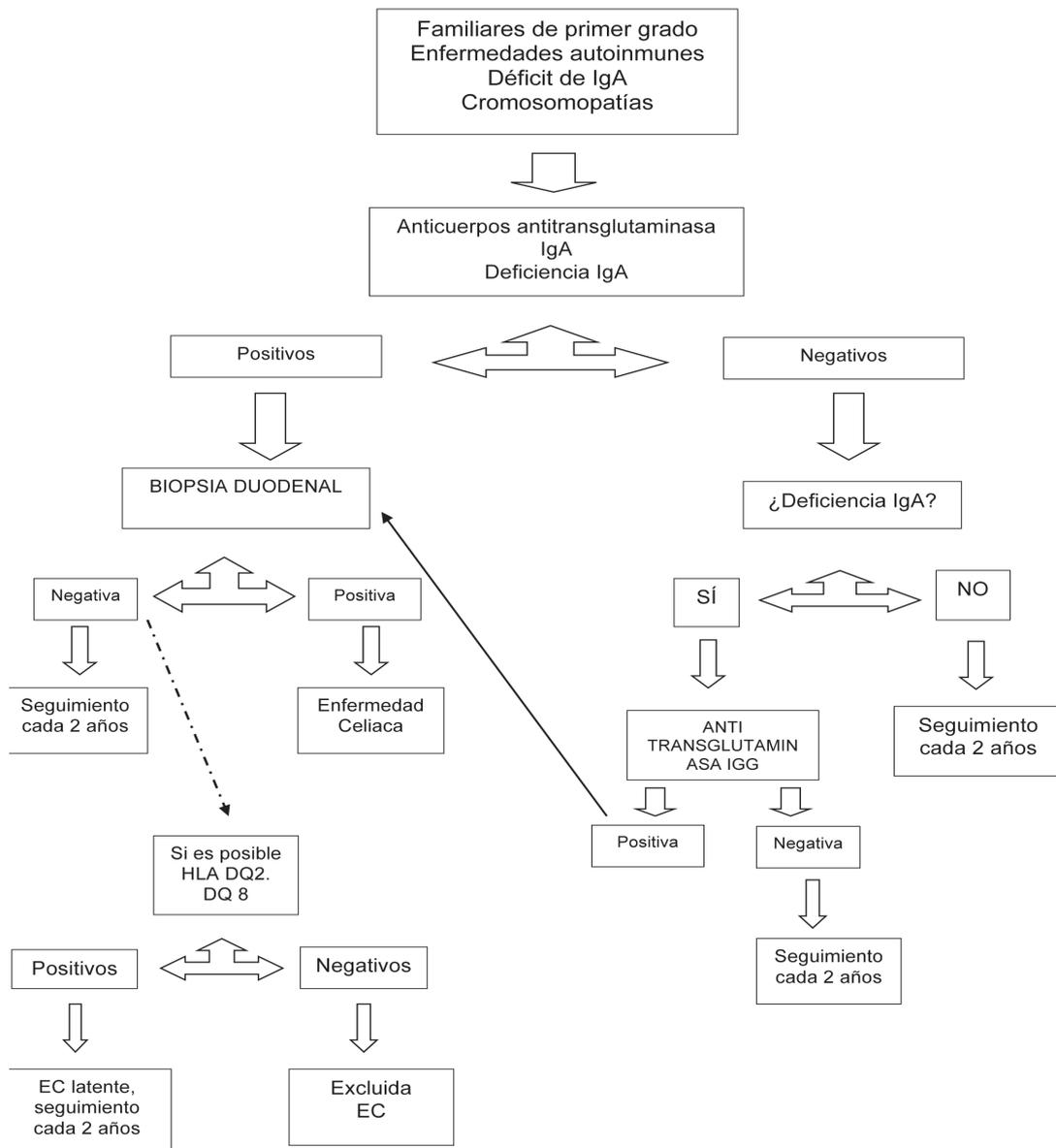


Fig. 1. Algoritmo de screening

tanto la evidencia actual **no recomienda el screening de EC** los pacientes con SAF.

Enfermedad de Addison Hepatopatía de base inmune - CBP

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es la manifestación cutánea de la EC, siendo la manifestación cutánea de la hipersensibilidad al gluten; por lo cual de presentarla, dada la alta sospecha clínica de EC solo se realizará estudio para confirmar la enfermedad.

Deficiencia IgA.

Se recomienda screening debido a la conocida asociación entre ambas enfermedades. Debe realizarse con anticuerpos de tipo IgG.

Síndrome de Down y otras cromosomopatías

Presentan una elevada asociación con EC como ya fue mencionado por lo cual **se recomienda screening** en este grupo de pacientes.

Por tanto, podemos concluir que debe realizarse clivaje de enfermedad celíaca, en pacientes que posean familiares de 1er con EC, enfermedades asociadas, a saber enfermedades autoinmunes órgano-específicas y no órgano-específicas, (fundamentalmente si éstas se asocian), Deficiencia IgA, y cromosomopatías.

TEST DE SCREENING

Luego de determinar los grupos poblacionales a los cuales debe realizarse screening y como ya fuera mencionado, las situaciones clínicas que nos deben hacer sospechar enfermedad celíaca, sobre todo con las presentaciones no clásicas, surge la interrogante de cuál es el mejor método de screening.

Éste debe ser realizado de forma económica, no invasiva, con elevada sensibilidad y especificidad. En la EC el screening se realiza en base a la determinación de anticuerpos (Figura 1).

El papel de los anticuerpos antigliadina y antiendomiso ya fue mencionado en cuanto a su sensibilidad y especificidad. Los anticuerpos anti transglutaminasa usados para el diagnóstico son los indicados para la realización de screening en los grupos mencionados anteriormente; dada su elevadísima sensibilidad, que se aproxima a 95% y una especificidad elevada que llega a 96-99%.

Actualmente se dispone de ac tTG por punción digital, con gran rapidez diagnóstica aunque aún no se ha dilucidado su papel en la práctica clínica habitual, y su probable utilización en el screening.

También se dispone de anticuerpos dirigidos contra péptidos de gliadina deaminada (Ac-DGP). Este examen está basado en la conversión de ciertos péptidos del gluten en péptidos deaminados, reacción mediada por la enzima transglutaminasa en la luz intestinal. Esos péptidos presentan alta afinidad por los antígenos HLA DQ2 y DQ8 presentes en las células presentadoras de antígenos y potencian y estimulan la respuesta inmune.

Presentan una sensibilidad y especificidad similar a los ac tTG, y si bien se habían cifrado expectativas en los mismos, recientes estudios sugieren que no son mejores en cuanto a especificidad ni sensibilidad que los ac tTG. Se destaca que existen anticuerpos de tipo IgG por lo cual estos jugarían un papel en los pacientes con déficit de IgA, aunque aún no está definido claramente si es el método para screening en este grupo de pacientes⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bai.J Zeballos E. et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad celíaca. 2005
2. Matthew J. Grainge, Joe West , TimothyR. Card , and Geoffrey K.T. Holmes. Causes of Death in People With Celiac Disease Spanning the Pre- and Post-Serology Era: A Population-Based Cohort Study From Derby, UK The Am J of Gastroenterol 2011;1:1-7
3. Alberto Rubio-Tapia, Robert A. Kyle ‡, Edward L. Kaplan, Dwight R. Johnson, et al Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease , Mayo Clinic, Rochester, Minnesota University of Minnesota Medical. Gastroenterology 2009;137:88-93
4. Polanco Allué, Isabel, et al. Grupo de Trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Ministerio de Sanidad y Consumo 2008. España.
5. Luis Ortigosa, M.D, Manifestaciones digestivas y extradigestivas de la enfermedad celíaca. Colombia Médica 2005; 36 (Supl 1): 52-57
6. Alessio Fasano, Surprises from Celiac Disease. Scientific American 2009 ;301(2):54-61.
7. Sánchez.G, Blanco.C, Suárez.A, Román.F, Fernández.E, Enfermedad celíaca materna no diagnosticada y riesgo de tener hijos con bajo peso al nacimiento. Servicios de Pediatría, Análisis Clínicos, Digestivo y Obstetricia. Hospital de Cabueñes (SESPA). Gijón, Asturias. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2008; 100(6): 332-336.
8. Vergara.J, Díaz.R, Celiaquía y atención primaria, SEMERGEN: 2001; 27: 14-23.
9. Smyth.D, Plagnol.D, Walker.N, et al. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. N Engl J Med 2008;359:2767-2777
10. Ivorra.H, Giner.R y Bixquert Jiménez.M, Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).Enfermedad celíaca del adulto. Rev Sdad Valenciana Patol Dig 2001;20(2):65-71
11. Leffler.D, and Detlef Schuppan.D Update on Serologic Testing in Celiac Disease The American Journal of Gastroenterology 2010; 105 :2520-2524.