

AVANCES PEDIÁTRICOS

LA ENFERMEDAD CELÍACA EN EL AÑO 2005. PUESTA AL DÍA

L. Ortigosa del Castillo

Unidad de Gastroenterología Infantil. Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. (Tenerife)

RESUMEN

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enteropatía de base autoinmune que se manifiesta en sujetos genéticamente susceptibles, asociada a genes que codifican para moléculas HLA DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201) y DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302). Se caracteriza por una respuesta inmunológica a la ingesta del gluten de trigo y otras prolaminas relacionadas del centeno y cebada. Las manifestaciones clínicas son diversas, pudiendo presentarse con formas sintomáticas digestivas «clásicas» en niños, y formas extradigestivas en personas de todas las edades. Las manifestaciones atípicas y extradigestivas contribuyen cada vez más a dificultar y retrasar el diagnóstico de EC. El uso de marcadores serológicos, especialmente los anticuerpos contra la transglutaminasa tisular, facilita el proceso diagnóstico inicial, que debe confirmarse con una biopsia intestinal que ponga de manifiesto unas lesiones histológicas características, con grados variables de atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas e infiltrado linfocitario. El único tratamiento que se ha mostrado eficaz para controlar la EC es la instauración y mantenimiento de una estricta dieta sin gluten con carácter permanente.

Palabras Claves. Enfermedad Celíaca. HLA DQ2/DQ8. Manifestaciones digestivas y extradigestivas. Marcadores serológicos. Biopsia Intestinal. Dieta sin gluten.

CELIAC IN THE YEAR 2005. AN UPDATE

SUMMARY

Celiac Disease (CD) is an immune enteropathy, caused by a special and permanent sensitivity to wheat gluten, and related prolamins of barley and rye, in genetically susceptible individuals HLA DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201) and DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302). Clinical spectrum may occur in both children and adults, with wide symptoms, gastrointestinal («classic manifestation») and non gastrointestinal manifestations: atypical, silent and latent presentations. Atypical and

extraintestinal manifestations contribute to disguise and delay in diagnosing CD. Serologic markers, especially tissue transglutaminase antibodies, contribute to the initial screening of CD, prior to intestinal biopsy resulting in characteristic histological features including varying degrees of villous atrophy, crypt hyperplasia and lymphocytic infiltration. The only effective treatment for CD is a strict longlife adherence to a gluten free diet.

Key Words. Celiac Disease. HLA DQ2/DQ8. Gastrointestinal and extradigestive manifestations. Serologic markers. Intestinal Biopsy. Gluten free diet.

BSCP Can Ped 2005; 29 (3): 11-23

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO ACTUAL DE ENFERMEDAD CELÍACA

En el año 1888, un pediatra inglés, Samuel J Gee, publicó en la revista del Hospital St. Bartholomew de Londres un trabajo en el que describía por primera vez una enfermedad que denominó «*coeliac affection*». En su publicación, Gee describía una «...*indigestión crónica que se observa en personas de toda edad, aunque parece afectar en especial a los niños de edad comprendida entre uno y cinco años..., los signos de la enfermedad vienen dados por las características de las heces, que son sueltas, pero no líquidas, ...las causas de la enfermedad pueden ser debidas a errores en la dieta, pero ¿qué errores?...*».¹

El mismo S. Gee no consideraba esta afección como un cuadro patológico de nueva aparición, sino más bien como un trastorno mencionado ya desde mucho tiempo atrás, en especial por Areteo de Capadocia, quien se refirió al mismo en la segunda mitad del siglo II antes de Cristo, empleando el término «*diátesis o estado celiaco*», para describir una alteración crónica de los adultos, caracterizada por la «*eliminación de alimentos sin digerir, acompa-*

Correspondencia:

Luis Ortigosa del Castillo
Plaza San Antonio de Texas, nº 1, puerta 2
38001. Santa Cruz de Tenerife
Tfnos: 922 248581 / 922 602154
e-mail: luortigo@ull.es
lortcas@gobiernodecanarias.org

ñada de acentuada emaciación y estado de debilidad». Sus trabajos fueron traducidos y editados por F. Adams en 1856².

Históricamente, y hasta mediados de los años 50 del siglo XX, el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca (EC) se basaba exclusivamente en las manifestaciones clínicas, pensándose además que era una enfermedad que se presentaba solo en niños con diarrea crónica y un hábito muy peculiar, el característico *hábito celíaco* de un niño entre 1 y 4 años con una llamativa distensión abdominal y unas masas musculares y panículo adiposo pobres, e incluso con un carácter especial, triste e irritable al mismo tiempo, según la conocida descripción de la enfermedad realizada por Samuel Gee a finales del siglo XIX.

Entre los años 1950 y 1970 se produjeron notables descubrimientos relacionados con la EC que cambiaron radicalmente el concepto, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad: la relación entre la ingesta de *gluten* y la enfermedad, demostrada por el pediatra holandés Dicke en 1950³, la descripción de la afectación intestinal (atrofia de vellosidades) en los sujetos que la padecen, mediante la práctica de *biopsias intestinales*⁴, y el desarrollo de técnicas que evidencian la existencia de *marcadores se-*

rológicos de actividad en los pacientes celíacos que consumen gluten (anticuerpos antigliadina, antireticulina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular)

A lo largo de las últimas décadas se ha ido avanzando de forma espectacular en la investigación de los mecanismos etiopatogénicos, genéticos e inmunológicos de la EC, habiéndose puesto en evidencia una estrecha relación entre factores inmunogenéticos y ambientales con la patogenia de la EC. El reconocimiento de la enzima *transglutaminasa tisular* como principal autoantígeno para la EC⁵, y su importancia en la modificación de las moléculas de gliadina y otras prolaminas asociadas (hordeína y secalina fundamentalmente), modificando estos péptidos tóxicos para incrementar su afinidad por las moléculas DQ2/DQ8, y la posterior activación de la cascada inmunológica en el intestino de los sujetos celíacos, dando lugar a la lesión de las vellosidades intestinales, con el aplanamiento de la mucosa intestinal y el aumento de linfocitos intraepiteliales, ha supuesto un notable avance en el conocimiento del mecanismo íntimo de la destrucción de la mucosa intestinal, abriendo al mismo tiempo novedosas perspectivas para futuras terapias alternativas en la Enfermedad Celíaca^{6,7}. (Figura 1).

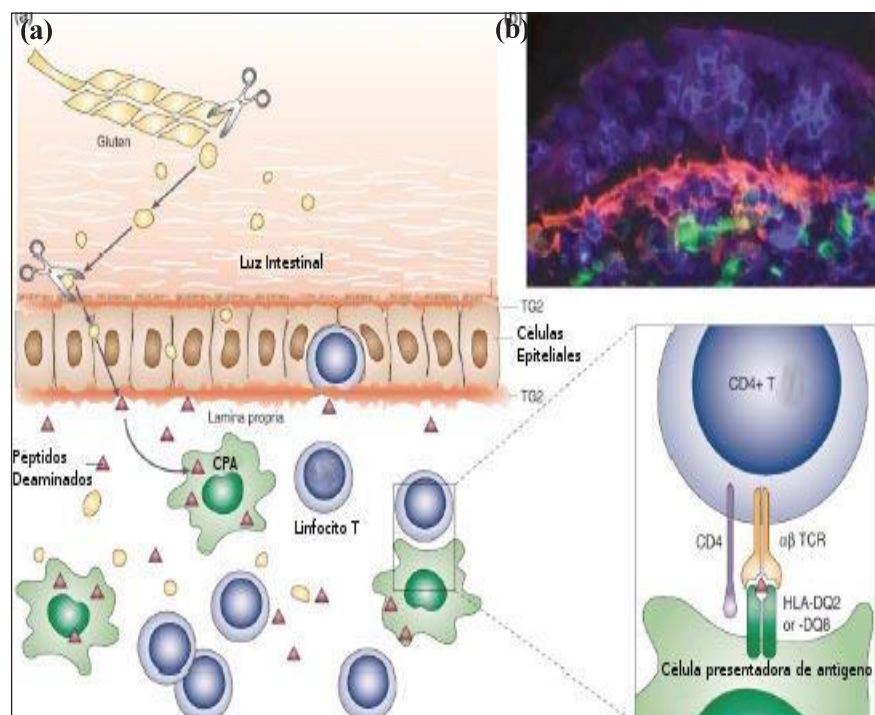


Figura 1. Esquema fisiopatológico de la lesión del intestino delgado. (modif. de 7).

(a) Los péptidos de gluten son deaminados por la transglutaminasa tisular (TG2), que en la mucosa intestinal está localizada principalmente extracelularmente en la región subepitelial, pero también está presente en la zona del borde en cepillo de las células epiteliales. Las células T CD4+ reconocen predominantemente los péptidos de gluten deaminados, presentados por las moléculas HLA-DQ2 o DQ8 de la superficie celular de las células presentadoras de antígeno (CPA).

(b) Inmunofluorescencia de TG2 (rojo), HLA-DQ (verde) y células T (CD3, azul).

Concepto actual de Enfermedad Celíaca

La Enfermedad Celíaca (EC) se define en la actualidad como una enfermedad crónica sistémica autoinmune, que se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles, y que es causada por una sensibilidad al gluten de carácter permanente, desarrollándose como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, siendo las prolaminas del trigo, centeno y cebada el principal «factor disparador» medioambiental, y los alelos HLA de clase II (DQ2 y DQ8) los factores genéticos de susceptibilidad, aunque parece que existen otros genes no-HLA involucrados en la patogenia de la EC, en los cromosomas 2q33, 5q31-33 y 19p13^{8,9}.

Se puede, por tanto, asumir que este polimorfismo de genes involucrados en la susceptibilidad a desarrollar la EC influye en la respuesta a estas prolaminas tóxicas para los sujetos celíacos, asociado a una respuesta humoral autoinmune fuertemente ligada a la transglutaminasa tisular. Dentro de los factores ambientales también se han implicado ciertas partículas víricas, que presentan secuencias de aminoácidos similares a los péptidos tóxicos de la gliadina¹⁰.

En las personas celíacas con dieta libre se produce una lesión intestinal grave en los tramos altos del intes-

tino delgado, con hiperplasia de las criptas, atrofia de las vellosidades intestinales y una intensa actividad inflamatoria en la lámina propia del intestino.

La retirada del gluten de la dieta conduce a una normalización de la mucosa intestinal, negativización de los marcadores serológicos de actividad, y en los sujetos con sintomatología clínica se asiste a una mejoría y desaparición de los síntomas.

Espectro Clínico de presentación

Hoy día, también sabemos que el espectro clínico de presentación de la EC es muy amplio, pudiendo manifestarse a cualquier edad, tanto en niños y adolescentes como en personas adultas, con sintomatología casi exclusivamente gastrointestinal o con manifestaciones extradigestivas y afectación de distintos aparatos y sistemas.

Así, se habla de manifestaciones sintomáticas floridas (*formas clásicas*), formas paucisintomáticas y atípicas, e incluso asintomáticas (*formas silentes*), habiéndose comparado esta amplia variabilidad clínica de presentación de la enfermedad con un «iceberg», estimándose que las formas sintomáticas representan tan solo la punta emergente del mismo, estando el resto (formas silentes, latentes y potenciales) aún por diagnosticar. (Figura 2).

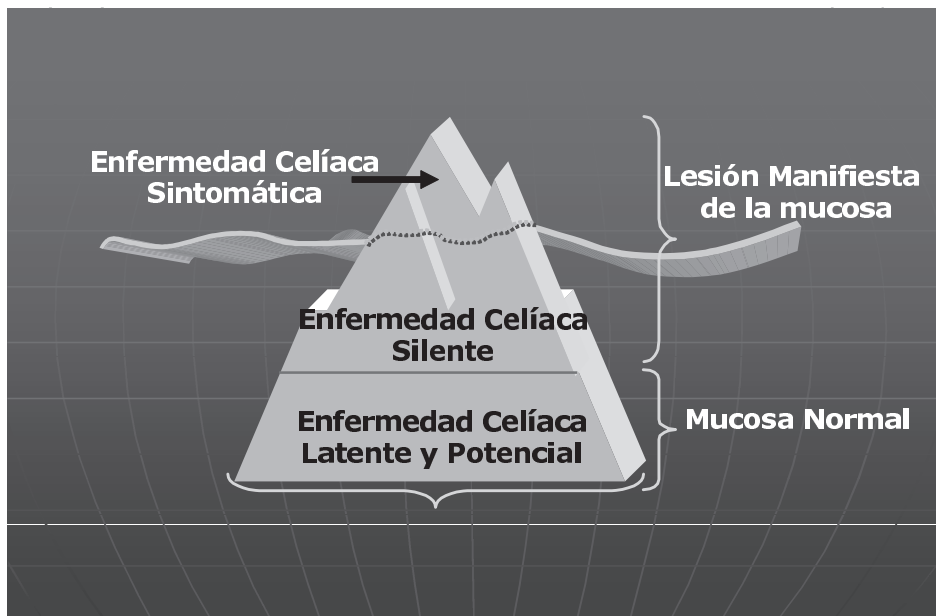


Figura 2. El iceberg de la Enfermedad Celíaca.

Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca

En 1969, en una reunión de expertos de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) mantenida en Interlaken, se establecieron unos criterios diagnósticos de la enfermedad, basados en manifestaciones estrictamente histológicas y clínicas, con objeto de diferenciar la Celiacía de otras enfermedades infantiles que cursaban con diarrea crónica y síntomas que podían confundirse con la EC ¹¹.

Estos Criterios Diagnósticos para la EC fueron aceptados universalmente, y requerían la realización de al menos tres biopsias intestinales secuenciales:

1. Una primera biopsia, en el momento del diagnóstico, mientras el niño mantenía una dieta con gluten, mostrando atrofia severa de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, y con evidencia de datos clínicos y analíticos de malabsorción.
2. Una segunda biopsia, tras haber retirado el gluten de la dieta, en la que se producía una recuperación histológica de la mucosa, con normalización de las vellosidades intestinales, junto con una mejoría clínica evidente.
3. Y una tercera biopsia, tras haber realizado una sobrecarga controlada con gluten, apreciándose una recaída histológica del intestino.

Veinte años más tarde, y gracias a un mejor conocimiento de las distintas formas clínicas, y de los aspectos inmunológicos de la EC, la propia ESPGHAN, en la reunión que tuvo lugar en Budapest en 1989, planteó una revisión de los criterios de Interlaken, proponiendo una reducción en el número de biopsias necesarias para establecer el diagnóstico definitivo de la EC ¹².

Siguiendo esos Criterios Revisados de la ESPGHAN, los requisitos actuales mínimos para poder establecer el diagnóstico de Enfermedad Celíaca son los siguientes:

1. Demostración de lesión de la mucosa intestinal, mientras el paciente consume dieta con gluten.
2. Remisión clínica de la sintomatología, una vez que el gluten es retirado de la dieta.

3. Sólo se precisa una 2ª biopsia de control, para confirmar la recuperación de las vellosidades intestinales en casos muy concretos (pacientes asintomáticos al diagnóstico, o con primera biopsia no definitiva).

En el momento actual, el test de provocación (sobrecarga) con gluten, para confirmar la recaída histológica está en discusión, siendo un procedimiento controvertido, y siguiendo las recomendaciones del Comité de Expertos de la ESPGHAN, no necesitarían provocación con gluten los niños mayores de 2 años (en el momento de haber sido diagnosticados), que hubiesen presentado manifestaciones clínicas características de la enfermedad, con atrofia de vellosidades, y respuesta clínica evidente a la retirada del gluten.

Se podría plantear la sobrecarga con gluten en los siguientes casos:

- Niños menores de 2 años en el momento de la 1ª Biopsia intestinal
- Pacientes en los que se excluyó el gluten de la dieta antes de efectuar la primera biopsia intestinal, y/o en los que en la biopsia no se manifiesten lesiones histológicas características (atrofia de vellosidades con hiperplasia de las criptas).
- Niños con mala respuesta clínica tras la retirada inicial del gluten de su dieta, y siempre que se mantengan dudas respecto a la sospecha diagnóstica inicial de enfermedad celíaca.

Marcadores serológicos de actividad

Como hemos comentado, para el diagnóstico definitivo de EC se precisa al menos de la realización de una biopsia intestinal que confirme la alteración histológica de la mucosa en los sujetos celíacos en actividad, por lo que en los últimos años se vienen utilizando una serie de marcadores serológicos (anticuerpos antigliadina, antireticulina, antiendomisio y antitransglutaminasa tisular), que nos permiten identificar a estos sujetos candidatos de ser biopsiados .

Los **anticuerpos antigliadina (AGA)**, descritos en los años 60, fueron los primeros en ser utilizados, aunque su uso se generalizó a finales de los

80. Para su determinación se han empleado una gran diversidad de métodos, pero actualmente los más extendidos son los métodos de enzimo-inmunoanálisis (ELISA). Los AGA de clase IgG son muy sensibles, pero poco específicos, con porcentajes relativamente elevados de resultados falsos positivos. Sin embargo, los AGA de clase IgA tienen una mayor especificidad y sensibilidad.

Los **anticuerpos antireticulina** (ARA) fueron descritos por Seah¹³, y se determinan por inmunofluorescencia indirecta, dando un patrón específico que se denomina R1. Tienen una sensibilidad y especificidad más baja que los otros marcadores serológicos, por lo que hoy día su utilidad práctica está limitada casi exclusivamente a fines de investigación.

Los **anticuerpos antiendomiso** (EMA) fueron descritos por primera vez por Chorzelski y cols.¹⁴. Son anticuerpos dirigidos contra la sustancia inter-fibrilar del músculo liso (endomiso), y no reaccionan contra otros órganos como el riñón o el hígado. Son anticuerpos de clase IgA preferentemente, y se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta.

La sensibilidad y especificidad de los EMA es muy alta, con valores superiores al 90% en la mayor parte de los casos, siendo un test ampliamente utilizado como marcador serológico en enfermos con manifestaciones clínicas, y también como test screening para detectar enfermos asintomáticos en grupos de riesgo: familiares en primer grado de niños celíacos, diabetes mellitus tipo I, ... El «único» problema de esta técnica es que al realizarse por inmunofluorescencia indirecta se precisa personal especializado para la misma, aumentando los costes de la misma.

Los **anticuerpos antitransglutaminasa tisular** (tTG) fueron los últimos en ser descritos como marcadores de gran utilidad en el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca, desde que Dieterich y cols.⁵ identificasen la transglutaminasa tisular como el auto-antígeno de la EC. Son anticuerpos con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, determinándose por técnicas de ELISA, siendo por tanto más rápidas, sencillas y económicas que la determinación de los anticuerpos antiendomiso, siendo el método de elección en la actualidad¹⁵.

Durante los últimos años se están desarrollando y perfeccionando nuevas técnicas que pueden servir para el screening inicial de enfermos celíacos, basadas en tiras inmunocromatográficas reactivas, que se pueden realizar en suero o en gotas de sangre, con unos resultados inicialmente muy esperanzadores en cuanto a sensibilidad y especificidad, a tenor de los primeros resultados publicados^{16,17}, habiendo demostrado ser técnicas sencillas de utilizar, fiables y económicas.

La biopsia intestinal

El estudio histopatológico de la mucosa del intestino delgado en la enfermedad celíaca muestra unas características muy significativas: atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas, y aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE), con cifras superiores a 40 LIE/ 100 células epiteliales.

La muestra de la mucosa intestinal se puede obtener mediante endoscopia digestiva alta, o utilizando una Cápsula de Biopsia Intestinal. Cada una de estas técnicas tiene ventajas e inconvenientes, de forma que si se realiza mediante endoscopia, habitualmente se requiere anestesia general en niños, sólo se alcanza la 2ª a 3ª porción duodenal, y el espécimen de mucosa obtenido suele ser más superficial, mientras que con la Cápsula de Biopsia se alcanza hasta los primeros tramos de yeyuno (ángulo de Treitz), no se requiere anestesia general (sólo sedación consciente del niño) y las muestras obtenidas son de mayor profundidad, alcanzando hasta la muscularis mucosae, con lo cual la interpretación histopatológica es mucho mejor (Figura. 3)



Figura 3. Cápsula de Biopsia Intestinal en inmediaciones de ángulo de Treitz

Se han propuesto distintas Clasificaciones para describir el grado de afectación de la mucosa intestinal, siendo la más utilizada universalmente la Clasificación de Marsh¹⁸, o alguna de sus modificaciones¹⁹, de manera que hay distintos grados de afectación histológica:

- **Marsh tipo 0:** Mucosa Normal.
- **Marsh tipo I:** Lesión *Infiltrativa*, con vellosidades normales, pero existe un aumento en el número de LIE (>40 LIE/ 100 enterocitos). Se puede utilizar tinciones para CD3, para facilitar el recuento de LIE.
- **Marsh tipo II:** Lesión *Hiperplásica*, en la que además del aumento en el número de LIE ya existe una hiperplasia de las criptas y un incremento de la actividad mitótica. El índice longitud vellosidades/profundidad de las criptas está disminuído.
- **Marsh tipo III:** Lesión *Destructiva*, existiendo atrofia de las vellosidades en distintos grados:
 - Marsh III a: atrofia parcial.
 - Marsh III b: atrofia subtotal, apreciándose aún algunas vellosidades.
 - Marsh III c: atrofia total, con desaparición de todas las vellosidades.

También se ha descrito una Lesión *Hipopláscica*, **Marsh tipo IV**, que describe unos hallazgos histopatológicos de mucosa plana, casi irreversible, debido a una inflamación crónica relacionada con Enfermedad Celíaca Refractaria, y en el desarrollo de Linfoma de células T (en estos casos se puede apreciar poblaciones de linfocitos T monoclonales de fenotipo aberrante)²⁰. Este tipo de lesiones hipoplásicas se ve con rara frecuencia, nunca en la infancia, y siempre en pacientes celíacos adultos sin diagnosticar, con larga evolución de su enfermedad, con enfermedad celíaca refractaria, o celíacos con transgresiones continuas de la dieta.

Manifestaciones Clínicas

La EC puede presentar una gran expresividad en sus manifestaciones, tanto desde el punto de vista clínico, como bioquímico, inmunológico y con

distintos grados de afectación de la mucosa intestinal, como acabamos de ver. Desde la publicación de Ferguson y cols.²¹, se habla de formas *activas*, *silentes*, *latentes* y *potenciales*, siendo estas manifestaciones distintas, según la edad del paciente:

- **Enfermedad Celíaca Activa:** Incluye sujetos con sintomatología clínica evidente, marcadores serológicos de actividad positivos, afectación de la mucosa intestinal y susceptibilidad genética.
- **Enfermedad Celíaca Silente:** Bajo este término se incluyen a personas asintomáticas, o con manifestaciones clínicas mínimas, y que sin embargo presentan una atrofia vellositaria, en presencia de marcadores serológicos positivos y HLA- DQ2/DQ8 (como sucede con familiares de niños con EC, o diabetes mellitus tipo I, o los casos de EC que se diagnostican mediante screening en población general o en grupos de riesgo).
- **Enfermedad Celíaca Latente:** Este grupo característico de enfermos celíacos tiene una susceptibilidad genética (HLA DQ2/DQ8), y sin embargo pueden tener una biopsia intestinal normal consumiendo gluten, y bien previamente o posteriormente pueden presentar una lesión histológica intestinal característica de EC.
- **Enfermedad Celíaca Potencial:** Son individuos con susceptibilidad genética a padecer la EC, pero sin datos serológicos ni histológicos en el momento de realizar el estudio que confirme la sospecha diagnóstica de EC.

Forma Clásica de presentación

La forma clásica de presentación de la EC se inicia en niños con edades comprendidas entre 6 y 24 meses, quienes tras un período variable desde la introducción del gluten en la dieta comienzan a presentar un retraso ponderoestatural, incluso con pérdida de peso y estancamiento del crecimiento, diarrea crónica, vómitos, pérdida de apetito, con una exploración física en la que destaca la pobreza de masas musculares y del panículo adiposo, y una distensión abdominal llamativa si se deja evolucionar el curso natural de la enfermedad²².

Estos síntomas clínicos, con aspecto de malnutrición y distensión abdominal, es lo que denominamos «hábito celiaco», al que se suele asociar trastornos en el carácter, siendo niños tristes e indiferentes, aunque irri-tables en muchas ocasiones. Si el diagnóstico no se realiza pronto comienzan a presentar síntomas carenciales: palidez cutánea, con piel seca, uñas y cabellos frágiles y quebradizos. Las deposiciones de estos niños suelen ser diarreas, voluminosas en muchas ocasiones, grisáceas y malolientes, debido al proceso malabsortivo que están padeciendo.

Si la introducción del gluten en la dieta ha sido muy precoz, el niño puede presentar manifestaciones clínicas entre los 6 y 12 meses, que suelen ser de mayor gravedad que cuando los síntomas se desarrollan en edades posteriores: hemorragias cutáneas o digestivas, en relación con déficit de síntesis de vit K, tetania hipocalcémica, hipokaliemia, edemas por hipoalbuminemia, e incluso en ocasiones se puede manifestar como una «crisis celiaca», cuadro clínico de extrema gravedad, con signos de deshidratación, malnutrición severa y gran distensión abdominal, debido al desequilibrio hidroelectrolítico al que se puede llegar si no se realiza una sospecha diagnóstica y un tratamiento fisiopatológico adecuado y precoz.

Manifestaciones en otras edades

Las manifestaciones clínicas de la EC en niños mayores, adolescentes y adultos varían enormemente de un paciente a otro, y oscilan entre personas con sintomatología clínica evidente hasta individuos que nunca han sentido la necesidad de acudir al médico, y que pueden ser identificados gracias a la utilización de marcadores serológicos.

Contrariamente a lo que se creía hasta hace poco, se puede considerar que la Enfermedad Celíaca es un trastorno sistémico más que una enfermedad localizada exclusivamente en el tubo digestivo, de manera que los individuos genéticamente susceptibles pueden desarrollar lesiones autoinmunes en el intestino, hígado, páncreas, tiroides, articulaciones, útero, corazón y otros órganos²³.

La gravedad de los síntomas parece estar más en relación con la extensión de la lesión que con la intensidad de la misma. Así, un paciente con afecta-

ción de toda la mucosa intestinal, desde duodeno proximal hasta íleon distal, presentará unos síntomas de malabsorción completa, mientras que si la lesión de la mucosa está limitada a duodeno y yeyuno proximal, puede que sus únicos síntomas sean una anemia ferropénica u osteopenia, o cualquiera de las otras formas pauci/monosintomáticas de presentarse la enfermedad, que podemos distribuir en varios grupos²⁴:

— Pacientes con sintomatología digestiva mínima

Muchos celíacos presentan episodios de diarrea recurrente o dolor abdominal y flatulencia. Recientemente se ha demostrado que un 5% de pacientes que cumplían los Criterios Roma II para colon irritable, en realidad eran pacientes celíacos con afectación de la mucosa intestinal característica, por lo que se sugiere que en todos los pacientes con diagnóstico de colon irritable debería descartarse la existencia de una EC²⁵⁻²⁷.

Otros síntomas digestivos podrían ser la presentación de estomatitis aftosa de repetición, déficit de hierro, folatos o vit B₁₂, hipertransaminasemia.

— Pacientes con manifestaciones extradigestivas

Se han comunicado numerosas formas de presentación extradigestiva: dermatitis herpetiforme, talla baja, artritis, osteopenia, infertilidad y abortos de repetición, alopecia, síndromes psiquiátricos, trastornos del esmalte dental, manifestaciones neurológicas (cefaleas, ataxia, epilepsia con calcificaciones), etc.²⁸⁻³³.

— Pacientes asintomáticos diagnosticados por screening

En los distintos grupos de riesgo cada vez se diagnostican mas pacientes celíacos, con formas silentes de expresión de la enfermedad: el riesgo de EC en familiares en primer grado es de un 6-10%³⁴, y las enfermedades autoinmunes se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes con EC y a la inversa, como sucede con la tiroiditis autoinmune y la diabetes mellitus tipo I³⁵⁻³⁸.

Durante el transcurso del Primer Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, celebrado en Boston en 2001, el grupo de trabajo en Enfermedad Celíaca propuso una clasificación de manifestaciones clínicas de la enfermedad, que resumen perfectamente este amplio espectro de síntomas que enumeramos en la **Tabla I** ³⁹.

Tabla I. Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad Celíaca ³⁹

1. Manifestaciones gastrointestinales:

- De comienzo precoz:
 - Edad: niños menores de 2 años
 - Síntomas: diarrea/esteatorrea, distensión abdominal, debilidad muscular, retraso en peso y talla, apatía/irritabilidad, hipotonía.
- De comienzo tardío:
 - Edad variable: desde la infancia hasta época adulta.
 - Síntomas: diarrea (variable/intermitente), náuseas/vómitos, dolor/discomfort abdominal, pérdida de peso, estreñimiento.

2. Manifestaciones Músculo-esqueléticas

- Talla corta
- Osteoporosis
- Trastornos del esmalte dental
- Artritis
- Miopatía

3. Manifestaciones Mucocutáneas

- Dermatitis herpetiformis
- Aftas recurrentes
- Vasculitis

4. Manifestaciones Hematológicas

- Anemia de origen inexplicado (déficit de hierro/folato/vit B₁₂)

- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Déficit de vit K

5. Manifestaciones del Sistema Reproductor

- Infertilidad
- Abortos de repetición
- Retraso en la pubertad
- Trastornos menstruales

6. Manifestaciones Neurológicas

- Epilepsia (con calcificaciones cerebrales)
- Ataxia cerebelosa
- Neuropatía periférica
- Demencia

7. Otras manifestaciones

- Hipertransaminasemia
- Pérdida inexplicada de peso
- Laxitud/debilidad
- Linfoma intestinal

También sabemos que la Enfermedad Celíaca se asocia a un número importante de trastornos autoinmunes y no autoinmunes, entre los que habría que destacar los que se reflejan en la **Tabla II**,

Tabla II. Enfermedades asociadas a la Enfermedad celíaca ²²

- Diabetes Mellitus tipo I
 - Tiroiditis autoinmune
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Williams
 - Déficit selectivo de IgA
-

¿Se debe practicar screening de EC a toda la población?

Aunque es un tema polémico, existen argumentos a favor y en contra de realizar screening de EC entre la población general, en búsqueda de las formas silentes, latentes y potenciales del «iceberg celiaco», e identificar lo más precozmente posible todos los individuos con manifestaciones atípicas, asintomáticas y oligosintomáticas, que permanecen durante muchos años sin diagnosticar, con repercusión en su calidad de vida, y expuestos al riesgo de complicaciones a largo plazo^{40,41}.

Tal como indica Fasano⁴⁰, la Enfermedad Celíaca es un trastorno que cumple los 5 criterios recomendados por la Organización Mundial de la Salud para realizar screening entre la población general:

1. La detección temprana de la enfermedad podría ser difícil solo basada en las manifestaciones clínicas.
2. La enfermedad debe ser un trastorno frecuente y que cause morbilidad significativa entre la población general.
3. Los tests de screening deben tener una alta sensibilidad y especificidad para la población estudiada.
4. Debe haber un tratamiento eficaz para la enfermedad, y
5. Si la enfermedad no se detecta, puede presentar complicaciones severas.

En este sentido, la Enfermedad Celíaca es la única enfermedad de tipo autoinmune que dispone de un tratamiento eficaz, como es la retirada del gluten con carácter permanente de la dieta de los individuos celíacos, y aunque en los últimos años se están realizando intentos de tratamiento manteniendo el gluten en la dieta con suplementos de peptidasas orales, o modificando las secuencias tóxicas del gluten e identificando variedades de trigo con menos propiedades tóxicas para los celíacos, la adherencia estricta a la dieta sin gluten continúa siendo la única alternativa eficaz de tratamiento en estos pacientes.

Cada vez existen más evidencias de que los enfermos celíacos asintomáticos (silentes), o los diagnosticados tardíamente tienen mayor propensión a desarrollar enfermedades asociadas y un riesgo de

mayor morbilidad y mortalidad, provocando este retraso en el diagnóstico no solo costes de tipo social y personal sino trastornos en la calidad de vida del celíaco no diagnosticado: niños con retraso del crecimiento, anemias de origen inexplicado, mujeres en edad fértil con abortos de repetición, cuadros de osteoporosis y osteopenia de difícil explicación, e incluso la sospecha de una mayor incidencia de malignizaciones y neoplasias en los celíacos activos sin diagnóstico, aunque esto último sigue siendo un tema controvertido.

Sin embargo, existen otros autores, como Kumar⁴¹ que no son partidarios de ampliar los Programas de screening de EC sobre la población general, ya que según este autor no existen evidencias claras de que estos programas de screening poblacional vayan a conducir a una reducción de las cifras de morbilidad, ni que los pacientes asintomáticos detectados vayan a hacer un cumplimiento estricto de la dieta sin gluten, porque no se sienten realmente enfermos.

Según las conclusiones del estudio de Kumar, el screening poblacional sólo conseguiría adelantar el momento del diagnóstico de la enfermedad, y tampoco existen evidencias de que haya una buena relación final costo-beneficio de un programa de screening en población aparentemente sana, ni que la adherencia a una dieta sin gluten por parte de los sujetos asintomáticos detectados tienda a reducir las tasas de mortalidad.

Por tanto, y hasta que no se llegue a un punto de acuerdo en esta discusión entre los defensores y detractores de hacer screening en la población general, los estudios de despistaje deberían realizarse exclusivamente entre los **grupos de riesgo de padecer EC, y/o con enfermedades asociadas (Tabla III)**⁴², hasta no disponer de evidencias de una relación coste-beneficio a favor del screening masivo, para lo que se necesitarían tests diagnósticos sencillos de manejar, económicos, y de fácil interpretación, métodos en constante investigación en los últimos años^{16,17}.

Incluso hay autores que consideran la posibilidad de realizar screening universal neonatal, basados en los alelos HLA DQ2/DQ8, para seleccionar individuos considerados de riesgo (DQ2+/DQ8+) para desarrollar la EC, y por tanto hacer un seguimiento más estrecho de los mismos⁴³.

Tabla III. Propuesta de Screening Serológico para Enfermedad Celíaca en Adultos

<i>Screening recomendado</i>	<i>Screening recomendado, cuando haya síntomas sugerentes de Enfermedad Celíaca</i>	<i>Screening no necesario</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Malabsorción con déficit aislado de hierro^a - Infertilidad - Ataxia y polineuropatía - Artritis de etiología desconocida - Enfermedad Crónica Hepática de etiología desconocida - Sospecha de Dermatitis Herpetiformis (considerar biopsia cutánea) - Síndrome de intestino Irritable^a - Intolerancia a la lactosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Historia Familiar de Enfermedad Celíaca - Enfermedad Tiroidea Autoinmune - Síndrome de Sjögren - Diabetes tipo 1^b - Enfermedad de Addison - Enfermedades endocrinológicas autoinmunes en general - Cualquier trastorno gastrointestinal crónico^a 	<ul style="list-style-type: none"> - Población general - Síntomas Atópicos - Sint. gastrointestinales agudos - Diabetes tipo 1^c

^a Considerar biopsia intestinal cuando los tests de screening sean negativos

^b Con síntomas indicativos de Enfermedad Celíaca

^c Sin síntomas sospechosos de Enfermedad Celíaca

(Modificado de Collin⁴²)

Tratamiento de la Enfermedad Celíaca

El único tratamiento que se ha mostrado eficaz para controlar la Enfermedad Celíaca es la instauración de una DIETA SIN GLUTEN con carácter permanente.

El gluten es un complejo de proteínas que se encuentra en diversos cereales como el trigo, el centeno, la cebada, y en menor proporción en la avena, así como en otros cereales como el triticale (híbrido de trigo y centeno)

¿Qué es un producto sin gluten?. En los países mediterráneos, Canadá y EEUU se considera que un producto «sin gluten» no debe contener más de 20 ppm (partes por millón), o lo que es lo mismo 2 mg de gluten /100 g de producto, mientras que en los países del Norte de Europa se admite hasta los 100 ppm (10 mg de gluten /100 g de producto).

Por otro lado, el CODEX autoriza que los alimentos exentos en gluten por naturaleza contengan un máximo de 20 ppm, y los productos elaborados con almidón de trigo (aptos para dietas sin gluten), hasta un máximo de 200 ppm⁴⁴.

A lo largo de los últimos años se vienen desarrollando interesantes líneas de investigación con

objeto de buscar nuevas estrategias terapéuticas en la EC, entre las que cabría citar:

- Modificación o detoxificación del gluten de la dieta: mediante la producción de cereales que no contengan epítomos tóxicos (utilizando métodos tradicionales, como la selección de semillas, o mediante ingeniería genética, produciendo cereales transgénicos), o administrando suplementos enzimáticos (endopeptidasas) capaces de destruir o hidrolizar esos péptidos tóxicos para los celíacos.⁴⁵
- Modulación de la respuesta inmune frente al gluten:
 - a. Por inhibición o bloqueo de la función de presentación del antígeno: ya sea inhibiendo la actividad de la enzima transglutaminasa (TG2), o bloqueando las moléculas HLA DQ2/DQ8
 - b. Eliminando o bloqueando los Linfocitos T reactivos al gluten, por reinducción de tolerancia oral al gluten, ya que los mecanismos de tolerancia parecen estar intactos frente al gluten normal, y alterados frente a los péptidos deaminados o modificados por la transglutaminasa.

c. Inhibiendo o controlando los Linfocitos T reactivos al gluten.

Todas estas estrategias terapéuticas tienen como base los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares de la EC, y en su mayoría tienen como fin evitar el inicio o detener el curso o las consecuencias de la respuesta inmune anormal frente al gluten⁴⁶, pero aún queda mucho tiempo en el laboratorio para que puedan ser trasladadas a la clínica práctica, y por tanto, mientras llegue el momento de la curación de la Enfermedad Celíaca, el único tratamiento eficaz sigue siendo la instauración y mantenimiento de por vida de una dieta libre de gluten.

No obstante, aún se requieren más estudios prospectivos, y un cuidadoso seguimiento de los pacientes en los cuales la enfermedad ha sido diagnosticada adecuadamente, y la continuidad en la investigación del defecto básico que origina la enfermedad, lo cual nos permitirá establecer unos Criterios Diagnósticos definitivos, y nos proporcionará una guía a largo plazo para el adecuado manejo de los niños, adolescentes y adultos con Enfermedad Celíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gee S. On the coeliac affection. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1888; 24:17-20.
2. Adams F. The extant works of Arataeus the Cappadocian. London. Sysenham Society, 1856: 350.
3. Dicke WC. Coeliac Disease. Investigations of the harmful effects of certain types of cereals on celiac diseases. D Thesis. Utrecht University, 1950.
4. Paulley JW: Observations on the etiology of idiopathic steatorrhoea, *Br Med J* 1954; 2:1318-21.
5. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797-801.
6. Kagnoff MF. Overview and Pathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128:S10-S18
7. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Reses Clin Gastroenterol* 2005; 19:373-87.
8. Lundin KE, Gjertsen HA, Scott H, Sollid LM, Thorsby E. Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. *Hum Immunol* 1994; 41:24-7.
9. Peña L, Torres MJ, Deniz MC, Ortigosa L, Ramos JC, Calvo F, Fiuza MD, Rodriguez JC, Sanchez F. Assessment of the DQ Heterodimer Test in the Diagnosis of Celiac Disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 604-8.
10. Cerf-Besussan N, Cellier C, Heyman M, Brousse N, and Scmitz J. Celiac Disease: An Update on Facts and Questions Based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2003; 37:412-21.
11. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in celiac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59:461-3.
12. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for the diagnosis of celiac disease. Report of the working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
13. Seah PP, Fry LL, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Anti-reticulin antibodies in childhood celiac disease. *Lancet* 1971; 2:681-2.
14. Chorzerliski TP, Beutner EH, Sulej J. IgA antiendomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *BrJ Dermatol* 1984; 111:395-402.
15. Peña L, Ramos JC, Armas H, Ortigosa L, Zurita A. Anticuerpos antitransglutaminasa: Nuevo Test diagnóstico de la Enfermedad Celíaca. *Canarias Pediátrica* 1999; 23:17-9.
16. Ferre-López S, Ribes-Koninckx C, Genzor C, Gamen S, Peña L, Ortigosa L, Méndez E.

- Immunochromatographic sticks for tissue transglutaminase and antigliadin antibody screening in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 6:480-4.
17. Blesa L, Ortigosa L, Litwin N, Donat E, Peña L, Rodrigo L, Mendez V, Manzanares J, Mendez E, Ribes-Koninckx C. Enfermedad Celíaca: ¿Diagnóstico a la cabecera del enfermo? *Pediatría-trika* 2005; 25:18.
 18. Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and the Small Intestine. A Molecular and Immunobiologic Approach to the Spectrum of Gluten Sensitivity («Celiac Sprue»). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
 19. Antonioli DA. Celiac Disease: A Progress Report. *Mod Pathol* 2003; 16:342-6
 20. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical Features and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S19-S24
 21. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease: active, silent, latent, potencial. *Gut* 1993; 34: 150-1.
 22. Fasano A. Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. *Gastroenterology* 2005; 128:S68-S73.
 23. Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: What are the Prevalence, Incidence and Progression of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128:S47-S51.
 24. Green PHR. The many faces of Celiac Disease: Clinical Presentation of Celiac Disease in the Adult Population. *Gastroenterology* 2005; 128: S74-S78.
 25. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP et al. Association of adult celiac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358:1504-8.
 26. Sanders DS, Azmy IA. Celiac disease serology and irritable bowel syndrome: does the relationship merit further evaluation?. *Mayo Clinic Proc* 2004; 79:1209-10.
 27. Spiegel BM, De Rosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004; 126:1721-32.
 28. Aine L, Maki M, Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990; 19:241-5.
 29. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. Coordinators for the The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Celiac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340:439-43.
 30. Hernández MA, Colina G, Ortigosa L. Epilepsy, cerebral calcifications and clinical or sub-clinical celiac disease. Course and follow up with gluten-free diet. *Seizure* 1998; 7:49-54.
 31. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does crytic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347:369-71.
 32. Mora S. Celiac Disease: A Bone Perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:409-11.
 33. Kavak US, Yüce A, Kocak N. Bone Mineral Density in Children With Untreated and Treated Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:434-6.
 34. Ortigosa L. Anticuerpos antiendomiso: test screening para la detección de celíacos asintomáticos entre familiares en primer grado de niños afectados de enfermedad celíaca. Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna, 1991.
 35. Ventura A, Magazzú G, Greco L, for the SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Duration of Exposure to Gluten and Risk for Autoimmune Disorders in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297-303.
 36. Cataldo V, Marino V. Increased Prevalence of Autoimmune Diseases in First-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:470-3.

37. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, Baldassarre M, Rea F, Pluvio R, Bonamico M, Lazzari R, Corrao G. Autoimmune Thyroid Disease and Celiac Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:63-6.
38. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, Bianchi C, Chiumello G. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109:833-8.
39. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell G, Troncone R. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:S78-S88.
40. Fasano A. European and North American populations should be screened for celiac disease. *Gut* 2003; 52:168-9.
41. Kumar PJ. European and North American populations should be screened for celiac disease. *Gut* 2003; 52:170-1.
42. Collin P. Should adults Be Screened for Celiac Disease? What are the Benefits and Harms of Screening?. *Gastroenterology* 2005; 128:S104-S108.
43. Hoffenberg EJ. Should All Children Be Screened for Celiac Disease?. *Gastroenterology* 2005; 128:S98-S103.
44. Vergara J. Dieta sin gluten. *Pediátrika* 2005; 25:86-8.
45. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science* 2002; 297:2275-9.
46. Arranz E. Estrategias de inmunomodulación en la enfermedad celíaca. *Pediátrika* 2005; 25:84-5.