

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA

María Alonso Lablanca.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca, también llamada enteropatía sensible al gluten, fue descrita por primera vez por Samuel Gee en 1888, aunque descripciones similares de síndromes malabsortivos crónicos habían sido publicados en épocas anteriores.

La causa de la enfermedad celíaca era inexplicable, hasta que el pediatra alemán Willem K. Dicke asoció el consumo de pan y cereales a cuadros diarreicos. Esta observación se corrobora durante períodos de recortes de alimentos en la segunda guerra mundial, donde el pan era sustituido por otros alimentos. Una vez que el pan es reintroducido tras la guerra, Dicke inicia experimentos controlados con niños diagnosticados de enfermedad celíaca.

La lesión en la parte proximal del intestino delgado es descrita por primera vez en 1954. Los hallazgos que se describen son: inflamación de la mucosa, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria. Se considera que la enfermedad celíaca es una forma de enteropatía que afecta a individuos genéticamente predispuestos, al entrar en contacto con alimentos que contienen gluten.

Los pacientes presentan una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo (gliadina), del centeno (secalina), de la cebada (hordeína) y del triticale (híbrido de trigo y centeno). La avena en estado puro no parece influir, en cambio, la que se encuentra mezclada con harina de trigo, sí.

La causa es desconocida, aunque en su desarrollo contribuyen factores genéticos (HLA, DQ2 y DQ8), ambientales (gluten) e inmunológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad celíaca afecta tanto a niños como adultos, la relación mujer/varón es de 2:1. Afecta principalmente a personas caucásicas del norte de Europa. Las comunicaciones de los años 1950 sugieren una prevalencia en torno a 1:4000 y 1:8000, pero esta se basaba en la presentación clínica con síntomas clásicos de malabsorción. Desde los años 1970 las cifras varían tras el descubrimiento de casos oligosintomáticos de la enfermedad y por el avance en la sensibilidad y especificidad de la serología de los anticuerpos para la gliadina y endomisio.

Estudios epidemiológicos, usando dichas pruebas serológicas y biopsias del intestino delgado, establecen una prevalencia mayor en torno a 1:300 hasta 1:500 en la mayoría de los países. Los resultados demuestran que el número de pacientes que presentan clínica silente es mucho mayor que los que presentan la forma clásica de la enfermedad. En España la prevalencia oscila entre 1:118 en la población infantil y 1:389 en la población adulta (Figura 1).

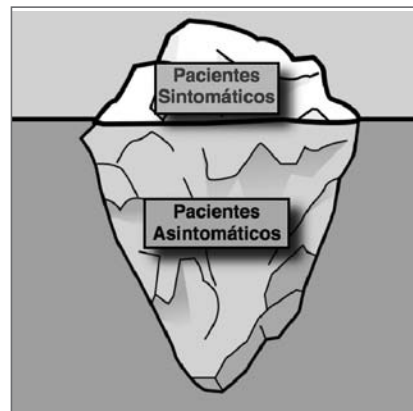


FIGURA 1.- Se considera que la enfermedad celíaca tiene una prevalencia como la de un iceberg, pues hay muchos casos que no se diagnostican por ausencia de síntomas.

CLASIFICACIÓN

Durante muchos años la enfermedad celíaca se definía por unos estándares clásicos para el diagnóstico. Sin embargo, la combinación de la serología, los test genéticos y la histología, han permitido la identificación de diferentes subtipos de enfermedad celíaca (Figura 2).

- **Enfermedad celíaca clásica.** Aparición de síntomas graves de malabsorción, anticuerpos séricos positivos y atrofia grave de las vellosidades, con mejora tras la retirada del gluten de la dieta. Esta presentación es excepcional hoy en día.

- **Enfermedad pauci o monosintomática:** forma más frecuente actualmente, puede cursar con síntomas intestinales y/o extraintestinales. La positividad de los autoanticuerpos séricos es variable (15-100%).

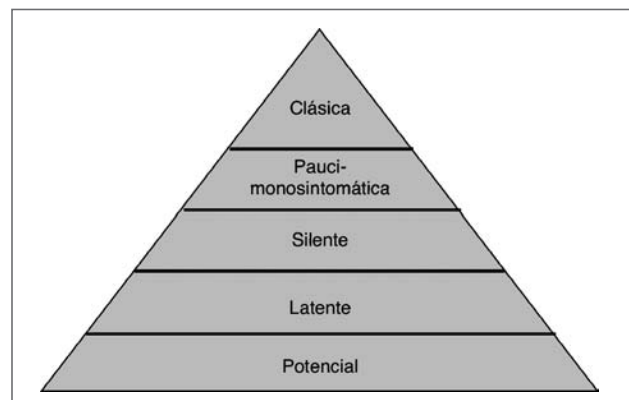


FIGURA 2.- Formas clínicas de presentación



- **Enfermedad celíaca silente:** no existen manifestaciones clínicas, pero si presentan manifestaciones histológicas características. Suelen estudiarse por sospecha clínica o por pertenecer a algún grupo de riesgo.

- **Enfermedad celíaca latente:** Presentan mucosa duodenoyeyunal normal en pacientes que toman gluten en la dieta, con o sin anticuerpos positivos, pero que en algún momento de su vida han presentado o van a presentar características de enfermedad celíaca.

- **Enfermedad celíaca potencial:** individuos que no han presentado alteraciones histológicas características, pero por sus características genéticas (HLA DQ2-DQ8) o inmunológicas, presentan un riesgo "potencial" de desarrollarla.

- **Enfermedad celíaca refractaria:** se define como la persistencia o recurrencia de síntomas malabsortivos y atrofia vellositaria, pese a la estricta adherencia a una dieta exenta de gluten, por al menos 6 a 12 meses, y en ausencia de otras causas de enfermedad celíaca y habiendo descartado malignidad. Se asocia con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque clásicamente se consideraba una enfermedad pediátrica, actualmente la enfermedad celíaca se presenta entre las edades de 10 a 40 años. La imagen del niño con datos importantes de malabsorción se ha remplazado por formas atípicas de presentación en el adulto. Esto se debe en parte a períodos mayores de lactancia materna y a la introducción más tardía del gluten en la dieta.

- **Enfermedad subclínica.** La mayoría de los pacientes presentan clínica leve o síntomas inespecíficos como fatiga, deficiencia de hierro, elevación inexplicable de transaminasas, o simplemente ningún síntoma. Aquellos que no presentan síntomas se pueden diagnosticar tras la realización de una gastroscopia que se realiza por otro motivo.

Establecer el diagnóstico en pacientes con una presentación subclínica es importante por: el riesgo de malignidad, la presencia de deficiencias nutricionales, la asociación con bajo peso en el nacimiento de madres afectas y la posibilidad de enfermedades autoinmunes. Sobre todo, porque tras la retirada del gluten, los riesgos se asemejan a los de la población general.

- **Enfermedad neuropsiquiátrica.** Se han asociado algunos síntomas como neuropatía periférica, ataxia, depresión, ansiedad o epilepsia. Aunque se basan en estudios con un número reducido de pacientes. Entre los síntomas neurológicos más frecuentes se encuentran la cefalea, distimia y neuropatía periférica, ésta última se caracteriza por sensación de quemazón, cosquilleo y adormecimiento en manos y pies, y se ha visto en aproximadamente 50% de los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca.

En algunos pacientes la clínica neurológica puede resultar de deficiencias vitamínicas como deficiencia por: vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B6 (piridoxina), B12 (cobalamina) y E. Aunque no se suele asociar déficit vitamínico en ausencia de enfermedad extensa y severa del intestino delgado.

- **Enfermedad hematológica.** La anemia es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad celíaca. La anemia por deficiencia de hierro suele ser la más común, aunque la asociada a déficit de ácido fólico por falta de absorción en el duodeno también se puede ver. Ambas situaciones suelen mejorar tras el inicio de una dieta exenta de gluten.

- **Enfermedades osteoarticulares.** Son comunes y pueden presentarse en ausencia de enfermedad gastrointestinal. Los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca suelen presentar una densidad ósea disminuida, en relación con la falta de absorción de minerales, sobre todo calcio, y vitamina D, lo que condiciona un hiperparatiroidismo que aumenta la resorción ósea. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran: dolor óseo, sobre todo en zona lumbar, retraso del crecimiento, osteoporosis, deformidades óseas y fracturas.

- **Enfermedades endocrinológicas.** La enfermedad celíaca tiene una fuerte asociación con la diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis autoinmune, que suele manifestarse como hipotiroidismo. En algunos artículos se ha observado que hasta un 8% de los pacientes con diabetes tipo 1 posee positividad para anticuerpos IgA antiendomisio y anti transglutaminasa, y en la mayoría se comprueba la existencia de enfermedad celíaca, tras biopsia intestinal.

La diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca comparten múltiples loci genéticos como HLA-DR3, HLA-DQ2 (HLA-DQ8) y algunas variaciones genéticas, lo que sugiere que ambas tienen características similares en su patogénesis, como el daño autoinmunitario e intolerancia a antígenos alimentarios. Aproximadamente un 30% de los pacientes con diabetes tipo 1 que presentan positividad para HLA-DQ2, presentan anticuerpos anti-transglutaminasa, y por tanto son más propensos para padecer la enfermedad celíaca.

- **Enfermedad hepática.** Se suele asociar a un aumento moderado de los niveles de aminotransferasas (usualmente GPT>GOT), en hasta un 10% de los pacientes diagnosticados de celiaquía, que pueden variar desde formas asintomáticas hasta presentarse como un fallo hepático severo. También se ha asociado con enfermedad hepática avanzada en casos aislados, que mejoran tras la instauración de una dieta sin gluten.

Otros procesos asociados son la esteatosis hepática, hepatitis autoinmune y enfermedades colestásicas, como la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria. En algunos estudios se calcula una pre-

valencia de un 6-11% de celiaquía en pacientes con cirrosis biliar primaria.

- **Dermatitis herpetiforme.** Es la expresión cutánea de la enfermedad celíaca. Se presenta en niños mayores adolescentes y adultos jóvenes en forma de lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. En la inmunofluorescencia directa sobre la piel se observan depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de piel sana.

Otras enfermedades mucocutáneas asociadas a la enfermedad celíaca incluyen alopecia, psoriasis y aftas orales recurrentes.

RIESGO DE MALIGNIDAD Y MORTALIDAD

Numerosos estudios han puesto de manifiesto el aumento de la mortalidad absoluta en pacientes celíacos, comparandolos con la población general, que suele estar en relación con enfermedad cardiovascular y malignidad.

La causa más frecuente de malignidad son los Linfomas, llegando al 18% de todos los cánceres. El riesgo de otros cánceres del tracto gastrointestinal también se encuentra incrementado, incluyendo tumor orofaríngeo, adenocarcinoma de intestino delgado y colorectal y hepatocelular.

DIAGNÓSTICO

• Marcadores inmunes serológicos.

Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de enfermedad celíaca. Ayudan a seleccionar los individuos con mayor probabilidad de presentar enfermedad celíaca (pacientes que presenten clínica gastronintestinal, enfermedades asociadas o despistaje de familiares de primer grado en enfermos diagnosticados), que deberá ser confirmada mediante una biopsia intestinal. La negatividad de estos marcadores no excluye el diagnóstico. Los marcadores de los que disponemos son (Tabla I):

- **Anticuerpos antigliadina (AGA).** Fueron los primeros en ser utilizados, se describieron en los años 60. Son predominantemente IgA e IgG. Los AGA-IgA tienen una sensibilidad superior al 80% y una especificidad

en torno al 90% dependiendo de la edad de los pacientes: la eficacia es mayor para pacientes pediátricos, sobre todo en menores de 3 años, y es menor para pacientes adultos. Los AGA-IgG son poco específicos. Pueden ser positivos en otras enfermedades.

- **Anticuerpos Antiedomiso (EMA).** Son preferentemente IgA, van dirigidos frente a la sustancia interfibrilar del músculo liso (endomiso). La sensibilidad y especificidad es superior al 90%, la especificidad es ligeramente inferior en adultos que en niños. Se puede encontrar positividad en niños con intolerancia a la leche de vaca.
- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA(AAtTG).** La transaminasa tisular es una enzima que se libera tras un daño tisular. Se han mostrado como los marcadores más útiles. Hoy en día se acepta utilizar únicamente los AAtTG para el cribado de enfermedad celíaca. Se puede utilizar la determinación de AAtTG de tipo IgG, en pacientes con déficit de IgA asociado a enfermedad celíaca. Actualmente se están realizando estudios que intentan clarificar si la determinación de ATGT podría servir como prueba de oro para el diagnóstico inicial de enfermedad celíaca.

El resultado de la serología determina la conducta a seguir:

- **Serología Positiva.** Dado que el resultado de la serología ofrece una alta sensibilidad, cercana al 100%, se debería indicar una biopsia intestinal, para confirmación de la enfermedad celíaca.
- **Serología Negativa y elevada sospecha clínica.** La serología negativa no permite excluir con seguridad el diagnóstico de la enfermedad. Si existe una alta sospecha bien se puede volver a repetir serología o bien indicar una biopsia intestinal.

• Factores Genéticos

La sobreexpresión de determinados alelos del sistema HLA en pacientes celíacos fue descrita hace más de 20 años. La frecuente ocurrencia intrafamiliar y la estrecha asociación de HLA-DQ2 y/o DQ8 nos provee las bases para entender a la enfermedad celíaca como un desorden inmune que es desencadenado por un agente ambiental (la gliadina que contiene el gluten) en individuos genéticamente predispuestos. La positividad de HLA-DQ2, confiere susceptibilidad primaria a la enfermedad*. El 90% de los pacientes con enfermedad celíaca son HLA-DQ2 positivos, mientras que un 20-30% de los individuos de la población general lo expresan. El resto de pacientes celíacos presentan positividad para HLA-DQ8 sin HLA-DQ2, 6% del total. Todo esto hace que el diagnóstico de enfermedad celíaca sea muy poco probable en ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8.*

• Biopsia duodenoyeyunal

El gold standard para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la práctica de una biopsia del duodeno pro-

TABLA I.-

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
IgG AGA	69-85%	73-90%
IgA AGA	75-90%	82-95%
IgA EMA	90-98%	97-100%
IgA TTG	95-98%	95-99%

AGA: Anticuerpo Antigliadina; EMA: Anticuerpo Antiendomiso; TTG: Anticuerpo Antitransglutaminasa

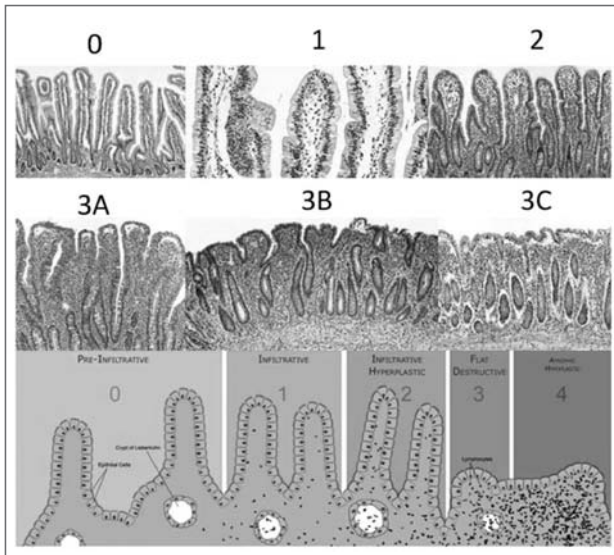


FIGURA 3.- Diagrama donde se muestran los diferentes estadios de la enfermedad celíaca, según la clasificación de Marsh. Imagen cedida por Wikipedia Commons.

ximal o del yeyuno. Siempre debemos realizar este procedimiento, previa a la retirada del gluten de la dieta.

Se aconseja tomar al menos 4 muestras para el análisis histológico, dado que las lesiones pueden ser parcheadas. El resultado de las biopsias permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión según la clasificación de Marsh.

Marsh en 1992, describió unos estadios de la lesión histológica intestinal que presentan estos pacientes, que es amplio y oscila desde formas de enteritis linfocíticas hasta formas de atrofia grave de la mucosa.

Cualquiera de las formas histológicas con compatibles con la enfermedad, pero ninguna es específica. Para reforzar el diagnóstico existen el estudio serológico y el estudio genético (Figura 3).

• Determinación de IgA

Aunque la IgA sérica suele estar elevada, la determinación de IgA sérica total, simultánea a AAtTG permite disminuir la proporción de falsos negativos, dado que los enfermos celíacos asocian un déficit selectivo de IgA con mayor frecuencia que la población general. En caso de que exista dicho déficit, se solicitarán los anticuepros de clase IgG.

• ¿A quién debemos estudiar?

Debemos considerar realizar estudios a los siguientes grupos de pacientes:

- Aquellos pacientes que presenten síntomas gastrointestinales, incluyendo diarrea crónica o recurrente, malabsorción, pérdida de peso, y distensión o hinchazón abdominal.

- Individuos que presenten los siguientes signos o síntomas, en ausencia de otra explicación, como: anemia ferropénica, deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, aumento persistente de aminotransferasas, en ausencia de hepatopatía conocida, estatura reducida, pubertad retrasada, pérdidas fetales recurrentes o neuropatía periférica idiopática.
- Individuos sintomáticos, que presenten riesgo elevado para enfermedad celíaca incluyendo diabetes tipo 1 u otros desórdenes autoinmunes, parientes de primer y segundo grado de individuos con enfermedad celíaca, pacientes con síndromes de Turner, Down (la asociación de enfermedad celíaca es superior al 12%) o Williams.

No se ha observado que sea clínicamente relevante el hacer pruebas de cribado a la población general.

TRATAMIENTO

El único tratamiento que se ha mostrado eficaz es la dieta estricta sin gluten durante toda la vida. Tras la instauración de la dieta se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las dos semanas, normalización de la serología entre los 6 y 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento.

Hay que excluir de la dieta el trigo, la cebada, el triticale, el centeno y todos sus derivados incluidos los almidones. Es necesario recurrir a un consumo preferente de alimentos naturales: carnes, pescados, huevos, leches y derivados, legumbres, frutas, verduras, hortalizas y cereales sin gluten como el maíz o arroz.

El tratamiento en las formas refractarias no está bien establecido, existe poca información, debido a la rareza de las formas refractarias. Aunque en ocasiones los pacientes necesiten ingreso hospitalario para monitorizar adherencia a la dieta, y aportes nutricionales. En otras ocasiones se han tratado con corticoides, con buena respuesta clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Booth, CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527.
2. Dicke, WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941; 85:1715.
3. National Institutes of health consensus development conference statement. Celiac disease 2004. Disponible en consensus.nih.gov.
4. Rubio-Tapia, A. Murray, J. Classification and management of refractory celiac disease. *GUT* 2010; 59:547-57.
5. AGA institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1977.
6. Vargas Pérez, ML. Diagnóstico inmunológico de la enfermedad celíaca. *Protocolos diagnósticos. Rev Pediatr Aten Primaria*. 2004; 6: 443-62.
7. Diagnóstico precoz de la Enfermedad Celíaca. Ministerio de Sanidad Español. Disponible en www.msps.es.