

Enfermedad celíaca

Gladys Guevara P.¹

Definición

La enfermedad celíaca (EC) se define como una intolerancia intestinal permanente al trigo de la dieta, específicamente a la gliadina, y a otras proteínas relacionadas que producen lesión de la mucosa en sujetos genéticamente susceptibles.

Epidemiología

La frecuencia de esta enfermedad en la población varía en diferentes países, en Suecia es de 1 en 250 habitantes y 1 en 4 000 en Dinamarca; en Chile la frecuencia es de un valor intermedio y puede alcanzar 1 en 3 000. La prevalencia en mujeres parece ser mayor que en hombres.

En los últimos años se han observado cambios significativos en la prevalencia de esta enfermedad consecuencia de factores ambientales, tales como prolongación de la lactancia materna, baja antigenicidad de las formulas utilizadas, introducción tardía del gluten a la dieta y principalmente la aparición de nuevos test de screening los cuales han podido detectar casos no diagnosticados, con síntomas atípicos o aún sin síntomas a pesar de la típica enteropatía observada en la biopsia (EC Silente). Es así como actualmente se ha publicado la teoría del Iceberg en la EC, en la cual los casos no diagnosticados parecen constituir la base del iceberg bajo la superficie y los casos diagnosticados sintomáticos estarían en la punta visible.

Etiopatogenia

Proteínas cereales

El factor que desencadena la aparición de la EC es la ingestión del gluten del trigo y sus proteínas homólogas en la avena ce-

bada y centeno. La fracción responsable de la acción deletérea del gluten es una prolamina soluble en etanol llamada gliadina la cual tiene un peso molecular de 30 000 a 75 000 daltons y ha sido clasificada en 4 grupos: fracciones alfa, beta, delta y omega; la fracción alfa sería la más tóxica.

Últimamente se ha visto que la toxicidad de la avena está en controversia, se ha demostrado que adultos con EC toleran hasta 50 g de avena al día sin recaída clínica o efectos adversos en la mucosa de intestino delgado. En niños existen pocos estudios al respecto; en un trabajo publicado en el *Journal of Pediatrics* de septiembre de 2000, se estudiaron 10 niños recién diagnosticados que recibieron una dieta libre de gluten más avena por 6 meses, se demostró que hubo una disminución significativa en el escore de la biopsia intestinal (escore Marsh), recuento de linfocitos intra epiteliales, títulos de anticuerpos y número de síntomas, sin embargo, ellos concluyen que este estudio está realizado con un número pequeño de pacientes y por un corto período de tiempo, se requiere un seguimiento a más largo plazo para demostrar la seguridad de la avena en el tratamiento de la EC.

Factores ambientales

Ciertos factores infecciosos tendrían un posible rol en la etiopatogenia de la EC, el adenovirus serotipo 12 y principalmente una de sus proteínas E1B mostraría una secuencia aminoacídica similar con el gluten. La infección viral y la subsecuente exposición a la gliadina podrían gatillar el desarrollo de la enteropatía como resultado de una reacción de reactividad inmunológica cruzada.

Factores genéticos

La EC tiene una base hereditaria que se pone de manifiesto por la ingestión de gluten,

1. Médico. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

esto se fundamenta en que entre 2 y el 5% de los sujetos afectados tienen parientes de primer grado que también están enfermos. En aproximadamente 10% de los parientes de enfermos celíacos la mucosa intestinal es plana con alteraciones histológicas similares a las de la EC.

El análisis de los sistemas mayores de histocompatibilidad HLA ubicado en el cromosoma 6 revela que algunos marcadores son más frecuentes en celíacos que en la población general. La frecuencia del antígeno HLA B8, que pertenece a la clase 1, es de un 80 a 90% en los enfermos celíacos mientras que en la población general no supera el 25%. Otros marcadores de la clase 2 tales como HLA DR3 y DR7 son también más frecuentes. El marcador DQW2 está presente en todos los sujetos afectados pero sólo en un tercio de los controles. Los homocigotos DR3/DR3 y los heterocigotos DR3/DR7 tienen mayor susceptibilidad de desarrollar la enfermedad.

Patogenia

Actualmente se acepta que la enfermedad celíaca es una enteropatía del intestino delgado mediada inmunológicamente. Las lesiones observadas en la mucosa sugieren una participación de la inmunidad humoral y celular.

Uno de los primeros eventos que produciría la gliadina sería la activación de las células T de la lamina propia por las células presentadoras de antígenos restringidas al tipo HLA clase 2. El reconocimiento del antígeno llevaría a una estimulación del receptor de interleukina 2 (IL2) y producción de citokinas (en la mucosa del intestino delgado de enfermos celíacos se ha visto un significativo aumento en el porcentaje de células mononucleares que expresan el receptor IL2 "CD25 + cells"). La estimulación de clones de células T producirían aumento del Interferón α , también de TNF α y IL4, IL5 y IL6, las que participarían en diferentes grados como moduladores de la inflamación. Otra característica importante de la mucosa del enfermo celíaco es la infiltración del epitelio por linfocitos, más del 90% expresan CD8 y menos del 10% expresan CD4.

La gliadina gatilla también, a nivel de inmunidad humoral, la producción de autoanticuerpos directamente contra proteínas no colágeno de la matriz extracelular (antirre-

culina y antiendomisio). El autoantígeno participante más probable sería la transglutaminasa tisular. La presencia de estos autoanticuerpo órgano específicos podrían explicar algunas de las manifestaciones extraintestinales de la EC y la asociación con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, hiper e hipotiroidismo, etc.

Patología

La enfermedad celíaca se caracteriza por alteraciones anatopatológicas consistentes en atrofia vellocitaria parcial o total, alargamiento de las criptas, aumento del índice mitótico de las criptas, aumento de los linfocitos intra epiteliales (IELS), infiltración de células plasmáticas, linfocitos, mastocitos, eosinófilos y basófilos en la lamina propia, ausencia de borde en cepillo y anormalidades de las células epiteliales (más delgadas, cuboideas y seudoestratificadas).

En los últimos años se ha reconocido que la evolución de la mucosa de los enfermos celíacos requiere una transición desde una fase precoz caracterizada por un patrón infiltrativo (epitelio lleno con numerosos linfocitos pequeños no mitóticos), pasando por una lesión hiperplástica (hiperplasia de las criptas sin atrofia vellocitaria) y terminando finalmente en una mucosa plana. El año 1992 Marsh y colaboradores publicaron una clasificación histológica que ha servido para uniformar las diferentes etapas del daño de la mucosa intestinal en la EC (Gastroenterology 1992; (1) 102: 330-54).

Nuevas modalidades clínicas de la enfermedad celíaca

Sensibilidad al gluten o paciente celíaco potencial

Este término se refiere a aquellos pacientes asintomáticos que tienen recuento aumentado de linfocitos intraepiteliales en la mucosa yeyunal en pacientes que reciben una dieta normal y este recuento disminuye si se sigue una dieta libre de gluten. Ac antiendomisio positivo, respuesta positiva al estímulo de la mucosa rectal con gluten.

Pertenecerían a esta clasificación un 41% de los parientes de primer grado de enfermos celíacos y la evolución hacia formas más severas de enteropatía va a depender de la carga genética y de factores ambientales.

tales tales como la cantidad de gluten de la dieta y de infecciones recurrentes.

Enfermedad celíaca latente

Se trata de aquellos pacientes que tienen una mucosa yeyunal normal con una dieta normal pero que alguna vez tuvieron una mucosa plana que se recuperó con una dieta libre de gluten.

Enfermedad celíaca silente

Son aquellos pacientes con una biopsia alterada, anticuerpos antiendomisio positivos pero asintomáticos.

Cuadro clínico

El cuadro clínico difiere considerablemente dependiendo de la edad de presentación.

La presentación clásica ocurre a los 9 a 18 meses y se caracteriza por crecimiento normal hasta la introducción del trigo a los 4 a 6 meses, enlentecimiento gradual de la curva de peso, falta de apetito, palidez, cambio progresivo de las deposiciones hasta hacerse más frecuentes y esteatorreicas, trastorno de conducta con irritabilidad, distensión abdominal y retardo del desarrollo sicomotor e hipotonía.

La presentación tardía, ocurre entre los 2 y los 8 años, con talla baja, anemia resistente al fierro, anemia macrocítica en pacientes mayores, raquitismo, trastorno de conducta, constipación, distensión abdominal y retardo de la pubertad.

La forma de presentación más precoz, entre los 3 y los 8 meses, a su vez se caracteriza por introducción precoz de alimentos que contienen gluten 1 a 2 meses, vómitos a veces en proyectil, perdida aguda de peso, distensión abdominal, deposiciones pálidas frecuentes líquidas, deshidratación pudiendo llegar a la crisis celíaca.

Laboratorio

Dentro de los exámenes que revelan mala absorción, están la determinación en sangre de hemoglobina, Fe sérico, calcio, fósforo, fosfatases alcalinas, Mg, proteínas en sangre y protombina, y la determinación de grasas en deposiciones con un balance de grasas.

De los exámenes serológicos los anticuerpos antigiladina (AGA), antiendomisio (EMA) y antitraneglutaminasa, son los más impor-

tantes. Los anticuerpos AGA son del tipo Ig G y IgA, la sensibilidad de ambos en conjunto no es muy alta (60%) y cuando IgG e IgA son considerados por separado IgG AGA muestra una mayor sensibilidad que IgA, pero con una gran cantidad de falsos positivos. Los anticuerpo antiendomisio (EMA), son anticuerpos tipo Ig A que actúan directamente contra el tejido conectivo, semejante a la reticulina ubicado alrededor de las fibras de músculo liso en el esófago de mono; últimamente se ha encontrado que el cordón umbilical humano sería un nuevo sustrato para este anticuerpo.

En un estudio realizado en niños (AJP vol 95, N° 5 2000) se comparó la sensibilidad de Ig A AGA y EMA y se vio que la sensibilidad de IgA AGA fue de un 77% en relación a un 92% visto con EMA, la sensibilidad y especificidad de EMA es alta, de 100%, en pacientes con atrofia vellocitada total y de 31% en pacientes con atrofia vellocitaria subtotal; esto demuestra que la sensibilidad y especificidad de EMA está relacionada con el grado de atrofia de la mucosa, por esto ninguno de estos exámenes puede remplazar a la biopsia intestinal en el diagnóstico de EC.

Los EMA son útiles como screening en sujetos de alto riesgo (parientes de primer grado), en el seguimiento del cumplimiento del tratamiento y como rápidos predictores de recaída durante la sobrecarga.

Recientemente se ha identificado una transglutaminasa en el tejido de los enfermos celíacos, que sería el principal autoantígeno reconocido por EMA y se ha desarrollado un simple inmunoensayo para la determinación de un anticuerpo específico IgA antitraneglutaminasa. Este anticuerpo se puede determinar ya sea por el método de ELISA o por RIA, teniendo este último una sensibilidad y especificidad igual o mayor que EMA.

Criterios diagnósticos

En 1974 la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición (ESPGAN) definió los criterios para el diagnóstico de la EC que consiste en la toma de tres biopsias duodenales que mostrarían:

- a) Biopsia 1, que muestra una mucosa estructuralmente anormal cuando se está ingiriendo una dieta sin gluten.

b) Biopsia 2, que revela mejoramiento de la estructura de la vellosidad con una dieta libre de gluten.

c) Biopsia 3, deterioro de la mucosa durante una prueba con sobrecarga con gluten.

Sin embargo, en los últimos años con la aparición de AGA y EMA muchas veces no se realizaba la tercera biopsia, es así como la ESPGAN en 1989 definió los nuevos criterios para el diagnóstico: confirmación del diagnóstico inicial por medio de una mucosa intestinal alterada con régimen con gluten, biopsia con mejoría después de una dieta sin gluten, hallazgo de Ac. circulantes (AGA, EMA y antitransglutaminasa) al momento del diagnóstico y su desaparición con una dieta libre de gluten apoya el diagnóstico. Por otra parte, definió las condiciones en que es necesaria la sobrecarga: cuando hay duda en el diagnóstico inicial por ejemplo, cuando no se ha hecho la biopsia inicial, crisis celíaca o cuando la muestra es inadecuada y no característica de EC y en el caso de EC latente. La sobrecarga no debe realizarse bajo los 2 años y no antes de los 6 años por el riesgo de daño en la dentición y en niños mayores antes de la pubertad o después del crecimiento puberal. La biopsia debe rea-

lizarse cuando hay una recaída clínica o en cualquier evento después de 3 a 6 meses, si la mucosa permanece normal se necesita un seguimiento estricto ya que ha habido pacientes que recayeron después de 5 a 6 años.

Tratamiento

Dieta libre de gluten de por vida, sin avena, cebada, trigo y centeno; el arroz y maíz se pueden utilizar como sustitutos. Es muy importante considerar que en la mayoría de los casos no se debe iniciar tratamiento sin gluten si no se ha confirmado el diagnóstico con biopsia. El no-seguimiento del tratamiento se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar linfomas de intestino delgado, cáncer de boca faringe y esófago y desarrollo de enfermedades autoinmunes.

REFERENCIAS

1. *Wyllie R, Hyarns J: Pediatric Gastrointestinal Disease; second edition 1999; 401-32.*
2. *Schreiber, et al: The role of the mucosal immune system inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 451-503.*