



Enfermedad celíaca

Emilio Varela

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enteropatía inducida por el gluten de la dieta, que presenta una lesión característica pero inespecífica de la mucosa del intestino delgado, con malabsorción de nutrientes en el área afectada y mejoría clínica e histológica después de la suspensión de ciertos cereales de la dieta.

El gluten es la fracción proteica de algunos cereales, que comprende una parte soluble en alcohol (glutaminas) y otra insoluble en alcohol (gluteninas), ambas perjudiciales para los pacientes celíacos. Las glutaminas de los diversos cereales tienen diferentes denominaciones: la gliadina es la glutamina del trigo; la secalina la del centeno; la hordeína la de la cebada; y la avenina la de avena.

La EC constituye un modelo de enfermedad autoinmune con disparador conocido, el gluten, y una respuesta humoral específica: los anticuerpos antitransglutaminasa tisular, o transglutaminasa 2 (Ac anti-Tg).

EPIDEMIOLOGÍA

La EC afecta a un número de personas mucho más elevado del que se pensaba. Décadas atrás, se creía que en Europa la padecía una de cada 1.500 personas, con una elevada prevalencia en Irlanda (1:300). En los Estados Unidos, se consideraba que era una enfermedad infrecuente, que comprometía sólo a uno de cada 3.000 individuos. Sin embargo, a partir del desarrollo de estudios serológicos que permitieron detectar pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, la situación se modificó sustancialmente. Actualmente, se estima que la prevalencia en Gran Bretaña y EE.UU. es de alrededor de una por cada 110 personas¹. En nuestro país, un estudio realizado en parejas que contraían matrimonio, demostró una prevalencia de una por cada 167 personas y de una por cada 124 en el sexo femenino².

La idea actual es que una de cada 300 personas en el mundo es portadora de esta afección, lo cual implicaría 15 millones de afectados en el planeta.

La EC tiene marcadores genéticos claramente establecidos. Es así que el antígeno de histocompatibilidad HLA DQ2 está presente en el 95% de los pacientes celíacos y el HLA DQ8 en más de la mitad de los restantes. En otras palabras, el carecer de los antígenos de histocompatibilidad DQ2 y DQ8 hace bastante remota la posibilidad de llegar

a desarrollar una enfermedad celíaca. En aquellas poblaciones en las que la presencia de HLA DQ2 es excepcional, como chinos y japoneses, la enfermedad celíaca es una rareza. Como contrapartida, la positividad del HLA DQ2 es poco específica, dado que está presente en el 30 al 40% de la población caucásica, aun cuando estas personas no padezcan la enfermedad³.

La EC se encuentra en el 10% de los familiares directos de un paciente afectado. Hay concordancia en el 20% de los mellizos no univitelinos y en el 75% de los gemelos cuando uno de ellos padece la enfermedad.

Asimismo, la EC se puede manifestar a cualquier edad después de la lactancia y suele mejorar en la adolescencia. Existe así una EC del niño, otra del adulto, e incluso del anciano. Es infrecuente que la EC comience a manifestarse en la adolescencia.

SINTOMATOLOGÍA

El espectro clínico, que es de enorme variabilidad, abarca desde individuos asintomáticos, hasta otros gravemente enfermos, con cuadros floridos. Se caracteriza por síntomas y signos digestivos, generales y extradigestivos.

Los *síntomas* y *signos digestivos* más comunes son: diarrea (aunque ocasionalmente puede haber estreñimiento), distensión y dolorimiento abdominal, meteorismo, vómitos y presencia de aftas bucales.

Los *síntomas* y *signos generales* más frecuentes son: pérdida de peso (aunque no siempre está presente, o puede haber incluso obesidad), retardo del crecimiento, anemia, astenia, anorexia (aunque hay casos de hiperorexia) y edemas por hipoproteinemias.

Los *síntomas* y *signos extradigestivos* a destacar son: atrofia muscular, especialmente glútea, con formación de pliegues cutáneos a ese nivel ("nalgas de elefante"); cambios de carácter (ambos especialmente manifiestos en la población pediátrica); calambres y a veces tetania; retraso puberal, con menarca tardía; infertilidad tanto femenina como masculina; alteraciones en el cabello, que aparece seco y desvitalizado, con caída exacerbada ("pelo de muñeca"); y un cuadro neurológico que puede incluir convulsiones, ataxia, parestias, depresión y migrañas.

En los centros experimentales, el diagnóstico de EC se alcanza generalmente a través de los siguientes caminos en orden de frecuencia⁴⁻⁵:

1. investigación de una diarrea crónica,
2. pesquisa en familiares de un paciente afectado,
3. hallazgo de una mucosa dudodenal sospechosa durante endoscopias solicitadas por cualquier otra razón,
4. estudio, en orden decreciente, de los siguientes síntomas: a) anemia, b) osteopenia, c) pérdida de peso, d) dolor abdominal.

Es interesante señalar que un paciente con EC puede concurrir a consultas con diversos especialistas, por algún síntoma relacionado con esta proteiforme patología, tal como mostramos en la tabla 1.

Es de buena práctica clínica pesquisar la posibilidad de enfermedad celíaca, solicitando los correspondientes estudios serológicos en todos los trastornos que se muestran en la tabla 2. Es frecuente que entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico correcto, transcurran varios años y se hayan realizado varias consultas médicas en las que no se sospechó la enfermedad.

FORMAS CLÍNICAS

La EC puede manifestarse con los síntomas clásicos de la enfermedad (*EC Clásica*), evidenciándose con un cuadro propio de malabsorción intestinal, con diarrea y pérdida de peso. En otras ocasiones, se presenta con síntomas no clásicos, como astenia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y aftas, o sólo con síntomas extraintestinales, como anemia,

Tabla 1. Distintas especialidades que pueden ser consultadas por pacientes portadores de enfermedad celíaca

Especialidad	Síntomas que motivaron la consulta
Clínica / Medicina familiar	Anemia, diarrea, astenia, edemas, pérdida de peso.
Pediatría	Los anteriores, más retardo en el crecimiento o en la menarca.
Obstetricia	Los primeros, más anemia del embarazo.
Hematología	Anemia carencial (deficiencia de hierro y/o folato).
Neurología	Epilepsia, parestesias, ataxia, migrañas.
Ginecología	Infertilidad, retraso puberal.
Endocrinología	Tetania, calambres, tiroiditis, osteopenia.
Traumatología	Fracturas con traumas mínimos.
Cirugía	Diarrea post-gastrectomía, obstrucción intestinal.
Oncología	Linfoma de intestino delgado, tumores varios.
Dermatología	Dermatitis herpetiforme, aftas, caída del cabello.
Odontología	Alteraciones del esmalte dental.
Gastroenterología	Diarrea crónica, linfoma intestinal.

osteopenia y retardo en el crecimiento (*EC no clásica*). El individuo afectado puede estar totalmente libre de síntomas, pero con serología y/o biopsia anormales (*EC silente*), descubriéndose la enfermedad a través de estudios serológicos efectuados por ser familiar de un celíaco, o en forma casual durante una endoscopia realizada por cualquier otro motivo.

Se denomina *EC latente o potencial*, cuando el paciente tiene una biopsia normal, o con cambios mínimos (Grado I de Marsh), pero serología positiva⁵ o cuya mucosa puede potencialmente llegar a empeorar con una sobrecarga de gluten, o en el transcurso del tiempo.

FISIOPATOGENIA DE LOS SÍNTOMAS

La mayoría de los síntomas se relaciona con la malabsorción de nutrientes. Esto ocasiona síntomas intestinales por la presencia en el colon, de lo que tendría que haberse absorbido pero no se absorbió y síntomas extraintestinales dependientes de la carencia de esos nutrientes en el organismo. Es común que en los libros de texto se describan las características de las heces del síndrome de malabsorción como abundantes, pastosas, malolientes y de color masilla. Sin embargo, es frecuente que los pacientes celíacos se presenten con diarrea acuosa. Esto obedece a que los triglicéridos de la dieta, parcialmente digeridos por la lipasa pancreática, forman ácidos grasos de larga cadena que no llegan a absorberse por el trastorno intestinal. Estos ácidos grasos son hidroxilados por las bacterias colónicas, dando lugar a la formación de hidroxiácidos grasos, que tienen una estructura muy parecida al ácido ricinoleico (principio activo del aceite de ricino) y poseen efecto laxante.

La anemia obedece generalmente a deficiencia de hierro, aunque puede a veces agregarse la carencia de ácido fólico. Los edemas se producen por hipoalbuminemia y las manifestaciones purpúricas, si bien son infrecuentes, por deficiencia de vitamina K.

Tabla 2. Trastornos que pueden hacer sospechar la posibilidad de una enfermedad celíaca oculta.

- Anemia ferropénica, aun en la mujer premenopáusicas.
- Infertilidad en ambos sexos.
- Aftas frecuentes.
- Osteoporosis y fracturas frecuentes.
- Hiperparatiroidismo secundario.
- Enfermedades "funcionales" del aparato digestivo (colon irritable, dispepsia, distensión, flatulencia, etc.).
- Trastornos de conducta y retardo del crecimiento en el niño.
- Convulsiones y enfermedades neurológicas no clasificadas.
- Astenia de causa no clara.
- Hipertransaminasemia de causa no aclarada.
- Tumores de intestino delgado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EC surge de la complementación de dos procedimientos básicos: la serología y la biopsia del intestino delgado. No existe un único estudio que permita afirmar o descartar el diagnóstico. Ambos se complementan, conjuntamente con la sospecha clínica y nunca debería iniciarse un tratamiento dietético de prueba sin que al menos uno de ellos haya resultado patológico y sólo mientras se espera el resultado del segundo, lo que no debería demorarse más de un par de semanas. La dieta como prueba terapéutica sin haber completado el estudio sólo lleva a confusión y dificultad diagnóstica posterior. El diagnóstico definitivo surge de la mejoría de los síntomas o del cuadro histológico, con la dieta libre de gluten.

La *serología*, que implica la determinación en sangre de diversos anticuerpos (Ac), debe ser realizada mientras el paciente está ingiriendo gluten en su dieta. Los más utilizados son los Ac anti-gliadina (AGA), los Ac anti-endomisio (EMA) y los Ac anti-transglutaminasa (anti-Tg). Cada uno de ellos puede estudiarse en base al isotipo inmunoglobulina A (IgA), que es el más específico, o en base al isotipo inmunoglobulina G (IgG), que si bien es menos específico, es el único que resultará anormal en caso de deficiencia de IgA. La deficiencia de IgA se observa en pacientes con EC, con una prevalencia 15 veces mayor que en la población general. Debido a que los Ac anti-Tg y EMA son los más sensibles y específicos (sensibilidad y especificidad 90 a 95%)⁶, han ido desplazando progresivamente a los Ac anti-gliadina como estudio preferencial. Paralelamente al estudio de Ac, es conveniente solicitar una determinación de IgA para descartar una deficiencia de la misma.

Pueden obtenerse Ac falsamente negativos en los siguientes casos: atrofia incompleta, deficiencia de IgA, cuando el paciente está recibiendo medicación inmunosupresora o realizando una dieta libre de gluten parcial y por problemas técnicos. En relación a esto último, debe señalarse que el EMA, por ser una técnica de inmunofluorescencia, es el que requiere un operador más idóneo. A su vez, los Ac anti-Tg pueden dar resultados falsamente positivos en hepatopatías crónicas y en diabetes.

En la actualidad, la biopsia del intestino, que incluye varias tomas de la segunda porción del duodeno, se realiza durante una endoscopia de tracto digestivo superior. En la EC se observa aplanamiento de las vellosidades intestinales con elongación de las criptas, inflamación de la submucosa y aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE), con una proporción superior a 30 por cada 100 enterocitos. Marsh ha clasificado la magnitud del compromiso según los siguientes grados:

- Grado 0: normal
- Grado I: relación cripto-vellositaria respetada con aumento de LIEs
- Grado II: elongación de las criptas sin atrofia vellositaria

- Grado III: ya hay atrofia vellositaria y según la magnitud de la misma se divide en:
 - Grado IIIa: atrofia parcial
 - Grado IIIb: atrofia subtotal
 - Grado IIIc: atrofia total.

En la figura 1 mostramos los pasos diagnósticos según el algoritmo propuesto por Alaedini y Green⁷, basado en los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica⁸ y las recomendaciones del Consenso del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU.⁹

TERAPÉUTICA

El tratamiento de la EC es la dieta libre de gluten de por vida. Consiste básicamente, en la eliminación de los cereales que contienen gluten: trigo, centeno y cebada. Respecto de la avena, parecería que 95% de los pacientes celíacos pueden ingerirla sin problema, pero la dificultad para obtener avena que no esté contaminada con alguno de los cereales prohibidos y el escaso beneficio que aporta su incorporación en la dieta, hace que en la práctica se desaconseje su empleo. Se debe tener en cuenta que pequeñas cantidades pueden ser perjudiciales y que existe un gran número de productos comerciales que incorporan harina en forma inadvertida (caramelos, helados, gomas de mascar, mostazas, *ketchup*, pastas dentífricas y cafés instantáneos, entre muchos otros). La guía dietoterápica, a través de una persona experimentada en el tema y las asociaciones de pacientes, constituyen soportes fundamentales para sobrellevar la dieta con menos repercusión sobre la calidad de vida.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Un número importante de afecciones se ha visto asociadas con frecuencia aumentada en la enfermedad celíaca. En la tabla 3 mostramos un listado de las más frecuentes.

COMPLICACIONES

La enfermedad celíaca puede complicarse con una serie de enfermedades, algunas de las cuales son de tipo tumoral

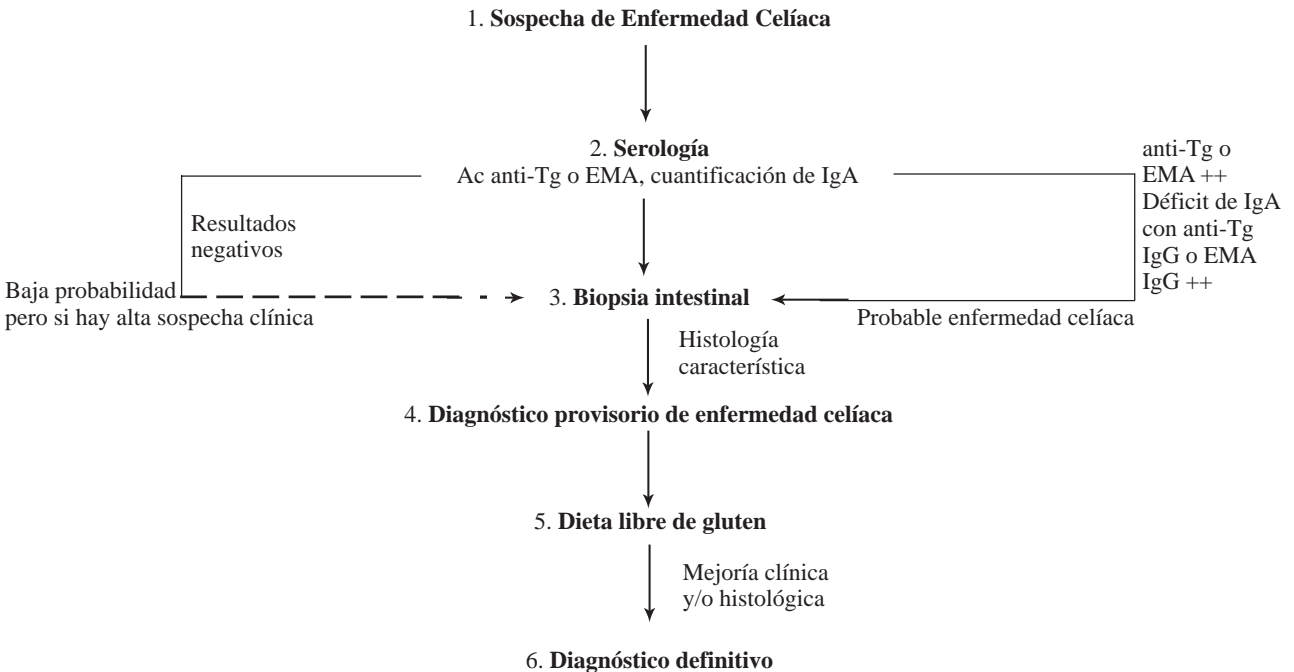
Tabla 3. Afecciones asociadas con la enfermedad celíaca.

- Diabetes tipo 1.
- Deficiencia selectiva de IgA.
- Tiroiditis autoinmune.
- Síndrome de Sjögren.
- Nefropatía por depósito de IgA.
- Colitis microscópica.
- Cirrosis biliar primaria.
- Esteatohepatitis.
- Síndrome de Down.
- Calcificaciones cerebrales subcorticales.
- Dermatitis herpetiforme.

y otras de naturaleza inmunológica. Debido a que en las últimas no está claramente definido el límite entre las complicaciones y las enfermedades asociadas, algunas de las mismas pueden ser indistintamente incluidas en uno u otro grupo. Lo que sí es evidente, es que esta propensión se reduce cuanto menor haya sido el tiempo de exposición al gluten y prácticamente no está presente en aquellos pacientes celíacos diagnosticados en la infancia y que se han sujetado estrictamente a la dieta. La posibilidad de que ocurran estas complicaciones es uno de los principales argumentos para indicar la dieta en el caso de pacientes con enfermedad celíaca asintomática, aunque la historia natural de esta última es por ahora desconocida. Las que pueden ser sin duda rotuladas como complicaciones son las de tipo tumoral: linfoma no Hodgkin en cualquier sitio, linfoma de intestino delgado (que suele ser de tipo T), adenocarcinoma de intestino delgado, carcinoma de faringe y esófago, y existen referencias de un leve aumento en la frecuencia del cáncer de colon derecho. Curiosamente, la prevalencia de cáncer de mama se encontraría disminuida¹⁰. Excepcionalmente, un cuadro indiferenciable de la enfermedad celíaca puede no responder a la dieta, o dejar de

responder a la misma. Esta condición se ha denominado *sprue* refractario. Hay casos en que este cuadro se complica con úlceras de intestino delgado, designándose a esta entidad *yeyuno-ileítis ulcerativa no granulomatosa*. Tanto el *sprue* refractario como la *yeyuno-ileítis*, suelen desembocar con el tiempo en un linfoma de intestino delgado. Los Ac pueden ser positivos o haberse negativizado. La dermatitis herpetiforme (DH), o enfermedad de Duhring, merece un párrafo aparte por ser más una enfermedad asociada que una complicación. Sería una manifestación del conflicto con el gluten a nivel cutáneo. Aunque prácticamente todos los pacientes con DH tienen un intestino afectado, no existe una correlación entre el grado de severidad de ambas condiciones. Así es que un enfermo con una enteropatía que se manifiesta sólo en algunos sectores y sin atrofia vellositaria completa, puede presentar una DH con severas lesiones cutáneas e intenso prurito. La DH se manifiesta con pápulas y vesículas muy pruriginosas que se presentan típicamente en codos, rodillas, glúteos y cuero cabelludo. La biopsia de piel demuestra, por técnicas histoquímicas, la presencia de depósitos granulares de IgA que constituyen un hallazgo esencial

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de enfermedad celíaca (Alaedini A y Green PHR, Ann Intern Med 2005;142: 289.)



Ac anti-Tg, anticuerpo anti-transglutaminasa; EMA, anticuerpo anti-endomisio

para confirmar el diagnóstico. Tanto la enteropatía como las lesiones cutáneas responden a la dieta en un lapso de semanas o meses¹¹.

La EC se ha asociado con trastornos neurológicos y psiquiátricos, tales como ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, depresión, migrañas y epilepsia. Esta última puede asociarse con calcificaciones cerebrales occipitales bilaterales, lo que constituye un síndrome raro pero bastante específico de la enfermedad.

Otras afecciones asociadas son la tiroiditis autoinmune y la diabetes tipo 1 en el terreno endocrinológico, y el síndrome de Down en las de origen genético.

CONCLUSIONES

La enfermedad celíaca, que se reconoce con una frecuencia creciente en numerosos países, resulta de la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Las formas atípicas, con síntomas exclusivamente extraintestinales, monosintomáticas o silentes, superan actualmente a las formas clásicas. El diagnóstico, apoyado en el cuadro clínico, la serología, la biopsia del intestino delgado y la respuesta al régimen libre de gluten, debe surgir de la sospecha clínica. Para ello, todos los integrantes del equipo de salud deben estar al corriente de la elevada prevalencia de la enfermedad y de sus múltiples manifestaciones. El tratamiento indicado es el régimen libre de gluten de por vida.

REFERENCIAS

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120(3): 636-51.
2. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2700-4.
3. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S10-8.
4. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362(9381): 383-91.
5. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S19-24.
6. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S25-32.
7. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 289-98.
8. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65(8): 909-11.
9. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. June 28-30, 2004. Disponible en: URL: <http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm> [Consulta: 24/04/06].
10. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123(5): 1428-35.
11. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S87-91.