

**TEMA 9 -2019:****Generalidades de Enfermedad Celiaca
y abordaje diagnóstico**

Recibido: 01/01/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Jose Alfredo Murillo Saviano² William Piedra Carvajal³ Daniela Sequeira Calderón⁴ Ellen Sylvie Sánchez Más⁵ Daniel Sandoval Loría¹ Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: josemuri07@gmail.com² Asistente Servicio de Gastroenterología. Hospital México. San José, Costa Rica.³ Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: dsequeira.c@gmail.com⁴ Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: ellen.sylvie@gmail.com⁵ Médico General UCIMED. Correo electrónico: dsandovall@hotmail.com**Resumen**

La enfermedad celiaca (EC), es una intolerancia permanente al gluten, con una prevalencia del 1%, la cual aumenta en personas con enfermedades autoinmunes, cromosomopatías, o familiares en primer grado con EC. Clínicamente puede cursar desde asintomática, hasta producir un síndrome de malabsorción florido con síntomas gastrointestinales y extra gastrointestinales, con afectación del estado nutricional. El diagnóstico se realiza basándose en la sospecha clínica, pruebas serológicas, estudios genéticos (HLA DQ2/8) y el Gold standar para el diagnóstico, el cual es la biopsia duodenal. El tratamiento una vez confirmado el diagnóstico, es mantener una dieta libre de gluten de por vida.

Abstract

The celiac disease (CD) is a permanent Gluten intolerance, with a prevalence of 1%, which increases in people with autoimmune diseases, chromosomopathies, or first degree relatives with CD. Clinically it can be asymptomatic, or produce a florid malabsorption syndrome, with gastrointestinal and extra gastrointestinal symptoms, with impaired nutritional status. The diagnosis is made based on clinical suspicion, serological tests, genetic studies (HLA DQ2 / 8), and the duodenal biopsy, that is the gold standard for diagnosis. The treatment is maintaining a gluten-free diet for life.

Palabras clave

Enfermedad celiaca; gluten; malabsorción; dieta libre de gluten.

Key words

Celiac disease; gluten; malabsorption; gluten-free diet.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) consiste en una intolerancia permanente a ciertas proteínas, más comúnmente la gliadina presente en el gluten del trigo, la secalina del centeno, o la hordeína en la cebada. Es una de las causas más comunes de malabsorción de uno o más nutrientes⁽¹⁾.

Esta enteropatía no posee aún una causa clara, sin embargo se ha relacionado a factores genéticos como la expresión de HLA DQ2 y DQ8, inmunitarios relacionados con la expresión de ciertos anticuerpos como lo son la antitransglutaminasa (ATG) y antiendomio (AEM) y ambientales como lo sería la exposición al gluten. La mayoría de estos sujetos con la clínica característica responden a la dieta sin gluten estricta^(1,2).

Característicamente va a tener cambios histopatológicos a nivel de la mucosa intestinal, presentando atrofia de las vellosidades intestinales en la mayoría de los casos, sin embargo esta lesión no es patognomónica. Se produce una malabsorción de nutrientes lo cual resulta en las distintas manifestaciones clínicas^(2,3).

Epidemiología

La EC puede dar inicio a sus manifestaciones en cualquier rango de edad, su espectro de presentación clínica es variado y en ciertos casos pueden cursar asintomáticos⁽²⁾. Presenta prevalencias que rondan el 1% de la población general en países occidentales, a pesar de esto una proporción grande de los pacientes, puede que no estén diagnosticados correctamente por los métodos usados habitualmente y puede que exista una cantidad importante de casos sin diagnosticar^(3,4).

Fisiopatología

El gluten al tener un alto contenido de prolaminas y glutenina, es un polipéptido insoluble en agua y soluciones salinas diluidas. Este va a producir a nivel de la mucosa del intestino delgado, inflamación crónica. Esta respuesta inmune va a tener un componente innato, por efecto directo del gluten a nivel del epitelio, y otro adaptativo o específico, el cual se da a través de los linfocitos T CD4+ y ambos parecen ser los causantes de la lesión histológica⁽²⁾.

Las proteínas específicas del gluten, como la α -gliadina, van a producir una respuesta inmune de tipo innata

inmediata tóxica no relacionada con la respuesta linfocítica, ni la presentación antigénica HLA-DQ2/8. Se va a producir estrés oxidativo mediado por óxido nítrico, principalmente originado en los enterocitos, la gliadina además debilita las uniones intercelulares, pero el principal mecanismo es la liberación de IL-15 por los enterocitos. La IL-15 induce a nivel intraepitelial en los linfocitos la expresión de NKG2D el cual va a interactuar la molécula MICA, que se encuentra a nivel de los enterocitos, lo que produce daño intestinal, induciendo a apoptosis, provocando la desaparición de las microvellosidades y aplanamiento del epitelio intestinal⁽²⁾.

El proceso descrito anteriormente y la respuesta innata, citotoxicidad, y el consecuente debilitamiento de las uniones intercelulares, produce un aumento de la permeabilidad intestinal, por lo que la lámina propia también tendrá contacto con el gluten. Es acá donde entra en juego la respuesta inmune adaptativa mediada por linfocitos T específicos, previo presentación antigénica por las células presentadoras de antígenos (CPA). Estos linfocitos T CD4+ reconocen fragmentos como la α -gliadina presentados por CPA HLA-DQ2/8, y modificados por la transglutaminasa tipo 2. Los linfocitos T CD4+ descritos, van a producir una respuesta mediada por un aumento en las citoquinas IFN- γ , TNF- α , IL-18, entre otras y un descenso de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10 y TGF β , produciendo un estado proinflamatorio, provocando remodelación tisular como hiperplasia de las criptas, atrofia vellositaria y activación de los linfocitos B que promoverán la formación de anticuerpos⁽¹⁻³⁾.

Factores de riesgo

Muchos diagnósticos se realizan a través de la detección de individuos que se consideren de riesgo, en los cuales el porcentaje de prevalencia va a ser mayor según el caso. Dentro de estos factores de riesgo, los principales son: antecedentes familiares de EC (familiares de primer grado, prevalencia entre el 5 y 15%, o de 15 a 30% si son DQ2 positivos), diabetes mellitus tipo 1 (prevalencia 5-6%), tiroiditis autoinmune (5%), otras condiciones autoinmunes, enfermedad hepática o síndrome de Down (prevalencia superior al 12%). Muchas de estas personas cursan asintomáticas o tienen síntomas subclínicos. El riesgo de enfermedad celíaca infantil no parece verse afectado por la lactancia materna o el momento de introducción de gluten en la dieta^(1,5,6).

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas van a variar dependiendo de la edad del paciente. En la población pediátrica los síntomas clásicos son diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal recurrente, falta de apetito, vómitos, retraso del crecimiento, malnutrición, laxitud e irritabilidad, además pueden cursar con anemia ferropénica e hipoproteinemia. En el niño de mayor edad y adolescente puede no haber síntomas digestivos, puede presentarse como anemia ferropénica, estreñimiento, dolor abdominal, retraso prepupal o aparición de menarca, cefaleas, artralgias o hábito intestinal irregular ^(1,9).

La clínica en la población adulta suele ser atípica y presentar distintos patrones, como anemia, osteoporosis temprana, distensión abdominal o alteraciones a nivel del tracto intestinal. Es raro ver la manifestación clásica de un síndrome de malabsorción grave con esteatorrea y los signos de malnutrición en esta población, sin embargo en aquellos en que esta patología no se diagnosticó en la edad pediátrica, podrían debutar con un cuadro clásico, secundario a una situación estresante o desencadenante, como secundario a un procedimiento quirúrgico, alguna otra patología asociada o el embarazo ^(1,3,9).

Diagnóstico

El diagnóstico de EC, se basa en la clínica del paciente y los hallazgos que presente al examen físico, las pruebas serológicas (anticuerpos ATG), estudios genéticos (HLA-DQ2/8) y la biopsia intestinal. Por tanto aquellos pacientes que pertenezcan a los grupos de riesgo antes mencionados o presenten signos y síntomas de EC, se debe sospechar la patología, y corroborar el diagnóstico mediante los métodos mencionados ⁽⁸⁾.

Marcadores Serológicos

La biopsia intestinal sigue siendo el método de elección para el diagnóstico de EC, sin embargo los marcadores serológicos pueden ayudar a detectar o seleccionar a aquellos sujetos que cuentan con mayor probabilidad de presentar esta patología. Son de gran utilidad en aquellos que no presentan síntomas gastrointestinales, o que presentan enfermedades asociadas a EC, o con familiares de primer grado ya diagnosticados. Es de suma importancia tener claro que si estos se encuentran negativos, no excluyen

el diagnóstico y por tanto se debe recurrir a otros métodos, ya sea el estudio genético o la biopsia duodenoyeyunal ^(1,4).

Los anticuerpos utilizados en EC son los antigliadina (AGA), AEM y ATG, estas pruebas serológicas se deben realizar cuando el paciente se encuentra con gluten en su dieta. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATG) son de clase IgA, actualmente se ha demostrado que son el marcador más útil y ampliamente recomendado en múltiples guías de manejo a nivel occidental. Se recomienda el uso único de anticuerpos ATG para el screening de EC, debido a que son los que presentan mayor especificidad (cercana al 100%) y sensibilidad (cercana al 98%). También se cuenta con ATG IgG, que es de gran utilidad en pacientes con déficit de IgA ^(3,11).

Los anticuerpos antiendomiso (AEM), son de tipo IgA, van a variar su sensibilidad y especificidad dependiendo de la edad. Su uso en conjunto con los ATG aumenta la sensibilidad, pero disminuye la especificidad, por lo que no se recomiendan en población de bajo riesgo, y se prefiere el uso único de los ATG ^(1,3).

Los anticuerpos antigliadina (AGA) fueron los primeros en utilizarse con el fin de realizar un cribado para EC, sin embargo posteriormente entraron en desuso a nivel de población general, debido a que los anticuerpos ATG e incluso los AEM presentan mayor sensibilidad y especificidad. Estos pueden ser IgA o IgG, usualmente se utiliza IgA, salvo en casos de deficiencias selectivas de IgA, en los que se podría utilizar los IgG. Se ha visto que la eficacia de los AGA para el screening es mayor en la población pediátrica menor a 2 años, pues en esta población la sensibilidad del AGA es mayor que los ATG y AEM incluso juntos, por lo que se recomienda en esta población hacer el screening combinando ATG con los AGA (IgA e IgG) ^(1,3).

Es importante tener en cuenta que hasta aproximadamente el 4% de los pacientes con EC, pueden presentar déficit selectivo de IgA, por lo que es importante siempre la determinación de IgA sérica total, simultáneamente a la de marcadores de tipo IgA, con el objetivo de disminuir los falsos negativos. En el caso de déficit de IgA, la recomendación es solicitar ambos anticuerpos, AGA y ATG de tipo IgG ^(1,3).

El resultado de la serología va a definir el paso a seguir. Si esta es positiva, al ser la sensibilidad muy

elevada (98%) y al asociarse a personas con lesiones histológicas avanzadas como atrofia vellositaria, si presenta además síntomas sugestivos, debe realizarse una biopsia intestinal. Si presenta hallazgos histológicos compatibles con EC, se debe iniciar la dieta libre de Gluten ^(1,3).

La serología negativa no permite excluir la EC en aquellos pacientes con sospecha clínica, esto sucede frecuentemente cuando presentan alteraciones histológicas poco avanzadas (Marsh 1 y 2). Algunos pacientes con alteraciones de poca relevancia para EC, como enteritis linfocítica, sin atrofia vellositaria, pueden de igual forma presentar clínica de EC relevante, por lo que si presenta clínica sugestiva y serología negativa y más aún, si pertenece a grupos de riesgo, debe considerarse además el estudio genético ^(1,3).

Biopsia Intestinal

La biopsia intestinal es el gold standard para la confirmación del diagnóstico. Tradicionalmente se requieren de 3 biopsias: una con gluten en la dieta para el diagnóstico, otra posterior a un periodo con dieta libre de gluten (DLG), y una al finalizar el periodo de prueba de dieta con gluten (mínimo 4 semanas, con 3 a 6 gramos de gluten por día). Se aconseja además la toma por lo menos 4 muestras para el análisis histológico, debido a que las lesiones pueden ser parcheadas ^(1,3,8).

Si la duración de la DLG ha sido breve (menor a 1 mes), la serología y la histología pueden mantenerse anormales en la mayoría de pacientes y por tanto en este periodo se podría aún tomar la biopsia inicial diagnóstica, sin embargo la conversión o normalización de estos, una vez iniciada la DLG, varía de un paciente a otro y algunos pueden revertir o normalizar rápidamente los hallazgos histológicos y serológicos, por lo que una biopsia sin hallazgos no excluye la EC de forma definitiva, y es acá donde es importante apoyarse en el estudio genético ^(1,3).

En la biopsia se busca la existencia de lesiones compatible con EC y estadiar las mismas, mediante la clasificación de Marsh. Los hallazgos histológicos van desde enteritis linfocíticas, donde únicamente hay un incremento de la población de linfocitos intraepiteliales, lo que corresponde a Marsh 1 (más del 25%), hasta atrofia grave de la mucosa ^(1,3).

■ **Tabla I.** Clasificación Marsh. Adaptado de SESCS, 2018⁽¹⁾.

Clasificación Marsh grado de atrofia vellositaria en duodeno	
Marsh	Hallazgo Histológico
0	Normal; mucosa preinfiltrativa
1	Incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (Infiltrativa)
2	Hiperplasia de criptas
3a	Atrofia vellositaria parcial
3b	Atrofia vellositaria moderada o subtotal
3c	Atrofia vellositaria total
4	Hipoplasia

Los hallazgos histológicos en los diferentes estadios Marsh, son compatibles con la enfermedad, pero ninguno es específico. De ahí la importancia del estudio serológico y del estudio genético (en caso de serología negativa y alta sospecha clínica), para reforzar el diagnóstico y dar seguimiento en cuanto a la clínica y resolución de las lesiones histológicas, posterior a haber iniciado la dieta libre de gluten. Esta recuperación a nivel de las vellosidades intestinales es lenta, por lo que se recomienda realizar la biopsia de seguimiento posterior a 18-24 meses, una vez iniciada la DLG ⁽¹⁾.

Estudios Genéticos

Los pacientes con EC, son HLA DQ2/DQ8 positivos, casi en su totalidad y esto no es influenciado por la dieta, por lo que el resultado es independiente de si se encuentra o no con DLG. El 90% de pacientes con EC expresan HLA-DQ2, mientras que sólo de un 20 a 30% de la población general van a ser HLA DQ2 positivos. El resto de pacientes celíacos van a poseer otras variantes que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2, lo que corresponde a un 6% del total. Por tanto la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable,

teniendo un alto valor predictivo negativo, por lo que se excluye EC con un 99% de certeza, con un HLA DQ2/DQ8 negativos ^(1,12).

Cuando se realiza el estudio genético y es negativo, se deben plantear diagnósticos diferenciales. Cuando el resultado genético es positivo, con una serología negativa, es necesario realizar una biopsia duodenal ^(1,3).

Los pacientes con anticuerpos positivos y biopsia normal, que posean alto riesgo por familiares con EC en primer grado o enfermedades asociadas, si presentan el estudio genético positivo, se recomienda un seguimiento clínico debido al riesgo de desarrollar manifestaciones posteriormente ⁽¹⁾.

Es importante tener claro que un HLA-DQ2/DQ8 positivo no es suficientemente para realizar el diagnóstico, es necesario realizar la prueba con gluten, y la posterior eliminación del mismo de la dieta ^(8,12).

Tratamiento

El tratamiento en EC, es la dieta libre de gluten (DLG) estricta, a partir de las dos semanas de inicio se va a tener mejoría sintomática. En cuanto a las pruebas serológicas estas van a normalizar entre los 6 y 12 meses y se espera una recuperación de las vellosidades intestinales a los 24 meses de inicio. En la población adulta a diferencia de la pediátrica, la mejoría clínica suele ser más lenta ^(2,3).

En la DLG es necesario excluir el trigo, cebada, triticale, centeno y todos los derivados de los mismos. Existen productos que no producen un efecto en estos pacientes, como en el caso de la avena, pero que sin embargo pueden tener contaminación con trazas de harinas que incluyan gluten o derivados, por lo que se debe ser cuidadoso y riguroso en cuanto a la manufactura de los alimentos consumidos, inclusive con aquellos que no contengan gluten ^(1,4).

Recientemente se ha estado investigando sobre nuevos tratamientos en EC, y en enfermedad celiaca refractaria, enfocados en la patogenia de esta, realizando modificaciones al gluten para conseguir una variante no inmunogénica, terapias que degraden el mismo a nivel intestinal, regulación de la respuesta inmune adaptativa, entre otras. Sin embargo se debe probar y estudiar su eficacia y seguridad, respecto a la DLG ⁽²⁾.

Conclusiones

La EC es una intolerancia permanente al gluten, que puede presentarse en cualquier edad, tiene una prevalencia en la población general de hasta al 1%. Se presenta en personas predispuestas genéticamente, con un HLA DQ2/8.

Los pacientes con EC pueden cursar desde asintomáticos, hasta producir un síndrome de malabsorción florido, con importante afectación del estado nutricional.

Las personas con factores de riesgo, como patologías asociadas a EC (enfermedades autoinmunes, trisomía 21, etc.), familiares en primer grado con EC, son una población en la que se debe mantener un alto grado de sospecha. En cuanto al diagnóstico, este se basa en la clínica del paciente, pruebas serológicas, biopsia duodenal y estudios genéticos.

Los marcadores séricos son de elección para iniciar el screening de los pacientes con mayor probabilidad de presentar EC. Los anticuerpos ATG IgA, son los recomendados para realizar el cribaje en personas mayores de 2 años en las que se sospecha esta patología. En menores de 2 años, se recomienda hacer el mismo combinando ATG con los AGA (IgA e IgG). Mientras que en aquellos con deficiencia selectiva de IgA, se recomienda realizar cuantificación de anticuerpos IgG (ATG y AGA).

Una serología negativa no excluye EC, por lo que si se tiene sospecha clínica, se debe recurrir a estudios genéticos y si estos son positivos, incluir biopsia intestinal.

La biopsia intestinal es el gold standar, debe indicarse cuando se tiene síntomas sugestivos, una serología positiva, o si el paciente presenta clínica sospechosa y un estudio genético positivo (a pesar de que la serología sea negativa).

Las pruebas serológicas se deben realizar con gluten en la dieta, y a la hora de realizar DLG, no se debe iniciar sin haber realizado previamente la biopsia intestinal.

El estudio genético es de utilidad para detectar familiares que sean susceptibles de presentar EC.

La DLG es el tratamiento de la EC y en la mayoría de los pacientes va a producir remisión o disminución de los síntomas, alteraciones histológicas y negativización de los marcadores serológicos. Esta se debe mantener de por vida. La causa más frecuente de falta de respuesta a la DLG, es el incumplimiento de la misma, o consumo de trazas de gluten por contaminación a la hora de preparación o manufactura.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. *Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). España, 2018. http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2018-05/SESCS_2018_Protocolo_diag_precoz_EC.pdf Ministerio de Sanidad y Consumo España Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca Madrid
2. Vaquero L Rodríguez L León F Jorquera F Vivas S. *New coeliac disease treatments and their complications*. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):191-204. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444382418300415?via%3Dihub>
3. Rubio A Hill I Ciarán K Calderwood A Murray J. *Diagnosis and Management of Celiac Disease*. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:656–676; doi:10.1038/ajg.2013.79. <https://gi.org/guideline/diagnosis-and-management-of-celiac-disease/>
4. Kasper D Fauci A Hauser S Longo D Jameson J Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill Companies, Inc. New Cork – U.S.A. 19th Edition, 2016: 1940-1942.
5. Ciarán P Bai J Liu E Leffler D. *Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease*. *Gastroenterology* 2015;148:1175–1186. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00162-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00162-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
6. Society for the Study of Celiac Disease (SSCD). *CELIAC DISEASE DIAGNOSIS IN ADULTS*. SSCD. Woodcreek- U.S.A. https://www.theceliacsociety.org/cd-adult_diagnosis_guide (Revisado 25 diciembre de 2018)
7. Werkstetter K Korponay-Szabó R Popp A *et al*. *Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice*. *Gastroenterology*. 2017;153:924–935. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28624578>
8. Wolf J Petroff D Richter T *et al*. *Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy*. *Gastroenterology* 2017;153:410–419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461188>
9. Fernández-Bañares F Esteve-Comas M Rosinach M. *Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo*. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(9):561-566
10. Olivencia P Cano R Martín S León P Roy A Redondo V. *Enfermedad celíaca del adulto y linfocitos intraepiteliales. ¿Nuevas opciones para el diagnóstico?*. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(9):555-559.
11. Fernández M Vivasa S Ruiz de Morales J Marugán J. *Utilidad de los anticuerpos antitransglutaminasa en el diagnóstico de la enfermedad celíaca*. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(8):437-440.
12. Sarna V Lundin K Mørkrid L Qiao S Sollid L Christophersen A. *HLA-DQ–Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption*. *Gastroenterology* 2018;154:886–896. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)36352-7/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)36352-7/fulltext)

Declaración de conflicto de intereses

Los autores destacan que no se dieron conflicto de intereses esta revisión bibliográfica.