

Enfermedad celíaca

Isabel Polanco y Carmen Ribes

Introducción y concepto

La enfermedad celíaca (EC) consiste en una intolerancia a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que cursa con una atrofia severa de la mucosa del intestino delgado superior. Como consecuencia, se establece un defecto de utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales y vitaminas) a nivel del tracto digestivo, cuya repercusión clínica y funcional va a estar en dependencia de la edad y la situación fisiopatológica del paciente. Esta intolerancia es de carácter permanente, se mantiene a lo largo de toda la vida y se presenta en sujetos genéticamente predispuestos a padecerla. Parece que la ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como la introducción temprana de estos cereales en la dieta de personas susceptibles, son factores de riesgo para su desarrollo. Un régimen estricto sin gluten conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y de la alteración funcional, así como a la normalización de la mucosa intestinal.

Las características clínicas de la EC difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas intestinales y el retraso del crecimiento son frecuentes en aquellos niños diagnosticados dentro de los primeros años de vida. El desarrollo de la enfermedad en momentos posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales. Se han descrito numerosas asociaciones de EC con otras patologías, muchas con base inmunológica, como

dermatitis herpetiforme (considerada, realmente, como la enfermedad celíaca de la piel), déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus tipo I o tiroiditis y hepatitis autoinmune, entre otras.

La EC puede mantenerse clínicamente silente e incluso en situación de latencia con mucosa intestinal inicialmente normal consumiendo gluten en algunos sujetos genéticamente predispuestos. La malignización es la complicación potencial más grave y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades. Por tanto, una dieta estricta sin gluten constituye la piedra angular del tratamiento de la EC y debe ser recomendada durante toda la vida, tanto a los enfermos sintomáticos como a los asintomáticos.

Patogenia

La mayoría de los modelos descritos sobre la patogenia de la EC la consideran una enfermedad inmunológica en la que concurren factores genéticos y ambientales, de modo que se requiere la combinación de ambos factores para que se inicie la enfermedad. Se ha encontrado una fuerte asociación entre los genes que codifican para moléculas HLA de clase II y la EC, concretamente con los haplotipos HLA-DR17 (DR3) y HLA DR11 (DR5/DR7). Dicha asociación está relacionada con la molécula DQ2, común en ambos haplotipos. DQ2 es un heterodímero a/b situado en la superficie de células implicadas

en la respuesta inmune, codificado por los alelos DQA1*0501 B1*0201. Dichos alelos están presentes en el 95% de los enfermos celíacos, comparado con el 20% en grupos control. La mayor parte del resto de los pacientes celíacos negativos para DQ2 portan la molécula DQ8 (DQA1*0301 B1*0302).

Recientemente se ha encontrado que el alelo 10 del gen MICB (MICB*10), un gen de estructura similar a los genes de clase I, también contribuye a la susceptibilidad para la enfermedad celíaca. Este gen codifica las moléculas MICB que se expresan en los enterocitos del intestino delgado que son específicamente reconocidos por células, lo que podría explicar el aumento significativo de los linfocitos en el epitelio intestinal.

Desde hace tiempo se sabe que en el suero de los pacientes celíacos pueden detectarse anticuerpos contra gliadina (AAG). Se ha demostrado que la producción de AAG de tipo IgA e IgG está aumentada, tanto en las secreciones intestinales como en el suero de pacientes celíacos. También se ha descrito un aumento de otros anticuerpos alimentarios, probablemente como consecuencia del aumento de la permeabilidad de la membrana intestinal. Además, en la EC se producen anticuerpos dirigidos contra algunas proteínas de la matriz celular de origen fibroblástico, como son los anticuerpos antirreticulina y los anticuerpos antiendomiso. Recientemente se ha identificado la transglutaminasa tisular (TGt) como el principal antígeno frente al cual se dirigen los anticuerpos antiendomiso.

Todos estos anticuerpos, especialmente los de clase IgA, se utilizan como marcadores inmunológicos para el diagnóstico de EC. Sin embargo, ninguno es específico y sus niveles no siempre están directamente relacionados con el estado de la mucosa intestinal.

La presencia de autoanticuerpos en sueros de pacientes celíacos, junto con la fuerte asociación con los productos de los genes HLA II y las características de inflamación local de la porción del yeyuno, sugieren que la EC podría tener una base autoinmune. Sin embargo, no se trata de una enfermedad autoinmune clásica, ya que los autoanticuerpos desaparecen y el daño tisular de la mucosa intestinal revierte completamente al eliminar el gluten de la dieta.

Aunque no se conoce el mecanismo molecular preciso por el cual se produce la EC, la identificación de la TGt como el autoantígeno frente al cual se dirigen principalmente los anticuerpos tisulares ha permitido conocer nuevos datos que explican algunos de los sucesos que acontecen en la enfermedad. La TGt pertenece a una familia heterogénea de enzimas dependientes del calcio que cataliza la formación de enlaces entre proteínas. Está ampliamente distribuida en el organismo humano, encontrándose asociada a las fibras que rodean el músculo liso y las células endoteliales del tejido conectivo. La TGt interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular, actuando las gliadinas del trigo como sustrato de estas reacciones. En tejidos lesionados, como la mucosa del intestino delgado de la EC no tratada, los niveles de TGt aumentan.

Existen datos que apoyan que la TGt actúa de forma específica sobre los péptidos de las gliadinas, produciendo residuos cargados negativamente por desamidación de una glutamina a glutámico. Esta actividad produce complejos entre el autoantígeno (TGt) y la gliadina que actúa como transportadora, generándose epítomos nuevos capaces de unirse muy eficazmente a las moléculas DQ2 o DQ8 (ambas con preferencia por cargas negativas) expresadas en la superficie de las células presentado-

ras de antígeno intestinales y que son reconocidos por células T derivadas del intestino de pacientes celíacos. El estímulo de estas células T CD4+ (cooperadoras), específicas para gliadina, por el complejo TGt-gliadina actúa sobre las células B para la producción de anticuerpos frente a TGt y frente a gliadina. Este modelo explica por qué la mayoría de los pacientes celíacos son portadores de HLA-DQ2 (95%) o, en su defecto, de DQ8. También explica la existencia de autoanticuerpos frente a antígenos tisulares, cuyos niveles fluctúan en función de los antígenos de la dieta (gliadina), sin necesidad de la existencia de homologías entre las gliadinas y el autoantígeno. Si la cooperación con células B específicas para la formación de anticuerpos anti-TGt proviniese de células T específicas para TGt y no de células T específicas para gliadina, la respuesta inmune sería crónica y no estaría regulada por la gliadina, como de hecho ocurre en la EC.

Clínica

La sintomatología clásica incluye diarrea malabsortiva, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos y permite sospechar el diagnóstico con facilidad. No obstante, nunca se iniciará la exclusión de gluten de la dieta sin realizar previamente una biopsia intestinal.

Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento, pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con presencia de hemorragias cutáneas o digestivas (por defecto de síntesis de vitamina K y otros factores K dependientes a nivel intestinal), tetania hipocalcémica y edemas por hipoalbuminemia. Puede producirse también una severa deshidratación hipotó-

nica, gran distensión abdominal por marcada hipopotasemia y malnutrición extrema. Al estado de crisis celíaca puede llegarse si no se realizan un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Formas no clásicas

Ocasionalmente, las manifestaciones digestivas están ausentes u ocupan un segundo plano. A veces, su presentación en niños mayores es en forma de estreñimiento, asociado o no a dolor abdominal de tipo cólico, de distensión abdominal o aparición brusca de edemas, generalmente coincidiendo con algún factor precipitante (infección, cirugía, etc.). El retraso de talla o de la pubertad pueden también ser datos evocadores. Otra forma aislada de presentación es una anemia ferropénica, debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. En celíacos no tratados se ha descrito hipoplasia del esmalte dentario. También se ha referido la tríada epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y enfermedad celíaca, que responde al tratamiento con dieta exenta de gluten.

Formas silentes

La enfermedad puede cursar durante varios años de modo asintomático, como se ha comprobado en familiares de primer grado de pacientes celíacos. Por ello, es necesario un atento seguimiento clínico de estas familias, incluyendo marcadores serológicos (anticuerpos antigliadina, antiendomisio y/o antirreticulina) e incluso biopsia intestinal, si fuera necesario.

Formas latentes

El término enfermedad celíaca latente debe reservarse para aquellos individuos que, con-

sumiendo gluten, con o sin síntomas, tienen una biopsia yeyunal normal o sólo con aumento de linfocitos intraepiteliales. En su evolución deberán presentar atrofia de vellosidades intestinales, con normalización anatómica tras la retirada del gluten de la dieta y reparación de la lesión al reintroducirlo. Suelen ser familiares en primer grado de pacientes celíacos y, dado el alto riesgo de desarrollar la enfermedad, deben ser controlados periódicamente.

Marcadores serológicos

La descripción y observación de las nuevas formas clínicas oligo o monosintomáticas está en estrecha relación con el desarrollo de los marcadores serológicos o anticuerpos circulantes en pacientes con EC y dirigidos frente a distintos antígenos.

Los anticuerpos anti gliadina (AAG) se determinan mediante técnicas de ELISA que son técnicamente fáciles, reproducibles y baratas. Los AAG de clase IgG son sensibles, pero muy poco específicos, con un alto porcentaje (30-50%) de falsos positivos. Los de clase IgA son muy sensibles (superior al 90%) con una especificidad variable según la población a la que se aplique; puede ser superior al 85-90% en pacientes con patología digestiva. En general existe una gran variabilidad en la eficacia de los AAG, dependiendo de los test utilizados y de los autores.

Los anticuerpos anti endomisio (AAE) se detectan en la *muscularis mucosae* del esófago de mono o sobre cordón umbilical por métodos de inmunofluorescencia; su presencia se relaciona más estrechamente con el daño de la mucosa, en los pacientes celíacos, que los AAG. La sensibilidad y especificidad de los AAE es superior al 90%; la especificidad es discretamente inferior en adultos en comparación con los pacientes pediátricos. Su sensi-

bilidad varía según los grupos de población y la edad, siendo menos sensibles que los AAG en niños menores de 2 años y en los adolescentes y similar o superior a los AAG en los otros grupos de edad.

La reciente puesta a punto de un método enzimático para la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti-TGt) ha extendido su uso en la práctica clínica ya que combinan la alta eficacia de los AAE-sensibilidad y especificidad > 90% - con las ventajas metodológicas de los AAG (ELISA)

Tanto los anticuerpos tisulares, AAE y anti-TGt, como los AAG disminuyen hasta niveles por debajo del valor de referencia al excluir el gluten de la dieta; sin embargo, ocasionalmente, pueden persistir AAE positivos a títulos bajos, siendo los AAG negativos lo que podría ser indicativo de un proceso inflamatorio persistente a nivel del intestino delgado. Los anti-TGt tienen un comportamiento similar a los AAE.

Por ello estos marcadores son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones mínimas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectadas mediante una elevación de los AAG y en menor medida a través de los AAE y de los anti-TGt. En aquellos pacientes sometidos a provocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios de estos marcadores se asocia con una recaída histológica, permitiendo establecer la indicación de la biopsia posprovocación.

La determinación de otros marcadores como los anticuerpos antirreticulina o antiyeyunales no tiene ningún interés práctico adicional.

En general, los marcadores serológicos son de gran utilidad como indicadores de EC en aquellos pacientes con formas subclínicas de

la enfermedad, pero no pueden ser utilizados como único criterio diagnóstico. Probablemente, los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular son los que muestran mejor capacidad diagnóstica, ya que reflejan con mayor exactitud el estado de la mucosa intestinal.

Diagnóstico

No puede establecerse por datos clínicos ni analíticos. Es imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal y el estudio histológico de una muestra de mucosa obtenida a nivel duodenoyeyunal. El hallazgo histológico específico, aunque no patognomónico, es una atrofia vellositaria severa (atrofia subtotal) con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales.

Los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN 1970) incluyen la realización de al menos 3 biopsias intestinales, siendo imprescindible que, en el momento de la primera biopsia, el paciente esté consumiendo gluten.

Así pues el diagnóstico se basaría en el hallazgo de una atrofia intestinal severa en una 1ª biopsia intestinal (dieta con gluten), normalización histológica probada en una 2ª biopsia intestinal, tras un periodo de 2 años de dieta exenta de gluten, y reaparición de la lesión vellositaria comprobada mediante una 3ª biopsia intestinal tras reintroducción del gluten en la dieta (prueba de provocación).

Estas normas han sido revisadas posteriormente (1989), puntualizando que la segunda y la tercera biopsia sólo serían necesarias en niños pequeños, cuando no se ha realizado la 1ª biopsia o los hallazgos histológicos de la misma no son específicos o cuando la respuesta clínica a la exclusión del gluten no es concluyente.

La presencia de marcadores serológicos (anticuerpos antigliadina, antiendomiso y/o transglutaminasa) elevados en la fase activa de la enfermedad (cuando el paciente esté consumiendo gluten) y su desaparición tras suprimir el gluten de la dieta es un dato biológico que apoya el diagnóstico, pero no un criterio suficiente *per se*. Nunca debe excluirse el gluten de la dieta sin biopsia previa.

Tratamiento

No hay tratamiento farmacológico. La única actitud terapéutica es la supresión de la dieta de todos los productos que tienen gluten, concretamente todos los productos que incluyen harinas de cebada, centeno, avena y trigo. Aunque recientemente se ha puesto en entredicho la toxicidad de la avena, no se dispone de estudios concluyentes. En las tablas se detallan los alimentos prohibidos o aptos para enfermos celíacos. Hay que tener en cuenta que las harinas se utilizan ampliamente en la industria alimentaria. Por ello, el Códex Alimentario establece como límites máximos de contenido en gluten para que un producto sea considerado sin gluten de 20 ppm para los alimentos naturalmente exentos de gluten y de 200 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo.

Tras la exclusión de gluten de la dieta, la recuperación histológica completa no se produce de forma inmediata; en adultos puede incluso tardar más de 2 años, y en niños no se produce antes del año de tratamiento dietético. Por ello puede ser necesario excluir temporalmente la lactosa de la dieta, hasta la recuperación de las enzimas de la pared intestinal, especialmente de la lactasa. Igualmente y dependiendo del grado de malabsorción y/o de malnutrición del paciente, el tratamiento dietético inicial puede ser necesario el recomendar una dieta hipoalergénica, hipercalórica o pobre en fibra.

TABLA I. Alimentos que contienen gluten; PROHIBIDOS

1. Harinas de trigo, centeno, avena, cebada
2. PAN, bollos, pasteles, tartas, galletas, bizcochos y demás productos de pastelería, elaborados con cualquiera de estas harinas
3. PASTAS ALIMENTICIAS, ITALIANAS o similares: fideos, macarrones, tallarines, etc. y sémola de trigo
4. Leches malteadas y alimentos malteados. Chocolates (excepto los autorizados)
5. Infusiones y bebidas preparadas con cereales, cerveza, malta, agua de cebada, etc
6. Productos manufacturados en los que entren en su composición cualquiera de las harinas citadas, por ejemplo: sopas de sobre, flanes y natillas preparadas, helados, caramelos

TABLA II. Alimentos sin gluten; PERMITIDOS

1. Leche y derivados (queso, requesón, mantequilla, nata)
2. Carne, pescado, mariscos y huevos
3. Verduras, frutas, hortalizas, tubérculos (patata)
4. ARROZ, MAÍZ, en forma de harinas y grano, palomitas
5. Tapioca, soja y harina de soja
6. Legumbres: lentejas, garbanzos, alubias, etc
7. Frutos secos
8. Azúcar y miel
9. Aceites, margarina (sin aditivos)
10. Sal, vinagre, levadura sin gluten, pimienta

Los suplementos de hierro y/o otros minerales no suelen ser necesarios, excepto en situaciones de deterioro nutricional importante.

Complicaciones y pronóstico

Si el cumplimiento dietético es estricto, se ha comprobado que a los 10 años de la dieta el riesgo de enfermedades neoplásicas y proba-

blemente también de enfermedades autoinmunes es similar al de la población general.

El pobre cumplimiento o las transgresiones dietéticas conlleva un riesgo especialmente de enfermedades neoplásicas del tracto digestivo como carcinomas esofágicos y faríngeos, adenocarcinomas de intestino delgado y linfomas no Hodgkin.

TABLA III. Alimentos que pueden contener gluten

En general cualquier alimento preparado o manufacturado puede contener gluten; evitar los productos a granel

- Fiambres: salchichas, mortadelas, otros embutidos, pasteles de jamón o de carne, otros preparados de charcutería. Patés diversos
- Queso fundido, queso en laminas, queso de bola, en general quesos sin marcas de garantía
- Conservas
- Turrón, mazapán
- Cafés y té de preparación inmediata
- Colorantes: algunos colorantes alimentarios.
- Pipas con sal, caramelos, golosinas
- MEDICAMENTOS: consultar prospecto

Por otra parte se ha observado que uno de cada 20 pacientes diagnosticados en la edad adulta desarrollan un linfoma de células T en los 4 años siguientes al diagnóstico. Enfermedades no neoplásicas pero de gran morbilidad están también en relación con la enfermedad celiaca no tratada; así junto a enfermedades de tipo autoinmune, pueden observarse alteraciones del metabolismo óseo, problemas en relación con la reproducción, alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Estas observaciones justifican tanto el diagnóstico precoz como la exclusión, estricta y de por vida, del gluten en la dieta del paciente celiaco. Tras el diagnóstico, el seguimiento clínico de por vida de estos pacientes es igualmente imperativo y cumple un doble objetivo: la vigilancia del correcto cumplimiento dietético y la detección de posibles complicaciones.

Bibliografía

1. Ausina A, Ribes-Koninckx C, Hernández M, Rivas J, Ferrer J. Enfermedad celiaca latente. Una realidad clínica. *An Esp Pediatr* 1994; 40(6):449-52.
2. Calero P, Ribes-Koninckx C, Albiach V, Carles C, Ferrer J. IgA anti gliadin antibodies as a screening method for nonovert celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:29-33.
3. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200.
4. 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.
5. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease- effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-8.
6. Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr (Suppl.)* 1996; 412:68-75.
7. Lecea A, Ribes-Koninckx C, Polanco I and Ferrer J. Serological screening (anti gliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt coeliac disease in children of short stature. *Acta Paediatr (Suppl.)* 1996; 412:54-5.

