Enfermedad celíaca

Dra. Patricia Langjahr*, Dr. José Masi Sienra**

* *Bioquímica, MSc en Ciencias Biológicas, mención Inmunología; PhD en Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile*
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS)
Cátedra de Inmunología Clínica. Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Asunción

** *Medico Gastroenterólogo*
Director del Centro Estudios de Enfermedades Digestivas (CEED)
Centro de Endoscopia. Sanatorio San Roque

Resumen. *La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune provocada por el consumo de gluten en personas con susceptibilidad genética.*

Su patogénesis involucra factores genéticos, ambientales e inmunológicos, entre los que se destacan el consumo de gluten así como los genes de antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2 y HLA-DQ8.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, serológicos e histológicos. El único tratamiento es una dieta libre de gluten, lo que impone el desafío del seguimiento de los pacientes a fin de contribuir a su mejor manejo y cuidado.

Abstract. *Celiac disease is an autoimmune enteropathy that develops in genetically susceptible individuals following exposure to dietary gluten.*

The pathogenesis involves genetic, environmental and immunological factors, among which the consumption of gluten so as the human leukocyte antigen (HLA) -DQ2 and HLA-DQ8 genes stand out.

The diagnosis is based on clinical, serological and histological criteria. The only treatment for celiac disease is a gluten-free diet constituting a challenge, to follow-up patients to contribute to a better management and care.

Palabras clave: enfermedad celíaca, autoinmunidad, dieta libre de gluten, seguimiento.
Key words: celiac disease, autoimmunity, gluten-free diet, follow-up.

Introducción

La enfermedad celíaca *(EC)* es una ***enteropatía autoinmune*** provocada por el consumo de ***gluten de la dieta*** en personas con ***susceptibilidad genética***[1].

El gluten es la fracción proteica insoluble en agua presente en el trigo, centeno, cebada y otros granos relacionados.

La EC afecta principalmente el ***intestino delgado***, sin embargo las manifestaciones clínicas son amplias, presentándose síntomas intestinales y extraintestinales[2].

La prevalencia de la EC varía entre 0,5% a 1%, dependiendo de la población estudiada[3] y es 1,5 a 2 veces más alta en mujeres que en hombres[4]. La incidencia de la EC ha ido aumentando y se estima que la mayoría de los casos se encuentran aún no diagnosticados[5].

E-mail: plangjahr@gmail.com

Anteriormente, la patología se asociaba con presentación en niños, sin embargo actualmente se acepta que la EC puede afectar a personas de cualquier edad, raza y grupo étnico[4].

El riesgo de desarrollar EC se incrementa en individuos con un familiar de primer grado afectado y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes tales como diabetes tipo I, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, así como en síndromes genéticos como el síndrome de Down y el de Turner[4].

Patogénesis

La patogénesis de la EC involucra factores genéticos, ambientales e inmunológicos[5].

Entre los factores genéticos implicados se encuentran los genes de HLA de clase II situados en el cromosoma 6p21, conocidos como HLA-DQ2 y HLA-DQ8, moléculas involucradas en la presentación de antígenos en la superficie de las células inmunes. Más del 90% de los pacientes con EC posee una o dos copias de HLA-DQ2.5. Un porcentaje menor de pacientes expresa los haplotipos HLA-DQ8 y HLA-DQ2.2, de menor riesgo[6].

Es de notar que ***los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 están presentes en 30 a 40% de la población general[7], sin embargo la prevalencia de la EC es de aproximadamente 1%[4].***

Por lo tanto, los haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 son ***necesarios pero no suficientes*** para el desarrollo de la EC, otros factores genéticos y ambientales participan en dicha patogénesis. Los genes HLA representan un 50% de los factores genéticos involucrados en la EC[5].

El principal factor ambiental implicado en la EC es el consumo de gluten de la dieta. El gluten presenta en su composición varias glutaminas y prolinas; como consecuencia es incompletamente digerido por las peptidasas gástricas e intestinales generando péptidos grandes de hasta 33 aminoácidos de largo. ***Los pacientes con EC presentan activación de la respuesta inmune frente a estos péptidos o fragmentos no digeridos de la gliadina del gluten***[2].

En la patología está involucrada tanto la respuesta inmune innata como adaptativa. Los ***péptidos de gliadina no digeridos*** pueden alcanzar la lámina propia intestinal y activar directamente a los receptores de la inmunidad innata, como los receptores tipo Toll *(TLR)* presentes en las células presentadoras de antígeno, con la posterior ***liberación de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias***[8]. A su vez, ***los linfocitos intraepiteliales (IELs), activados por interleuquina (IL)-15, median la destrucción de células y la atrofia de las vellosidades***[5].

En la lámina propia los péptidos de gliadina no digeridos, como el péptido denominado alfa-2-gliadina 33-mer, son desaminados por la ***enzima tranglutaminasa tisular 2 (tTG2)***, aumentado su afinidad de unión a las moléculas HLA de las células presentadoras de antígeno.

Los péptidos de gliadina y de la enzima tTG2 unidos a las moléculas de HLA son presentados a los linfocitos, produciendo la activación de linfocitos T y B.

La activación de los linfocitos T $CD4^+$ conduce a la producción de ***citoquinas***, principalmente de los perfiles Th1 y Th17.

Los linfocitos B se diferencian a células plasmáticas productoras de ***anticuerpos anti-tTG2 y anti-péptidos de gliadina desaminados (DGP)***[4].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la EC pueden ser intestinales *(signos y síntomas de malabsorción)* o extraintestinales[9] *(ver tabla 1)*. Así también, una considerable proporción de pacientes no presenta síntomas[10].

Manifestaciones intestinales y extraintestinales de Enf. Celíaca
Intestinales
• Diarrea
• Distensión abdominal
• Estomatitis aftosa
• Constipación
• Enfermedad por reflujo gastroesofágico
• Vómitos
• Dolor abdominal crónico
Extraintestinales
• Anemia
• Osteoporosis
• Artritis/Artralgia
• Dermatitis herpetiforme
• Hipoplasia del esmalte dental
• Neuropatía periférica
• Fatiga crónica
• Epilepsia
• Depresión
• Dolor de cabeza
• Hipertransaminasemia
• Pancreatitis
• Insuficiencia pancreática exócrina
• Infertilidad
• Aborto espontáneo
• Parto prematuro

Tabla 1 *Adaptado de Hujoel, I. y col. 2018*

La presentación en niños y adultos está cambiando, con mayor cantidad de casos con síntomas no clásicos[5].

Debido a las diversas formas de presentación de la EC, en el 2013 el consenso de Oslo determinó aceptar los términos de:

I) ***EC sintomática*** *(con síntomas gastrointestinales o extraintestinales evidentes)*;

II) ***EC asintomática*** *(diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas)*;

III) ***EC clásica*** *(con síntomas de malabsorción o gastrointestinales)*;

IV) ***EC no clásica*** *(con sintomatología, pero sin síntomas de malabsorción)*;

V) ***EC potencial*** *(pacientes c/serología positiva y biopsia intestinal normal, c/riesgo de desarrollar EC)*[1].

La EC clásica es más común en niños pequeños y se presenta con ***síntomas gastrointestinales que incluyen diarrea crónica, dolor abdominal, distensión abdominal, falta de crecimiento, pérdida de peso y en algunos casos estreñimiento***[9].

Más de la mitad de los adultos diagnosticados presentan ***síntomas gastrointestinales y pérdida de peso***[11].

La incidencia de la EC diagnosticada en adultos mayores de 65 años va en aumento. En esta franja etaria la EC se presenta más frecuentemente en hombres que en mujeres y mayormente sin síntomas gastrointestinales o con síntomas leves[12].

Los ***síntomas extraintestinales*** secundarios a la malabsorción incluyen la ***anemia*** por deficiencia de hierro, ***osteoporosis*** resultante de la disminución de la absorción de calcio, entre otros *(ver tabla 1)*.

Entre las ***deficiencias nutricionales*** también presentes en los pacientes con EC se encuentran: ***déficit de la vitamina D, vitamina B12, vitamina B6 y zinc***[9].

Diversas condiciones se encuentran asociadas a la EC, entre ellas se destacan otras enfermedades autoinmunes, las cuales se encuentran presentes en 35% de los pacientes con EC.

Las principales enfermedades autoinmunes asociadas a la EC están representadas por:

- tiroiditis de Hashimoto,
- psoriasis,
- diabetes mellitus tipo I y
- síndrome de Sjogren.

Las mujeres y los adultos mayores presentan más comúnmente condiciones autoinmunes asociadas, a diferencia de los pacientes masculinos o más jóvenes.

Adicionalmente, otras condiciones asociadas a la EC son la ***enfermedad inflamatoria intestinal, los síndromes de Down, de Turner y de William***[6].

Clasificación de Marsh-Oberhuber

	Vellosidades intestinales	*Criptas*	*Linfocitosis intraepitelial*
0	Normal	Normal	-
I	Normal	Normal	Aumentada
II	Normal	Hiperplasia	Aumentada
IIIa	Atrofia parcial	Hiperplasia	Aumentada
IIIb	Atrofia subtotal	Hiperplasia	Aumentada
IIIc	Atrofia total	Hiperplasia severa	Aumentada

Tabla 2 *Adaptado de Hujoel, I. y col. 2018*

Diagnóstico

El diagnóstico de la EC se basa en criterios clínicos, serológicos e histológicos en pacientes con una dieta conteniendo gluten[1].

Adicionalmente, la prueba genética de identificación de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 aporta al diagnóstico de la EC.

Marcadores serológicos

Las pruebas serológicas se utilizan para el cribado o *screening* de la EC, constituyen el primer paso en el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de EC, así como en el cribado de familiares de pacientes con EC[9].

Estas pruebas incluyen la determinación de los niveles séricos de anticuerpos IgA e IgG anti-tTG2, anticuerpos IgA antiendomisio *(EMA)* y anticuerpos IgA e IgG anti-DGP[1].

La determinación de anticuerpos IgA e IgG anti-gliadina (AGA*)* en suero actualmente no se recomienda, en su lugar se sugiere el dosaje de ***IgA e IgG anti-DGP*** *(anti-péptidos de gliadina desaminados)*, debido a su mayor sensibilidad[9].

Entre los marcadores serológicos, la cuantificación de ***anticuerpos IgA anti-tTG2*** (*anti enzima tranglutaminasa tisular 2*) es la prueba inicial de elección, debido a su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EC[5]. Los niveles séricos de IgA anti-tTG2 se correlacionan con grados más severos de atrofia de las vellosidades, al momento del diagnóstico[10].

En los últimos años, la Sociedad Británica de Gastroenterología ha recomendado la detección secuencial de IgA anti-tTG2 y EMA (*anti-endomisio*) o IgG anti-DGP, ya que la combinación de estas pruebas aumentaría la sensibilidad del cribado[1].

La deficiencia selectiva de IgA es diez veces más frecuente en pacientes con EC que en la población general, lo cual puede llevar a resultados falsos negativos cuando se realizan los exámenes serológicos para el diagnóstico de la EC basados en IgA, como anti-tTG2 y anti-EMA[1].

En pacientes adultos paraguayos con EC que presentaban IgA anti-tTG2 negativa o indeterminada se detectó una frecuencia calculada de deficiencia selectiva de IgA de 1,35%, similar a lo reportado en otras poblaciones[13].

Ante este escenario, se recomienda la ***cuantificación de IgA total***, en conjunto con la detección de anticuerpos anti-tTG2 en pacientes con sospecha de EC.

En caso de presentarse deficiencia selectiva de IgA se recomienda realizar las determinaciones de anticuerpos IgG anti-tTG2 y/o anti-DGP. Esta recomendación también se sugiere en el caso de niños menores a

3 años, en los cuales se los niveles de IgA aún son bajos[9].

Biopsia intestinal y evaluación histológica

La ***endoscopía y biopsia intestinal*** se requieren para el diagnóstico de EC. Se ha propuesto que se puede omitir la endoscopía y biopsia para el diagnóstico[14] en niños :

- que presenten síntomas,
- con niveles séricos de anticuerpos anti-tTG2 mayor a 10 veces el valor de corte,
- anticuerpos EMA positivos en una ocasión diferente y
- HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 positivo.

En los pacientes adultos y aquellos niños que no cumplen todos estos criterios, la endoscopía y biopsia intestinal permanecen como el estándar de oro para el diagnóstico de la EC[1].

La clasificación de Marsh-Oberhuber es la más utilizada para describir los cambios histológicos asociados con la EC *(ver tabla 2)*. Además, existe una clasificación simplificada más reciente desarrollada por Corazza[9].

Debido a que la inflamación duodenal puede ser irregular, se recomienda tomar varias muestras de biopsia, de cuatro a seis muestras del duodeno, incluidas una a dos biopsias del bulbo duodenal[15].

El diagnóstico de EC se establece fácilmente en aquellos pacientes que presentan serología positiva y biopsia intestinal con una histología caracterizada por un aumento de la linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades[1].

La prevalencia de EC seronegativa es del 6-22% de todos los casos diagnosticados. Por lo tanto, cuando existe una fuerte sospecha de EC, la biopsia intestinal debe realizarse incluso si las pruebas serológicas son negativas[1]. En casos de serología negativa y biopsia con atrofia de las vellosidades y/o mayor número de IELs se sugiere considerar y ***descartar otras condiciones*** que producen alteraciones a nivel intestinal similares como la ***giardiasis, inmunodeficiencia común variable, enfermedad inflamatoria intestinal o infección por Helicobacter pylori,*** entre otros[16].

En el caso del diagnóstico de pacientes que se encuentran con dieta libre de gluten *(DLG)*, se sugiere realizar la tipificación de HLA. Si esta prueba es positiva se sugiere realizar, si es posible, un desafío con gluten[5].

Prueba genética

Las pruebas para HLA-DQ2 *(DQA1*05:01/05:05 y DQB1*02:01/02:02)* y HLA-DQ8 *(DQA1*03:01 y DQB1*03:02)* tienen un alto valor predictivo negativo, por lo que es poco probable el desarrollo de EC en quienes tengan resultados negativos.

Estos haplotipos están presentes en 30-40% de la población, sin embargo, sólo un pequeño porcentaje desarrolla EC. Por este motivo, la tipificación de HLA contribuye a descartar la posibilidad de desarrollar EC.

Este test presenta mayor utilidad en el diagnóstico de pacientes con factores de riesgo de desarrollar la patología, como los ***familiares de pacientes*** con EC y también en el caso de falta de concordancia entre los test serológicos y la biopsia intestinal[4].

Tratamiento

El único tratamiento para la EC es una dieta libre de gluten, por lo que todos los ***productos de trigo, centeno, cebada y avena contaminada con gluten deben evitarse***[16].

El grado de susceptibilidad de los pacientes con EC a la contaminación del gluten es variable. La cantidad más baja de gluten diaria que puede causar daño a la mucosa intestinal de pacientes con EC es de 10 a 50 mg por día[4].

La comisión del *Codex Alimentarius* de la Organización Mundial de la Salud *(OMS)* estipuló una contaminación máxima de gluten de 20 ppm en los alimentos etiquetados sin gluten, siendo este contenido de gluten seguro para los pacientes con EC[1].

La dieta libre de gluten permite en la mayoría de los pacientes la resolución de los síntomas y la reparación del daño intestinal, así como la mejoría de los parámetros nutricionales, incluyendo aumento en el peso corporal, índice de masa corporal y mineralización ósea. Además, la adherencia a la DLG disminuye el riesgo de cáncer y la mortalidad en los pacientes con EC[9].

Se sugiere el asesoramiento por un nutricionista de los pacientes recién diagnosticados para evitar el gluten, así como para lograr una ingesta adecuada de nutrientes y fibra en su dieta.

Con la instauración de una DLG las características serológicas se normalizan en 3 a 12 meses[3], mientras que la recuperación del daño intestinal se produce dentro de 6 a 24 meses de iniciada la dieta, en la mayoría de los pacientes[4].

Aproximadamente 20% de los pacientes con EC presentan síntomas persistentes a pesar de seguir una DLG[17]. En estos casos, lo principal es confirmar el diagnóstico de EC. Si el paciente al momento del diagnóstico inicial se encontraba con una dieta conteniendo gluten y no presentaba marcadores serológicos positivos o atrofia de vellosidades intestinales,

un diagnóstico alternativo puede ser posible. En estos casos, se sugiere realizar pruebas de HLA y pruebas de desafío con gluten.

Si la EC se descarta, otras condiciones pueden ser consideradas tales como sensibilidad al gluten no celíaco, enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia a la lactosa o fructosa, sobrecrecimiento de bacterias a nivel del intestino delgado, colitis microscópica. Otro factor a considerar en estos casos es el consumo inadvertido de gluten[2].

La ***EC refractaria*** afecta al 5% de las personas con EC y se caracteriza por síntomas clínicos de malabsorción persistentes o recurrentes junto con cambios histológicos a pesar de seguir una DLG estricta[7].

Las complicaciones asociadas con la EC no tratada incluyen adenocarcinoma de intestino delgado, linfomas no-Hodgkin y más específicamente linfomas de células T asociados a la enteropatía[4].

Evolución y Seguimiento

El cumplimiento de la dieta libre de gluten sigue siendo un desafío para los pacientes en tratamiento, ya sea por transgresiones intencionales o involuntarias. Esto reafirma la importancia del seguimiento de los pacientes con enfermedad celíaca.

Una evaluación clínica completa es fundamental en el seguimiento, incluyendo el chequeo de síntomas y pruebas de laboratorio generales *(hemograma, dosaje de vitamina B12, ácido fólico, vitamina D, calcio, hierro sérico)* y específicas de la EC *(anticuerpos anti-tTG2 y anti-DGP)*[18].

La endoscopía y biopsia también es utilizada como herramienta para el monitoreo de la recuperación de la mucosa intestinal en el seguimiento de pacientes con EC. Se ha sugerido que la biopsia sería necesaria en el seguimiento sólo en el caso de pacientes con persistencia de síntomas y cumplimiento aparente de la DLG[18].

Se sugiere realizar los controles de seguimiento cada 3 a 6 meses desde el diagnóstico hasta la estabilización y mejora sustancial. Posteriormente, se recomienda la evaluación anual[18].

Recibido: 23/04/2019
Aprobado: 12/07/2019

Bibliografía

1. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63(8):1210–28.
2. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet. 2018;391(10115):70–81.
3. Schuppan D, Zimmer K. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. Medicine (Baltimore). 2013;110(49).
4. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. N Engl J Med. 2012;367(25):2419–26.
5. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. Gastroenterol Clin North Am. 2019;48(1):19–37.
6. Meresse B, Malamut G, Cerf-bensussan N. Review Celiac Disease : An Immunological Jigsaw. Immunity. 2012;36(6):907–19.
7. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. N Engl J Med. 2007;357(17):1731-43.
8. Szebeni ÃB, Hermann CS, Kapita A, Veres ÃG, Sipka S, Rajczy K, et al. Frequencies of Genetic Polymorphisms of TLR4 and CD14 and of HLA-DQ Genotypes in Children With Celiac Disease , Type 1 Diabetes Mellitus , or Both. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47(3):283-7.
9. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly CP, Calderwood AH MJ. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2014;2013(5):656–77.
10. Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(11):655–63.
11. Schøsler L, Christensen LA, Hvas CL. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort patient cohort. Scand J Gastroenterol. 2016;51(3):288-94.
12. Kalkan C, Karakaya F, Soykan I. Similarities and differences between older and young adult patients with celiac disease. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(11):2060–7.
13. Ferreira S, Chamorro ME, Masi J, et al. Niveles de IgA en adultos con enfermedad celíacaMem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2019;17(1):6-12.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-szabo IR. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):136-60.
15. Lebwohl B, Kapel R, Neugut A, Green P, Genta R. Gastrointest Endosc. 2011;74(1):103–9.
16. Kelly C. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology. 2016;148(6):1175–86.
17. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and Predictors of Diagnosis in Nonresponsive Celiac Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(4):445-50.
18. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2019;48(1):127–36.