

ENFERMEDAD CELIACA EN EL ADULTO

Dr. Luis Rodrigo Sáez
Servicio de Digestivo
Hospital Central de Asturias.
Oviedo.

Introducción:

La enfermedad celiaca (EC) es una intolerancia permanente a las proteínas del gluten, contenidas en la harina de cuatro cereales (trigo, cebada, centeno y avena), que afecta a individuos genéticamente predispuestos [HLA-tipo II, DQ2/DQ8 (+)], que produce una inflamación del intestino delgado, que se puede manifestar como una enfermedad sistémica y que con frecuencia se acompaña de diversos procesos auto-inmunes.

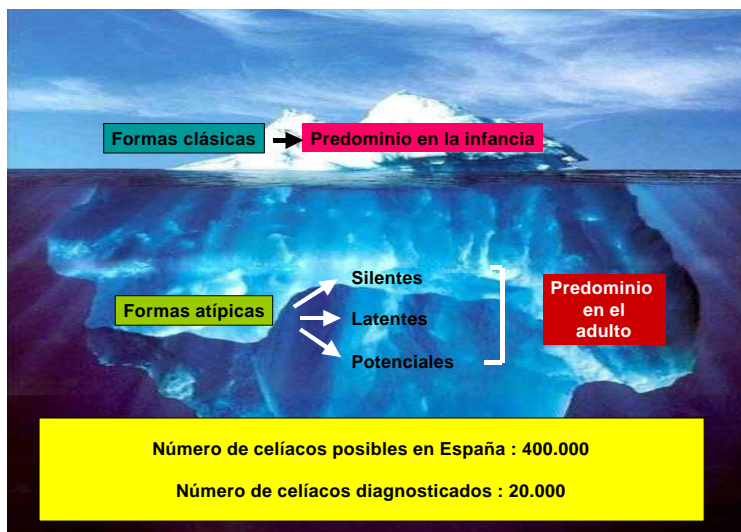
Esta intolerancia es permanente y se mantiene a lo largo de toda la vida de los individuos afectados. El tratamiento es fundamental y exclusivamente dietético, consistente en seguir una dieta sin gluten (DSG) que se ha de mantener estrictamente y su adherencia se sigue por lo general de la desaparición de la sintomatología clínica, de la normalización de las alteraciones analíticas y todo ello como consecuencia de la desaparición de la inflamación intestinal.

Cambios epidemiológicos:

Hasta hace unos 20 años, la EC era considerada como un proceso poco frecuente y se pensaba que era una enfermedad principalmente limitada a Europa y que afectaba fundamentalmente a niños.

Gracias a los métodos serológicos llevados a cabo en población general y en los denominados "grupos de riesgo" actualmente se sabe que la EC tiene una distribución universal, que afecta a todo tipo de razas, que cada día se reconoce con mayor frecuencia en adultos (hasta un 20% de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 60 años) y que la prevalencia media está situada entre un 1-2% en población general.

En España esta elevada incidencia se ha confirmado en diversos estudios epidemiológicos realizados en los últimos años, por lo que la prevalencia acumulada teórica es la de una población posible de pacientes celiacos de unas 400.000 personas, de los que solamente están diagnosticados en la actualidad, una veinteaava parte, aproximadamente unos 20.000 pacientes, por lo que es completamente necesario, que todos los médicos conozcan mejor las manifestaciones clínicas de la EC y realicen una búsqueda activa de nuevos casos, para intentar corregir este importante desequilibrio existente entre casos diagnosticados y casos realmente existentes, pendientes por tanto de diagnosticar.



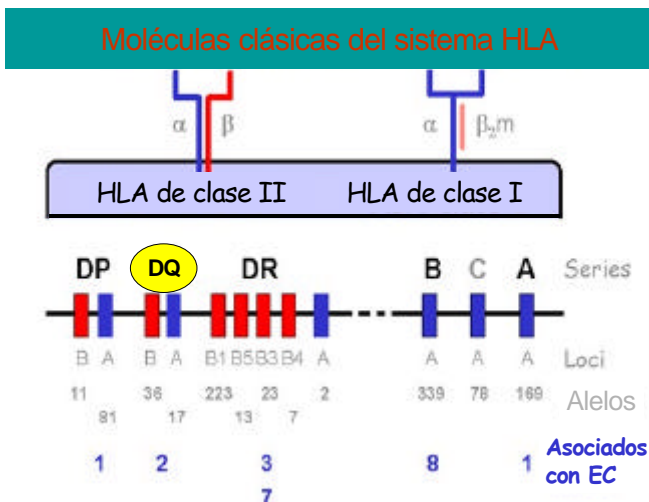
Predisposición genética:

La EC es el resultado de una respuesta inmunológica anormal frente al gluten, en individuos genéticamente predispuestos. Para el desarrollo de la enfermedad un factor obligatorio es la ingesta del gluten y el otro la predisposición genética, mientras que otros factores ambientales poco conocidos como otros alimentos, presencia de infecciones bacterianas o víricas intestinales, pueden actuar como posibles desencadenantes.

La existencia de factores genéticos asociados con la EC se sustenta en que los familiares de primer grado tienen 20 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad (10% frente al 0,5%) y se eleva hasta un 30% en familiares con HLA idéntico. Además en gemelos monocigóticos, la concordancia de la enfermedad es del 70%.

Estudios de grandes poblaciones de pacientes con EC, han puesto de manifiesto que el **92-95% de los mismos**, son positivos para el **HLA-DQ2** (codificado por los alelos DRA1*0501 y DQB1*0201) asociados a DR3 ó

DR5/DR7. Los DQ2 negativos (5-8% de los casos de EC), son **DR4/DQ8 (+)** (codificado por los alelos DQA1*03, DQB1*03). Los escasos pacientes DQ2 y DQ8 negativos, tienen algún alelo de susceptibilidad. Por lo que en la EC, la asociación con los antígenos HLA es prácticamente absoluta.



No obstante, menos del 2% de las personas que portan el DQ2 (1/50), desarrollan la EC, por lo que dichos genes **son necesarios, pero no suficientes**, para el desarrollo de la enfermedad.

Aspectos clínicos:

Las distintas formas de presentación clínica de la EC pueden representarse en forma del conocido "Iceberg de Logan", en el que la punta o parte visible representa los pacientes que cursan con los síntomas clásicos o digestivos (diarrea, distensión, dolor abdominal, pérdida de peso).

La parte sumergida del iceberg (que representa un 75-80%) de los pacientes corresponde a las formas oligo-

sintomáticas, que cursan preferentemente en forma de manifestaciones extra-digestivas.

En el adulto uno de los hallazgos más frecuentes es la presencia de una anemia ferropénica refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral y la ferropenia y el descenso de ferritina persistente, son hallazgos analíticos muy frecuentes en estos pacientes.

Las manifestaciones óseas carenciales como la osteoporosis son hallazgos muy frecuentes, por malabsorción de calcio y proteínas, de forma crónica.

En la mujer la infertilidad, el retraso del desarrollo del feto, los abortos de repetición, junto con las alteraciones menstruales, deben sugerir al clínico la posibilidad de una EC asociada.

La presencia de problemas psicológicos, como trastornos de la conducta, ansiedad y depresión, pueden hacernos pensar también en este proceso. No es infrecuente la asociación con enfermedades neurológicas tipo epilepsia, ataxia cerebelosa, esclerosis múltiple, mioclonias, etc...

La asociación con enfermedades autoinmunes se presenta hasta en un 20% de los casos, ya que varias de ellas comparten los mismos haplotipos del sistema HLA que la EC y así es frecuente encontrar alteraciones tiroideas asociadas (hipo/hipertiroidismo) con anticuerpos anti-tiroideos positivos, diabetes mellitus tipo I (DMID), presencia concomitante de cirrosis biliar primaria (CBP) con anticuerpos anti-mitocondriales [AMA (+)] y hepatitis autoinmune tipo I, con anticuerpos antinucleares [ANA (+)].

Marcadores serológicos:

Existen tres tipos de anticuerpos relacionados con la EC, que son los anti-gliadina (AAG), los anti-endomisio (EMA) y los anti-transglutaminasa tisular (TTG).

Todos ellos son útiles tanto para el diagnóstico, como para el despistaje de la enfermedad en estudios epidemiológicos en población general y para el seguimiento de pacientes diagnosticados y para la comprobación de su adherencia a la DSG.

Los AAG están dirigidos frente al componente proteico del gluten. Se detectan por medio de técnicas de ELISA de clase IgA. Su sensibilidad y especificidad es muy baja, situándose en torno al 50%. Por todo ello, actualmente su detección debería abandonarse, ya que además disponemos de marcadores mucho mejores.

Los EMA se detectan por técnicas de inmuno-fluorescencia indirecta (IFI), sobre cortes del tercio distal de esófago de mono, por un procedimiento que es costoso, trabajoso y engorroso. Su sensibilidad y especificidad son buenas, situándose por encima del 90%, pero miden el mismo sustrato que la TTG. Por tanto su empleo se debe abandonar de forma rutinaria y restringirlo únicamente para aquellos casos dudosos en que la clínica sea muy sugestiva y la TTG resulte negativa.

La TTG es actualmente el método serológico de elección para el despistaje y seguimiento de la EC, ya que tiene un elevado valor predictivo (superior al 90-95% de los casos), se realiza mediante un ELISA comercial, es cómodo, relativamente económico y se puede automatizar.

Por ello, actualmente los únicos anticuerpos que se deben utilizar para el estudio serológico de los pacientes con EC, son los anti-TTG.

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
AGA	45-95	60-85
AEM	55-90	90-95
TGT-t	85-95	90-95

AGA = Anticuerpos anti-gliadina

AEM = Anticuerpos anti-endomisio

TGT-t = Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular

Sensibilidad = Porcentaje de enfermos en los que la prueba es positiva

Especificidad = Porcentaje de individuos sanos con prueba negativa

Estudio histológico de las biopsias duodenales:

El estudio histopatológico de la biopsia intestinal obtenida mediante endoscopia en la EC, es muy importante y se debe hacer siempre antes de instaurar una DSG. El patólogo experto es capaz de identificar una serie de cambios histológicos propios de la enfermedad. Ninguno de los hallazgos es patognomónico de la EC y por tanto sólo el conjunto de datos clínicos, analíticos, serológicos e histopatológicos, permite establecer el diagnóstico inicial de EC. Este se considerará definitivo, con la desaparición de la sintomatología, normalización de los datos analíticos, negativización de la serología y normalización de las alteraciones histológicas, pasados 6-18 meses después de la instauración de una DSG.

La atrofia vellositaria (total o parcial) junto con la elongación de las criptas, son las alteraciones arquitecturales más frecuentemente halladas en las biopsias duodenales de los pacientes con EC. La disminución del índice vellosidad/cripta (v/c), que en el duodeno distal normal es superior a 2,5, es un criterio propuesto por Drutt, para la gradación de la atrofia vellositaria

Un hallazgo citológico relevante, es el encontrar un aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIE) (superior a los 30-40 linfocitos/100 células epiteliales), más abundantes en el extremo distal de las vellosidades, justamente al contrario de lo que ocurre en otras patologías intestinales.

Pero sin duda, uno de los factores que más ha contribuido a un mejor conocimiento del espectro lesional de la EC, es la clasificación de Marsh que data de 1992 (2) y es la siguiente :

Tipo 0 : Mucosa normal.

Tipo 1 : Lesión infiltrativa : Caracterizada por un aumento de linfocitos intraepiteliales.

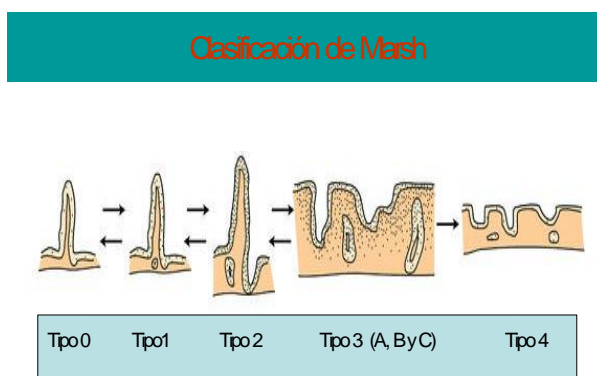
Tipo 2 : Lesión hiperplásica : Tipo 1 + Elongación de criptas

Tipo 3 : Lesión destructiva : Tipo 2 + Atrofia vellositaria

- 3a Atrofia vellositaria parcial
- 3b Atrofia vellositaria subtotal
- 3c Atrofia vellositaria total

Tipo 4 : Lesión hipoplásica : Atrofia total + Hipoplasia de criptas

No se debe de hablar de grados de Marsh (puesto que no tiene por qué darse una progresión) sino más bien de tipos histológicos.



Marsh MN Gastroenterology 1992; 102:330-54

Grupos de riesgo:

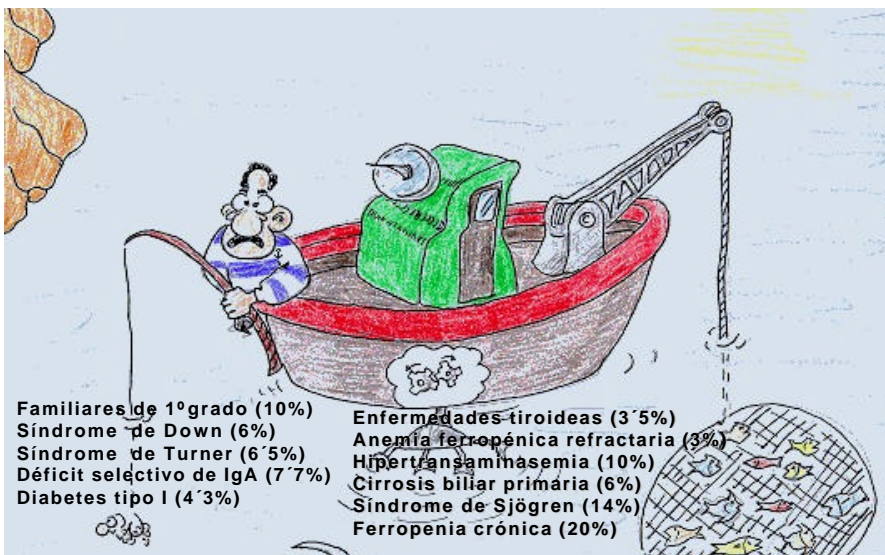
La EC debe ser considerada como una enfermedad sistémica, no sólo por las consecuencias clínicas que produce, sino también por la frecuencia con que se asocia con otros procesos.

Actualmente la mayor parte de los casos que se diagnostican se hacen en la edad adulta, un 30% de los pacientes presentan sobrepeso y hasta un 50% de los casos, no presentan diarrea.

La prevalencia de la EC entre **Familiares de primer grado** es elevada, situándose alrededor del **10%**. Por ello ante el diagnóstico de un nuevo caso, es muy aconsejable la realización de un estudio familiar, que incluya a todos los parientes de primer grado (padres, hermanos, hijos) y en algunos casos, sería también aconsejable extenderlo a los de 2º grado.

En pacientes con **Diabetes mellitus tipo I** o insulín-dependiente, la prevalencia de EC está comprendida entre un **5-10%** de los casos. Tras la instauración de una DSG, se obtiene por lo general, un mejor control de los niveles de glucemia

En niños y jóvenes con **Síndrome de Down**, la prevalencia de EC se sitúa en torno a un **6%** de los casos. En ambos procesos existe un mayor riesgo de presentar diversos procesos autoinmunes asociados.



En individuos con **Déficit selectivo de IgA**, la prevalencia de EC es de alrededor del **8%**, en ellos puede haber parasitaciones intestinales asociadas por protozoos tipo Giardia lamblia.

Las **Enfermedades tiroideas** se asocian con cierta frecuencia a la EC. El **Hipotiroidismo** aparece en el **5%** de los casos y el **Hipertiroidismo** en un **3%**. Más frecuente es la aparición de anticuerpos anti-tiroideos con normofunción tiroidea.

La **Hipertransaminasemia idiopática**, aparece en el **9-10%** de los pacientes con EC.

Generalmente se debe a una hepatitis reactiva inespecífica y mejora o desaparece con una DSG.

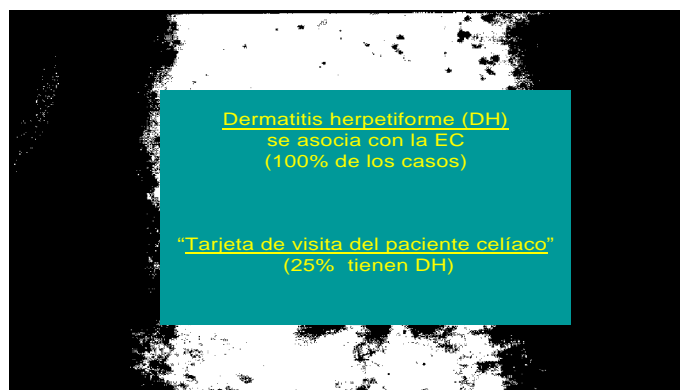
Los pacientes con **Anemia ferropénica refractaria**, representan un subgrupo importante para detección de EC asociada. En ellos su prevalencia es variable, pero oscila entre un **2-5%**.

Dermatitis Herpetiforme (DH) :

Es la manifestación cutánea más frecuentemente asociada con la EC y su presencia es **patognomónica de la enfermedad (100% de los casos)**. Aparece en el **25% de los pacientes** con EC y se consideran como la **"tarjeta de visita"** del paciente celíaco.

Aparecen en forma de lesiones cutáneas simétricas, distribuidas en cualquier parte del cuerpo, localizadas o difusas, en forma de brotes y muy pruriginosas, especialmente por la noche, por lo que se acompañan de intensas y frecuentes lesiones de rascado.

De forma característica la sintomatología digestiva es escasa, ya que las lesiones duodenales suelen ser poco intensas y frecuentemente de distribución



“parcheada”. En estos sujetos el porcentaje de pacientes DQ2 (-) es mayor que en las formas clásicas.

La biopsia de piel sana por inmuno-fluorescencia pone de manifiesto la presencia de depósitos lineales de IgA a nivel de la capa basal, que son muy característicos de esta enfermedad. Es sin duda, la forma de expresión cutánea de la EC.

Otras afecciones cutáneas que pueden aparecer en el paciente celíaco, son la presencia de psoriasis, eczemas, dermatitis seborreica, vitíligo y alopecia areata.

Diagnóstico:

La historia clínica detallada desde el nacimiento nos pondrá de manifiesto la presencia de frecuentes manifestaciones digestivas de forma intermitente, consistentes en episodios de náuseas, vómitos, dolor abdominal, hinchazón postprandial, malas digestiones y alteración del hábito intestinal.

Los pacientes con EC pueden presentar **Talla Corta y Retraso del Crecimiento** que puede ser una de las pocas manifestaciones clínicas, tanteeen niños como en adolescentes. Un 10% de niños con talla corta, presentan una EC.

La epilepsia es unas 10 veces más frecuente entre los pacientes con EC. Se ha descrito en 1992 el llamado “**Síndrome de Gobbi**” que consiste en la asociación de epilepsia, con calcificaciones cerebrales a nivel occipital en pacientes con EC, en los que puede aparecer una cierta resistencia al control farmacológico de su afectación neurológica.

Ante la sospecha de una posible EC, hay que realizar un estudio analítico completo que incluye un hemograma, una bioquímica por autoanalyzer, estudio del metabolismo del hierro, niveles de ácido fólico, estudio de función tiroidea, determinación de anticuerpos anti-TTG y si todo ello orienta hacia su existencia, determinación de los antígenos DQ2/DQ8 y finalmente una endoscopia digestiva alta, con la toma de múltiples biopsias a nivel del duodeno distal (**Fig. I**).

Una vez diagnosticado al paciente de EC, se debe realizar un estudio familiar de forma sistemática, incluyendo al menos a los familiares de primer grado, para detectar la posible existencia de nuevos casos subclínicos o silentes dentro de la misma familia.

Tratamiento:

Desde hace algo más de medio siglo, concretamente a partir del año **1.950** en que el **pediatra holandés W.K. Dicke**, poco después de terminar la **2ª Guerra Mundial**, estableció que los trastornos malabsortivos de los pacientes con EC se desencadenaban cuando ingerían alimentos que contenían harina de trigo o centeno y mejoraban con la exclusión de la dieta de estos cereales. Desde entonces se estableció que **la DSG**, es el tratamiento fundamental para combatir eficazmente esta enfermedad y así lo comunicó en su famosa **Tesis Doctoral** que leyó en la **Universidad de Utrech**.

Con el establecimiento de una dieta sin gluten, no sólo se consigue una mejoría significativa clínica del paciente, sino que también se alcanza una normalización de los déficits nutricionales, una negativización serológica y una recuperación completa de las lesiones intestinales. Esta DSG debe estar integrada en el contexto global de una dieta sana y equilibrada, ajustada a las necesidades individuales de cada paciente.

Para su realización los pacientes precisan de una información detallada, sobre qué alimentos pueden consumir. Para ello se constituyen las **Asociaciones de Celíacos**, una por cada Comunidad Autónoma en España, todas ellas integradas en la **Federación de Asociaciones de Celíacos (FACE)**.

No debe realizarse una **DSG**, sin haber realizado **previamente una biopsia intestinal**, que ponga de manifiesto la existencia de una lesión mucosa. Una vez instaurada debe seguirse estrictamente **durante toda la vida**.

Aunque en teoría la DSG parece sencilla, en la práctica representa un auténtico reto para los pacientes, dietistas y médicos que los atienden, debido a posibles situaciones que favorecen la ingesta involuntaria de gluten, a saber :

- 1) Son muy numerosos los productos alimenticios manufacturados en cuyos envases no consta su composición exacta y en cuya elaboración se han añadido cereales como aditivos, espesantes, etc..., con el fin de mejorar sus características organolépticas. Esta falta de precisión en la legislación sobre el etiquetado de los alimentos, hace que sea difícil saber con seguridad, si un alimento lleva o

no gluten, por lo que a veces el celíaco, se ve obligado a rechazar productos que podría consumir y por el contrario, ingiere productos que no debiera.

- 2) La contaminación con harina de trigo de los alimentos que originalmente no contienen gluten.
- 3) El gluten residual que puede contener el almidón de trigo, utilizado en ciertos productos etiquetados como "sin gluten".
- 4) El etiquetado engañoso de ciertos alimentos.
- 5) El gluten que pueden llevar algunos medicamentos como excipiente.

El aporte de hidratos de carbono, los pacientes celíacos lo obtienen a base de consumir arroz, maíz, patatas y legumbres, o bien de los productos denominados "sin gluten", que están disponibles en tiendas especializadas. A la hora de seguir esta dieta, tiene especial trascendencia el precio de estos alimentos (10-20 veces más caros que los similares con gluten). La carestía de estos alimentos especiales, a la que no pueden hacer frente muchas familias y la falta de ayudas económicas a este colectivo, motiva que algunos celíacos consuman alimentos con gluten, lo que les provoca la consiguiente recaída y agravamiento clínico.

Sería conveniente que tanto en las guarderías, comedores escolares y de empresa, así como en todos los hospitales y ciertos restaurantes se dispusiera de "menús para celíacos" elaborados y preparados con DSG, para tratar de mejorar la adherencia al tratamiento dietético de estos pacientes.

En conclusión, una buena norma es basar la dieta en alimentos naturales que no contengan gluten, reservando el consumo de productos manufacturados denominados "sin gluten", para casos y situaciones concretas.

Bibliografía recomendada:

Drut R, Cueto Rúa E. The histopathology of pediatric celiac disease : order must prevail out of chaos. *Int J Surg Pathol* 2001 ; 9 : 261-4.

Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 330-54.

Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serological screening. *Scand J Gastroenterol* 2000 ; 35 : 398-402.

Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2.003 ; 348 : 2517-24.

Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease : An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2.001 ; 120 : 636-51.

López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, López-Larrea C. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2.002 ; 50 : 336-40.

Riestra S, Fuentes D, Fernández E, Rodrigo L. Aspectos actuales de la enfermedad celíaca. *Rev. Gastroenterol* 2.001 ; 3 : 153-68.

López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, López-Larrea L. MICA-A5.1 allele is associated with atypical forms of coeliac disease in HLA-DQ2 negative patients. *Immunogenetics* 2.002 ; 53 : 989-91.

González S, Rodrigo L, López-Vázquez A, Fuentes D, Agudo-Ibáñez L, Rodríguez-Rodero S, Fdez-Morera JL, Martínez-Borra J, López-Larrea C. Association of MHC class I related gene B (MICB) to celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 676-80

Riestra S, Fernández E, Rodrigo L. Afectación hepática en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 1.999 ; 91 : 846-52

Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2609-13.

López-Vázquez A, Fuentes D, Rodrigo L, González S, Moreno M, Fernández E, Martínez-Borra J, López-Larrea C. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a saharawi population. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 662-7.

Rodrigo L, Riestra S, Fuentes D, González S, López Vázquez A, López Larrea C. Diverse clinical presentations of celiac disease in the same family. *Rev Esp Enferm Dig* 2004 ; 96 : 612-9.

Collin P, Kaukinen K, Vvalimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Reviews* 2.002 ; 23 : 468-86.

Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal : an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2.001 ; 96 : 751-7.

Sari R, Yildirim B, Serinc A, Buyukberber S. Gluten-free diet improves iron-deficiency anaemia in patients with celiac disease. *J Health Popul Nutr* 2.000 ; 18 : 54-6.

Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease : gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2.002 ; 122 : 881-8.

Fig. 1 : Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca

