



REVISIÓN

Enfermedad celíaca



Isabel Polanco Allué

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 3 de septiembre de 2014; aceptado el 6 de octubre de 2014
Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen La enfermedad celíaca es una alteración sistémica de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas relacionadas en individuos con predisposición genética (principalmente HLA), caracterizada por una combinación variable de: manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de enfermedad celíaca, haplotipo HLA-DQ2 y/o DQ8 y enteropatía. Los anticuerpos específicos comprenden autoanticuerpos anti-TG2, incluyendo antiendomysio y antipeptidos deamidados de gliadina. En la infancia y adolescencia, la biopsia intestinal podría omitirse en sujetos sintomáticos con títulos de anticuerpos anti-TG2-IgA > 10 veces el punto de corte, verificados por anticuerpos antiendomysio y HLA-DQ2 y/o DQ8 positivos, y solo en este supuesto se podría realizar el diagnóstico e iniciar la dieta sin gluten. En todos los demás casos, la primera biopsia intestinal, antes de retirar el gluten de la dieta, es obligatoria para evitar diagnósticos incorrectos.

© 2014 AEEM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coeliac disease;
Diagnostic;
Treatment

Coeliac disease

Abstract Coeliac disease is a systemic autoimmune disorder that is triggered by the ingestion of gluten and associated prolamins in individuals with genetic susceptibility (mainly HLA), characterised by a variable combination of specific antibodies: gluten-dependent clinical manifestations, specific coeliac disease antibodies, HLA-DQ2 and/or DQ8 haplotype and enteropathy. The specific antibodies consist of anti-TG2 antibodies, including endomysial and deamidated gliadin peptide antibodies. In childhood and adolescence, the intestinal biopsy could be omitted in symptomatic subjects with anti-TG2-IgA antibody titres > 10 times the cut-off point, verified by a positive antibodies endomysial and HLA-DQ2 and/or DQ8, and only in this case, the diagnosis could be made and treatment started with gluten-free diets. In all the rest of the cases, a first intestinal biopsy, before withdrawal of the gluten diet, is mandatory to prevent incorrect diagnoses.

© 2014 AEEM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: ipolanco@telefonica.net

<http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2014.10.003>

1888-4008/© 2014 AEEM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Definición

En la actualidad, la enfermedad celíaca (EC) es considerada un trastorno sistémico mediado inmunológicamente, provocado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles, y caracterizado por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la enfermedad, haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 y enteropatía¹⁻³. La retirada del gluten de la dieta se asocia a la desaparición de los síntomas y de los anticuerpos específicos y a la normalización de la mucosa intestinal en la gran mayoría de los pacientes⁴.

Epidemiología

Los estudios llevados a cabo en los últimos años han evidenciado una prevalencia de EC de 1:100, con un rango entre 0,5-2%. Estos datos se han obtenido a partir de diferentes estudios de despistaje realizados en población sana asintomática, existiendo un gran número de personas celíacas sin diagnosticar (según diversos estudios, por cada caso diagnosticado hay entre 5 y 10 sin diagnosticar), probablemente debido a la alta frecuencia de formas atípicas y asintomáticas⁵⁻⁹. La enfermedad afecta tanto a niños como a adultos, y la relación mujer/varón es de 2/1.

Etiopatogenia

La EC es inducida por la ingesta de gluten, que procede del trigo, la cebada y el centeno. La proteína del gluten es rica en glutamina y prolina, y es digerida con dificultad en el tracto gastrointestinal superior. El término «gluten» se refiere a la fracción proteica principal del trigo; la gliadina (prolamina del trigo) es la fracción del gluten soluble en alcohol, que contiene la mayor parte de los componentes tóxicos. Moléculas no digeridas de gliadina, como un péptido de una fracción de α -gliadina formado por 33 aminoácidos, son resistentes a la degradación gástrica, pancreática e intestinal por las proteasas de la membrana del borde en cepillo en el intestino humano, y, por tanto, permanecen en la luz intestinal después de la ingesta de gluten. Estos péptidos pasan a través de la barrera epitelial del intestino, posiblemente durante infecciones intestinales o cuando hay un aumento de la permeabilidad intestinal, e interactúan con células presentadoras de antígenos en la lámina propia.

En pacientes celíacos, la respuesta inmune a las fracciones de gliadina da lugar a una reacción inflamatoria, principalmente en la parte superior del intestino delgado, que se caracteriza por la infiltración de la lámina propia y el epitelio con células inflamatorias y atrofia vellositaria^{10,11}. Esta respuesta está mediada por la inmunidad innata y adaptativa. La respuesta adaptativa es mediada por los linfocitos T CD4+ de la lámina propia que reconocen péptidos de gliadina, los cuales se unen a moléculas HLA de clase II (DQ2 o DQ8), que se expresan en las células presentadoras de antígeno; las células T posteriormente producen citocinas proinflamatorias, en particular interferón γ . La enzima transglutaminasa tisular deamida los péptidos de gliadina en el intestino, aumentando su inmunogenicidad.

La EC no se desarrolla a menos que una persona presente los alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8,

productos de 2 de los genes HLA. Más del 95% de los pacientes expresan HLA-DQ2, configurado en *cis* (codificado por HLA-DR3-DQA1*05:01-DQB1*02:01) o en *trans* (codificado por HLA-DR5-DQA1*05:05-DQB1*03:01/DR7-DQA1*02:01-DQB1*02:02). Casi todo el resto de los pacientes son HLA-DQ8 (codificado por DQA1*03:01-DQB1*03:02). Algunos pacientes excepcionales expresan la mitad del haplotipo DQ2. Las distintas combinaciones de los haplotipos HLA definen el mayor o menor riesgo para la enfermedad, con la mayor asociación para los homocigotos DQ2 (DR3-DQA1*05:01-DQB1*02:01). Sin embargo, el 30-40% de la población general, la mayoría de la cual no ha desarrollado la EC, posee HLA-DQ2 o DQ8; por lo tanto, su presencia es necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad^{12,13}.

Los estudios realizados en hermanos y gemelos evidencian que la contribución de los genes HLA en el componente genético de la EC es inferior al 50%. Se han identificado otros genes no HLA que pueden influir en la susceptibilidad para la enfermedad, pero su influencia en la herencia de la enfermedad es mucho menor que la del HLA¹⁴. Hasta el momento no se ha encontrado relación entre el genotipo de los pacientes y la expresión clínica de la EC (fenotipo)¹⁵.

Además de los factores inmunológicos y genéticos, se sospecha que factores ambientales, tales como la nutrición en la infancia y la microbiota intestinal, también juegan un papel en la etiopatogenia de la EC^{16,17}.

Utilidad diagnóstica de los marcadores genéticos

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de utilidad clínica son el HLA-DQ2 y DQ8, que deben ser considerados siempre en el contexto de la expresión clínica y la evolución de la lesión intestinal.

El estudio de los marcadores genéticos de riesgo no se suele incluir en el protocolo inicial para el diagnóstico de la EC, aunque esta información podría ser muy útil en algunas situaciones, como en los casos con sospecha clínica clara pero diagnóstico incierto debido a que la histología de la biopsia intestinal o las pruebas serológicas son dudosas; pero también en los pacientes con EC latente con serología positiva, aunque con biopsia de morfología normal; o para excluir la EC en pacientes que han comenzado ya una dieta sin gluten (dado que estos marcadores son los únicos que no se ven afectados por la exclusión del gluten). También son de utilidad para la selección de individuos de riesgo en grupos con frecuencia elevada de EC: familiares de pacientes celíacos y personas con déficit aislado de IgA, diabetes mellitus tipo 1 o tiroiditis autoinmune.

Diagnóstico

En las recientes guías propuestas para niños y adolescentes por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica³ se diferencia claramente entre la actitud a seguir en pacientes sintomáticos y en aquellos que presentan un riesgo genético o pertenecen a grupos de riesgo.

El posible diagnóstico de EC debe contemplarse en niños con síntomas clásicos de malabsorción intestinal y afectación nutricional, pero igualmente ante una amplia

variedad de síntomas y/o signos no exclusivamente digestivos, tales como retraso puberal, amenorrea, anemia por déficit de hierro, náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, estreñimiento crónico, dermatitis herpetiforme, alteración en las pruebas de función hepática, fatiga crónica, aftas bucales recurrentes, fracturas óseas ante traumatismos banales u osteopenia.

Igualmente, debe sospecharse el diagnóstico en individuos asintomáticos con riesgo genético para la EC o que pertenecen a algunos de los llamados grupos de riesgo.

Serología

Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA (anti-TG2) son los marcadores de elección para la detección serológica de la EC. Los anticuerpos antiendomio de clase IgA (AAE), en manos expertas, tienen la mayor especificidad (98-100%) y relación de prevalencia de todos los test serológicos para EC, por lo que deben considerarse como el estándar de referencia de los anticuerpos EC-específicos.

Para evitar resultados falsamente negativos en presencia de un déficit sérico de IgA, el laboratorio debe analizar el nivel de IgA en suero, o determinar sistemáticamente los anti-TG2 de clase IgG.

Además de los anti-TG2 y los AAE, los anticuerpos séricos contra los péptidos de gliadina deamidados (anti-DGP), tanto clase IgA como IgG, son también específicos para la EC.

La relevancia clínica de unos anticuerpos anti-TG2, AAE o anti-DGP positivos debe ser confirmada mediante biopsias intestinales, excepto en situaciones concretas. Concentraciones elevadas de anticuerpos anti-TG2 predicen mejor la presencia de atrofia vellositaria que valores positivos bajos.

La experiencia de cada laboratorio y los kits utilizados influyen en la eficacia de los test serológicos de diagnóstico.

La detección serológica de la EC es fiable si el paciente sigue una dieta normal con gluten; la disminución del gluten en la dieta enmascara la detección serológica.

Biopsias intestinales

La realización de biopsias intestinales es parte fundamental del proceso diagnóstico de la EC. Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, se aconseja obtener al menos 4 biopsias del duodeno y 2 bulbares. Siempre debe llevarse a cabo este procedimiento antes de proceder a la retirada del gluten de la dieta. Si las biopsias se realizan con cápsula es necesario disponer de un estudio de coagulación previo, ya que algunos pacientes pueden tener un déficit de protrombina secundario a la malabsorción de vitamina K.

El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión según la clasificación de Marsh¹⁸. En esta clasificación los criterios anatomopatológicos son los siguientes: Marsh 0 (mucosa preinfiltrativa); Marsh 1 (incremento en el número de linfocitos intraepiteliales); Marsh 2 (hiperplasia de criptas); Marsh 3 (atrofia vellositaria [3a] parcial, [3b] subtotal, [3c] total). Además existe la lesión clase Marsh 4, con hipoplasia de las criptas, presente únicamente en casos de EC refractaria, que no responde al tratamiento con dieta exenta de gluten. Solo las lesiones

Marsh 2 y 3 se consideran compatibles con el diagnóstico de EC.

Lesiones de tipo Marsh 1 no son específicas de EC, ya que solo el 10% de los individuos con Marsh 1 tiene EC. En lesiones de bajo grado la positividad de depósitos de TG2 en mucosa o el aumento de células $\gamma\delta$ incrementa la probabilidad de EC.

Las biopsias intestinales podrían omitirse en los niños y adolescentes con claros síntomas de EC, tales como diarrea crónica y síndrome de malabsorción, con niveles de anti-TG2 ≥ 10 veces el valor de referencia en 2 momentos distintos, verificados por AAE y positividad de HLA-DQ2 y/o DQ8. En todos los demás casos las biopsias intestinales son necesarias para evitar diagnósticos incorrectos.

Prueba de provocación con gluten para confirmar el diagnóstico

Se recomienda seguimiento clínico y analítico en todos los casos. No es necesario repetir biopsias intestinales si el diagnóstico es inequívoco y hay buena respuesta clínica y serológica a la supresión del gluten de la dieta.

La prueba de provocación solo está indicada en casos dudosos, como lesión histológica de bajo grado (Marsh 1), individuos DQ2 y DQ8 negativos o marcadores serológicos negativos en el momento de la sospecha diagnóstica.

Durante la prueba de provocación la elevación de los autoanticuerpos, junto con una recaída clínica y/o histológica, permiten confirmar el diagnóstico de EC, sin necesidad de realizar una nueva biopsia intestinal.

Tratamiento

El único tratamiento eficaz de la EC es una dieta estricta sin gluten durante toda la vida, debiendo recomendarse tanto a los pacientes sintomáticos como a los asintomáticos. Para ello es preciso eliminar de la dieta cualquier producto que contenga como ingrediente trigo, cebada, centeno, espelta, kamut y triticale.

La dieta sin gluten debe basarse, fundamentalmente, en alimentos naturales y frescos que no contengan gluten: carnes, pescados, huevos, leche y derivados, frutas, verduras y hortalizas, legumbres y los cereales que no tienen gluten (maíz, arroz, mijo y sorgo), combinándolos entre sí de forma variada y equilibrada. Aunque los productos sin gluten comercializados son seguros^{19,20}, es preferible reservar el consumo de productos manufacturados denominados «sin gluten» para situaciones concretas.

Algunos productos farmacéuticos utilizan gluten, harinas, almidones u otros derivados para la preparación de sus excipientes.

«La normativa farmacéutica exige que las especialidades farmacéuticas de uso humano en las que se utilicen como excipientes gluten, harinas, almidones u otros derivados de los anteriores, que procedan de trigo, triticale, avena, cebada o centeno, deben indicar en su material de acondicionamiento y en el epígrafe «composición» su presencia y la cantidad». (Artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 y Circular 02/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Con la dieta sin gluten se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las 2 semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses, y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento.

En los últimos años se están investigando otras posibles estrategias de utilidad terapéutica, distintas a la dieta sin gluten. Sin embargo, antes de su aplicación clínica deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten.

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños, supervisar el cumplimiento de la dieta y prevenir posibles déficits nutricionales que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o bien ser secundarios a la restricción dietética.

En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de autoanticuerpos.

De gran utilidad es la colaboración desinteresada de las asociaciones de celíacos, que ofrecen a padres y pacientes información y asesoramiento sobre cómo llevar a cabo una dieta correcta y facilitan una mejor comprensión de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Declaro no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1731–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960014>
- Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625418>
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136–60.
- Hogen Esch CE, Wolters VM, Gerritsen SA, Putter H, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM, et al. Specific celiac disease antibodies in children on a gluten-free diet. *Pediatrics*. 2011;128:547–52.
- Polanco I, dir. y coord. Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca. Madrid: Ed. ICM. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2008. Disponible en: http://www.celiacosmadrid.org/Libro_blanco_de_la_EC.pdf
- Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol*. 2011;30:185–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21787224>
- Polanco I, Roldán B, Arranz M. Documento técnico. Protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Madrid: Dirección General de Salud Pública y Alimentación; 2006.
- Polanco I. Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. En: Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. <http://www.msp.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
- Hogen Esch CE, Csizmadia GD, van Hoogstraten IM, Schreurs MW, Mearin ML, von Blomberg BM. Childhood coeliac disease: Towards an improved serological mass screening strategy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:760–6.
- Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. En: SEGHN-P-AEP, editor. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergon; 2010. p. 37–46.
- Polanco I, Mearin ML. Enfermedad celíaca. En: Argüelles F, editor. Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN-P. Madrid: Ergon; 2011. p. 284–91.
- Polanco Allué I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Evid Pediatr*. 2011;7:52.
- Polanco Allué I, editor. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Madrid: Ergon; 2013.
- Romanos J, Rosén A, Kumar V, Trynka G, Franke L, Szperl A, et al., PreventCD Group. Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut*. 2014;63:415–22. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304110>.
- Vermeulen BA, Hogen Esch C, Yuksel Z, Koning F, Verduijn W, Doxiadis II, et al. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:40–5.
- Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, et al., PREVENTEDCD Study Group. Systematic review: Early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:607–18. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12023>.
- De Meij T, Budding A, Grasman M, Kneepkens F, Savelkoul P, Mearin ML. Composition and diversity of the duodenal mucosa-associated microbiome in children with untreated coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:530–6.
- 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.
- Gibert A, Kruijzinga AG, Neuhold S, Houben GF, Canela MA, Fasano A, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:109–11.
- Koning F, Mol M, Mearin ML. The million-dollar question: Is «gluten-free» food safe for patients with celiac disease? *Am J Clin Nutr*. 2013;97:3–4.