

Enfermedad celíaca en niños

Celiac disease in children

Alejandra Wilches Luna, MD,¹ Carolina Gómez López de Mesa, MD.²

¹ Pediatra del Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentina. Gastroenteróloga del Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentina. Docente de gastropediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Pediatra Gastroenteróloga Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

² Médica Universidad Pontificia Bolivariana. Residente de Pediatría. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 19-07-09
Fecha aceptado: 26-05-10

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune desencadenada por la ingesta de fracciones de gliadina presente en el gluten y proteínas similares del centeno y la cebada, en individuos predispuestos genéticamente. Por muchos años, la EC fue subdiagnosticada; sin embargo, dado el mayor conocimiento en su forma de presentación, junto a los nuevos test serológicos, hoy se sabe que la EC es una patología relativamente común. A pesar de que la EC puede manifestarse a cualquier edad, con un amplio espectro clínico que puede afectar cualquier órgano, los casos típicos se manifiestan en la infancia. Esta revisión pretende agrupar el conocimiento más significativo que actualmente se tiene sobre esta enfermedad.

Palabras clave

Enfermedad celíaca, gluten, autoinmunidad, transglutaminasa tisular, linfocitos intraepiteliales.

Abstract

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy triggered by ingestion of the gluten fraction of wheat proteins and similar alcohol-soluble proteins of barley and rye in genetically susceptible subjects. For many years, celiac disease has been under diagnosed. However, because of today's greater knowledge of its presentations and the availability of new more accurate serologic tests, it is now known that CD is relatively common. Although CD can occur at any age, with a broad clinical spectrum affecting any organ, typical cases often manifest in infancy. This review aims to bring together the most significant current knowledge about this disease.

Key words

Celiac disease, gluten, autoimmunity, tissue transglutaminase, intraepithelial lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC), también conocida como esprue celíaco o enteropatía sensible al gluten, es una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de fracciones de gliadina presente en el gluten y proteínas similares del centeno y la cebada, en individuos predispuestos genéticamente (1). El gluten es el principal componente proteico del trigo, el centeno y la cebada. En la EC se desencadena una reacción inmune que lleva a inflamación del intestino delgado mediada por linfocitos T, con el desarro-

llo de criptas hiperplásicas, linfocitos intraepiteliales (LIE) y atrofia de sus vellosidades, causando una enteropatía crónica con un amplio rango de manifestaciones, que la convierten en una enfermedad sistémica de severidad variable (2). La adherencia a una dieta libre de gluten es seguida por la mejoría clínica e histológica en estos pacientes, con la normalización de la arquitectura intestinal a largo plazo, y con la característica de la reaparición de los síntomas cuando el gluten es reintroducido en la dieta (3).

Existen descripciones de la EC desde el primer siglo a.C., pero solo hasta 1940 se encontró su asociación con

la ingesta de gluten, cuando los pediatras Dicke y Dutch observaron la mejoría clínica de estos pacientes cuando sustituían el pan por alimentos que no contenían cereales durante la Segunda Guerra Mundial, y su recaída luego de reanudar los cereales (4).

Una serie de estudios prosiguieron a la Segunda Guerra Mundial, donde Dicke, Wingers y van de Kamer administraron a los niños celíacos diferentes dietas, y mediante la variación del peso de las heces y la esteatorrea midieron el grado de malabsorción, demostrando claramente que el trigo, la cebada y el centeno agravaban la enfermedad, mientras que su exclusión de la dieta la mejoraba (5). Estos estudios permitieron identificar a la gliadina (fracción del gluten de trigo soluble en alcohol) como el agente tóxico de dicha enfermedad (6).

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la EC ha cambiado notoriamente en la última década, anteriormente era considerada un trastorno raro, y su prevalencia era estimada en 1:500 hasta 1:8000 personas de la población general (7). Pero al masificarse el uso de técnicas que buscan anticuerpos antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa tisular (tTG) circulantes, se demostró que la enfermedad es mucho más frecuente que lo que se estimaba, y que existen presentaciones clínicas incompletas o atípicas; así pues, estudios recientes demuestran que la EC ha sido subdiagnosticada (8), y es uno de los trastornos más frecuentes en todo el mundo, afectando al 0,5-1% de la población general de los EE.UU. y otros países desarrollados. Anteriormente la distribución geográfica de la EC estaba restringida a Europa y otros países desarrollados como EE.UU., Canadá y Australia. Los nuevos estudios epidemiológicos evidencian que este trastorno es también común en otras partes del mundo, incluyendo el continente asiático (9).

En América Latina son pocos los datos epidemiológicos conocidos; en Argentina se reporta una prevalencia de 1 por cada 167 adultos (10), pero no existen estadísticas para la población pediátrica; en Colombia, no hay datos al respecto.

El subdiagnóstico puede explicarse basados en el modelo del iceberg celíaco (figura 1), relacionado con la frecuencia de haplotipos predisponentes en cada población y de los hábitos de consumo de gluten de esta, donde la punta del iceberg serían los pacientes sintomáticos, pero la parte sumergida del iceberg, donde están la mayoría de los pacientes, representa los casos no diagnosticados, por manifestar síntomas atípicos o incluso no tenerlos (5-10 pacientes por cada caso diagnosticado) (11).

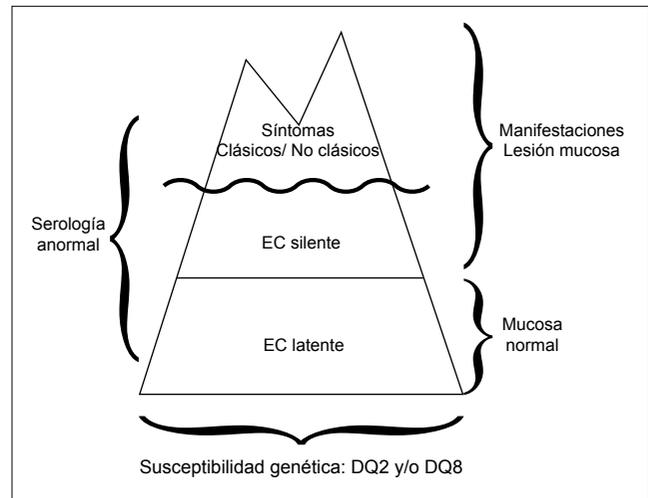


Figura 1. Modelo del iceberg celíaco. Modificado de: Fasano A. Celiac disease in children. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 467-478.

GENÉTICA

El creciente progreso en estudios genéticos ha llevado a determinar que la predisposición genética juega un papel clave en la EC. Es bien conocido que la EC está fuertemente asociada con los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II, HLA-DQ2 y HLA-DQ8 localizado en el cromosoma 6p21. Cerca del 95% de los pacientes expresa HLA-DQ2, y los pacientes restantes son usualmente HLA-DQ8 positivos (12). Tener uno de los antígenos DQ2 ó DQ8 es necesario para el desarrollo de la EC, pero no suficiente, pues el riesgo para pacientes con estos haplotipos es del 36-53%. La presencia del alelo HLA-DQ2 es común en la población general, y se encuentra en aproximadamente el 30% de los individuos caucásicos (9).

Diferentes estudios han encontrado varios loci relacionados con la enfermedad, con una heterogeneidad importante entre las diferentes poblaciones y un menor impacto que los HLA DQ2 y DQ8. Entre los loci predisponentes para EC se encuentran: CELIAC1 en el cromosoma 6 (HLA-DQ2 y HLA-DQ8), CELIAC2 en el cromosoma 5q31-33, CELIAC3 en el cromosoma 2q33 (incluye los genes reguladores de linfocitos T CD28, CTLA4, e ICOS), y CELIAC4 (gen IXB de la miosina, MYO9XB) en el cromosoma 19p13.1.

El gen MYO9B codifica una molécula no convencional de miosina, implicada en el remodelamiento de la actina de los enterocitos epiteliales. Se cree que esta variante genética puede llevar a una alteración en la barrera intestinal, que permite el paso de péptidos inmunogénicos de gluten (13); además, esta variación genética se ha encontrado en

pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, sugiriendo que el gen MYO9B es un factor de riesgo para autoinmunidad (14).

En general, la predisposición genética a la EC depende de genes con gran efecto en la respuesta inmune adaptativa a péptidos del gluten (HLA-DQ2/DQ8), con influencia de muchos otros genes que actúan en diferentes aspectos de las reacciones inmunes adaptativas o innatas, permeabilidad intestinal y predisposición general a la autoinmunidad (9).

ETIOPATOGENIA

La EC es la única enfermedad autoinmune donde está claramente identificado el desencadenante ambiental (gluten), y se encuentra en el 95% de los pacientes autoanticuerpos contra la enzima tTG (1). Se caracteriza por tres componentes claves: se desencadena por proteínas del gluten, hay anticuerpos contra la tTG y se requiere la expresión de cierto fenotipo HLA (8).

Hay múltiples vías involucradas en la patogénesis de la EC que llevan finalmente a la destrucción del enterocito y a la subsecuente atrofia de las vellosidades intestinales.

El papel protagónico lo tiene el gluten, que es la fracción proteica no soluble en agua de la harina de trigo, sus proteínas pueden separarse en las gluteínas, insolubles en etanol, y las gliadinas, solubles en alcohol; ambas con un contenido elevado de glutamina y prolina. Se han aislado algunas proteínas parecidas a las gliadinas, llamadas las prolaminas, en el centeno (secalinas) y en la cebada (hordeínas).

Existe respuesta tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa (15). La enzima intestinal transglutaminasa tisular (tTG), desamida los péptidos de gliadina, aumentando su poder inmunológico. Mediante la respuesta inmune adaptativa, los linfocitos T CD4+ reactivos reconocen los péptidos de gliadina desamidados en la lámina propia, por medio de las moléculas HLA clase II DQ2 ó DQ8 de las células presentadores de antígenos, y se promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias y metaloproteasas con la consecuente lesión intestinal. En relación con la inmunidad innata, la ingesta de gliadina produce toxicidad directa al enterocito mediante la sobreexpresión de IL-15 en el intestino (16), (17), y la subsecuente regulación positiva de las moléculas de estrés MIC-A en la superficie del enterocito, que provocan la activación de los linfocitos intraepiteliales (18) y su diferenciación ante la presencia de IL-15 en linfocitos NK (Natural Killer), los cuales expresan el receptor NK-G2D activado, siendo citolíticos para el enterocito a través de la interacción del receptor NK-G2D y MIC-A.

HISTOLOGÍA

Está comprometida la mucosa del intestino delgado, y se respeta, usualmente, la submucosa, muscular y serosa. Se puede observar una mucosa plana con acortamiento en las vellosidades intestinales, que se compensa con hiperplasia y elongación de las criptas intestinales. Estos cambios reducen la cantidad de superficie epitelial disponible para la absorción. Hay una mayor permeabilidad de la mucosa intestinal, por la alteración entre las uniones estrechas de las células absorbentes lesionadas, además del aumento de la zonulina, proteína encargada de proporcionar permeabilidad de la mucosa intestinal, que permite el paso de moléculas de gran tamaño. Las disacaridasas, peptidasas, la fosfatasa alcalina, la adenosina trifosfatasa y las esterasas están disminuidas. La cantidad de LIE/mm está aumentada, pero no existe un verdadero aumento en número absoluto, debido a que la superficie de absorción está muy reducida (19). El intestino proximal es la porción más afectada y la severidad disminuye hacia el intestino delgado distal. El compromiso exclusivo del segmento distal no es una característica de la enfermedad celíaca.

Los LIE representan un compartimiento inmunológico particular, desempeñando importantes funciones en la homeostasis intestinal. Se encuentran normalmente en el intestino delgado en una proporción de 1:10 en relación con las células epiteliales. Teniendo en cuenta que la superficie de absorción intestinal es de aproximadamente 300 m² va a componer un compartimiento linfoide importante (20, 21).

El intestino es el órgano que mayor carga antigénica soporta dentro del organismo, y el primer contacto de esta va a ser con los LIE, los cuales cumplen una función reguladora, implicada en la tolerancia oral. Normalmente, predominan los linfocitos T TcR $\alpha\beta$ y menos del 10% son linfocitos T TcR $\gamma\delta$; sin embargo, en la EC hay un aumento constante de los linfocitos T TcR $\gamma\delta$, los cuales tienen una gran capacidad de reconocimiento antigénico, con demostrado poder citotóxico y están implicados en fenómenos autoinmunitarios (20).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la EC es muy variada, y va a estar íntimamente relacionada con la edad (19); existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas (tabla 1).

EC con síntomas clásicos

Se caracteriza por manifestaciones gastrointestinales que inician entre los 6 y 24 meses de vida, luego de la introduc-

Tabla 1. Características clínicas de la enfermedad celíaca.

Síntomas	Manifestaciones extraintestinales	Condiciones asociadas
Gastrointestinales:	Artritis	Diabetes tipo 1
• Diarrea	Estomatitis aftosa	Enfermedad tiroidea autoinmune
• Dolor abdominal	Dermatitis herpetiforme	Síndrome de Down
• Distensión	Osteoporosis / Osteopenia	Síndrome de Turner
• Estreñimiento	Elevación de las transaminasas hepáticas	Deficiencia de IgA
Deficiencia nutricional:	Infertilidad	Nefropatía IgA
• Anemia	Abortos recurrentes	
• Deficiencia de hierro	Neurológico	
• Deficiencia de folatos	• Ataxia	
• Deficiencia de vitamina D	• Epilepsia	
• Raquitismo	Psiquiátrico	
• Hipocalcemia	• Ansiedad	
• Deficiencia de vitamina K	• Depresión	
• Coagulopatía		
• Talla baja		
• Retraso puberal		

Modificada de: Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. *Advances in Pediatrics* 2008; 55: 349-365.

ción del gluten en la dieta (22). Típicamente se presentan con diarrea, alteración en el crecimiento, desnutrición, dolor y distensión abdominal, debilidad muscular e hipotonía. Semanas a meses luego del inicio de la ingesta del gluten es evidente una disminución en la velocidad de la ganancia de peso. En las formas severas puede presentarse malabsorción intestinal con deficiencia de vitaminas y micronutrientes (23), que llevan, a largo plazo, a deficiencia severa de vitamina D, hipocalcemia o raquitismo, coagulopatía secundaria a deficiencia de vitamina K o anemia secundaria a deficiencia de hierro y de folatos (24). La crisis celíaca, caracterizada por la presencia de diarrea acuosa explosiva, marcada distensión abdominal, deshidratación y alteración hidroelectrolítica no se observa frecuentemente.

EC con síntomas no clásicos

Hay un retraso en el inicio de la sintomatología, aparece en niños mayores, entre los 5 y los 7 años. Las manifestaciones intestinales son inusuales, con dolor abdominal recurrente, náuseas, vómito y constipación, o se presentan las manifestaciones extraintestinales.

Los niños y adolescentes, con frecuencia, son baja talla y retraso puberal, el diagnóstico de EC debe ser considerado en estos pacientes y se recomienda la realización de pruebas serológicas de tamización para EC (25).

Se ha reportado artritis aguda no erosiva hasta en el 25% de los pacientes con EC (26); sin embargo, datos más recientes encuentran una proporción mucho menor (9).

Otros hallazgos frecuentemente encontrados son alteraciones dentales, estomatitis aftosa recurrente (27), y elevación de las transaminasas hepáticas (28), con la característica especial, que todo se resuelve con una dieta libre de gluten. La osteoporosis es una de las complicaciones bien conocidas de la EC no tratada (29). La atrofia persistente de las vellosidades intestinales se asocia con una baja densidad mineral ósea, deficiencia de calcio y vitamina D debido a la malabsorción intestinal.

Las alteraciones neurológicas y psiquiátricas descritas incluyen depresión, ansiedad, irritabilidad, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa y migraña (30) (tabla 1).

En los adultos, la diarrea es la principal manifestación, y se encuentra en el 50% de los casos (19), frecuentemente confundida con el síndrome de intestino irritable. Ellos usualmente son diagnosticados después de múltiples consultas dentro del estudio para anemia u osteoporosis.

EC silente

Se define silente cuando se encuentran incidentalmente hallazgos de una típica enteropatía sensible al gluten en una persona aparentemente sana. Se han reportado gran número de casos luego de programas de tamización en estudios que buscan la presencia de anticuerpos EMA y tTG en poblaciones de riesgo o en población general (22). Una evaluación profunda, con una anamnesis detallada y dirigida revela que muchos de estos pacientes presentaban sintomatología, aunque de baja intensidad.

EC latente

Los pacientes tienen una mucosa intestinal normal, a pesar de estar con dieta que contiene gluten, pero han tenido en el pasado, o tendrán en el futuro EC. Es el subgrupo que representa mayor dificultad diagnóstica.

EC potencial

La forma potencial de EC es para los pacientes con anticuerpos antiendomiso (AAE) positivos y/o anticuerpos contra tGT, además con el típico genotipo HLA predisponente (DQ2 ó DQ8), pero con una mucosa intestinal normal o mínimamente alterada. Estos pacientes tienen el riesgo de desarrollar EC típica posteriormente.

CONDICIONES ASOCIADAS

Una de las mayores controversias de la EC en pediatría es la asociación con desórdenes autoinmunes. Entre las teorías propuestas se encuentra que esta asociación es secundaria a un desequilibrio entre los genes predisponentes para ambas, la EC y la enfermedad autoinmune, o que la EC estimula el inicio de una enfermedad autoinmune en pacientes predispuestos genéticamente, que puede evidenciarse con la tGT que es uno de los autoantígenos involucrados en la reacción autoinmune dependiente de gluten (22).

Dentro de las enfermedades autoinmunes, se ha encontrado una fuerte asociación con la tiroiditis autoinmune. Larizza y cols encontraron una prevalencia de EC del 7,8% en niños con tiroiditis autoinmune o enfermedad de Graves (31). Igualmente hay una importante relación con la diabetes mellitus tipo 1, con una prevalencia de EC para estos pacientes del 4,5% (32).

Especial mención merecen los niños con síndrome de Down, en quienes la EC puede manifestarse a cualquier edad, y tienen una prevalencia mucho mayor (5%-15%) que la población general (33). Se manifiesta más comúnmente como EC silente, con síntomas vagos como constipación, dispepsia, dolor abdominal y flatulencia. Usualmente su diagnóstico es mucho más retardado que en la población general, ya que se atribuyen sus inespecíficos síntomas al mismo síndrome de Down.

Actualmente, en Estados Unidos se recomienda realizar la tamización para EC con tGT IgA e IgA total a todos los niños con síndrome de Down (33) a los 2 años de vida, y a los menores de 2 años con sintomatología sugestiva debe realizárseles anticuerpos antigliadina (AGA) IgA además de las otras dos pruebas serológicas anteriormente mencionadas (34). La identificación de la EC y su debido tratamiento ha demostrado mejorar la calidad de vida en estos pacientes (35).

PRUEBAS SEROLÓGICAS

La medición de Ac IgA contra tTG es la prueba serológica recomendada en la evaluación inicial del paciente con sospecha de EC, con una sensibilidad y especificidad mayor al 95% (1). La dosificación de Ac IgA antiendomiso (EMA), a pesar de ser altamente específico de enfermedad celíaca, aproximándose al 100%, tiene el problema de ser observador dependiente, estando sujeto a errores de interpretación y por tanto a un aumento en los costos por la repetición de pruebas. Debido a la menor precisión de los AGA, ya no se recomienda su uso en la detección de la EC, excepto en los menores de 18 meses (36).

La deficiencia selectiva de IgA es más común en los pacientes con enfermedad celíaca que en la población general, estos pacientes no tendrán niveles elevados de Ac tTG IgA o Ac EMA IgA, por lo tanto, se recomienda en ellos la evaluación con Ac tTG IgG (37). Estas pruebas serológicas, además de usarse como tamización, han demostrado ser útiles en el seguimiento para evaluar respuesta al tratamiento (tabla 2).

Tabla 2. Pruebas serológicas en enfermedad celíaca.

Anticuerpo	Sensibilidad %	Especificidad %
Antigliadina	79-90	82-95
Antiendomiso	85-98	97-100
Antitransglutaminasa tisular (IgA)	95-98	94-95
Antigliadina deamidada	95-98	94-98

Tomado de: Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. *Advances in Pediatrics* 2008; 55: 349-365.

TAMIZACIÓN

Por la diversidad de formas de presentación de la EC, frecuentemente es difícil diagnosticarla, o su diagnóstico es erróneo o retardado. Las consecuencias de la EC no tratada como la anemia, retraso puberal, retardo en el crecimiento, baja densidad ósea, entre tantas, van a estar en relación con el tiempo de exposición a la dieta con gluten (38).

El consenso internacional actual recomienda buscar la enfermedad mediante pruebas serológicas de tamización en aquellos grupos en que se ha demostrado que son más frecuentes las formas oligo o monosintomáticas (36, 39). Esto incluye: dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus insulino dependiente, síndrome de Down, síndrome de Turner, déficit de IgA, talla baja, retraso puberal, infertilidad, hipoplasia severa del esmalte dentario, más de 3 estomatitis por año, hipertransaminasemia de etiología desconocida, epilepsia que en el TAC muestra calcificaciones

occipitales bilaterales, procesos autoinmunes de etiología mal definida (hepatitis, tiroiditis, artritis, otros), síndrome de intestino irritable de mala respuesta al tratamiento, y en familiares directos de un paciente celíaco.

CASO 1

Paciente de sexo masculino, con antecedente de prematuridad, talla baja patológica y retardo puberal, quien a los 11 años de vida presentó trombocitopenia de un año de duración, autolimitada, y para la cual no se encontró etiología. Al año siguiente debutó con hepatitis autoinmune y anemia hemolítica, que se resolvieron con terapia inmunosupresora (prednisona, azatioprina y ciclosporina) y además se encontró hipotiroidismo y deposiciones diarreas. Simultáneamente presentó edema, dolor e impotencia funcional en articulaciones de grande y mediano tamaño, que se resolvieron con antiinflamatorios no esteroideos. Los ANAS, anti-DNA nativo, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico fueron negativos. Dentro del estudio inmunológico se encontró disminución de IgG e IgE séricas totales, y en la subpoblación de linfocitos se observó deficiencia en los linfocitos B de memoria, especialmente en los que habían hecho cambio de isotipo. Se realizó diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y se inició tratamiento con gammaglobulina mensual, con una muy buena respuesta clínica y mejoría del compromiso poliglandular, pero con persistencia de las deposiciones diarreas por periodos prolongados. Seis meses después hubo un deterioro significativo de su cuadro gastrointestinal, con deposiciones líquidas abundantes y persistentes, que ocasionaban trastorno hidroelectrolítico y ácido base severo, y se asociaban a distensión abdominal y pérdida significativa de peso. Se realizó endoscopia digestiva superior sin encontrar hallazgos patológicos, pero el estudio histológico mostró marcada atrofia vellositaria en duodeno. Se sospechó EC y se inició dieta libre de gluten. Por recibir gammaglobulina el resultado de los anticuerpos para EC no serían interpretables, razón por lo cual no se realizaron. La dieta libre de gluten fue la única intervención luego de las múltiples alternativas terapéuticas empleadas que llevaron a una mejoría significativa de su cuadro gastrointestinal e histológico. Actualmente, se completan estudios inmunológicos y de biología molecular en este paciente con compromiso poliglandular, enteropatía e inmunodeficiencia.

CASO 2

Paciente de sexo femenino, de 7 años de edad, con antecedente de infecciones sino-pulmonares recurrentes, malabsorción intestinal y retardo pondoestatural desde los 6 meses de vida. A los 16 meses comenzó con episodios

recurrentes de deposiciones diarreas, en ocasiones disentericas y para las cuales no hubo aislamiento de germen. Presentó en promedio 6 neumonías y 5 otitis media aguda por año. A los 3 años se realizó diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA. Fue referida a nuestro centro a los 7 años por presentar papilomatosis oral. Se encontró además hepatoesplenomegalia e infección por virus del Epstein Barr. Las serologías para VIH, hepatitis B y C fueron negativas. En la tomografía pulmonar se encontraron bronquiectasias generalizadas. Dentro del estudio de la diarrea crónica se realizaron anti-tTG IgG los cuales fueron positivos. Se realizó endoscopia digestiva que mostró hiperplasia nodular en duodeno. En la histología se observó atrofia severa de las vellosidades en el duodeno con aumento de los linfocitos intraepiteliales. Se inició dieta libre de gluten con la que se presentó normalización de las deposiciones y recuperación posterior de la histología intestinal (figuras 2A y B).

Aunque la paciente cursa con cuadros infecciosos recurrentes por su inmunodeficiencia, su sintomatología gastrointestinal se resolvió luego de la instauración del tratamiento para EC.

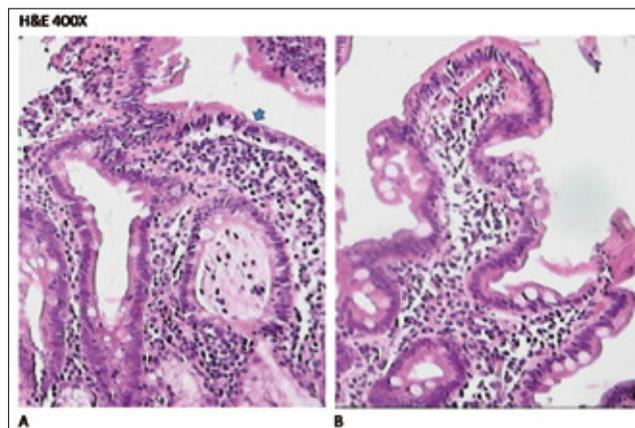


Figura 2. Biopsia duodenal por endoscopia digestiva superior. Duodeno antes (A) y después (B) de la instauración de la dieta libre de gluten. A. Atrofia de las vellosidades e infiltración del epitelio por linfocitos. Hay acúmulos de linfocitos en la lámina propia. B. Recuperación de la arquitectura vellositaria y cambios reparativos del epitelio.

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de EC se requiere de la confirmación mediante biopsia intestinal en todos los casos (40). Se recomienda la obtención de múltiples muestras de la segunda porción del duodeno o más distales, porque los cambios histológicos en la EC pueden ser en parches. La atrofia vellositaria (Marsh tipo 3) es la presentación histopatológica característica de EC; sin embargo, hay casos donde la biopsia intestinal es compatible, pero con evidencia menos clara. En esos casos, el diagnóstico se refuerza

con la presencia de las pruebas serológicas positivas (tTG o EMA) para EC (36).

Los criterios diagnósticos de enfermedad celíaca utilizados actualmente son los establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) (41), se requiere la presencia de los dos criterios; alteraciones características de la mucosa intestinal mientras la dieta del paciente contenga una cantidad significativa de gluten, y resolución de los cambios histológicos o de los síntomas con una dieta estricta libre de gluten. La

presencia de autoanticuerpos es una evidencia adicional de gran importancia en el enfoque diagnóstico y seguimiento de estos pacientes (figura 3). En pacientes sintomáticos, la presencia de anti-EMA o anti-tGT son altamente predictivos (97-100%) de cambios histológicos compatibles con EC (42).

La decisión de calificar a un paciente de celíaco es relevante, ya que la enfermedad dura toda la vida y tiene mayor riesgo de malignización en la edad adulta, con una mala adherencia a la dieta libre de gluten (43).

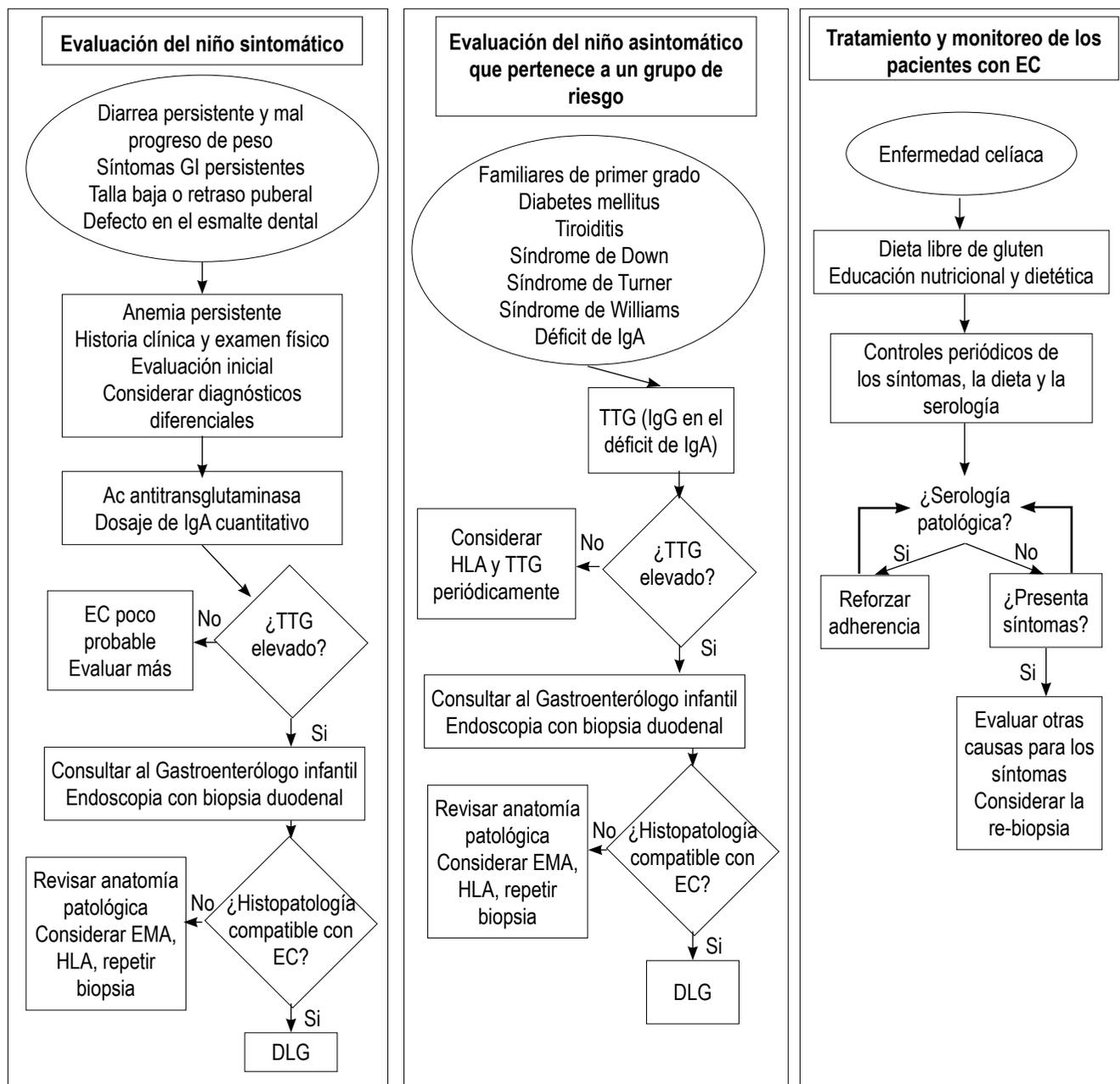


Figura 3. Algoritmos para la evaluación y el manejo de lactantes y niños con sospecha de enfermedad celíaca. Modificada de: J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 1-19.

TRATAMIENTO

El único tratamiento científicamente comprobado hasta ahora sigue siendo la dieta libre de gluten (trigo, cebada y centeno), que debe ser estricta y para toda la vida, independientemente del estado clínico del paciente (39).

Respecto a la avena, se recomienda también excluirla de la dieta; aunque se sabe que no produce daño en la gran mayoría de los celíacos, la avena puede contener pequeñas trazas de gluten por contaminación cruzada en los molinos, con trigo, cebada y centeno. Debe además suplementarse multivitamínicos, calcio y vitamina D, y corregirse la deficiencia de hierro y de folatos.

El tratamiento solo debe comenzar luego de la confirmación diagnóstica mediante biopsia (36). El 70% de los pacientes presenta mejoría de los síntomas a las dos semanas de iniciada la dieta libre en gluten (44), si no hay mejoría en las semanas siguientes, la causa más común es la remoción incompleta del gluten en la dieta. La resolución de la alteración histológica no es tan inmediata, y puede observarse posteriormente.

Dado el mayor entendimiento sobre las bases moleculares y celulares de la EC que se ha logrado en la última década, futuras alternativas de tratamiento enfocadas en los blancos fisiopatológicos de dicha entidad clínica están en marcha (9). La terapia enzimática dirigida a promover la digestión completa de los péptidos de gliadina, evitando su respuesta inmunológica, la identificación de epítopes antigénicos, y el desarrollo de inmunomoduladores contra estos, al igual que la inhibición selectiva de tGT (autoantígenos de la EC) (45), son algunos de los blancos posibles de tratamiento. Una de las dianas farmacológicas utilizadas para el desarrollo de fármacos contra la enfermedad celíaca son los inhibidores de la zonulina. Esta proteína, que se encuentra elevada en pacientes con EC, aumenta la permeabilidad de la mucosa intestinal, y facilita el paso del gluten a través de esta. Otra de las alternativas terapéuticas más estudiada es el uso de enzimas capaces de digerir el gluten, como la procedente del hongo *Aspergillus Niger*, denominada prolil-endopeptidasa capaz de degradar el gluten en fragmentos proteicos inocuos para los pacientes celíacos. También se están realizando estudios en terapias con acciones sobre la IL10, para promover tolerancia antigénica, y sobre la IL15 para disminuir su actividad proinflamatoria. La corrección del defecto en la barrera intestinal básicamente se refiere a alternativas para reestablecer el equilibrio del tejido linfoide asociado al intestino y el tejido neuroendocrino entre la tolerancia y la inmunidad a antígenos extraños. A pesar del futuro terapéutico de la EC, el pilar fundamental debe incluir una adecuada educación sobre la EC al paciente, la familia y los profesionales de la salud.

Respecto al momento de introducción del gluten en la alimentación del lactante, un estudio prospectivo, realizado durante 10 años en Denver, Colorado, donde se incluyeron 1.560 niños en riesgo de EC o DM1, concluyó que los niños con factor de riesgo para EC expuestos al gluten durante los 3 primeros meses de vida presentan un riesgo de EC de 5 veces más que los expuestos entre los 4-6 meses de vida (46). Sin embargo, también se encontró que este riesgo aumentaba cuando la exposición se tardaba hasta luego del séptimo mes de vida comparado con la exposición entre los 4-6 meses. Desafortunadamente, este artículo no refiere datos sobre la cantidad de gluten consumido, un dato importante, en relación con la hipótesis que postula que el riesgo de EC se incrementa si se introduce rápidamente el gluten a los 6 meses, comparándolo cuando se hace lentamente desde los 4 meses y sin interrupción de la lactancia materna (47).

Varios estudios a su vez han concluido que la lactancia materna se asocia a una reducción en el riesgo de desarrollar EC, al igual que su continuación en el momento de la introducción del gluten en la dieta (48, 49).

COMPLICACIONES

La malignidad sigue siendo la complicación más temida de la EC. El estudio realizado por West y cols encontró, en un grupo de 4.732 pacientes con EC, un aumento del riesgo del 30% de desarrollar cualquier malignidad (50), y dentro de estas, la enteropatía asociada a linfoma de células T es la más frecuentemente asociada (8). Otras neoplasias relacionadas son el adenocarcinoma de intestino delgado, el carcinoma orofaríngeo y esofágico (43).

La enfermedad celíaca refractaria, se puede presentar de dos formas, como una resistencia primaria a la dieta libre de gluten, llamada enfermedad celíaca refractaria primaria, o como la EC refractaria secundaria, en un pequeño grupo de pacientes que responde inicialmente a la dieta libre de gluten, pero recae frecuentemente. Es un diagnóstico de exclusión, una vez se hayan eliminado otras causas de enteropatía semejante a la enfermedad celíaca y se haya eliminado la posibilidad de ingesta inadvertida de gluten. Los casos severos pueden requerir de nutrición parenteral total. Los corticoides son el medicamento de primera línea en el tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria, la ciclosporina también ha sido utilizada exitosamente en casos severos (51).

Otras de las complicaciones son la yeyunoileítis ulcerosa, que representa una complicación infrecuente pero a menudo fatal, en adultos mayores, entre los 60-70 años, y la EC colagenosa, donde no hay respuesta a la eliminación del gluten de la dieta y con el tiempo desarrollan depósitos de colágeno en la lámina propia.

Si no se reconoce la enfermedad y se trata de forma apropiada, los pacientes pueden desarrollar desnutrición, y morir por las complicaciones. El pronóstico de los pacientes con EC correctamente diagnosticada y tratada es excelente.

REFERENCIAS

- Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. *Advances in Pediatrics* 2008; 55: 349-365.
- Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Celiac Disease Working Group. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 214-219.
- Farrel RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
- Dicke WK. Coeliakie: een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie. Utrecht, the Netherlands: University of Utrecht, 1950.
- Dicke WK, Weijers HA, van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34-42.
- Van de Kamer JH, Weyers HA, Dicke WK. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta paediatr* 1953; 42: 223-231.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
- Shamir R. Advances in celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 931-947.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(6): 687-691.
- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Morra G, de Barrio S et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2700-4.
- Catassi C, Fabiani E, Fasano A. Un viaje al rededor del mundo de la enfermedad celíaca. *Anales Nestlé* 2003; 59: 93-106.
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ et al. HLA types in celiac disease patients nor carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-477.
- van Bodegraven AA, Curley CR, Hunt KA, et al. Genetic variation in myosin IXB is associated with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1768-1774.
- Sanchez E, Alizadeh BZ, Valdigem G, et al. MYO9B gene polymorphisms are associated with autoimmune diseases in Spanish population. *Hum Immunol* 2007; 68: 610-615.
- Koning F. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19(3): 373-387.
- Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphoma genesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 730-45.
- Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, et al. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 996-1006.
- Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004; 21: 357-66.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
- Eiras P, Camarero C, León F, Roldán E, Asensio A, Baragaño M. Linfocitos Intraepiteliales en la Enfermedad Celíaca. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 224-232.
- Watson RG, Johnston SD. Intra-epithelial T cells in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 961-8.
- Fasano A. Coeliac disease in children. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 467-478.
- Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional Deficiencies in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 93-108.
- NIH consensus development conference on celiac disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2004; 21: 1-23.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 445-9.
- Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1314-8.
- Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, et al. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 203-7.
- Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3176-81.
- Corazza GR, Di Stefano M. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 453-465.
- Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S92-7.
- Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C et al. Coeliac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 139: 738-740.
- Holmes GKT. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002; 87: 495-499.
- Davidson MA. Primary Care for Children and Adolescents with Down syndrome. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 1099-1111.
- Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 141-8.

35. Book L, Hart A, Black J, et al. Prevalence and clinical characteristics of coeliac disease in Down's syndrome in a US study. *Am J Med Gen* 2001; 98: 70-74.
36. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S et al. 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.
37. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1322-8.
38. Mearin ML. Celiac disease in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 86-105.
39. Araya M. Mejorar el manejo de la enfermedad celíaca. Un desafío urgente. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 361-364.
40. Hogberg L, Nordwall M, Stenhammar L. One thousand smallbowel biopsies in children: a single-port versus a double-port capsule. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1230-2.
41. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
42. Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ, Bao F, Eisenbarth GS, Haas JE, et al. Clinical Features of Children with Screening-Identified Evidence of Celiac Disease. *Pediatrics* 2004; 113; 1254-1259.
43. Brousse N, Meijer JWR. Malignant complications of coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19(3): 401-412.
44. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the celiac syndrome. *Lancet* 1967; 1: 300-304.
45. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
46. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. *Jama* 2005; 293: 2323-2351.
47. Carlsson A, Agardh D, Borulf S, et al. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. *Sacand J Gastroenterol* 2006; 41: 553-558.
48. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast-feeding protect against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914-921.
49. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, et al. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 135-142. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329(7468): 716-719.
50. Rolny P, Sigurjonsdottir HA, Remotti H, et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue-like disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 219-225.