

Mejorar el manejo de la enfermedad celíaca. Un urgente desafío

Magdalena Araya Q.

Improving management of celiac disease. An urgent challenge

Anti endomysial and anti transglutaminase (EMA/TTG) antibodies measurements in large population groups, show that celiac disease is significantly more common than previously thought and 0.5-1% of the population suffer this condition. The recognition of atypical clinical presentations by active screening of high risk groups is a successful global initiative. In Chile there is little awareness of the enormous changes occurred in this field. Available national information on typical presentation of the disease shows that it is found in 1:1836 live births, figure that is comparable to European societies. Two urgent tasks are required in our country. First, to asses the Chilean population using EMA and/or TTG. Second, to improve the legal aspects that regulate consumer information about gluten content in processed foods. We here review the most relevant aspects to be considered to improve the management of celiac patients and the tasks that require the participation of health authorities for their implementation (Rev Méd Chile 2006; 134: 331-4).
(Key words: Celiac disease; Gluten-sensitive enteropathy; Malabsorption syndromes)

Recibido el ?? Aceptado el ??

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

En la última década los avances en el **conoci** miento de la inmunología y genética de la enfermedad celíaca revelan una realidad compleja que ha llevado a revisar el concepto de qué es la enfermedad y cuál es su impacto en la salud del ser humano. La situación surgió al masificarse el uso de técnicas que buscan anticuerpos antiendomiso (EMA) y anti transglutaminasa (TTG) tisular circulantes, los que demostraron que la enfermedad era mucho más frecuente que lo que se estimaba y que existen presentaciones clínicas incompletas o atípicas. Es urgente que en Chile mejore la capacidad de diagnóstico y el tratamien-

to de la enfermedad, para lo cual se necesita que el equipo de salud incorpore los nuevos conceptos de en quienes buscar a enfermedad, se masifique el acceso a las nuevas metodologías de detección precoz y se mejore el etiquetado de productos elaborados de manera explicitar el contenido de gluten, única manera que los celíacos pueden mantener una vida laboral y social normal. Revisemos estos conceptos y analicemos lo que hemos avanzado en esta dirección.

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD CELÍACA?

Es una enfermedad crónica producida por la interacción entre genes (que dan la susceptibilidad) y el ambiente (que aporta las prolaminas del gluten, incluyendo las gliadinas del trigo, las secalinas del centeno y las hordeínas de la

Correspondencia a: Magdalena Araya M. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Macul 5540, Casilla 13811, Santiago, 11, Chile. Teléfono: 6781468. Fax: 2214030. E mail: maraya@inta.cl

cebada). Se clasifica según las manifestaciones gastrointestinales presentes en: 1) presentación sintomática o clásica, que habitualmente incluye algún grado de malabsorción de nutrientes y generalmente es más frecuente en la infancia, y 2) oligo o monosintomática (o silenciosa), en que la sintomatología gastrointestinal puede tener baja intensidad y/o el paciente puede referir síntomas no gastrointestinales; generalmente es más frecuente en niños mayores y adultos^{1,2}.

Estudios sobre su patogenia^{3,4} muestran que algunos de los péptidos que se generan de la digestión de proteínas activan una subpoblación de linfocitos T, que está asociada a la enfermedad. El fenómeno aumenta en eficiencia si sobre estos péptidos actúa la enzima transglutaminasa, haciendo que los péptidos modificados sean más eficientes en activar células T asociadas a la enfermedad y que poseen los individuos genéticamente susceptibles.

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES PRESENTACIONES CLÍNICAS?

En la presentación clásica típicamente predomina la sintomatología gastrointestinal, aparece después de un tiempo de exposición al gluten, en un lactante generalmente entre 8 y 24 meses de edad⁴⁻⁶. Hay deposiciones diarreicas, a menudo esteatorreicas, que se alternan con períodos asintomáticos de días a semanas. Hay inapetencia progresiva con el consiguiente deterioro nutricional. A menudo hay alteración del carácter del niño, que se torna irritable o apático; puede haber perversión del apetito (pica). Al inicio el examen físico es habitualmente poco llamativo, luego aparece compromiso del estado nutritivo, distensión abdominal y atrofia muscular (especialmente glútea); puede haber anemia. En algunos casos predominan los vómitos o la constipación, los que a veces hacen pensar en otras etiologías y retardan el diagnóstico.

La presentación tardía de la infancia aparece en la edad escolar, es generalmente menos sintomática que en el niño menor, pudiendo ser monosintomática (por ejemplo en los casos de anemia ferropriva que no responde al tratamiento con hierro)^{5,6}. Puede también presentarse como talla baja o como retraso puberal. Menos frecuente son los casos con hipertransaminasemia de etiología desconocida o cuadros con artritis, que regresan después de un período de dieta sin gluten. Se han descrito cuadros

neurológicos; el más característico se caracteriza por epilepsia y calcificaciones occipitales bilaterales en el TAC. La hipoplasia severa del esmalte dentario se encuentra en 30% de EC sin tratamiento (comparado con 2% en la población general).

La «Crisis Celíaca». Es un cuadro infrecuente que representa la descompensación grave de la enfermedad. Algunos pacientes debutan con ella. Se caracteriza por compromiso general grave, diarrea profusa con desequilibrio hidroelectrolítico intenso, en el que puede haber tetania, edema por hipoproteinemia, alteraciones hemorrágicas por el déficit de vitamina K, y en algunos *shock* y compromiso sensorial^{5,6}. Actualmente se diagnostica sólo excepcionalmente.

Las presentaciones atípicas. Son mayoritariamente las descritas recientemente en estudios que buscan la presencia de anticuerpos EMA y TTG en poblaciones de riesgo o en población general. La sintomatología digestiva puede ser leve o inaparente, pesquisable sólo a través de una anamnesis detallada y dirigida; en la medida que no se encuentran los signos clínicos clásicos de la enfermedad el diagnóstico puede pasar desapercibido si no se miden los marcadores serológicos^{5,6}. En este grupo abundan los casos que durante años fueron tratados por colon irritable, anemia que responde mal al tratamiento, infertilidad o abortos repetidos, cuadros autoinmunes, y otros. Habitualmente responden rápida y claramente a la dieta sin gluten. Se describen casos que al momento del estudio estaban asintomáticos y desarrollaron el cuadro clínico en los próximos pocos años. Sin embargo, dado que estos estudios están disponibles desde hace relativamente pocos años, la experiencia es corta y se desconoce el pronóstico y complicaciones reales de los que presentan estas formas atípicas.

¿CÓMO HACEMOS EL DIAGNÓSTICO?

El diagnóstico se basa en demostrar la presencia de lesión en la mucosa intestinal y de anticuerpos circulantes EMA y/o TTG⁵⁻⁷. En las presentaciones clásicas la lesión intestinal es máxima (mucosa «plana»), pero en las formas atípicas la lesión del intestino no siempre es grave; actualmente la presencia de algún grado de alteración histológica más la presencia de EMA y/o TTG bastan para plantear el

diagnóstico e iniciar la dieta sin gluten. Habitualmente la respuesta a la dieta sin gluten es buena. Actualmente los grupos internacionales de expertos que dictan directivas diagnósticas y de tratamiento discuten cuántas biopsias se deben realizar a lo largo de la vida del celíaco. Es importante destacar que la biopsia se debe realizar antes de la dieta libre de gluten.

El seguimiento se hace mediante mediciones de EMA y/o TTG, pero ante cualquier duda clínica se debe realizar una biopsia intestinal^{5,6,8-11}. En los casos en que el daño intestinal es poco intenso al inicio del cuadro, como se describe en niños mayores y adultos con cuadros atípicos, la respuesta a una prueba controlada con dieta sin gluten y a negativización de los marcadores serológicos es útil para orientar el manejo clínico.

¿EN QUIENES PEDIR EXÁMENES SEROLÓGICOS?

El consenso internacional actual es que se debe buscar la enfermedad en aquellos grupos en que se ha demostrado que son más frecuentes las formas oligo o monosintomáticas^{5,6}. Esto incluye: dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus insulino dependiente, síndrome de Down, síndrome de Turner, déficit de IgA demostrado, 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.

¿CON QUÉ PRUEBAS SEROLÓGICAS CONTAMOS?

Actualmente las pruebas universalmente aceptadas son los anticuerpos circulantes contra endomisio de esófago de mono (EMA) y los anticuerpos contra transglutaminasa tisular (TTG)^{7,9,10}. No se considera necesario incluir la medición de anticuerpos anti gliadina (IgA AGA e IgG AGA).

La deficiencia selectiva de IgA es más frecuente entre los celíacos que en la población general y en estos casos los tests de IgA-EMA e IgA-TTG son inútiles para detectar la enfermedad. Estudios en individuos no IgA-deficientes muestran que la

sensibilidad y especificidad de EMA y TTG basados en IgG varía entre 84-97% y 91-93%, respectivamente, por lo que se consideran comparables a las pruebas basadas en anticuerpos IgA¹¹.

¿CÓMO ES LA SITUACIÓN EN CHILE?

La prevalencia estimada de la enfermedad depende de si se calcula en base a los casos con manifestaciones clásicas (enfermedad digestiva) diagnosticados por biopsia intestinal, en cuyo caso la estimación global es típicamente de 1:1.500-1:3.000 nacidos vivos, o bien se incorporan al análisis aquellos grupos que presentan cuadros atípicos o incompletos detectados por serología, en cuyo caso se estima una cifra mundial promedio de 1:250 individuos. En Latinoamérica, hay estudios poblacionales en Argentina y Brasil, donde se estiman prevalencias de 1:167 y 1:360 individuos, respectivamente¹²⁻¹⁴. En Chile no existen estudios poblacionales de prevalencia que utilicen marcadores serológicos. Estudios realizados en los años '90 en pacientes diagnosticados con la enfermedad digestiva y la lesión intestinal grave, atendidos en los siete hospitales pediátricos de Santiago de la época determinaron que la enfermedad «clásica» se presenta en 1:1.846 individuos¹⁵⁻¹⁷. También usando EMA como prueba de rastreo se encontró que 5,1% de los familiares estudiados eran celíacos. Es urgente que potenciales fuentes de financiamiento nacionales apoyen estudios que determinen la prevalencia de la enfermedad mediante marcadores serológicos.

TRATAMIENTO

El único tratamiento es la dieta sin gluten (trigo, cebada y centeno), que debe ser estricta y para toda la vida, independiente de cuán bien esté el paciente desde el punto de vista clínico^{5,18}. Se discute el efecto de la avena, ya que no produce daño en la gran mayoría de los celíacos, pero se sabe de un paciente que recayó tras ingerir avena. Dado que la producción de trigo, cebada y centeno **mucho mayor**, la posibilidad de contaminación cruzada de los molinos es el argumento más sólido para aconsejar la exclusión de la avena en la dieta del celíaco.

Un alimento se considera libre de gluten si contiene menos de 0,5 gr de nitrógeno (de proteína de gluten) por 100 gr de producto seco. La definición

depende a su vez de la capacidad de los métodos de ELISA que se utilicen para hacer las mediciones; la variabilidad de éstos lleva a que los criterios que se aplican en distintos países difieran bastante. La mayoría de los países manejan el problema manteniendo un listado de productos de uso frecuente que estén certificados libres de gluten. En Chile la legislación vigente no exige la declaración del contenido de gluten y no existen organismos encargados de medir el contenido de gluten de los alimentos. COACEL (www.coacel.cl) es una Fundación sin fines de lucro que desde hace años mantiene un listado de productos que, siendo elaborados y certificados en el extranjero, se comercializan en nuestro país. En los

últimos años la fundación Convivir (www.fundacionconvivir.cl) se ha sumado a la búsqueda de soluciones para los celíacos. Sin embargo, estos esfuerzos son claramente insuficientes y se requiere con urgencia que las autoridades aporten una solución sustentable en el tiempo.

En el curso de 2004 el Ministerio de Salud convocó a una Comisión de Especialistas con el objetivo de analizar la situación de la enfermedad celíaca en el país y hacer una propuesta tendiente a implementar un sistema que mejore la detección de la enfermedad en los distintos niveles del Servicio Nacional de Salud. Esperemos que esta iniciativa fructifique a corto plazo.

REFERENCIAS

- GOGGINS M, KELLEHER D. Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(8 Suppl): S2-17.
- ARAYA M. Enfermedad celíaca. En: Meneghello J, ed. *Pediatría práctica en diálogos*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2001: 756-8.
- GREEN PHR, JABR B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
- MOWAT AM. Coeliac disease-a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet* 2003; 361: 1290-92.
- NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. 2004.
- 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.
- FASANO A. Celiac Disease -How to Handle a Clinical Chameleon. *N Engl J Med* 2003; 348: 2568-70.
- CORAZZA GR, BIAGI F, ANDEANI ML, GASBARRINI G. Screening test for celiac disease. *Lancet* 1997; 349: 325-6.
- BONAMICO M, TIBERTI C, PICARELLI A, MARIANI P, ROSSI D, CIPOLLETTA E ET AL. Radioimmunoassay to detect antitransglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 96: 1536-40.
- STERN M. Working Group on Serologic Screening for Celiac Disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 513-9.
- 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.
- QUEROZ MS, NERY M, CANCADO EL, GIANELLA-NETO D, LLIBERMAN B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. *Braz J Med Biolo Res* 2004; 37: 55-60.
- GANDOLFI L, PRATESI R, CORDOBA JC, TAUIL PL, GASPARIN M, CATASSI C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689-92.
- Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta 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: 2700-4.
- ROESSLER JL, RÍOS G, ALARCÓN T, BERGENFREID C, MONDRAGÓN A, ARAYA M. Enfermedad celíaca en el adolescente y adulto joven. Un desafío para gastroenterólogos de niños y adultos. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 743-8.
- ARAYA M, MONDRAGÓN A, PÉREZ BRAVO F, ROESSLER JL, ALARCÓN T, RÍOS G ET AL. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 1: 381-6.
- PÉREZ BRAVO F, ARAYA M, MONDRAGÓN A, RÍOS G, ALARCÓN T, ROESSLER JL ET AL. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999; 60: 262-67.
- Celiac disease. In: Diseases of the small intestine in childhood. J Walker-Smith, S Murch, eds. 4ª edición. Oxford: Isis Medical Media. 1999; 235-77.