CONTENIDO

EDITORIAL 2
GUÍA PARA AUTORES 3
REVISIÓN DE TEMA

ENFERMEDAD CELÍACA 5
Wilson Daza Carreño, Silvana Dadán Munoz, Erika Castro Aladana, Ximena Quevedo Caicedo

Resumen 5
Definición 5
Epidemiología 6
Fisiopatología 6
Autoanticuerpos séricos 9
Celulas T reactivas a Gliadina 9
Inmunidad innata 9
Autoanticuerpos y linfocitos intreepiteliaes como parte de la patogénesis 10
Receptor de Gliadina 11
Clasificación 12
Enfermedad Celíaca típica o clásica 12
Enfermedad Celíaca no clásica o atípica 14
Enfermedad Celíaca subclínica o silenciosa 14
Enfermedad Celíaca latente 14
Manifestaciones Clínicas 14
Manifestaciones gastrointestinales 15
Enfermedad Celíaca potencial 15
Manifestaciones extraintestinales 15
Diagnóstico 18
En quienes se debe hacer Tamizaje 19
Cómo se hace el Tamizaje 19
Biobsia 21
Tratamiento 22
Complicaciones 25
Enfermedad Celíaca que no responde 25
Referencias Bibliográficas 27

EDITORIAL

La misión de la Revista Temas Pediátricos de Nestlé Nutrition Institute es apoyar a la comunidad médica y científica con un mayor acceso a los últimos conocimientos en pediatría, para permitir un mejoramiento continuo en el cuidado de la salud infantil.

Considero que la "Pediatría en Colombia", dada su amplia casuística de enfermedades con las que contamos, tiene un privilegio para que podamos diagnosticar e implementar diferentes enfoques terapéuticos.

De esta manera, nos permite afrontar y continuar con nuevos retos que parecían diferentes a los de otros países y que día a día vemos más cerca de nuestra realidad.

Los reportes de casos clínicos es una cultura que enriquece el quehacer diario de los profesionales de la salud porque se comparten vivencias y experiencias que pueden ser similares para otros grupos y otros Hospitales. Además, se puede lograr una interrelación profesional que en algunas ocasiones puede ayudar con la orientación de un diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con enfermedades poco comunes.

Este número de la Revista, trata ampliamente el tema de enfermedad celíaca, una entidad poco frecuente en nuestro país. Quiero dejarles la inquietud en este tema para que se sientan motivados en investigar acerca de la misma y podamos contribuir a un mejoramiento en la atención integral de los niños en Colombia.

Wilson Daza C MD, Msc

GUIA PARA LOS AUTORES

1. Temas pediátricos es la revista oficial de Nestlé Nutrition Institute Colombia, y da continuidad a la revista Temas de Pediatría, circulando trimestralmente. Publica artículos relacionados con pediatría y sus especialidades, originales de autores Colombianos previa aprobación del comité científico.
2. Los trabajos deben ser inéditos y entregados en el departamento de Nestlé Nutrition - Nestlé de Colombia S.A. Los manuscritos deben enviarse en un original en papel blanco tamaño carta en tinta negra, a doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm y acompañado de un CD en procesador word. No debe exceder las 14 páginas escritas por una sola cara, incluyendo tablas, gráficas y anexos.
3. Si se trata de una revisión de tema debe contener: introducción, resumen, palabras claves, texto, agradecimientos si es el caso, bibliografía, tablas si es el caso, gráficas si es el caso. El comité editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.

   Si se trata de un trabajo de investigación debe contener introducción, resumen, palabras claves, materiales y métodos, resultados, discusión, agradecimiento si es el caso y bibliografía.

   Si se trata de casos clínicos debe constar de un resumen, descripción detallada de los casos y discusión.
4. En la primera página se incluye el título, nombre del autor o autores con los respectivos títulos académicos, el nombre de la institución a la cual pertenece y la dirección geográfica o electrónica para correspondencia.
5. El resumen debe ser corto y no exceder las 150 palabras, debe enunciar el propósito de la revisión o del estudio, descripción de los procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones.

6. Las ilustraciones, gráficas o dibujos deberán estar en tinta negra o color y las fotografías deben enviarlas en papel o preferiblemente en diapositivas.
7. La bibliografía se enumera de acuerdo al orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
   a. Revistas: apellidos e iniciales el nombre del autor y sus colaboradores (si son más de cinco puede escribirse, después de los tres primeros, et al o "y col."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del index medicus; año de publicación; volumen; páginas inicial y final.
   b. Libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año, páginas inicial y final.
   c. Capitulo de libros: apellidos e iniciales de los autores del capitulo; título del capitulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
   d. Internet: apellidos e iniciales de los autores; título del tema, año y día de búsqueda, página web: htpp://www.gastropediatría.edu...etc.
8. Se recomienda al autor guardar copia de los trabajos enviados, porque la revista ni la compañía Nestlé se hace responsable por pérdida o daño del CD.
9. Las ideas y contenidos son responsabilidad exclusiva de los autores.
10. Para citar la revista se debe hacer con la abreviatura: Temas Pediátr.
11. Correspondencia de la revista: transversal 18 número 96-41 Nestlé Nutrition - Nestle de Colombia.

ENFERMEDAD CELÍACA

WILSON DAZA [1], S ILVANA DADÁN [2], ERIKA CASTRO [3], X IMENA QUEVEDO [4]

RESUMEN

En Colombia, la enfermedad celíaca no es frecuente pero sin embargo, se han diagnosticado algunos pacientes con esta entidad.

De ahí la importancia de conocer la variabilidad de los síntomas y signos que orientan en el diagnóstico de esta patología. Es menester destacar que si bien la forma clínica más frecuente es la clásica, también se puede encontrar pacientes con estreñimiento que no responden al tratamiento médico-nutricional, anemias refractarias a la suplementación con hierro, enfermedades o síndromes asociados (dermatitis herpetiforme, inmunodeficiencias Ig A, síndrome de Down, diabetes mellitus, entre otros) que pudieran corresponder a esta entidad.

Palabras claves: *Enfermedad celíaca, gluten, atrofia vellositaria, malabsorción.*

DEFINICIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia a las proteínas de algunos cereales (trigo, cebada, centeno, avena): gliadinas, secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas, que ante su asociación con agua resultan en la formación del "gluten"; esta entidad cursa con atrofia severa de la mucosa del intestino delgado superior.

[1] Director Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Gastronutriped, Profesor asistente y Director de la Especialización en Gastroenterología Pediátrica Universidad El Bosque.
[2] Nutricionista Clínica, Profesor Asistente Postgrados de Pediatría y Gastroenterología Pediátrica Univesidad El Bosque, Coordinadora Nutrición Clínica Gastronutriped.
[3-4] Residentes de Pediatria tercer año Universidad El Bosque.

Correspondencia: Dr. Wilson Daza Carreño: dazawilson@unbosque.edu.co

Como consecuencia, se establece un defecto en la utilización de los nutrientes (macronutrientes, algunos minerales y vitaminas) en el tracto digestivo, cuya repercusión clínica y funcional dependerá de la edad y la situación fisiopatológica del paciente. Esta intolerancia es de carácter permanente, es decir, se mantiene a lo largo de toda la vida y se presenta en sujetos genéticamente predispuestos.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la enfermedad es de 1 en 80 a 1 en 300, según estudios en EEUU y en Europa, y en términos generales, oscila entre 0,5 a 1%.

Los países con mayor prevalencia son Saharawi, Egipto, Tunisia, con una mortalidad de 12% de acuerdo con investigaciones previas.

Entre los grupos de alto riesgo están los pacientes diabéticos, con enfermedad tiroidea autoinmune, Síndrome de Down, deficiencia de IgA, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams.

FISIOPATOLOGIA

El evento inicial en la patogénesis de la enfermedad celíaca, podría ser, una alteración en la permeabilidad intestinal que permite la entrada de péptidos como la Gliadina, que no se han degradado completamente por las peptidasas intraluminales y del borde en cepillo.

Previamente, se suponía que existía un déficit enzimático, por lo que los pacientes eran incapaces de digerir el "gluten" y se generaba un fragmento tóxico no digerido.

De hecho, se ha demostrado que algunas fracciones de gliadina son perjudiciales para la mucosa gástrica y marcadamente resistentes a la digestión por enzimas gástricas, pancreáticas, y del borde en cepillo.

Bajo condiciones normales, el epitelio intestinal puede actuar como barrera para el paso de macromoléculas; por el contrario, en la enfermedad celíaca

hay una pérdida bien documentada de las uniones estrechas intestinales que posiblemente conlleva a un aumento en la permeabilidad a tales macromoléculas.

Además, se ha encontrado una alteración en la expresión de la "zonulina", proteína que induce el desmonte de las uniones estrechas, con el subsecuente aumento en la permeabilidad intestinal. Se ha observado que dicha proteína está elevada en pacientes con enfermedad celíaca florida.

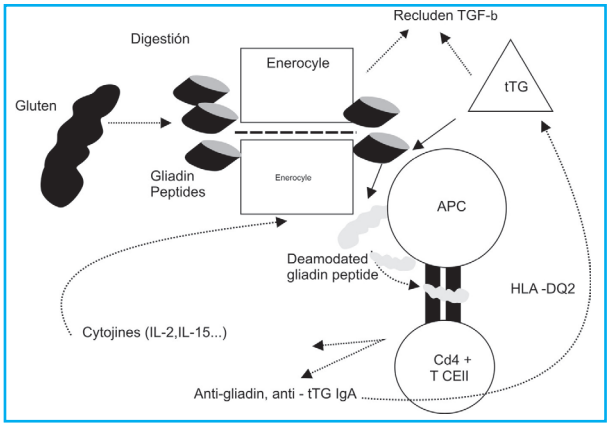

Figura1. Esquema del daño epitelial en la enfermedad celíaca. Tomado de: Guandalini S. Celiac Disease. In: Textbook of Gastroenterology and Nutrition. Chapter 27. Taylor and Francis, pp 427, 2004.

Con relación a la patogénesis de la enfermedad, se han descrito dos etapas:

1. La más temprana, que involucra principalmente al sistema inmune innato. Poco después de alcanzar el lado seroso del epitelio intestinal, los péptidos de Gliadina provocan una respuesta que causa modificaciones cruciales del microambiente de la mucosa, que preceden al compromiso posterior de las células T patógenas (Figura 1). En esta primera fase, existe un aumento marcado en la expresión del HLA-DR (complejo mayor de histocompatibilidad clase II) tanto en el epitelio como en los macrófagos adyacentes a la lámina propia, seguido luego, por la sobreexpresión de ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular tipo 1).

2. En una etapa más tardía, se comprometen las células T CD8 que invaden las células epiteliales (Linfocitos intraepiteliales).

   Cerca del 95% de los pacientes pertenecen al genotipo HLA DR3 (DR5/DR7) y expresan un heterodímero DQ2 α,β codificado por DQ1*0501/DQB1*0201, mientras que sólo el 5% pertenece al genotipo HLA DR4 y expresan un heterodímero DQ8 α,β codificado por DQA1*0301/DQB1*0302. Dicha asociación estaría indicando que la rama adaptativa del sistema inmune y en particular, los linfocitos T CD4, tienen un papel importante en la patogénesis.

Las moléculas DQ2 y DQ8 se localizan en la superficie de las células presentadoras de antígeno y se unen a péptidos localizados en los linfocitos CD4 de la lámina propia. A consecuencia de lo anterior, se estimula la producción de citoquinas proinflamatorias, en particular del interferón gama, y el reclutamiento de fibroblastos, con un aumento en la expresión de metaloproteinasas de la matriz, con lo cual se amplía la lesión intestinal. Al mismo tiempo, las células B son activadas produciendo los anticuerpos característicamente observados en la enfermedad.

El sitio de reconocimiento y unión de los epítopes de gliadina por parte de las moléculas DR2 y DR8 del complejo mayor de histocompatibilidad, es la región rica en residuos de prolina, sitio de unión específico de estas dos moléculas.

En la enfermedad celíaca, el "auto-antígeno" es un objetivo importante de todos los autoanticuerpos tales como los anticuerpos antiendomisio y antireticulina, que se han encontrado en la transglutaminasa tisular.

Dicha enzima, entre muchas de sus funciones, convierte selectivamente los residuos de glutamina (presentes en el gluten) a ácido glutámico, lo que aumenta las cargas negativas de los péptidos de Gliadina y determina un fuerte incremento de la unión con DQ así como el reconocimiento de las células T .

A su vez, los genes del "locus no HLA" podrían condicionar un riesgo para enfermedad celíaca; posiblemente se ubican en el cromosoma 6p, aunque el gen no se ha identificado aún .

Algunas variantes del gen de miosina IXB, ubicado en el cromosoma 19, se han asociado con la alteración de la función "barrera intestinal" y se han vinculado con enfermedad celíaca, enfermedad celíaca refractaria y enteropatía relacionada con linfoma de células T.

AUTOANTICUERPOS SÉRICOS

Los autoanticuerpos IgA de gliadina y el test de inmunofluorescencia de autoanticuerpos IgA antiendomisio (una estructura del tejido conectivo muscular), son patognomónicos de enfermedad celíaca.

Asi mismo, los anticuerpos IgA contra endomisio y la transglutaminasa tisular auto antígeno endomisio, son altamente sensibles y específicos.

En términos generales, dichos anticuerpos resultan útiles para la confirmación del diagnóstico.

CÉLULAS T REACTIVAS A GLIADINA

La transglutaminasa tisular es una enzima intracelular ubicua, liberada por células endoteliales e inflamatorias y fibroblastos, en respuesta a una irritación mecánica o a la inflamación. Una vez secretadas, las moléculas se entrecruzan con las proteínas del trigo que producen gluten.

Sin embargo, los residuos de glutamina se desaminan a acido glutámico, produciendo una carga negativa en los péptidos que conforman el gluten, aumentando la unión con HLA-DQ2 y 8 y concomitantemente, potenciando su capacidad para estimular células T.

INMUNIDAD INNATA

La respuesta inmune innata a la gliadina (además de activar células T patógenas) probablemente, se requiera para desencadenar la respuesta adaptativa de las células T específicas para Gliadina, en individuos genéticamente susceptibles.

El sistema inmune innato tiene un "patrón de reconocimiento" para responder de manera temprana al estímulo del ARN, ADN, lipopolisacáridos y proteínas virales; por el contrario, el sistema inmune adaptativo depende de la presentación del HLA, del reconocimiento de células T y su expansión (1,5).

En la Enfermedad celíaca, ciertos péptidos de los cereales dañinos pueden gatillar la respuesta inmune innata en macrófagos, monocitos, células dendríticas y epitelio intestinal por intermedio de receptores y mecanismos aún desconocidos.

AUTOANTICUERPOS Y LINFOCITOS INTRAEPITELIALES, COMO PARTE DE LA PATOGÉNESIS

La transglutaminasa tisular permite la activación del FCTB1 (factor de crecimiento transformante beta 1), péptido que se necesita para la diferenciación epitelial; dicho proceso está alterado en la enfermedad celíaca .

Además, "in vivo" se han demostrado varios efectos inhibitorios de autoanticuerpos aislados sobre la transgutaminasa tisular.

No obstante, la actividad enzimática parece ser suficiente para el entrecruzamiento de las proteínas y las reacciones de desaminación en la gliadina. Asimismo, la actividad de tal enzima no está completamente bloqueada por los autoanticuerpos producidos localmente y podría tener un papel en la patogénesis de la enfermedad.

Los linfocitos intraepiteliales, principalmente, llevan receptores de células T inusuales como Gamma-delta, y están aumentados en pacientes con enfermedad celíaca vs. pacientes normales.

Por otro lado, en pacientes con enfermedad celíaca refractaria se encuentran linfocitos aberrantes con reorganización genética restringida. Asimismo, los linfocitos intraepiteliales muestran un aumento en la expresión de IFN gama (interferón gamma) e IL10 (interleuquina 10).

RECEPTOR DE GLIADINA

En las células epiteliales intestinales, el receptor de gliadina media el trasporte de péptidos de gliadina hacia la lámina propia, donde ocurre la activación de células T.

En un estudio, se observó que el CD71 (receptor de transferrina) estaba aumentado en pacientes con enfermedad celíaca y también, que se expresaba en el polo apical de los enterocitos, contrario a su localización usual que es en el polo basolateral.

De igual modo, se vio que el CD71 unido con la IgA secretora, era responsable del retro-transporte de la IgA secretora de la zona apical a la basal. Los autores concluyen que, los péptidos del gluten se unen a la IgA secretora (ac antigliadina IgA), lo que parece protegerlos de su degradación en el enterocito, permitiendo su acumulación en la lámina propia que es el sitio donde ocurre la estimulación de células T.

En otro estudio, se demostró que la gliadina se ubicaba junto al CXCR3, un receptor de citoquinas. Este receptor se expresa normalmente en las células T e intermedia su reclutamiento a sitios de inflamación. También, el CXCR3 se ha encontrado en los enterocitos y aparece elevado en pacientes con enfermedad celíaca.

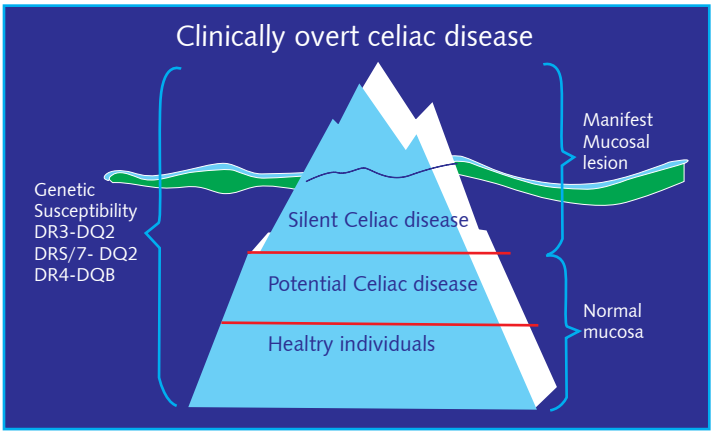

Figura 2.Presentación clínica de la enfermedad celíaca y suceptibilidad genética. Tomado de: Guandalini S. Celiac Disease. In: Textbook of Gastroenterology and Nutrition. Chapter 27. Taylor and Francis, 3th Ed,. pp 438, 2004.

CLASIFICACIÓN

La enfermedad celíaca puede presentarse de diferentes formas: típica o clásica, atípica o extra intestinal, silente, latente o potencial.

En la figura 2 se ilustra el llamado "iceberg celiaco", donde se muestra la relación entre el HLA (complejo mayor de histocompatibilidad), la morfología duodenal y la expresión clínica de la enfermedad. En investigaciones epidemiológicas se ha puesto de manifiesto que las condiciones con menor evidencia clínica son mucho más comunes.

ENFERMEDAD CELÍACA TÍPICA O CLÁSICA

Es una enteropatía sensible al gluten, con tres características:

- Síntomas de mala absorción como esteatorrea, pérdida de peso o signos de deficiencias de nutrientes y vitaminas (1).

- Presencia de cambios histológicos en el Intestino delgado tales como atrofia de vellosidades.

- Resolución de las lesiones de la mucosa y reaparición de síntomas aumentados, ante la ingesta de gluten.

Desde el punto de vista morfológico, el daño de la mucosa del Intestino delgado ocurre como consecuencia de cambios graduales de la mucosa normal llegando a atrofia de la mucosa e hiperplasia de criptas.

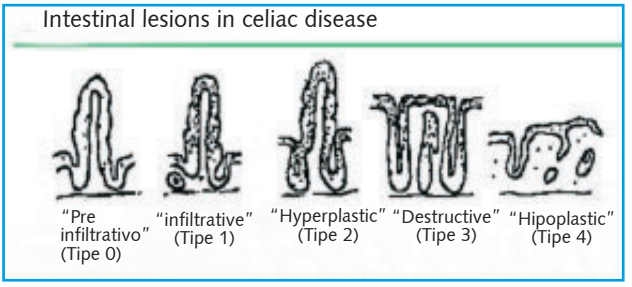

Figura 3. Lesiones histológicas en la enfermedad Celiaca. Tomado de: Hill, ID. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children, www.uptodate.com. Last literature review version 17.1: January 2009.

Se han descrito las lesiones intestinales que varían del tipo 0 al tipo IV, tal como se observa en la figura 3.
Dichas lesiones, conducen a los siguientes cambios histológicos progresivos (1):

Tipo 0: Caracterizado por un aumento de linfocitos intraepiteliales.

Tipo 1: Lesión infiltrativa que se observa en la fase latente, morfológicamente representada por una mucosa normal, sin síntomas gastrointestinales. Los cambios iniciales incluyen un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales, seguido de infiltración de la lámina propia por células plasmáticas y linfocitos.

Tipo 2: Lesión hiperplásica similar a la tipo 1, con alargamiento de las criptas por el aumento en el número de células indiferenciadas en las criptas.

Tipo 3: Lesión destructiva, sinónimo de atrofia en las vellosidades, típica lesión originalmente descrita para la enfermedad celíaca. En estudios recientes se ha encontrado que este daño es producido por la expresión FAS (prototipo de receptor de muerte) en el enterocito con posterior apoptosis. Precisamente, a nivel de la mucosa, el elemento que diferencia las áreas en parche de las áreas con histología normal, es la ausencia de expresión de FAS en la mucosa normal.

También, es un supuesto que la IL5 (interleuquina 5) se relaciona con la fase de proliferación y con la atrofia epitelial en la enfermedad celíaca.

Asimismo, podría ocurrir que los linfocitos intraepiteliales migren al interior del epitelio e induzcan la apoptosis de los enterocitos.

Tipo 4: Es una lesión con las mismas características histológicas de la tipo 3, con excepción de la hiperplasia de la lámina propia, porque en esta fase se desarrolla una completa hipoplasia. Este tipo de lesión es distintiva del Linfoma de células T.

ENFERMEDAD CELÍACA NO CLASICA O ATIPICA

Se identifica por la presencia de manifestaciones extra intestinales y pocas manifestaciones gastrointestinales, descritas posteriormente.

ENFERMEDAD CELÍACA SUBCLINICA O SILENCIOSA

Se caracteriza por la ausencia de síntomas, pruebas serológicas positivas y, en la biopsia, la observación de atrofia en las vellosidades. Generalmente, se reconoce cuando se aplican pruebas de tamizaje.

ENFERMEDAD CELÍACA LATENTE

Son pacientes que padecen la enfermedad pero cuya mucosa yeyunal es normal, no muestran signos o tienen síntomas mínimos al menos durante un tiempo, siguiendo una dieta con gluten. Se han descrito dos variantes:

- Aquellos que tuvieron la enfermedad celíaca por lo general en la infancia, y luego, con una dieta "libre de gluten" se recuperaron por completo, permaneciendo con la enfermedad de carácter "silencioso", aún con una dieta normal (1,8), o bien,

- Aquellos que en principio presentaron una mucosa normal con una dieta sin restricciones y, a posteriori, desarrollaron la enfermedad celíaca (1,8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, dependiendo de la forma de presentación de la enfermedad.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Clásicamente, inician entre los 6 y 24 meses de edad, posterior a la introducción de gluten en la dieta. Entre ellos, se mencionan anorexia, diarrea crónica, distensión, dolor abdominal, atrofia glutea y en ocasiones vómito, falla en el crecimiento o pérdida de peso e incluso, desnutrición si el diagnóstico es tardío (Figura 4-5).

al menos durante un tiempo, siguiendo una dieta con gluten. Se han descrito dos variantes:

- Aquellos que tuvieron la enfermedad celíaca por lo general en la infancia, y luego, con una dieta "libre de gluten" se recuperaron por completo, permaneciendo con la enfermedad de carácter "silencioso", aún con una dieta normal (1,8). O bien,

- Aquellos que en principio presentaron una mucosa normal con una dieta sin restricciones y, a posterior, desarrollaron la enfermedad celíaca (1,8).

ENFERMEDAD CELÍACA POTENCIAL

Pacientes cuya biopsia no condice con enfermedad celíaca pero que poseen anormalidades inmunológicas características de la enfermedad.

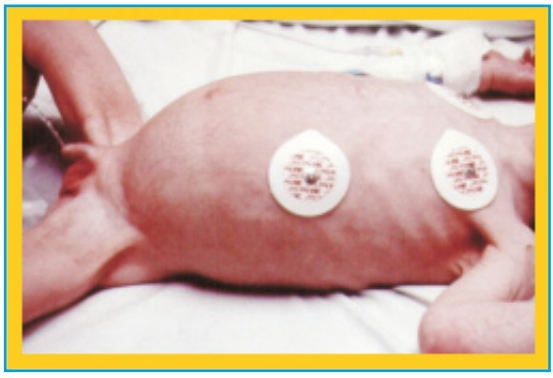

Figura 4. Enfermedad celiaca clásica. Tomado de: Daza W. Archivo de Gastronutriped.

Generalmente, el enfermo celiaco inicia su pérdida de peso después de la introducción de los alimentos con gluten lo cual revierte una vez se instaura el tratamiento nutricional con la restricción de estos alimentos (Figura 6).

Figura 5. Atrofia glutea de la enfermedad celíaca clásica Tomado de: Archivo de Gastronutriped.

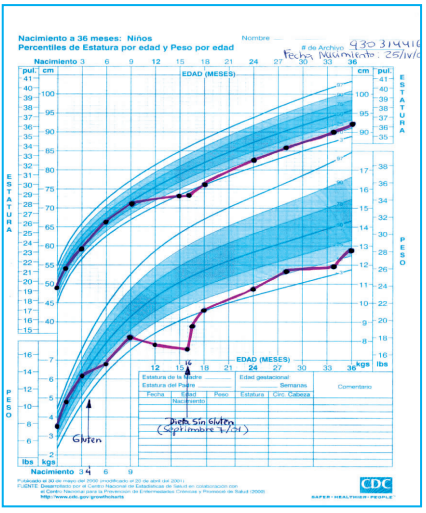

Figura 6. Curva de crecimiento en paciente con enfermedad celiaca clásica. Archivo de Gastronutriped.

Paradójicamente, puede haber diarrea o estreñimiento. Cuando hay diarrea, las deposiciones son abundantes, de mal olor y flotan por la esteatorrea. Además, pueden presentar flatulencia y dolor abdominal, debido a la digestión bacteriana colónica de los nutrientes no absorbidos.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Crecimiento y Desarrollo: Puede observarse talla baja, en los hombres sin tratamiento es factible que se encuentran niveles de dihidrotestosterona disminuidos y en las mujeres, alteraciones menstruales y menarquia retrasada.

Neurológico: Pueden presentar ataxia, neuropatía periférica, depresión, ansiedad o epilepsia, hipotonía, derivados de la malnutrición, deficiencia de micronutrientes y mecanismos autoinmunes.

Dermatitis herpetiforme: Se localiza en las superficies extensoras de hombros, codos, sacro, cuello, tronco o en el interior de la boca. Los síntomas predominantes son prurito y quemadura; el diagnóstico se hace al identificar depósitos de IgA en el área de la piel no afectada (Figura 7).

Defectos del esmalte dental: Aparecen en la dentición secundaria, son de distribución simétrica y se detectan en los cuatro cuadrantes de la dentadura. Los dientes incisivos son los más afectados y hay opacidades café, amarillo o crema. Se supone que estos síntomas son mediados por mecanismos inmunológicos asociados con el alelo HLA DR3 y no son consecuencia de la mala absorción de nutrientes, tales como el calcio.

Enfermedad ósea metabólica: Típicamente se detecta osteomalacia sin síntomas gastrointestinales. Además, pueden cursar con Hiperparatiroidismo secundario a la deficiencia de vitamina D y también, pueden tener Artritis.

Enfermedad hepática: En el 42% de los pacientes con enfermedad celiaca, se ha detectado un aumento en las transaminasas, Alanino aminotransferasa (ALT) y Aspartato aminotransferasa (AST).

Anemia por deficiencia de hierro: Clásicamente, es una anemia resistente a la suplementación con hierro y, en muchos estudios, se ha encontrado como la manifestación extra intestinal más común e incluso, como la manifestación clínica primaria.

Cabe señalar que, los factores responsables del tipo de expresión de la enfermedad celíaca (típica vs atípica o silenciosa), no se conocen. Sin embargo, se sabe que la edad, entre otras, influye en la prevalencia de las diversas formas, tal como se indica esquemáticamente en la figura 8.

Figura 7. Dermatitis herpetiforme. Tomado de: Hill, ID. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children, www.uptodate.com. Last literature review version 17.1: January 2009.

DIAGNÓSTICO

Para hacer el diagnóstico, se requiere obligatoriamente documentar los siguientes aspectos:

- Presencia de cambios histológicos en la biopsia de Intestino delgado, en individuos sintomáticos
- Completa resolución de los síntomas, con dieta libre de gluten.

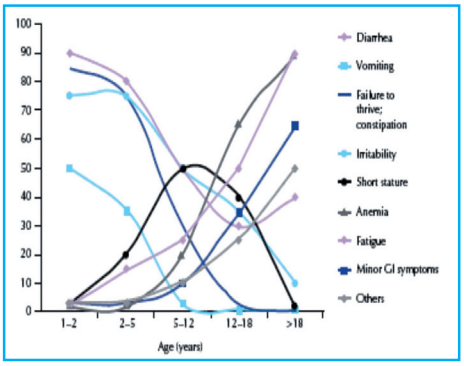

Figura 8. Presentación clínica de la enfermedad celiaca, según edad. Tomado de: Guandalini S. Celiac Disease., In: Textbook of Gastroenterology and Nutrition. Chapter 27. Taylor and Francis 3th Ed, pp 439, 2004.

Los criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca se aceptaron universalmente, y requerían por lo menos la realización de tres biopsias intestinales:

1. Una primera biopsia, en el momento del diagnóstico, mientras el niño mantenía una dieta con gluten, para mostrar atrofia severa de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, y con evidencia de datos clínicos y analíticos de malabsorción.

2. Una segunda biopsia, tras haber retirado el gluten de la dieta, en la que se producía una recuperación histológica de la mucosa, con normalización de las vellosidades intestinales, junto con una mejoría clínica evidente.
3. Y una tercera biopsia, posterior a la sobrecarga controlada con gluten, a fin de apreciar una recaída histológica del intestino.

Veinte años más tarde, con un mejor conocimiento de las distintas formas clínicas y de los mecanismos inmunológicos de esta enfermedad, en la reunión de ESPGHAN que tuvo lugar en Budapest en 1989, revisó los criterios de Interlaken, y propuso reducir el número de biopsias necesarias para establecer el diagnóstico definitivo.

Según esos criterios revisados de la ESPGHAN, los requisitos actuales mínimos para establecer el diagnóstico son los siguientes:

1. Demostración de lesión de la mucosa intestinal, mientras el paciente consume dieta con gluten.

2. Remisión clínica de la sintomatología, una vez que el gluten se retira de la dieta.

3. Sólo se precisa una segunda biopsia de control, para confirmar la recuperación de las vellosidades intestinales en casos muy concretos (pacientes asintomáticos al diagnóstico, o con primera biopsia no definitoria).

Los exámenes serológicos que revierten de positivo a negativo con la "dieta libre de gluten", pueden servir de soporte para el diagnóstico y, tienen especial valor en pacientes con síntomas mínimos.

Cuando hay concordancia de los resultados serológicos con los hallazgos en la biopsia, se presume el diagnóstico y, se confirma, cuando los síntomas resuelven después de una dieta "libre de gluten". Por el contrario, no es perentoria la normalización histológica.

¿EN QUIÉNES SE DEBE HACER TAMIZAJE?

Se debe "descartar" la enfermedad en pacientes con los siguientes signos y síntomas, que no puedan explicarse por otra causa:

- Falla en el crecimiento, diarrea persistente, estreñimiento crónico, dolor abdominal recurrente o vómito, hipoplasia del esmalte dental, talla baja idiopática, retraso puberal importante, anemia por deficiencia de hierro que no responde a la suplementación.

Y, en todos los miembros de los siguientes grupos de riesgo:

- Familiares en primer grado de pacientes con Enfermedad celíaca, Síndrome de Down, Diabetes mellitus tipo 1, Deficiencia de IgA, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams y tiroiditis autoinmune.

¿CÓMO SE HACE EL TAMIZAJE?

Cuadro 1. Sensibilidad y especificidad de los test de anticuerpos de enfermedad celiaca en niños)

	Sensibilidad %	Especificidad %
Transglutaminasa tisular	90-100	95-100
AnticuerpoIgA antiendomisio	93-100	98-100
Anticuerpo IgA antigliadina	52-100	72-100
Anticuerpo IgG antigliadina	83-100	47-94

Tomado de: Hill, ID. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children, www.uptodate.com. Last literature review version 17.1: January 2009

Los anticuerpos contra transglutaminasa tisular, constituyen el examen de mayor valor, son altamente sensibles y específicos, con una sensibilidad del 90 a 100% y una especificidad del 95 a 100%, tal como se observa en el cuadro 1.

El test de inmunofluorescencia de anticuerpos IgA contra endomisio es altamente sensible (93%) y específico (98 a 100%), aunque es más costoso y depende de la interpretación del bacteriólogo (Cuadro 1).

Los anticuerpos IgA antiendomisio se unen al tejido conectivo que rodea a las células del músculo liso, específicamente al endomisio, produciendo un patrón de tinción característico visto por inmunofluorescencia, se reportan como positivo o negativo. El antígeno "objetivo" se ha identificado como transglutaminasa tisular (Cuadro 1).

Los niveles altos de los "anticuerpos IgA antigliadina" se relacionan con enfermedad Celiaca, tienen una sensibilidad del 52 a 100% y una especificidad de 47 a 94% (Cuadro 1).

BIOPSIA

Los pacientes con resultado positivo de anticuerpos antiendomisio o transglu-taminasa, deben tener biopsia de intestino delgado.

Se deben tomar varias muestras de la segunda y tercera porción del duodeno. Cuando se analiza la muestra, la mucosa se observa atrófica y con pérdida de los pliegues, con fisuras y de apariencia nodular tal como se advierte en la figura 9 (10).

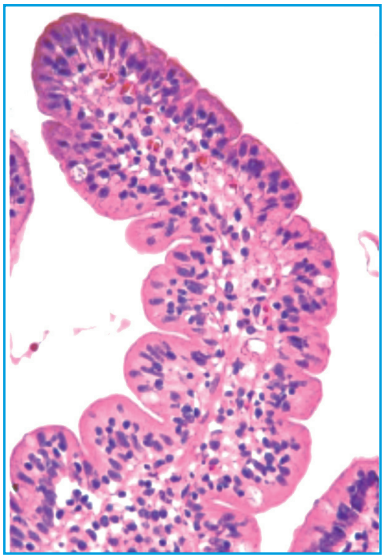

Figura 9. Morfológiamente, vellosidades normales con linfocitos intraepiteliales en fase temprana de la enfermedad celiaca. Tomado de: Hill, ID. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children, www.uptodate.com. Last literature review version 17.1: January 2009

TRATAMIENTO

El abordaje médico y nutricional de la enfermedad, tiene como pilar fundamental la "alimentación" y no existe un tratamiento farmacológico específico. En este sentido, se debe indicar el inicio inmediato de una "dieta libre de gluten", es decir, libre de cereales como trigo, centeno, cebada y avena, así como de sus derivados o fuentes ocultas de los mismos (Cuadro 2). Esta dieta es aplicable tanto para el diagnóstico como para el tratamiento en:

- Niños con hallazgos característicos en la biopsia intestinal y síntomas de Enfermedad celíaca

- Niños con hallazgos característicos en la biopsia intestinal y que pertenezcan a alguno de los grupos de alto riesgo sin síntomas asociados

- Pacientes con dermatitis herpetiforme confirmada por biopsia de piel.

Los pacientes con anticuerpos positivos y con biopsia normal son clasificados como potenciales o latentes para Enfermedad Celíaca y no deben ser sometidos a una dieta con restricción del gluten.

Si bien el retiro de la avena es motivo de controversia, la posibilidad de contaminación cruzada en los molinos donde se procesan los cereales, es el argumento más sólido para aconsejar la exclusión de la avena en la dieta de todo paciente con enfermedad celíaca.

En el mundo, el manejo de la enfermedad exige indicaciones precisas para el paciente y la familia, con el apoyo de un listado de productos y marcas de uso frecuente que estén certificados como "libres de gluten". En algunos países, como es el caso de Colombia, dada la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad celíaca, la legislación

vigente no exige la declaración del contenido de gluten y no existen organismos encargados de analizar y certificar aquellos alimentos exentos de los cereales dañinos, lo cual dificulta el manejo de estos pacientes.

Tras la exclusión del gluten en la dieta, la recuperación histológica completa no se produce de forma inmediata. Según lo descrito, en los niños, la recuperación no acontece antes del año de instaurado el tratamiento nutricional.

En algunos casos, por el compromiso importante de la vellosidad intestinal, puede requerirse la exclusión temporal de la lactosa, hasta que ocurra el restablecimiento completo de las enzimas de la pared intestinal, especialmente de la lactasa.

A su vez, se les indican suplementos de hierro y/o otros minerales según las manifestaciones extra intestinales presentes, tales como anemia y enfermedad ósea metabólica. Tales manifestaciones son secundarias al compromiso de la mucosa intestinal, que afecta la absorción de hierro y/o folato en el intestino proximal y en ocasiones, si el impacto alcanza al íleon, también se altera la absorción de la vitamina B12.

La absorción del calcio puede obstaculizarse por su transporte defectuoso en el intestino delgado afectado, por deficiencias en la absorción de vitamina D y/o por la formación de jabones de calcio y magnesio intraluminal con ácidos grasos de la dieta no absorbidos.

Por tanto, los pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca y con evidencias clínicas de malabsorción, además de la dieta libre de gluten, deben recibir suplementos para soslayar las deficiencias nutricionales específicas, tales como hierro y folato. Los pacientes con esteatorrea, hipocalcemia o enfermedad ósea osteopénica deberán recibir calcio y suplementos de vitamina D.

Cuadro 2. Alimentos recomendados en la dieta libre de gluten.

ALIMENTOS QUE CONTIENEN GLUTEN	ALIMENTOS QUE PUEDEN CONTENER GLUTEN	ALIMENTOS SIN GLUTEN
1. Harinas de trigo, centeno, avena, cebada 2. Pan, bollos, pasteles, tortas, galletas, bizcochos y demás productos de pastelería, elaborados con cualquiera de estas harinas 3. Pastas alimenticias, italianas o similares: fideos, macarrones, tallarines y sémola de trigo 4. Leches malteadas y alimentos malteados. Chocolates (excepto los autorizados) 5. Infusiones y bebidas preparadas con cereales, cerveza, malta, agua de cebada, etc. 6. Productos manufacturados en los que entren en su composición cualquiera de las harinas mencionadas	• Fiambres: salchichas, mortadelas, otros embutidos, pasteles de jamón o de carne, otros preparados de charcutería. Patés diversos • Queso fundido, queso en laminas, queso de bola, en general quesos sin marcas de garantía • Conservas • Turrón, mazapán • Cafés y té de preparación inmediata • Colorantes: algunos colorantes alimentarios. • Caramelos, golosinas	1. Leche y derivados (algunos quesos, requesón, mantequilla, nata) 2. Carne, pescado, mariscos y huevos (en su estado "fresco", original, es decir, sin cubiertas o rellenos) 3. Vegetales, frutas, hortalizas, tubérculos (papas y otros) 4. Arroz, maíz, como harinas y en grano, palomitas de maiz 5. Tapioca, soja y harina de soja 6. Legumbres: lentejas,garbanzos, arvejas, frijoles 7. Frutos secos naturales 8. Azúcar y miel, panela 9. Aceites, margarina (sin aditivos) 10. Sal, vinagre, levadura sin gluten, pimienta

Hoy en día, se encuentran en estudio nuevas estrategias para el manejo de la enfermedad celíaca. Las prolilendopeptidasas bacterianas figuran en la lista de "probabilidades", ya que pueden degradar péptidos estimuladores de las células T, que desempeñan un papel clave en el desarrollo de la enfermedad. En estudios con biopsias, se ha demostrado

que concentraciones muy elevadas de prolilendopeptidasas reducen la cantidad de péptidos de gliadina inmunoestimuladores que alcanzan la mucosa. No obstante, faltan estudios "in vivo" en humanos, que corroboren si estos tratamientos funcionan como suplementos dietéticos.

Las investigaciones actuales se enfocan en inducir "inmunotolerancia" en varias enfermedades, entre ellas, en la enfermedad celíaca donde la identificación de los epítopes dominantes de las proteínas del trigo sería el paso "clave" hacia este tipo de tratamientos.

Se han sugerido otras estrategias basadas en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad celíaca tal como el bloqueo de la transglutaminasa tisular mediado por la desaminación de los péptidos del gluten, los incrementos de la permeabilidad intestinal mediados por la zonulina, las interacciones con péptidos HLA-DQ2 o las interacciones MICA/NKG2D).

COMPLICACIONES

Algunas de las complicaciones asociadas con la enfermedad celíaca son:

- Enfermedad hepática crónica
- Osteopenia u osteoporosis
- Infertilidad
- Alteraciones psiquiátricas
- Hipoesplenismo
- Malignidad

ENFERMEDAD CELÍACA QUE NO RESPONDE

Si el paciente no evoluciona favorablemente o no responde de manera adecuada al tratamiento, se debe evaluar si:

- Persiste la ingesta de gluten, conscientemente o en fuentes ocultas
- El diagnóstico es incorrecto, por lo que debe hacerse diagnóstico diferencial considerando entidades como Enfermedad de Chron, enteropatía autoinmune, gastroenteritis eosinofílica, Giardiasis, alergia a la proteína de la leche, entre otras.
- La presencia de alergia alimentaria concomitante.

- Hay Intolerancia a la lactosa
- Síndrome de colon irritable o,
- Insuficiencia pancreática

Para finalizar, si bien en Colombia no es prevalente la enfermedad celiaca, existen casos diagnosticados que justifican el conocimiento de esta enfermedad por parte de pediatras, gastroenterólogos pediatras y nutricionistas de nuestro país.

El cuadro 3 muestra los enfermos celiacos registrados en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica – Gastronutriped.

De los 13 pacientes diagnosticados, todos corresponden a la sintomatología de la enfermedad celiaca clásica, el 70 % son de género masculino, el 84% proceden de Bogotá y en su mayoría (8 pacientes), fueron diagnosticados antes de los 24 meses de vida.

Cuadro 3. Casuística de enfermedad celiaca en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica -Gastronutriped, Agosto 1996-Marzo 2010

PACIENTE	GÉNERO	EDAD DE DIAGNOSTICO	TIPO DE RESENTACIÓN	PROCEDENCIA	ENFERMEDAD ASOCIADA
1	F	12 MESES	CLÁSICA	Bogotá	-
2	M	3 AÑOS	CLÁSICA	Bogotá	Sind Down
3	F	18 MESES	CLÁSICA	Bogotá	-
4	M	2 AÑOS	CLÁSICA	Bogotá	-
5	M	15 MESES	CLÁSICA	Manizalez	-
6	M	10 MESES	CLÁSICA	Cucuta	-
7	M	2 AÑOS	CLÁSICA	Bogotá	-
8	M	5 AÑOS	CLÁSICA	Bogotá	Inmunodeficiencia 1ª
9	M	4 AÑOS	CLÁSICA	Bogotá	-
10	F	12 MESES	CLÁSICA	Bogotá	Sind Down
11	M	7 AÑOS	CLÁSICA	Bogotá	-
12	M	12 MESES	CLÁSICA	Bogotá	-
13	M	12 AÑOS	CLÁSICA	Bogotá	-

Fuente: Daza W. Base de datos Gastronutriped.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araya, M. Mejorar el manejo de la enfermedad celíaca. Un desafío urgente. Rev Med Chile 2006; 134: 361-364.

2. Catassi, C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35: 46-55.

3. Ciarán P Kelly. Diagnosis of celiac disease, www.uptodate.com, Last literature review version 17.1: January 2009.

4. Daza W. Sindrome de malabsorción en pediatría: enfoque práctico y terapéutico. PRECOP – CCAP 2009; 8(4): 28-37.

5. Fasano, A; Araya, M; Bhatnagar, S; et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus report on celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47 (2): 214-219.

6. Guandalini, S. Celiac Disease. In: Textbook of Gastroenterology and Nutrition. Chapter 27. Taylor and Francis, 3th Ed, pp. 435-450, 2004..

7. Hill, ID. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children, www.uptodate.com. Last literature review version 17.1: January 2009.

8. Hill, ID; Dirks, MH; Liptak, GS, 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 Nut 2005, 40 (1) 1-19.

9. Kagnoff, MF. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006; 131 (6) 1977-1980.

10. Kagnoff, MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. Gastroenterology Clinics North Am 1992; 21 (2): 405- 425.

11. Mitre, M. Enfermedad Celiaca. IntraMed. Hospital San Roque. Servicio de Gastroenterología. http://www.intramed.net/UserFiles/Files/celiaco.pd.

12. Ortigosa L. Manifestaciones digestivas y extradigestivas de la enfermedad celiaca. Coloma Med 2005; 36 (supplemento 1): 52-57.

13. Polanco I, Ribes C. Enfermedad Celiaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría, Gastroenterología, pp. 47-54. http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/index.htm

14. Rodrigues A.F., H.R. Jenkins. Coeliac disease in children. Curr Paediatrics 2006; 16 (5): 317-321.

15. Schuppan, D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology 2000; 119 (1): 234-242.

16. Van heel, D. Avances recientes en la enfermedad celíaca. Gut (Ed Esp) 2007; 1(1): 33-41.