

## Enfermedad Celíaca

Flor Valverde Gómez  
Teresa Camps Rubiol  
Belén Roldán Martín  
Pediatras. Área 4. Madrid

### Resumen

*La enfermedad celíaca es una intolerancia permanente al gluten (proteína presente en algunos cereales). Su patogenia es la consecuencia de mecanismos inmunológicos, genéticos y ambientales, produciendo a nivel del intestino delgado una atrofia vellositaria. La sintomatología clínica es variable, describiéndose con mayor frecuencia formas monosintomáticas o sintomáticas. En la actualidad se dispone de test serológicos muy útiles en el despistaje de la enfermedad celíaca. Se han establecido nuevos criterios diagnósticos, aunque no están unánimemente aceptados. El tratamiento consiste en la exclusión del gluten de la dieta.*

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca.

### Abstract

*Celiac disease is a permanent intestinal intolerance to gluten, a protein contained in some cereals. The pathogenesis of the disease is unknown, but probably related to immunological, genetical and environmental factors. The diagnosis of celiac disease requires the demonstration of a villous atrophy of the mucosa obtained from the proximal small intestine by biopsy. The mode of presentation of celiac disease is variable and atypical, paucisymptomatic or asymptomatic features are frequently described. At present, new diagnostic tools (serological markers) are used for screening for celiac disease and new diagnostic criteria are suggested. Removal of gluten from the diet is the treatment for the disease.*

**Key Words:** Coeliac disease.

### Introducción

La enfermedad celíaca es una intolerancia permanente al gluten y a otras proteínas similares de algunos cereales, que en personas genéticamente susceptibles ocasiona una lesión de la mucosa del intestino delgado superior. Como consecuencia de este daño existe un de-

fecto en la utilización de nutrientes que puede tener una repercusión clínica y funcional variable. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca han cambiado con el tiempo y a la forma clásica se añaden nuevas presentaciones monosintomáticas o asintomáticas. La edad del diagnóstico también se ha

modificado, describiéndose más tarde. El cuadro clínico fue descrito por primera vez en 1888 por Samuel Gee bajo el nombre de afección celíaca (Koelios = vientre). En 1950, Dickie, lo relacionó con la ingesta de trigo y avena y unos años más tarde (1954) Paulley, describió la lesión histológica.

Los cereales tóxicos para los celiacos son el trigo, centeno, cebada, avena y triticale (híbrido de trigo y centeno). La toxicidad del trigo se debe a la fracción proteica de la gliadina.

## Epidemiología

La enfermedad celíaca se presenta casi exclusivamente en la raza blanca. En un estudio multicéntrico realizado por la European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN)<sup>1</sup> se encuentra una prevalencia promedio de 1/1.000 niños, con unas cifras que oscilan desde 1/240 en Suecia a 1/4.000 en Dinamarca. En Italia se han realizado varios estudios en población escolar (11-15 años) encontrando una prevalencia de 1/229<sup>2</sup>. En EEUU la enfermedad celíaca es poco frecuente<sup>3</sup>. En España probablemente se sitúe alrededor de 1/300<sup>4</sup>. Se ha llegado a señalar que en la Comunidad Económica Europea habría más de 1 millón de ciudadanos que

sufrirían una intolerancia al gluten, bien sintomática o silente, es decir, la prevalencia de enfermedad celíaca sería de 1/200 sujetos<sup>5</sup>.

Es probable que la prevalencia de enfermedad celíaca esté infravalorada. Las grandes diferencias observadas en las cifras publicadas podrían deberse a las estrategias adoptadas para la detección de posibles casos.

En la actualidad, la posibilidad de utilizar tests de screening sencillos permitirá diagnosticar las formas subclínicas y latentes, aproximándonos a unas cifras más reales de cual es la prevalencia de enfermedad celíaca.

## Patogenia

No se sabe con certeza el mecanismo por el cual la gliadina desencadena la enfermedad. La gliadina del trigo está formada por las fracciones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\omega$ . No se ha identificado con precisión la serie de aminoácidos tóxicos que inducirían el desarrollo de la enfermedad. Al parecer, es importante la fracción amino terminal de la molécula<sup>6</sup>. Se ha descrito actividad de los péptidos 31-43<sup>7</sup>, y 31-49 de la A-gliadina<sup>8</sup>.

La enfermedad celíaca probablemente sea el resultado de la interrelación entre diversos factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

**1. Teoría de la lectina<sup>9,10</sup>:** El gluten se comportaría como una lectina. Estas sustancias, que se encuentran en algunas plantas reaccionan con las glicoproteínas del borde en cepillo de las células intestinales dañando su capacidad absorbiva. A diferencia de lo que ocurre en el intestino normal, determinadas lectinas dañarían la absorción celular en pacientes celiacos.

**2. Deficiencia enzimática<sup>10</sup>:** Según esta hipótesis faltaría una peptidasa específica, lo que permitiría que el gluten o una fracción del mismo produjese un daño tóxico sobre la mucosa del intestino delgado en pacientes predispuestos. No obstante, no hay datos suficientes que apoyen que la ausencia o alteración de alguna enzima digestiva sea importante en la patogénesis de la enfermedad<sup>11</sup>.

**3. Factores genéticos:** La susceptibilidad de padecer la enfermedad celíaca se ha asociado con los antígenos leucocitarios humanos (HLA), que están codi-

ficados por genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Este cromosoma está dividido en 3 regiones o clases (Figura 1).

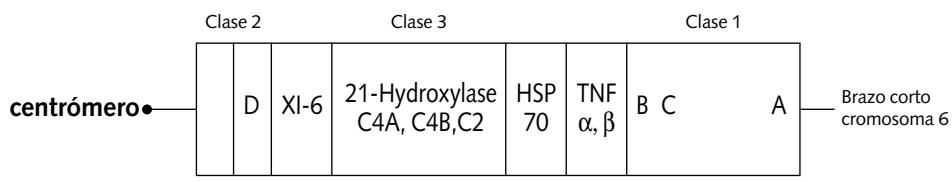
*La clase 1* contiene genes que codifican las proteínas HLA-clase I, que están localizadas en todas las células del organismo. Está formada por los genes clásicos HLA-A, -B, -C, y por otros cuya función no es bien conocida como los HLA-E, -F, -G.

*La clase 2* contiene genes que codifican las proteínas HLA-clase II, localizadas en la superficie de las células implicadas en la respuesta inmune, tales como los macrófagos, células dentríticas, células B y T activadas, y en las células intestinales. Formada por el gen HLA-D.

*La clase 3* contiene genes que codifican los componentes del complemento (C4A, C4B, C2), y el gen de la enzima 21-hidroxilasa.

Existen otros genes adicionales, cuyas funciones no son bien conocidas, locali-

**Figura 1. Complejo mayor de histocompatibilidad<sup>12</sup>.**



zados entre la clase 2 y el gen de la enzima 21-hidroxilasa.

La región HLA-D está dividida en 3 subregiones: -DP, -DQ, -DR que están formadas por genes A y B que se encargan de sintetizar respectivamente las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de las glicoproteínas, que posteriormente se expresan en la superficie celular (Figura 2)<sup>12</sup>.

Una característica del MHC es su complejidad. Los genes codificados en los locus presentan un gran polimorfismo, existiendo varios alelos (genes situados en locus homólogos) para cada proteína. Este polimorfismo permite al sistema inmune reaccionar con una amplia serie de péptidos.

Durante dos décadas se describió la asociación entre enfermedad celíaca y el antígeno HLA-B<sub>8</sub>, posteriormente con la región HLA-D. El primer marcador reconocido fue el gen DRw17 (anteriormente denominado DR-3), después se en-

contró una unión más estrecha con el gen DQw2. Estos dos genes están fuertemente acoplados, describiéndose su asociación en el 90% de los casos<sup>13</sup>.

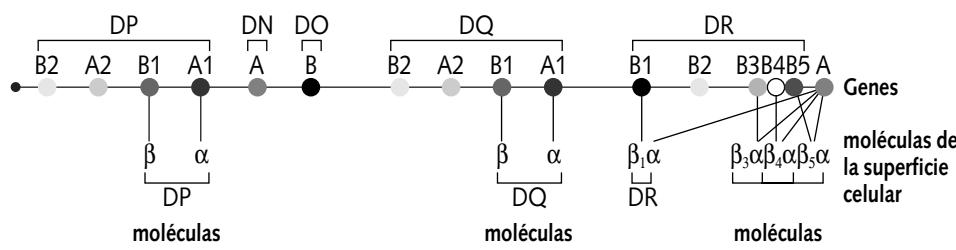
En algunas poblaciones del Sur de Europa (Italia, España) y en algunas regiones del Norte de Europa (Suecia) se ha asociado con heterocigotos DRw17-/DR7 y DR5/DR7.

Se han descrito algunos pacientes que no son ni DRw17, ni DR7, ni DQw2, encontrándose en estos casos relación con los alelos DR4, DQw8<sup>14,15</sup>.

Recientemente se han demostrado determinados alelos del locus DP en la población italiana (DPB4.2 y DPB3) y de EEUU (DPB1, DPB3 y DPB4.2)<sup>16</sup>.

Los pacientes celíacos que son DRw17 ó DR5/DR7 pueden expresar la misma molécula DQ, que es un heterodímero constituido por cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , que se cree que podría ser específico de la enfermedad celíaca. Esta molécula es

Figura 2. Genes de la clase II del complejo de histocompatibilidad<sup>12</sup>.



codificada por los genes DQA1\*0501 y DQB1\*0201 situados en el mismo cromosoma (*cis*) en individuos DRw17 y en diferentes cromosomas (*trans*) en heterocigotos DR5/DR7 (Figura 3).

Hay otros heterodímeros que pueden tener importancia y que estarían codificados por los genes DQB1\*0302 (variante DR4)<sup>13</sup>, DRB1\*03, DQA1\*03 (variante DQ8)<sup>14</sup>.

Parece ser que los individuos con doble cantidad DQB1\*0201<sup>18,19</sup> tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad celíaca. La dotación doble de genes DQA1\*0501 y DQB1\*0201 parece ser que está en relación con un inicio más precoz y unas manifestaciones más graves de la enfermedad.

Hay datos que indican la existencia de otros factores de riesgo dentro del sistema HLA, así como fuera del mismo<sup>5,11</sup>. Estos genes no asociados al complejo

HLA podrían desempeñar un importante papel en la expresión clínica, mientras que los asociados al HLA serían los causantes de la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.

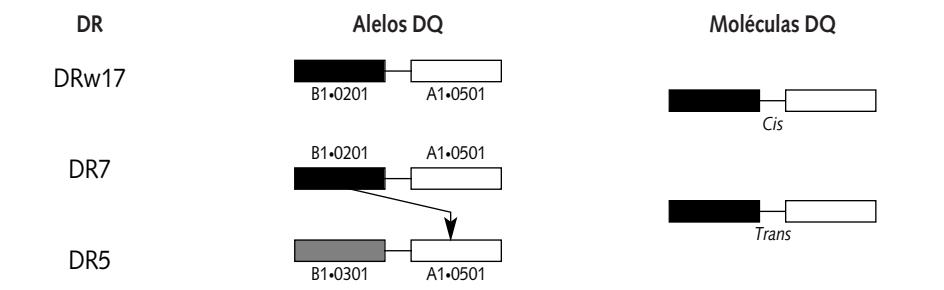
**4. Factores inmunológicos:** Hay múltiples estudios que sugieren que la enfermedad celíaca es una enteropatía mediada inmunológicamente<sup>6</sup>.

Los linfocitos T, B y las células NK (natural Killer) presentan en su superficie un complejo número de moléculas, a las que se les ha denominado grupos de diferenciación o CD (Tabla I).

Los linfocitos B reconocen el antígeno natural, pero el linfocito T sólo reconoce pequeños péptidos presentados por el complejo de histocompatibilidad (clase I, II).

Los linfocitos T citotóxicos (CD 8+) reconocen los péptidos presentados por las moléculas HLA-clase II. Los linfocitos

**Figura 3.** Formación de la molécula DQw2: Codificada en el mismo cromosoma en individuos homocigotos DRw17, y en diferentes cromosomas en heterocigotos DR5/DR7<sup>12</sup>.



T cooperadores o helper (CD 4+) reconocen a los presentados por las moléculas HLA-clase II. En la transmisión de esta señal interviene el complejo proteico CD3, las proteínas CD 45 RO o la CD 45 RA, según se trate de células T memoria o células T primitivas. La actuación simultánea de las señales induce la secreción de Interleucina-2 por parte de los linfocitos T cooperadores y las expresiones de los receptores IL-2 (IL-2R o CD 25) en su superficie; sufriendo a continuación una intensa proliferación y subdivisión en Th 1 o Th 2. Estos subtipos celulares secretan citoquinas diferentes;

los Th 1 liberan IL-2, IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ), GM-CST y TNF, además activan a los macrófagos y están involucrados en la hipersensibilidad retardada y en la respuesta inflamatoria. Los Th 2 liberan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 que activan a los linfocitos B para que las células T citotóxicas activadas destruyan las células diana.

En la lámina propia existe en condiciones normales un predominio de linfocitos CD 4+ con RCT- $\alpha\beta$ . A nivel intraepitelial el 80-90% de los linfocitos son CD 8+, CD3+ con y RCT- $\alpha\beta$ . En los pacientes celiacos existe un aumento importante de los linfocitos intraepiteliales, te-

---

**Tabla I. Clasificación CD de algunas moléculas de superficie de los linfocitos.**

---

Número de CD	Función
RCT	Receptores de células T. Formado por 2 cadenas $\alpha$ y $\beta$ o $\gamma$ y $\delta$ .
CD 3	Transmite las señales desde las moléculas HLA al RCT.
CD 4	Receptor de los antígenos HLA-clase II. Presente en algunas células T colaboradoras (Helper).
CD 8	Receptor de los Antígenos HLA-clase I. Presente en algunas células T citotóxicas y en el 30% de las NK.
CD 25 (ó IL-2R)	Receptor de Interleucina II. Su principal fuente son los linfocitos CD4+. Es un signo de activación del sistema inmune.
Ki 67	Su principal fuente son los Linfocitos CD8+. Es un marcador de activación. Interviene en la proliferación nuclear.
CD 45 RA	Marcador de células T vírgenes o naturales.
CD 45 RO	Es el marcador más importante de las células T memoria. También se encuentra en los linfocitos T activados, está ausente en las células T vírgenes o naturales.
CD 54 (ICAM)	Son moléculas de adherencia intracelular.

---

niendo fundamentalmente RCT- $\gamma\delta^{20}$ . No se conoce el papel de estos linfocitos, ni cual es el mecanismo por el que están aumentados, al parecer podrían ser secundarios a fenómenos inflamatorios iniciados en otras células<sup>21</sup>. Se ha observado que guardan relación con marcadores genéticos de susceptibilidad a padecer enfermedad celíaca, y que no disminuye su número con la supresión del gluten de la dieta<sup>22</sup>.

A nivel epitelial también se han encontrado alteraciones en otros marcadores: disminución de CD 25, aumento de Ki 67 y de CD 45 RO. En la lámina propia de los celiacos, los CD 4 muestran signos de actividad, expresando en su superficie CD 25+ y ausencia de Ki 67<sup>6</sup>.

Aunque el mecanismo patogénico no está claro, parece ser que determinados péptidos del gluten se unirían a determinados linfocitos específicos CD 4+ con RCT- $\alpha\beta$  de la lámina propia<sup>23</sup>, se liberarían linfocinas que ocasionarían una activación no proliferativa de linfocitos cooperadores, de linfocitos intraepiteliales y una hiperplasia de las criptas. Se trataría de un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad tardía<sup>24</sup>.

En resumen, se cree que epítilos del gluten inducirían la activación no proliferativa de los linfocitos CD 4 con RCT  $\alpha\beta$  de la lámina propia y una activación

proliferativa de CD 8+ con RCT- $\alpha\beta$  y de linfocitos intraepiteliales RCT- $\gamma\delta$  y una liberación de sustancias que ocasionarían el daño de la mucosa intestinal<sup>25</sup>.

En cuanto a la inmunidad humoral se ha encontrado un aumento de plasmocitos secretores de IgA, un aumento en la producción de la mucosa de IgM, así como del componente secretor epitelial inducido por citocinas. En el líquido yeyunal se han detectado concentraciones altas de anticuerpos IgM antigliadina y otros anticuerpos de clase IgM (antibetalactoglobulina y antiovoalbúmina) y de IgA contra los mismos sistemas ("coeliac like intestinal antibody pattern" o anticuerpos intestinales similares a los celiacos)<sup>26</sup>.

**5. Factores ambientales:** En algunas publicaciones se ha reseñado una secuencia de aminoácidos semejantes entre péptidos de la gliadina y la proteína E1B del adenovirus 12, sugiriéndose que el virus podría actuar como un desencadenante<sup>27,28</sup>.

## Manifestaciones clínicas

En la actualidad, se describen varias formas de presentación de la enfermedad celíaca (Tabla II).

### 1. Formas sintomáticas.

La forma clásica de presentación se describe en niños de 2-3 años de edad.

En otras ocasiones el cuadro es poco llamativo, dando lugar a las formas mono o paucisintomáticas. En la actualidad la crisis celíaca es excepcional.

En general, por debajo de los 3 años los síntomas principales son la diarrea crónica y el retraso de crecimiento. Por encima de esa edad se observa funda-

**Tabla II.** Formas clínicas de la enfermedad celiaca.

Formas sintomáticas	
Clásica:	Mono o paucisintomáticas:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diarrea</li><li>• Vómitos</li><li>• Malnutrición:<ul style="list-style-type: none"><li>Enlentecimiento o pérdida ponderal<sup>29</sup></li><li>Disminución del panículo adiposo</li><li>Masas musculares blandas</li><li>Abdomen distendido, glúteos aplazados</li><li>Pelo ralo</li></ul></li><li>• Cambio del carácter</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estreñimiento</li><li>• Dolor abdominal recurrente</li><li>• Distensión abdominal aislada<sup>29</sup></li><li>• Retraso de talla<sup>30</sup></li><li>• Anemia ferropénica<sup>31</sup></li><li>• Hipoplasia del esmalte dentario<sup>32,33</sup></li><li>• Aftas orales recurrentes</li><li>• Amenorrea, infertilidad</li><li>• Epilepsia con calcificaciones occipitales bilaterales<sup>34</sup></li></ul>
Crisis celíaca:	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deshidratación hipotónica</li><li>• Edemas por hipoalbuminemia (enteropatía pierde proteínas)</li><li>• Hipocalcemia</li></ul>	
Formas asintomáticas o silentes	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausencia de los "síntomas floridos"<sup>35, 36, 37</sup></li><li>• Síntomas tradicionales leves o signos asociados</li><li>• Biopsia: Atrofia vellositaria, con normalización tras dieta de exclusión</li></ul>	
Formas latente y potencial	
Latente	Potencial:
Potencial	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausencia de atrofia vellositaria</li><li>• Aumento de linfocitos intraepiteliales</li><li>• Aumento de la expresión RCT gd por los linfocitos intraepiteliales</li><li>• Signos de activación de inmunidad celular (CD25+)</li><li>• Aumento de anticuerpos "coeliac like intestinal"<sup>39</sup></li><li>• Alteraciones de la mucosa rectal tras provocación local con gliadina<sup>40, 41</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes que presentan una biopsia sin alteraciones mientras toman una dieta normal y que en algún otro momento sufren alteraciones en la mucosa yeyunal que se normalizan tras suprimir el gluten de su alimentación</li></ul>	

mentalmente dolor abdominal y manifestaciones extradigestivas.

## **2. Asintomáticas o silentes.**

Es preferible el término de "silente" al de forma asintomática, porque a veces estos pacientes pueden presentar síntomas tradicionales leves o signos asociados.

Estas formas son relativamente frecuentes entre hermanos de pacientes celiacos, y los sujetos son diagnosticados en el contexto de estudios familiares en los que se indica realizar una biopsia intestinal tras detectar marcadores serológicos positivos. Si los familiares comparten los mismos antígenos HLA deben realizarse estudios seriados, aunque inicialmente los anticuerpos sean negativos<sup>38</sup>.

Conviene descartar estas formas en sujetos con anemia y/o sideropenia que no ceden con suplementos de hierro, y en los déficit selectivos de IgA.

## **3. Latente. Potencial.**

En la literatura hay una gran confusión en la utilización de estos términos.

En la forma latente los pacientes pueden o no tener sintomatología y han de cumplir las siguientes condiciones:

**1.** Tener una mucosa yeyunal normal mientras consumen una dieta normal.

**2.** En algún otro momento presentar una atrofia vellositaria que se recupere con dieta libre de gluten<sup>35,36</sup>.

En este apartado se pueden incluir a pacientes que fueron diagnosticados de enfermedad celíaca según criterios clásicos de ESPGAN y en los que biopsias yeyunales posteriores han sido normales después de llevar más de 2 años consumiendo gluten.

Según Troncone y col.<sup>35</sup> en la forma latente los anticuerpos antiendomisio (AAE) son un buen marcador de progresión hacia la atrofia vellositaria. La enfermedad celíaca latente no es necesariamente una forma de enfermedad suave o de bajo grado.

El término de "enfermedad celíaca potencial" fue propuesto por Ferguson y col.<sup>26</sup> Estos pacientes no tienen ni han tenido alteraciones en la biopsia yeyunal compatible con enfermedad celíaca clásica (atrofia vellositaria parcial, subtotal o total). Los parámetros que definen la enfermedad celíaca potencial están reflejados en la tabla II.

Los sujetos con una enfermedad celíaca potencial podrían requerir un segundo estímulo para llegar a desarrollar los daños en la mucosa típicos de la enfermedad. Entre los factores que pueden favorecer la progresión de las lesiones se encuentran el aumento de la per-

meabilidad intestinal, un aumento de la ingesta del gluten, infecciones intestinales o el embarazo<sup>35</sup>.

### Enfermedades asociadas

En los últimos años se ha descrito la asociación entre la enfermedad celíaca y otras entidades nosológicas, fundamentalmente inmunológicas y neurológicas (Tabla III)<sup>42</sup>.

La dermatitis herpetiforme se considera en la actualidad como una variante de enfermedad celíaca. Se manifiesta como una erupción cutánea pruriginosa y simétrica con vesículas subepidémicas y depósitos de IgA subdérmicos granu-

losos en piel sana de zonas alejadas. Casi todos los pacientes tienen alteraciones en la biopsia de intestino delgado<sup>6</sup>.

### Complicaciones

No se conoce si las formas asintomáticas, latentes y potenciales presentan las mismas complicaciones a largo plazo que las formas activas.

La malignización es la complicación más grave de la enfermedad celíaca, y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta. La enfermedad celíaca se ha relacionado con procesos linfoproliferativos a nivel intes-

**Tabla III.** Trastornos asociados más frecuentemente con la enfermedad celíaca.

Formas sintomáticas	
Diabetes mellitus	Hepatitis crónica activa
Tiroiditis e hipertireosis	Enfermedades reumáticas
Enfermedad de Addison	Síndrome de Sjögren
Enteropatía inducida por la leche de vaca	Enfermedades inflamatorias del intestino grueso
Púrpura trombocitopénica	Nefropatía IgA
Anemia hemolítica autoinmune	Cirrosis biliar
Alveolitis fibrosante	Déficit selectivo de IgA
Desórdenes Neurológicos y Psiquiátricos	
Encefalopatía progresiva	Leucoencefalopatía
Síndromes cerebelosos	Epilepsia y calcificaciones occipitales
Autismo	Demencia con atrofia cerebral
Otras Asociaciones	
Fibrosis quística	Enfermedad de Hartnup
Síndrome de Down	Enfermedades malignas
Cistinuria	Déficit de a1-antitripsina

tinal (linfomas de células T)<sup>43,44</sup>, carcinoma escamoso de esófago y faringe, y adenocarcinomas de intestino delgado<sup>45</sup>. No está claro si el riesgo de carcinogénesis es debido a las lesiones inflamatorias de la mucosa intestinal atrofica o a las alteraciones inmunológicas o cromosómicas. Parece ser que los enfermos celiacos con dieta libre presentan una mayor fragilidad cromosómica<sup>46</sup>.

También se ha descrito un mayor riesgo de osteoporosis y osteomalacia<sup>47,48</sup>.

## Métodos diagnósticos

### Parámetros de malabsorción:

Clásicamente se ha utilizado el test de Xilosa, la excreción de grasa fecal, ferritina sérica, folato intraeritrocitario (estos 2 últimos son los más significativos<sup>49</sup>). Sin embargo, estos estudios sólo son útiles en algunos pacientes.

### Serológicos:

En la actualidad disponemos de métodos para el despistaje de la enfermedad celíaca que poseen gran sensibilidad y especificidad, no invasivos y "relativamente económicos" (Tabla IV).

Los ARA-IgG (anticuerpos antireticulina) tienen poca utilidad diagnóstica, ya que tienen un valor predictivo positivo alto pero un valor predictivo negativo

bajo<sup>50</sup> en cambio, los ARA-IgA tienen altos valores predictivos<sup>51</sup> positivos y negativos, así como una elevada especificidad.

Los AAG-IgG (anticuerpos antigliadina) tienen una mayor sensibilidad que los AAG-IgA pero una menor especificidad. Son muy útiles en pacientes con déficit selectivo de IgA.

Los AAE (anticuerpos antiendomisio) que habitualmente se determinan son del tipo IgA. Hasta ahora se utilizaba como sustrato fibras de músculo liso de esófago de mono que, últimamente es sustituido por cordón umbilical humano<sup>51,60</sup> que resulta más fácil de obtener y además es más barato. Los AAE tienen una especificidad y sensibilidad elevada, aunque en niños menores de 2 años pueden ser negativos. Son el mejor parámetro serológico para el despistaje de enfermedad celíaca en todas sus formas (activa, silente, latente y potencial)<sup>54,56,57</sup>.

Cuando se reintroduce el gluten en la dieta los AAG se positivizan más precozmente que los AAE y mientras que éstos pueden mantenerse elevados, los AAG pueden desaparecer<sup>57</sup>.

Algunos investigadores opinan que el momento para realizar una biopsia intestinal en la fase de reintroducción del gluten sería cuando los AAE se positivizarán<sup>55</sup>.

Se ha encontrado una mejor correlación entre los AAE y ARA-IgA, que entre AAE y AAG-IgA

Los AAE serían el marcador más útil para el estudio de poblaciones con baja prevalencia de enfermedad celíaca y en el futuro serán probablemente el método más válido como test de screening.

La determinación combinada de AAE, AAG-IgA y AAG-IgG aumenta la sensibilidad y especificidad de los marcadores<sup>54,57</sup>, siendo la prueba de elección para el despistaje de enfermedad celíaca.

En el momento actual el despistaje masivo de enfermedad celíaca en la po-

**Tabla IV. Utilidad de los marcadores serológicos.**

AUTORES	TEST	S (%)	E (%)	VP+ (%)	VP- (%)
Polo y col. <sup>50</sup> España, 1992	ARA-IgA ARA-IgG	85-100 65-74	99-100 95-100	99-100 97-100	83-100 62-64
Kolmo et al <sup>51</sup> Finlandia, 1997	ARA-IgA AGA-IgA AGA-IgG	96 – –	92 – –	86 80 62	98 – –
Lener et al <sup>52</sup> USA, 1993	ARA-IgA AGA-IgA AGA-IgG AAE	65 52 88 97	100 94 92 98	100 87 88 97	77 74 92 98
Calabuig <sup>53</sup> España, 1990	AGA-IgA AGA-IgG AAE	73 94 100	84 52 98	63 42 94	89 96 100
Camarero y col. <sup>54</sup> España, 1997	ARA AAG-IgA AAG-IgG AAE AAG+AAE	57 84 89 95 –	– 81 72 93 –	81 63 54 86 93	– 93 95 97 100
Bürgin-Wolff <sup>57</sup> Suiza Alemania 1991	AAG-IgA AAG-IgG AAE AAG+AAE	81 99 <2 años: 80 >2 años: 97		98	
				99,6	99,3

S: Sensibilidad  
E: Especificidad  
VP+: Valor predictivo positivo  
VP-: Valor predictivo negativo

blación general no es prioritario, debido al coste económico y a la incertidumbre que ocasionaría en los pacientes asintomáticos<sup>5</sup>. Si se demostrara que la prevalencia real de enfermedad celíaca es tan elevada como para constituir un problema de salud poblacional, probablemente habría que cambiar de actitud.

### **Anatomía Patológica:**

La determinación aislada de anticuerpos no permite confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca<sup>58,59</sup>, para ello es necesario realizar una biopsia yeyunal.

En la enfermedad celíaca existe una lesión de la mucosa intestinal, no dañándose otras capas. Dicha afectación es variable, tanto en severidad como en extensión. Existe una atrofia de las vellosidades intestinales con hiperplasia de las criptas. En la lámina propia hay un aumento de la celularidad, con una presencia importante de linfocitos intraepiteliales.

### **Criterios diagnósticos**

En 1969 la ESPGAN<sup>62</sup> establece los criterios diagnósticos de enfermedad celíaca (Tabla V). La aparición de los marcadores serológicos (ARA, AGA-IgA, AGA-IgG, EMA), cuyo valor como método de despistaje de enfermedad celí-

ca está demostrado, ha hecho replantearse nuevas pautas de actuación.

En 1990, la ESPGAN<sup>63</sup> modificó parcialmente los diagnósticos, simplificándolos, aunque estos nuevos criterios no están unánimemente aceptados<sup>64</sup>.

Se mantiene, como condición indispensable para el diagnóstico de enfermedad celíaca la demostración de una primera biopsia yeyunal alterada. La biopsia de control y de provocación sólo se indicarían en algunos pacientes.

La atrofia vellositaria puede encontrarse en otras situaciones diferentes a la enfermedad celíaca como son la intolerancia a proteínas de leche de vaca, giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano, síndrome postenteritis, gastroenteritis vírica y enfermedad de Crohn.

Los autores que siguen defendiendo los criterios iniciales opinan que los marcadores serológicos serían útiles para establecer el momento de la realización de las posteriores biopsias, pero nunca para sustituirlas. Apoyados en la existencia de formas asintomáticas, latentes y potenciales, opinan que la normalización clínica y serológica no es sinónimo de normalización histológica.

### **Tratamiento**

Una vez realizado el diagnóstico de enfermedad celíaca es imprescindible la

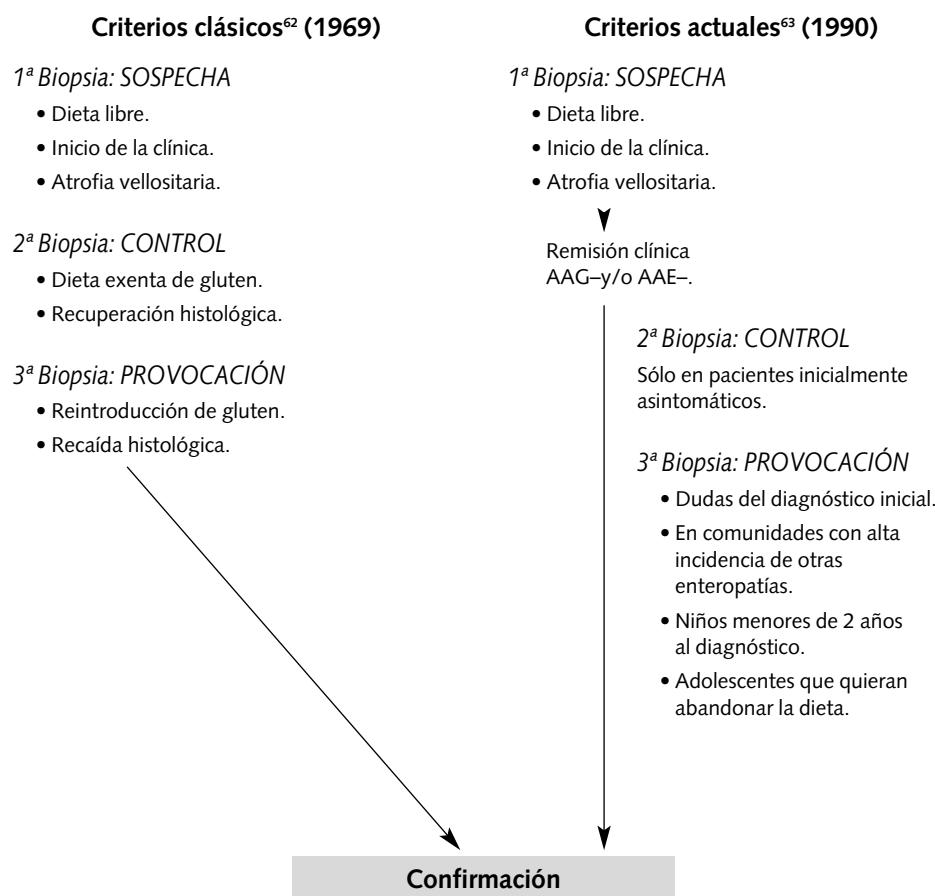
eliminación del gluten de la dieta. Cumplir ésto estrictamente y de modo permanente no es fácil.

El gluten se emplea como vehículo o excipiente de aditivos, como agente antihumedad, como barrera frente a la grasa y aromas externos, para evitar la difusión del color (ej. las fresas no colo-

rean el yogur cuando van recubiertas por el gluten), como aglutinante, espesante o mantenedor de una determinada textura.

No hay una normativa que obligue al fabricante a especificar en el etiquetado de ingredientes el origen de las harinas. En algunos estudios se ha comprobado

**Tabla V. Criterios diagnósticos de enfermedad celíaca (ESPGAN).**



que determinados productos etiquetados "sin gluten" no lo son, sobre pasando todos los límites establecidos.

La dieta tropieza con otros inconvenientes. Las características organolépticas de los alimentos sin gluten son diferentes en cuanto a la textura y sabor. Además el precio de estos alimentos "sin gluten" es elevado.

La dieta sin gluten ideal debe estar basada en alimentos naturales (carnes, pescado, huevos, legumbres, verduras, hortalizas, frutas). Se reservará el con-

sumo de productos transformados y/o envasados "sin gluten" para situaciones especiales.

La recomendación de seguir una dieta exenta de gluten en pacientes asintomáticos está debatida. Por el momento se aconseja una actitud expectante, no inquietando a los pacientes y a las familias con un potencial riesgo carcinogénico. Solamente se iniciaría la dieta en el caso de que evolucionase hacia una forma activa<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Greco L, Mäki M, Di Donato F, et al. *Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterranean area*. En: Auricchio S, Visakorpi JK, eds. Common Food Intolerances 1: Epidemiology of coeliac disease. Basilea Karger. 1992; 2: 25-44.
2. Catassi C, Ratsch MI, Fabiani E, et al. *High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies*. Acta Paediatr 1995; 84: 672-676.
3. Fasano A. *Where have all the American celiacs gone?* Acta Paediatr 1996; 412(suppl): 20-24.
4. Valverde F, Camps T, Kirchschlage E, Roldán B, Hernández MA, Mendieta E. *Enfermedad celíaca en atención primaria. Un diagnóstico a tener en cuenta*. Pap 1999; 2: 81-92.
5. Olives JP. *¿Es necesario detectar sistemáticamente las enfermedades celíacas asintomáticas?* MTA-Pediatria 1998; 19: 15-23.
6. Troncone R, Greco L, Auricchio S. *Enteropatía sensible al gluten*. Clin Pediatr North 1996; 43: 333-350.
7. Maiuri L, Troncone R, Coletta S, et al. *A-gliadin 31-34 sequence activates intestinal cell-mediated immunity in the celiac mucosa*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993. 17: 462.
8. Sturgess R, Day P, Ellis HJ, et al. *Wheat peptide challenge in coeliac disease*. Lancet 1994; 343: 758-761.
9. Alonso Franch M. *Teorías etiopatogénicas. Enfermedad celíaca 20 años después*. Acta Pediátrica Española 1990; 48: 137-138.
10. Trier JS. *Celiac Sprue. Review Article*. N Engl J Med 1991; 24: 1709-1719.
11. Kagnoff M. *Genetic basis of coeliac disease: role of HLA genes*. En: Marsh M ed. Coeliac Disease. Blackwell Scientific Publications, 1992; 215-238.
12. Walker-Smith JA. *Celiac Disease*. En: Walker ed. Pediatric gastrointestinal disease. Mosby 1996; 840-861.
13. Tighe MR, Ciclitira PJ. *The implications of recent advances in coeliac disease*. Acta Paediatr 1993; 82: 805-810.
14. Polvi A, Arranz E, Fernández Arquero M et al. *HLA-DQ2 negative celiac disease in Finland and Spain*. Hum Immunol 1998; 59: 169-175.
15. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. *HLA-DR and DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non DR3 o non DR5/7*. Human Immunol 1992; 35: 188-193.
16. Bunawan T, Angelini G, Lerrick J. *A combination of a particular HLA-DPb*

- allele and an HLA-DQ heterodimer confers susceptibility to coeliac disease.* Nature 1989; 339: 470-473.
- 17.** Sollid LM, Markussen G, Gjerde M, et al. *Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DG a/b heterodimer.* J Exp Med 1989; 169: 345-350.
- 18.** Arranz E, Telleria JJ, Sanz A, et al. *HLA-DQA1\*050 and DQB1\*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients.* Exp Clin Immunogenet 1997; 14: 286-290.
- 19.** Ploski R, Thorsby E, Sollid LM. *On the HLA-DQ (A1\*0501, B1\*0201) associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1\*0201.* Tissue Antigens 1993; 41: 173-177.
- 20.** Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. *Increase in b cell receptor bearing lymphocytes in normal small-bowl mucosa in latent coeliac disease.* Gut 1991; 32: 1412-1414.
- 21.** Libero G, Rocci MP, Casorati M, Giachino C, Orderda G, Tavassali K. *T cell receptor heterogeneity in gd T cell clones from intestinal biopsies of patients with celiac disease.* Eur J Immunol 1993; 23: 499-504.
- 22.** Holm K, Mäki M, Savilahti E, Lipsanen V, Laippala P, Koskimies S. *Intraepithelial gdT-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease.* Lancet 1992; 339: 1500-1503.
- 23.** Lundin KEA, Scott H, Hansen T, et al. *Gliadin-specific, HLA-DQ (a1\*0501, b1\*0201). Restricted T cells isolated in the small intestinal mucosa of celiac disease patients.* J Exp Med 1993; 178: 187-196.
- 24.** Blanco-Quirós A, Garrote JA, Dapena A, y col. *Aumento sérico del receptor soluble de IL-2 en la intolerancia alimentaria: Posible mecanismo de inmunidad retardada en la alergia a la leche de vaca.* An Esp Pediatr 1993; 38: 330-336.
- 25.** Halstensen TS, Brandzaeg P. *Activated T lymphocytes in the celiac lesion non-proliferative activation (CD 25) of CD4+a/b cells in the lamina propria but proliferation (Ki 67) of a/b and g/d cells in the epithelium.* Eur J Immunol 1993; 23: 505-510.
- 26.** Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. *Definitions and Diagnostic Criteria of Latent and Potential Coeliac Disease.* En Auricchio S, Visakorpi JK eds. Common Food Intolerances 1: Epidemiology of Coeliac Disease. Basilea Karger, 1992; 119-127.
- 27.** Kagnoff MF, Paterson YJ, Kuman PJ et al. *Evidence for the role of a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease.* Gut 1987; 28: 995-1001.

- 28.** Mantzaris GJ, Karagiannis JA, Priddle JD, Jewell DP. *Cellular hypersensitivity to a synthetic dodecapeptide derived from human adenovirus 12 which resembles a sequence of A-gliadin in patients with coeliac disease.* Gut 1990; 31: 668-673.
- 29.** Polanco I. *Enfermedad celíaca.* Pediatr Integral 1995; 1: 124-132.
- 30.** Corera M, Vilate A, Igea J y col. *Enfermedad celíaca y talla baja en niños.* An Esp Pediatr 1992; 37: 304-306.
- 31.** Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, et al. *Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view.* Dig Dis Sci 1998; 43: 673-678.
- 32.** Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D, Vitoria JC. *Dental enamel defects in celiac patients.* Oral Surg Oral Ned Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 646-650
- 33.** Rea F, Serpico R, Pluvio R, et al. *Dental enamel hypoplasia in a group of celiac patients. Clinic epidemiologic correlations.* Minerva Stomatol 1997; 46: 517-524.
- 34.** Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. *Celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications.* Lancet 1992; 340: 439-443.
- 35.** Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micilla M. *Latent and potential coeliac disease.* Acta Paediatr 1996; 412(suppl): 10-14.
- 36.** Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. *Clinical and pathological spectrum of coeliac disease active, silent, latent, potential.* Gut 1993; 34: 150-151.
- 37.** Troncone R. *Latent coeliac disease in Italy. The SIGEP Working Group on Latent Coeliac Disease.* Italian Society for Paediatric Gastroenterology and Hepatology. Acta Paediatr 1995; 84: 1252-1257.
- 38.** Bonamico M, Mariani P, Mazzilli M, et al. *Frequency and clinical patterns of celiac disease among siblings of celiac children.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 159-163.
- 39.** Holm K, Savilathi E, Koskimi S, Lipsnen V, Mäki M. *Immunohistochemical changes in the jejunum of first degree relatives patients with coeliac disease and the coeliac disease marker DQ genes. HLA class II antigen expression, interleukin-2 receptor positive cells and dividing crypt cells.* Gut 1994; 35: 55-60.
- 40.** Troncone R, Greco L, Mayer M et al. *In siblings of celiac chlindren, rectal gluten challenge reveals gluten sensitization not restricted to celiac HLA.* Gastroenterology 1996; 111: 318-324.
- 41.** Dezi R, Niveloni S, Sugai E et al. *Gluten sensitivity in the rectal mucosa of first-degree relatives of celiac disea-*

- se patients. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1326-1330.
- 42.** Jarmo K, Visakorpi J, Mäki M. *Changing clinical features of coeliac disease*. Acta Paediatr 1994; 395: 10-13.
- 43.** Holmes GKT, Prior P, Lane MR, et al. *Malignancy coeliac disease: Effect of a gluten free diet*. Gut 1989; 30: 333-338.
- 44.** Holmes GKT. *Coeliac disease and malignancy*. Ann Nestle 1993; 51: 66-74.
- 45.** Ferguson A, Kingstone K. *Coeliac disease and malignancies*. Acta Paediatr 1996; 412 (suppl): 78-81.
- 46.** Fundia A, Gómez JC, Mauriño E et al. *Chromosone instability in untreated adult celiac disease patients*. Acta Paediatr (suppl) 1996; 412: 82-84.
- 47.** Scotta MS, Salvatore S, Salvatore A, et al. *Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease*. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1331-1334.
- 48.** Holmes GKT. *Non-malignant complications of coeliac disease*. Acta Paediatr 1996; 412 (suppl): 68-75.
- 49.** Kemppainen TA, Kosma VH, Jonatuiiner EK, Julkunen RJ, Pikkarainen P, Uusitupa M. *Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet-association with the grade of mucosal villous atrophy*. Am J Clin Nutr 1998; 67: 482-487.
- 50.** Polo M, Torregrosa S, Calabuig S, Martorell A, Álvarez A, García V. *Estudio de la reactividad IgA e IgG antireticulina en la enfermedad celíaca. Su aplicación como marcador diagnóstico de la enfermedad*. An Esp Pediatr 1997; 6: 449-456.
- 51.** Kolho KL, Savilahti E. *IgA endomysium antibodies on human umbilical cord: an excellent diagnostic tool for celiac disease in childhood*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 563-567
- 52.** Lerner A, Kumar V, Iancu TC. *Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies*. Clin Expl Immunol 1994; 95: 78-82.
- 53.** Calabuig R, Torregosa R, Polo P, et al. *Serological markers and celiac disease: A new diagnostic approach?* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 10: 435-442.
- 54.** Camarero C, Roldán B, Sebastián M y col. *Valor predictivo de los anticuerpos antigliadina, antirreticulina y antiendomisio en el diagnóstico de la enteropatía asociada al gluten*. Rev Esp Pediatr 1997; 53: 309-314.
- 55.** Grodzinsky E, Jansson G, Skogh T, Stenhammar L, Falth-Magnuson K. *Anti-endomysium and anti-gliadin an-*

- tibodies as serological markers for coeliac disease in childhood:a clinical study to develop a practical routine.* Acta Paediatr 1995; 84: 294-298
- 56.** Chan KN, Phillips AD, Mirakian R, Walker-Smith JA. *Endomysial antibody screening in children.* J Ped Gastroenterol Nutr 1994; 18: 316-320.
- 57.** Búrgin-Wolff, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. *Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease.* Arch Dis Child 1991; 66: 941-947
- 58.** Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, Garica-Masdewall D, Rodríguez-Soriano J. *Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 19: 304-309.
- 59.** Pittschhieler K, Landinser B. *Coeliac disease: screened by a new strategy.* Acta Paediatr 1996(suppl); 412: 42-45.
- 60.** Bottaro G, Volta U, Spina M, Rotolo N, Sciacca A, Musumeci S. *Antibody pattern in childhood celiac disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 559-562.
- 61.** Ascher H, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Kilander AF, Nilsson LA, Tlaskalova H. *Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies of coeliac disease.* Scand J Gastroenterol 1996; 31: 61-67.
- 62.** Meewise GW. *Diagnostic criteria in coeliac disease.* Acta Pediatr Scand 1970; 59: 461-463.
- 63.** Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Revised criteria for diagnosis of coeliac disease.* Arch Dis Chil 1990; 65: 909-911.
- 64.** Polanco I, Mearin MI, Krasilnikoff P. *¿Cuántas biopsias son necesarias para diagnosticar la enfermedad celíaca: una, dos o tres?* Pediátrika 1995; 4: 71-75.

