

ENFERMEDAD CELIACA

Dra. Jimena Petterini
Médica gastroenteróloga





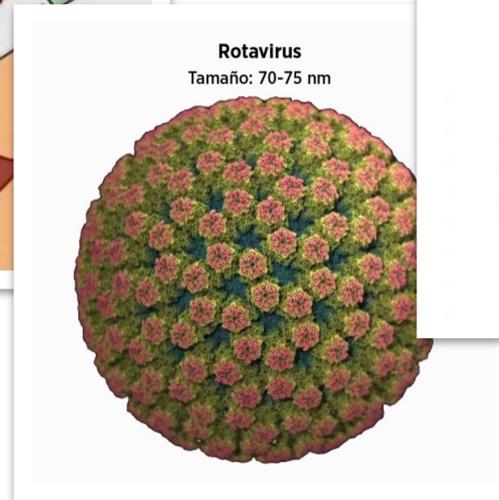
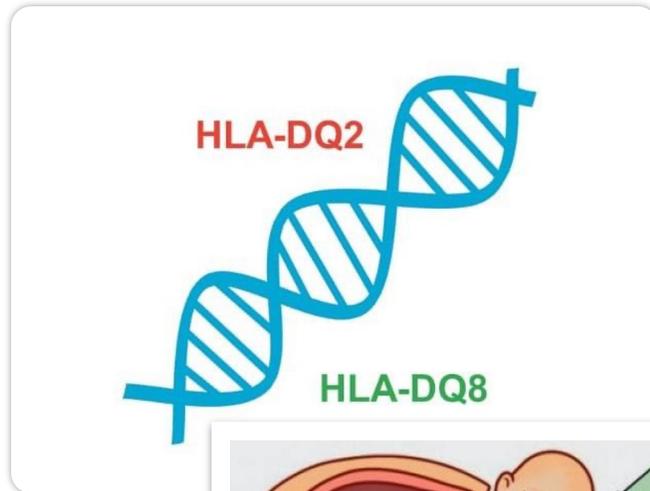
Definición:

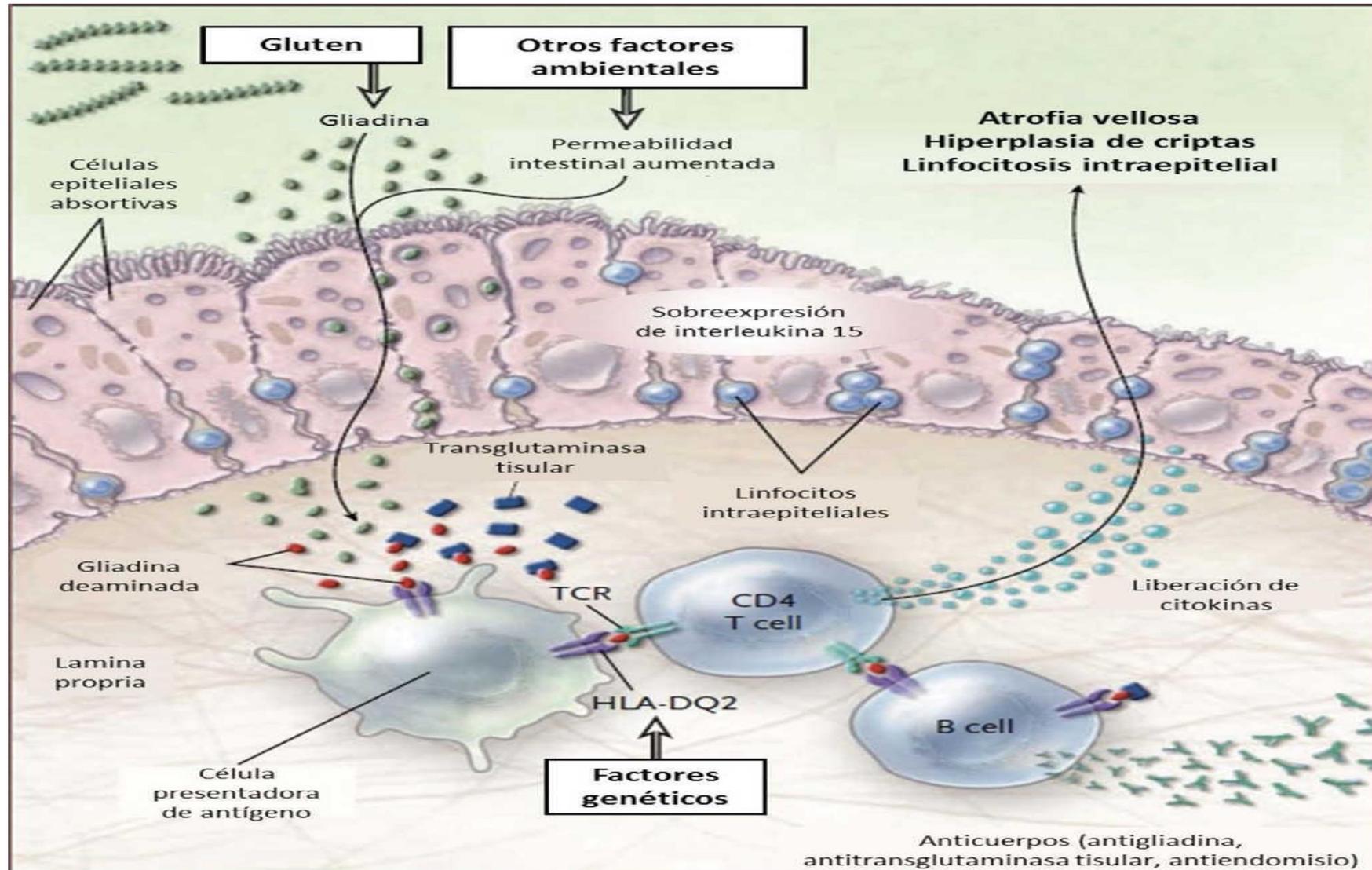
- La enfermedad celíaca es una enfermedad multiorgánica autoinmune crónica que afecta el intestino delgado de niños y adultos genéticamente predispuestos, y es precipitada por la ingesta de alimentos que contienen gluten
- Gluten: término comúnmente utilizado para las proteínas complejas insolubles en agua del trigo, centeno y cebada, que son perjudiciales para pacientes con EC.

Epidemiología

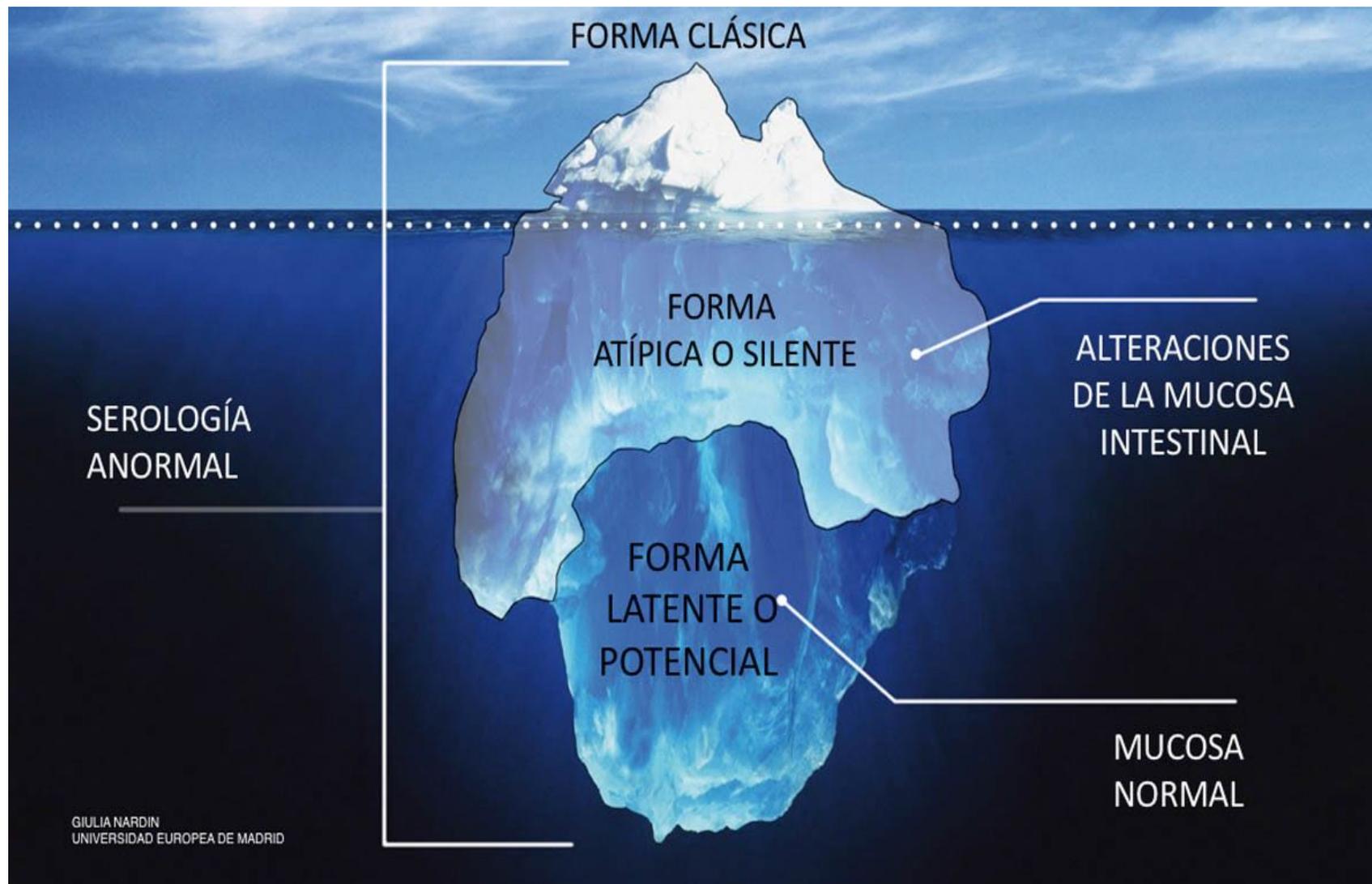
- Prevalencia 1 %, ha aumentado en los últimos años
- Mujeres / Hombres 2/1
- Afecta individuos de todas las edades, incluido ancianos (+70% pacientes nuevos >20 años)
- Mayor prevalencia: familiares de 1er grado EC, DBT 1 y otras enfermedades autoinmunes, Síndrome de Down

Fisiopatogenia





Revista Médica Clínica Las Condes. 2015;26:613-27





EC		SÍNTOMAS	ANTICUERPOS	HLA DQ2/8	BIOPSIA MARSH $\geq 3a$
Sintomática clásica		++	+	+	+
Sintomática no clásica	Con síntomas digestivos inespecíficos	+	+	+	+
	Con síntomas extradigestivos	+	+	+	+
Asintomática		-	+	+	+
Potencial		+/-	+	+	-
Refractaria		++	+/-	+	+



FORMA CLASICA

Diarrea/esteatorrea
Desnutrición
Pérdida de peso
Edema por hipoproteinemia





FORMA NO CLASICA
CON SINTOMAS
DIGESTIVOS

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Epigastralgia
- Síntomas de RGE
- Hiporexia
- Vómitos
- Constipación
- Alteración del hepatograma



FORMA NO CLASICA
CON SINTOMAS
EXTRADIGESTIVOS

- Anemia
- Aftas orales, recurrentes
- Bajo peso/retardo crecimiento
- Caída del cabello
- Uñas quebradizas
- Alteración esmalte dental
- Abortos/menarca tardía/menopausia precoz
- Parestesias/tetania/calambres
- Cefaleas/depresión
- Osteoporosis/fracturas
- Convulsiones/ataxia

Manifestaciones extradiigestivas

Hematológicas:

- Anemia: 50% de los celíacos, por déficit Fe, fólico o B12
- Hipoesplenismo
- Leucopenia/trombocitopenia



Muco-cutáneas:

- Dermatitis herpetiforme
- Urticaria/rash inespecíficos
- Psoriasis
- Alopecia areata



Manifestaciones extradigestivas

Alteraciones ginecológicas:

- Retraso menarca, menopausia precoz
- Infertilidad
- Retraso crecimiento intrauterino/BPN
- Abortos espontáneos recurrentes

Alteraciones óseas:

- Osteopenia/osteoporosis
- Fracturas (aumenta 59%)



Manifestaciones extradigestivas

Alteraciones neurológicas/psiquiátricas:

- Migrañas (1 cada 3-4 celíacos)
- Ataxia
- Convulsiones (calcificaciones cerebrales)
- Neuropatía periférica
- Ansiedad, depresión, fatiga crónica



EC asintomática

- No tienen síntomas
- Anticuerpos positivos
- Biopsia positiva
- Genética
- Cómo se descubre? Hallazgos en veda x otra causa, screening a familiares 1er grado o grupos de riesgo

EC potencial

- Anticuerpos positivos
- Biopsia: Marsh 0/1
- Genética positiva (HLA DQ2-DQ8)
- Puede o no tener síntomas

Dermatitis herpetiforme

- Enfermedad celíaca de la piel
- Ampollas o placas urticariformes, muy pruriginosas, simétricas, más en rodillas, codos y glúteos.
- Más en hombres
- Asintomáticos o pocos síntomas GI
- Bx: Depósitos de IgA granular en papilas dérmicas
- Pueden tener serologías (+) o (-)
- Lesiones leves en I. delgado, Marsh 0 o 1
- HLA DQ2-DQ8
- Responden a la DLG



Diagnóstico

Serología+biopsia; bajo ingesta de
gluten

Serología:

- Ac antitransglutaminasa IgA-IgG
- Ac DGP (deaminados de gliadina) IgA-IgG
- Ac antiendomiso IgA-IgG
- AGA no se usa mas para EC!



¿Qué serología elegir para el diagnóstico de EC?

El valor de las “combinaciones” de pruebas

Población de alto riesgo

Serología	S	E	VPP	VPN	RP+	RP-	Curva ROC
a-tTG IgA + a-DGP IgG	90.5	100	100	94	NC	0.1	0.952

Población de bajo riesgo

Serología	S	E	VPP	VPN	RP+	RP-	Curva ROC
a-tTG IgA + a-DGP IgG	66.7	100	100	98.8	NC	0.33	0.833

Niveloni et al. Clin Chem 2007

Sugai et al. DLD 2009

Sugai et al. WJG 2010

Diagnóstico

Qué pido??

Para diagnóstico: **TTg IgA + DGP IgG**

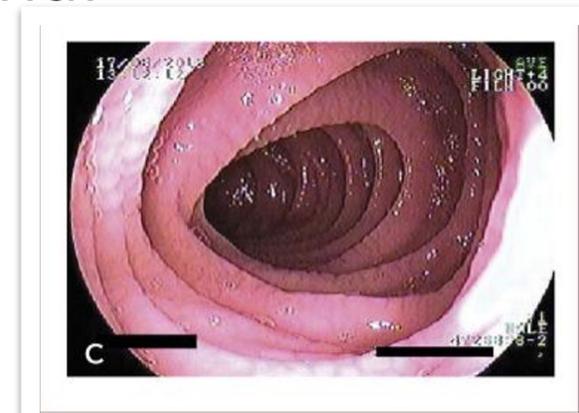
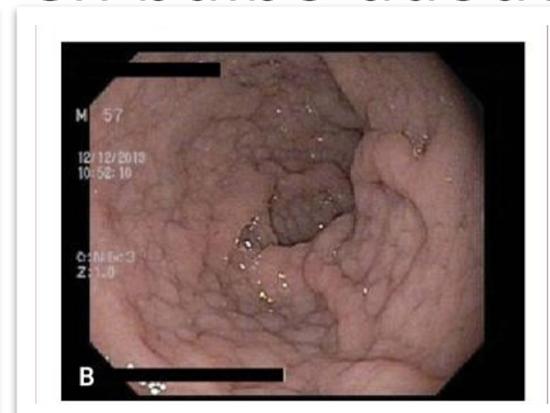
Acompañado de **dosaje de IgA total**

EMA casos específicos

DGP IgA para seguimiento (detecta ingesta
gluten)

Biopsia

- Pliegues de menor tamaño y/o ausentes con máxima insuflación
- Pliegues festoneados, fisuras y patrón en mosaico
- Vasos por transparencia
- Micronódulos en bulbo duodenal

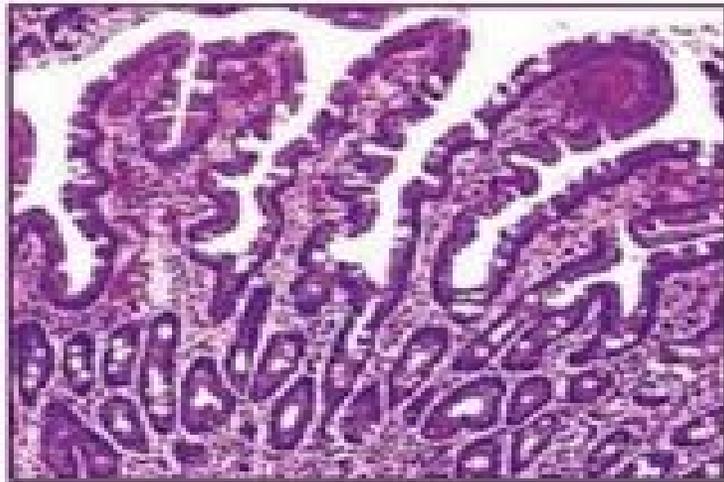




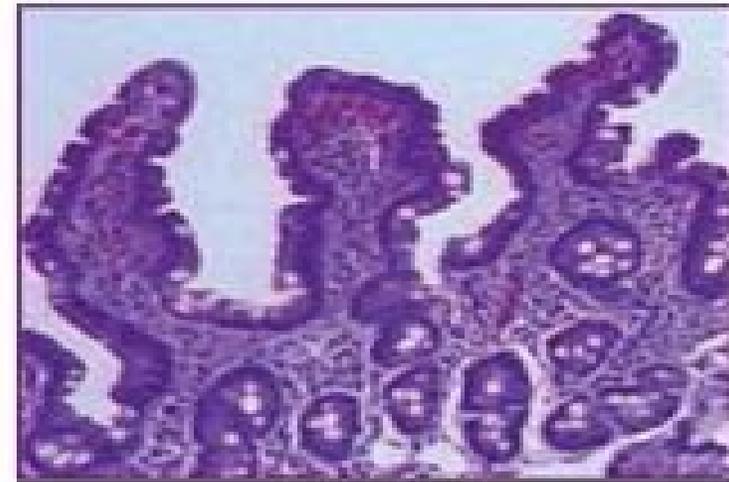
4 biopsias de segunda porción
2 biopsias de bulbo

Frascos separados debidamente
rotulados Se utiliza la
clasificación de Marsh-
Oberhuber modificada

TIPO	ARQUITECTURA	LIES/100 ENTEROCITOS	CRIPTAS
0	Normal	< 25	Normales
1	Normal	≥ 25	Normales
2	Normal	≥ 25	Hiperplásicas
3a	Atrofia vellositaria parcial, vellosidades acortadas, romas relación vellosidad: cripta 1:1	≥ 25	Hiperplásicas
3b	Atrofia vellositaria subtotal vellosidades atróficas pero separadas y todavía reconocibles	≥ 25	Hiperplásicas
3c	Atrofia vellositaria total vellosidades rudimentarias o ausentes mucosa parece mucosa colónica	≥ 25	Hiperplásicas



Marsh 0



Marsh 1



Marsh 2



Marsh 3

Otros métodos diagnósticos:

- Cápsula endoscópica
- Entero TC o entero RMN
- Enteroscopia doble balón
- PET

En quién se busca EC?

*Pacientes con manifestaciones clínicas que sugieren EC:

- Clásicas: diarrea, dolor abdominal (SII), pérdida peso, retardo crecimiento
- No clásicas: anemia, retardo menarca, infertilidad, aumento inexplicable de las transaminasas, ataxia, fractura por traumatismos leves/osteopenia/osteoporosis

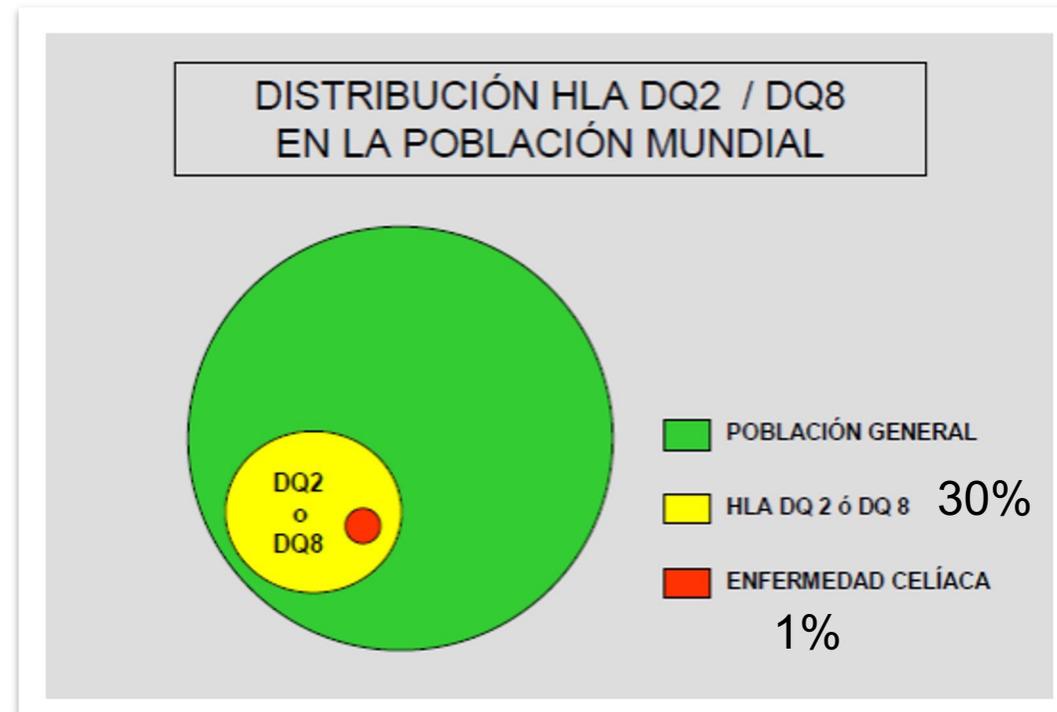
* Familiares de 1er grado de pacientes con EC (prev 10%)

* Enfermedades con mayor riesgo de EC:

- DBT 1
- Tiroiditis Hashimoto
- AR
- Sjögren
- Hepatitis autoinmune
- Síndrome de Down

Base genética:

- Condición necesaria pero no suficiente
- HLA DQ 2 (92-95%): 2,5; 2,2
- HLA DQ 8
- HLA DQ 7,5



Cuándo hacer HLA?

- Familiares de 1er grado
- Discrepancia biopsia/serología
- Pacientes que se encuentran con DLG

Sospecha clínica de EC sin DLG

Baja

Alta

Ig A tTG
IgA total
IgG DGP

Biopsia y Anticuerpos

Todos negativos

Alguno positivo

Serología y Bx +: dx EC
Serología y Bx -: dx
excluido
Serología + y Bx -: repetir
bx y HLA
Serología - y Bx +: dx
diferenciales y HLA

Diagnóstico excluido

Biopsia duodenal

Tratamiento:

- Dieta libre de gluten, estricta y de por vida. No TACC
- Objetivo del tratamiento: mejorar síntomas, resolver déficit nutricionales, normalizar anticuerpos, recuperación mucosa, evitar complicaciones
- Por qué tratar?

Ec no tratada tiene mas complicaciones: linfoma ID, > cáncer (ID, colon, esófago), yeyunitis ulcerativa, osteoporosis o fracturas, infertilidad, deficiencias nutricionales

Tratamiento, nuevas terapias:

- Endopeptidasas (atiglutenasa): degradan péptidos de gliadina en pequeños fragmentos no inmunogénicos
- Larazotide: bloquea el paso de la gliadina al lumen al modificar las uniones estrechas
- Interferir sobre mecanismo inmunológico
- Inducir tolerancia al gluten
- Probióticos

Seguimiento:

- Síntomas
- Parámetros antropométricos
- Cumplimiento de la dieta
- Serologías específicas: TTg IgA- DGP IgA-G
- Lab/Déficit nutricionales
 - TSH, Ca, vit D, Mg, hierro, vit B 12 , ac folico
 - Prot. Tot, albumina. Enzimas hepáticas
- DMO: al diagnóstico y luego según resultado
- Screening familiares de primer grado

Evaluación nutricional:

- Por nutricionista experta
- Evaluar estado nutricional
- Detectar ingesta inadvertida de gluten
- Brindar consejos e implementar estrategias para mejorar la DLG
- DLG no es perfecta, baja en fibra, Fe y vitaminas B, algunas harinas no son fortificadas, más grasa y azúcar, aumento de peso, hígado graso, etc



- Evaluación clínica
- Serología específica
- Evaluación nutricional
- Adherencia a la DLG

Biopsia?

Objetivo: Descenso de niveles de AC : adherencia a la dieta

Biopsia Duodenal: SI/NO?

- Pacientes adherentes:
 - 62% atrofia al año
 - 40% a los 2 años
 - 10% a los 5 años
- Veda costosa y no exenta de complicaciones
- Biopsias: pequeña área evaluada (parches)

PACIENTES SINTOMATICOS CON SIGNOS DE ALARMA
PACIENTES SERONEGATIVOS AL DX

GIP:

Péptidos derivados de gluten resistentes a la digestión

- Se encuentran en materia fecal u orina
- Detección: test rápido o ELISA
- Confirma la ingesta voluntaria o involuntaria de gluten
- Heces tiempo excreción 2 días, hasta 7 desde ingesta, Orina 1-6 hs hasta 36 hs
- Correlaciona con daño mucoso
- Pacientes no respondedores a DLG



Escenarios difíciles:

- Ac (-), Bx (+) EC seronegativa? Otras causas de atrofia?
- Ac (+) Marsh 1
- Ac (+), Bx (-) EC potencial? Falsos (+) Ac
- Pacientes bajo DLG

Herramientas: test genético, revisar o repetir Bx, dosaje IgA total, otros Ac (tipo IgG, EMA), ver si estaba bajo DLG



Enfermedad celiaca seronegativa:

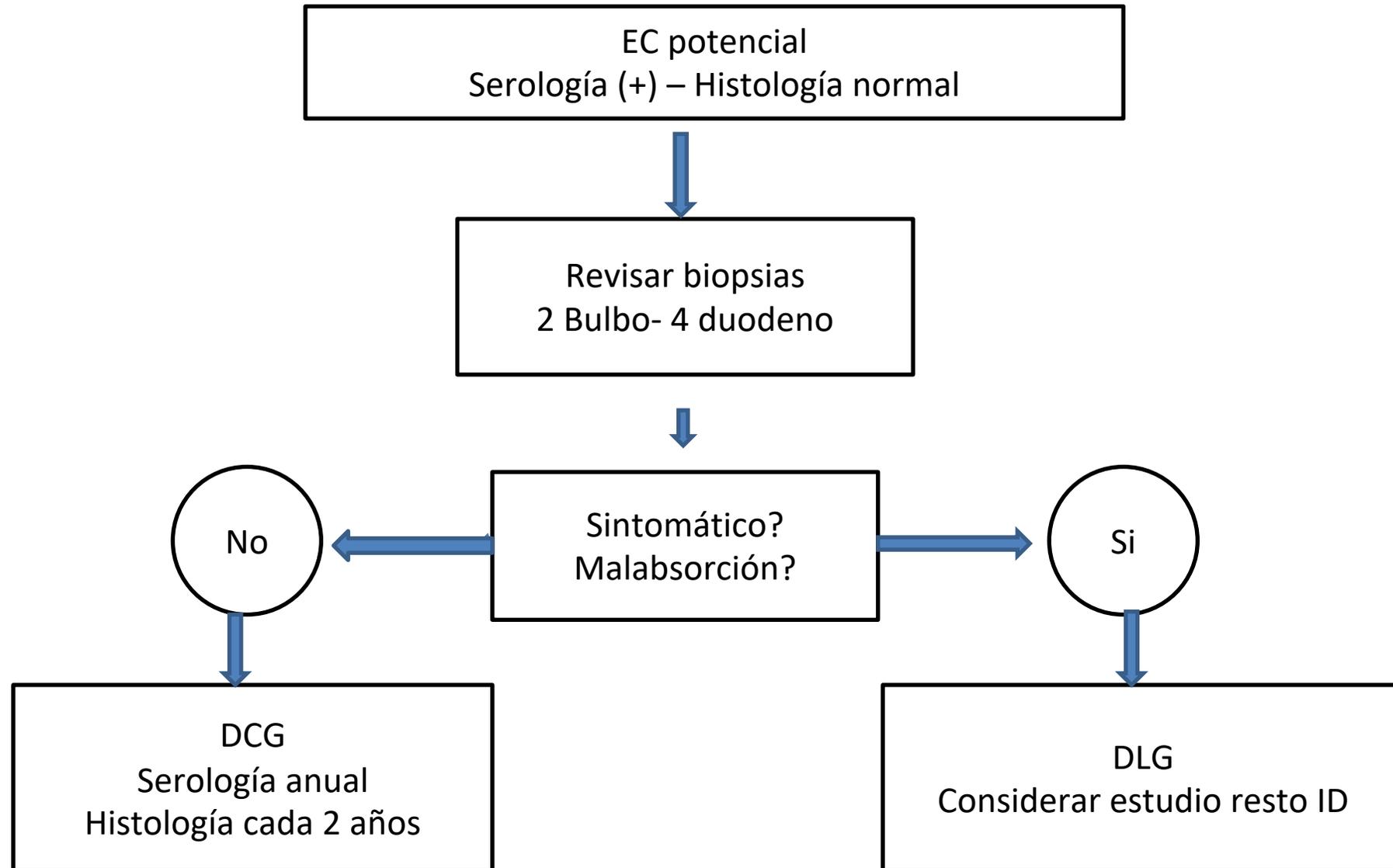
- Considerar: tiene déficit de IgA?, inmunosupresores, corticoides?, bajo DLG?
- EC seronegativa: al principio de la enfermedad, dermatitis herpetiforme





ARQUITECTURA NORMAL CON INCREMENTO DE LIES	ATROFIA VELLOSIARIA
Alergias alimentarias (niños)	Alergias alimentarias (niños)
Infección por Helicobacter pylori	Desnutrición severa
Infecciones virales, parasitarias (giardiasis, estrongiloides), bacterianas	Infecciones parasitarias (giardiasis, estrongiloides), bacterianas Whipple)
Antiinflamatorios (AINES)	Linfoma
Inhibidores de la bomba de protones	Gastroenteritis eosinofílica
Medicamentos (olmesartan)	Drogas (olmesartan, mycofenolato)
Enteropatía autoinmune	Enteropatía autoinmune
Inmunodeficiencia común variable	Inmunodeficiencias primarias y HIV
Enfermedad de Crohn	Enfermedad de Crohn
Sobrecrecimiento bacteriano	Sobrecrecimiento bacteriano, sprue tropical
Enfermedades autoinmunes	Enteritis colágena
Enfermedad injerto versus huésped	Enfermedad injerto versus huésped
Enteropatía por HIV	Daño por radioterapia
	Isquemia crónica
	Enteropatías congénitas de la infancia

Diagnósticos diferenciales





Diagnóstico a-tTG IgA Falsos positivos

Insuficiencia cardíaca congestiva

Enfermedad hepática crónica

Artritis Reumatoidea (AR)

Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crohn (EII)

Hipergammaglobulinemia

Infección entérica

HIV, H Pylori

Reactividad cruzada según sustratos utilizados

Infección por Virus de EB o Coxsackie en niños

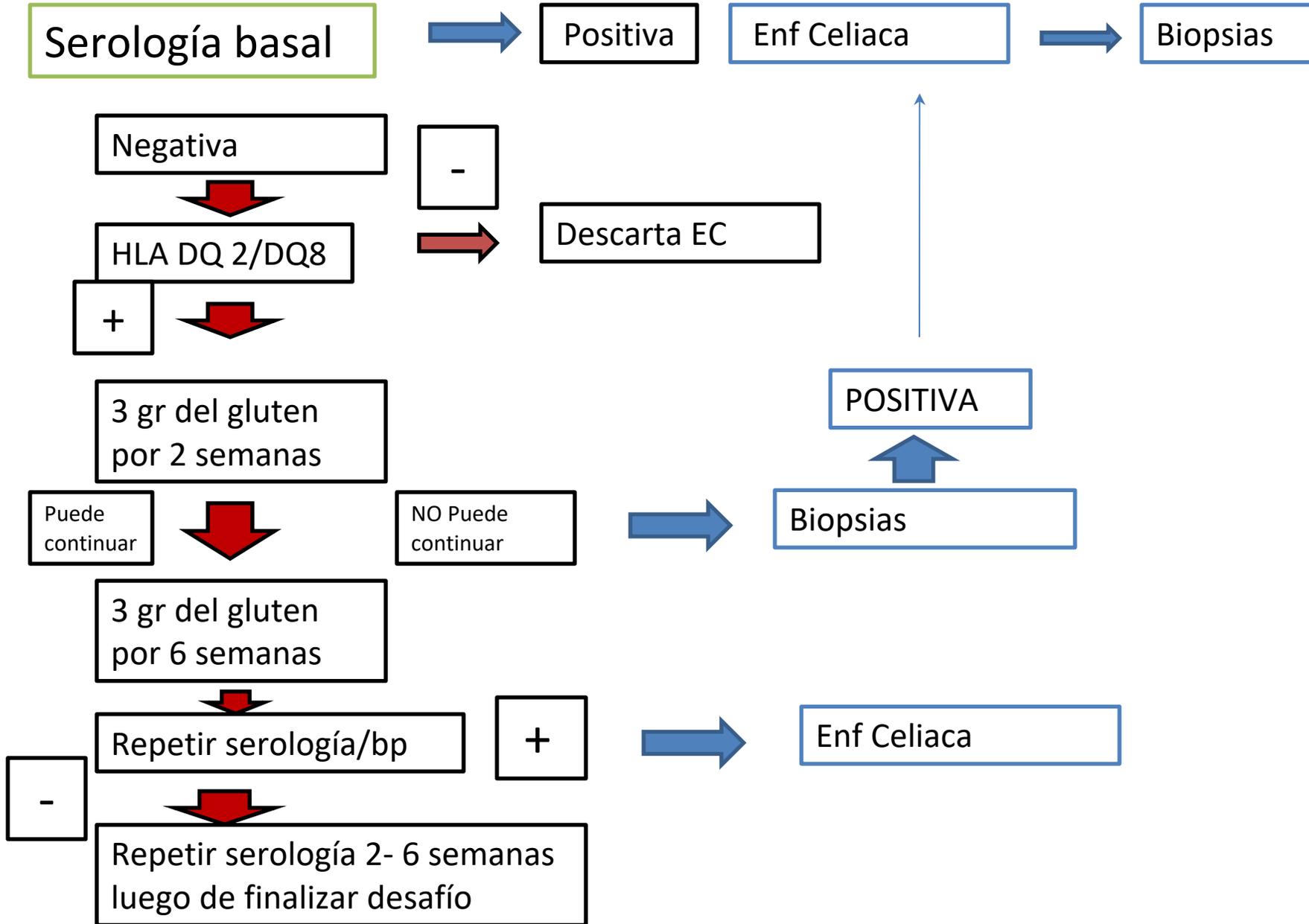
Proteínas de la leche de Vaca en niños menores de 2 años

Guías. Ludvigsson JF, et al. Gut 2014.

Walker, Ludvigsson, Sanders. MJA 2017

Garcia-Peris et al. An Pediatr 2018

Pacientes en DLG sin confirmación de EC



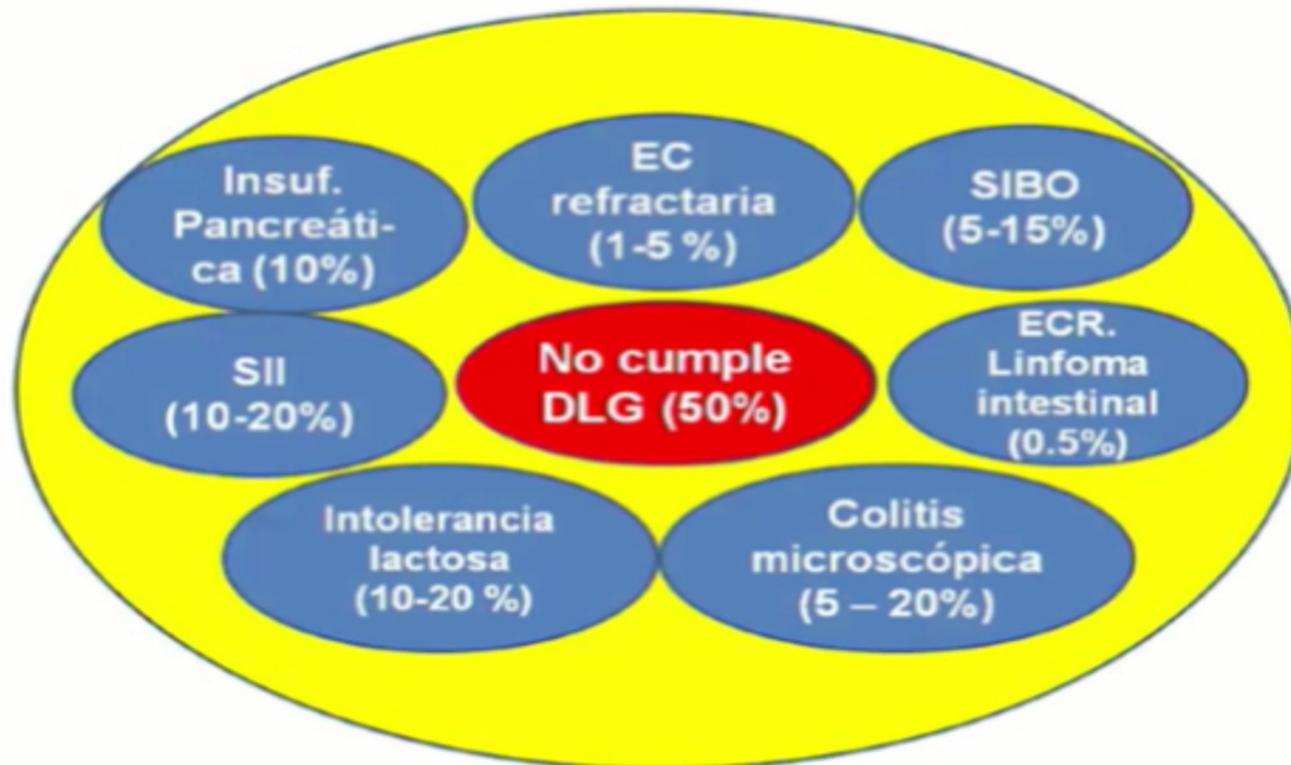
Persistencia de síntomas pese a DLG

Primero, confirmar el diagnóstico de EC!

- Si es EC: evaluación cumplimiento de la dieta por nutricionista experta, serología/biopsia ID
- Si cumple DLG  ENFERMEDAD CELIACA NO RESPONDEDORA

Persistencia de síntomas. Causas

(30-40%)



Husby S, Bai JC. Gastroenterol Clin North Am 2019



Causas de persistencia de síntomas en EC (EC NR)	Leffler. CGH 2007 n: 113 (%)	Murray. AJG 2002 n: 55 (%)	Dewar. WJG 2012 n: 112 (%)	Mulder C T Gastroent 2017 n: 106 (%)
Incorrecto diagnóstico de EC	12	11	11	2,8
Consumo de gluten	36	45	45	21,7
Colitis microscópica	6	9	11	2,8
SII	22	7	10	22,6
SIBO	6	13	9	--
Intolerancia lactosa	8	2	7	--
Insuficiencia pancreática	-	11	2	--
EC refractaria	10	18	9	23,6
YU- linfoma	4	2	7	7,5
Otros: Crohn, IDCV, autoim enterop. Trastornos alimentarios, Alergia alimentaria, Ca duodenal, cáncer de colon Úlcera péptica, enf. diverticular Gastropatía diabética	1	1-2	1-2	3,6

EC no respondedora

Biopsia duodenal



Sin atrofia duodenal



Colitis microscópica

SIBO

Intolerancia a la lactosa

Insuficiencia pancreática



Con atrofia duodenal



EC REFRACTARIA

EC refractaria

- Persistencia o recurrencia de síntomas y signos de malabsorción, con persistencia de atrofia a pesar de una DLG estricta durante mas de 12 meses.
- Tipo 1: normalidad de marcadores de LIES
- Tipo 2: LIES aberrantes (expresan CD3 intracelular y falta expresión CD8)
- Tratamiento: budesonide, inmunosupresores
- Complicaciones de ECR 2: yeyunitis ulcerativa y linfoma T no Hodgkin asociado a enteropatía
- Sobrevida a los 5 años: Tipo 1 80-96%, Tipo 2 40-58%

BIBLIOGRAFIA

- **The Oslo Definitions for Coeliac Disease and related terms. Gut 2012, JF Ludvigsson et al.**
- **European Society for the Study of Coeliac Disease and other gluten-related disorders, UEG Journal 2019, vol. 7 (5) 583-613.**
- **World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Celiac Disease . J Clin Gastroenterol 2017, J Bai et al, vol 51 (9).**
- **ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol 2013, Rubio-Tapia et al.**
- **ESPGHAN 2019, Journal of Pediatric and Nutrition.**

Caso clínico 1

Sexo masculino 32 años

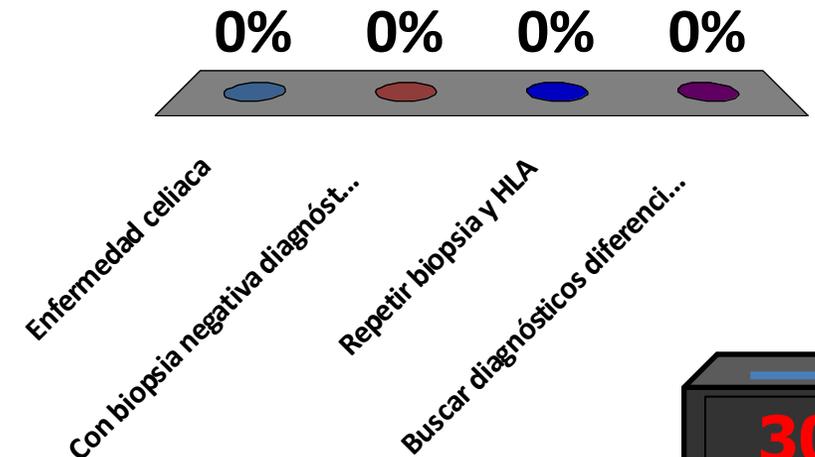
Desde hace un año, distensión y dolor abdominal

Hace 6 meses se agregaron 4-5 deposiciones por día, líquidas, marrones, diurnas, refiere astenia

Hto 33 % hb 10,8 gr/% a- tTG IgA 80 (VN 20) a-DGP IgG 116 (VN 20)

Biopsia duodenal: se recibe solamente 1 muestra de segunda duodenal que informa normal

- A. Enfermedad celiaca
- B. Con biopsia negativa diagnóstico excluido
- C. Repetir biopsia y HLA
- D. Buscar diagnósticos diferenciales



Contador de contestaciones

30

Caso clínico 2

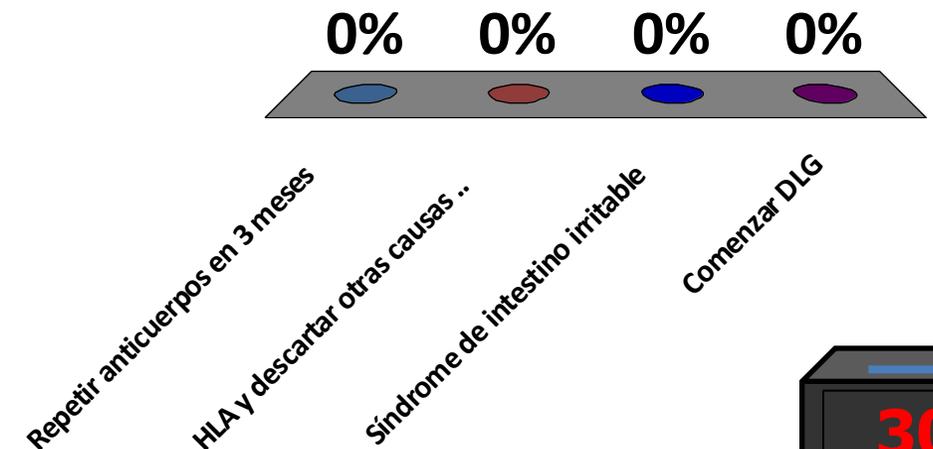
Sexo femenino, 27 años

Desde hace 18 meses alternancia de constipación y diarrea; aftas orales a repetición, 3 abortos espontáneos durante los últimos 2 años

a- tTG IgA 14 (VN 20) a-DGP IgG 16 (VN20)

Biopsia duodenal : atrofia vellositaria Marsh IIIa- IIIb

- A. Repetir anticuerpos en 3 meses
- B. HLA y descartar otras causas de atrofia
- C. Síndrome de intestino irritable
- D. Comenzar DLG



Contador de contestaciones

30

MUCHAS GRACIAS



| Gastroenterología
| Diagnóstica y Terapéutica

www.gedyt.com.ar