

Enfermedad celiaca en la población pediátrica

(Celiac disease in children)

Gabriela Jiménez-Arguedas

Enf. Crónicas

ISSN 1409-0090/2009/21/2/115-118
Acta Pediátrica Costarricense, ©2009
Asociación Costarricense de Pediatría

Resumen

La Enfermedad Celiaca es una inflamación crónica caracterizada por vellosidades aplanadas en el intestino delgado que es inducida por proteínas ricas en glutamina y prolina del trigo, la cebada y el centeno, en personas genéticamente susceptibles.

Se postula que la condición se desarrolló después de la segunda era del hielo en el medio oriente cuando se inicia el cultivo de granos. La primera descripción de la forma clásica fue en 1888 por Samuel Gee, pero no fue hasta 1950 que se asoció al gluten.

Según estudios Norteamericanos y europeos, actualmente, la prevalencia varía entre 1:300 a 1:80 niños. En Costa Rica no hay datos epidemiológicos y probablemente está sub-diagnosticada.

La presentación clínica es variable. Pueden ser desde asintomático hasta cursar con un síndrome de malabsorción franco con diarrea persistente y falla para progresar.

Si se sospecha, se pueden realizar estudios serológicos y posteriormente confirmar el diagnóstico con biopsias de duodeno.

El tratamiento consiste en una dieta libre de gluten.

Descriptor: enfermedad celiaca, población pediátrica, gluten.

Abstract

Celiac Disease is a chronic inflammation characterized by flat villi in the small intestine triggered by proteins rich on glutamine and proline from wheat, rye and barley in genetically susceptible persons.

It has been postulated that this disease developed after the second ice age in the Middle Eastern with the culture of grains. The first description of the classic form was in 1888 by Samuel Gee, but it wasn't until the 1950's when it was linked to gluten.

North American and European studies have reported a prevalence that varies between 1:300 a 1:80 children. In Costa Rica there are no demographic data and it is probably under diagnosed.

Clinical presentation varies. The child can be asymptomatic or have a florid malabsorption syndrome with diarrhea and failure to thrive.

If suspected serology studies can be done and then duodenal biopsies should be taken to confirm the diagnosis.

Treatment consists of a gluten free diet.

Key words: celiac disease, children, gluten.

Servicio de Gastroenterología y Nutrición Clínica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social
Abreviaturas: EC, enfermedad celiaca; IgA, inmunoglobulina A.
Correspondencia: Dra. Gabriela Jiménez Arguedas, Pediatra Gastroenteróloga, Servicio de Gastroenterología y Nutrición Clínica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Apartado 1654, 1000 San José, Costa Rica. Correo electrónico: gabrielajimenez@yahoo.com

La estimación de la prevalencia, en enfermedad celiaca (EC), ha mejorado desde que se utilizan exámenes serológicos más confiables como el anticuerpo transglutaminasa tisular Inmunoglobulina A (IgA). Un estudio de prevalencia en Finlandia, encontró que 1 de cada 99 niños tenía EC (confirmado por biopsia).⁽⁴⁾ Un estudio similar realizado en Italia identificó una prevalencia de 1:106.⁽⁵⁾ Esta enfermedad es menos frecuente en hispanos⁽⁶⁾, sin embargo en América Latina no se conoce la prevalencia. Un estudio serológico realizado en donadores de sangre en México encontró una prevalencia de hasta 1:37⁽⁷⁾, estos casos no fueron confirmados por biopsia, sin embargo evidencia que probablemente no se sospecha lo suficiente. En lugares como Asia y África central es rara. El mayor número de casos reportados con serología positiva, en niños, de hasta 5.6% se registra en Saharawi (África del oeste).⁽¹¹⁾

Etiología

La EC se desarrolla en huésped con predisposición que se expone a un factor ambiental desencadenante.^(1,8)

Los cereales se cultivan en todo el mundo y son un componente importante de la dieta en humanos. La inflamación en EC depende de la exposición a prolaminas que se encuentran en el trigo, la cebada y el centeno. El gluten es una masa hulosa conformada por proteínas de depósito que tienen una química compleja y son responsables de las propiedades para hornearse del trigo.^(11,8)

Es un trastorno familiar, parientes de primer grado tienen de un 5 a un 10% mayor riesgo que la población general de desarrollar EC.⁽⁹⁾ Estudios en gemelos monocigotos han demostrado una concordancia de hasta un 85%.^(11,9) Comparada con otras enfermedades multifactoriales es una de las que presenta más concordancia (Diabetes Tipo I 36%, Crohn 33%, Esclerosis Múltiple 25%). Análisis genéticos la asocian fuertemente a los genes HLA-DQ. Cerca del 95% con EC expresan HLA-DQ2, la mayoría del restante 5% expresa HLA-DQ8. Sin embargo, hasta un tercio de la población general porta el HLA-DQ2, lo que sugiere que el HLA es parcialmente la causa de esta condición.

Fisiología

En la fisiopatología de la EC intervienen 3 procesos. Primero, los péptidos de gluten atraviesan el epitelio hasta la lámina propia por tres rutas. Se ha descrito que en esta patología la permeabilidad intestinal está aumentada lo que facilita el paso

paracelular de estas proteínas. La segunda ruta es transcelular, Interferon gamma dependiente. La tercera vía es por retrotranscitos, ésta consiste en que la IgA secretora transporta los péptidos de gluten intactos hacia la lámina propia.⁽¹¹⁾

El segundo mecanismo es la modificación y presentación del gluten. La transglutaminasa tisular es una enzima, calcio dependiente, que se libera durante la inflamación. Su actividad y expresión está aumentada en pacientes con EC. Esta enzima al deaminar la glutamina y formar ácido glutámico, hace que los péptidos de gluten se llenen de cargas negativas y esto hace que calcen mejor en el DQ2 y DQ8. Las células dendríticas a su vez presentan los péptidos de gluten (unidos al HLA DQ2 Y DQ8) ante los linfocitos T, CD4.⁽¹³⁾

Una vez activados, los linfocitos T CD4 producen varias citoquinas proinflamatorias (IL 6, IL 18, IL 21, interferón gamma e interferón alfa) que disparan una serie de mecanismos que dañan el tejido. Aumentan la secreción de metaloproteinasas e incrementan la citotoxicidad de los linfocitos intraepiteliales que llegan a producir apoptosis de los enterocitos y aplanamiento de las vellosidades.⁽⁸⁾

Manifestaciones clínicas

Característicamente la EC se presenta desde la infancia y antes de la edad escolar. Signos y síntomas de malabsorción inician meses después de la introducción de gluten en la dieta. Los niños pueden tener: diarrea, vómito, distensión abdominal, falla para progresar, constipación y dolor abdominal.^(2,8) Casos que cursan con enteropatía severa se manifiestan con otros síntomas como hipotonía, hipoproteinemia, deshidratación, hipocalcemia e hipoprotrombinemia.

Los niños mayores pueden tener manifestaciones no gastrointestinales como: baja talla, retraso puberal, hipoplasia del esmalte dental, anemia ferropénica y osteoporosis. Entre más grande el paciente más difusos los síntomas, hasta pueden llegar a no tener manifestaciones gastrointestinales.^(3,8, 10)

En los últimos años se ha visto que la presentación clásica de síndrome de malabsorción es menos frecuente. Varios países han reportado que los síntomas son más leves y la edad de diagnóstico es mayor.^(8, 11)

Esta enfermedad se asocia a enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. En la literatura se mencionan: diabetes tipo 1 (hasta un 8% tiene cambios intestinales sugestivos de EC), tiroiditis

autoinmune, Síndrome de Down (5-12%), Síndrome de Turner (4.1-8.1%), Síndrome de Williams (8.2%)¹¹²⁾ y deficiencia selectiva de IgA (2% de pacientes con EC).^{113,14)}

Dentro del diagnóstico diferencial se deben considerar otras enfermedades que se pueden reportar como EC y que cursan con atrofia parcial de las vellosidades. Entre ellas están: alergia e intolerancia a la proteína de vaca, gastroenteritis infecciosa, enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinofílica, giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano, drogas y radioterapia.¹⁰⁾

✓ Diagnóstico

El primer paso para el diagnóstico es sospecharlo. Se recomienda considerar EC en el diagnóstico diferencial de niños con falla para progresar y diarrea persistente.¹³⁾ También se sugiere buscarla en pacientes con dolor abdominal recurrente, vómito y constipación ó en niños con manifestaciones no gastrointestinales como dermatitis herpetiforme, osteoporosis, baja talla, retraso puberal, anemia ferropénica resistente al tratamiento e hipoplasia del esmalte dental de los dientes permanentes. En pacientes asintomáticos pero con patologías que se asocian a EC la recomendación es hacerles exámenes a partir de los 3 años y por lo menos 1 año de consumir una adecuada dieta que contenga gluten.¹³⁾

Actualmente para el diagnóstico se hacen exámenes serológicos y los resultados positivos posteriormente se confirman con biopsias de duodeno.^{115,16)} Dos anticuerpos son los más utilizados anti-endomisio IgA y anti-transglutaminasa tisular IgA. Éstos tienen una sensibilidad del 86-100% (media 95%) y del 61-100% (media 87%) respectivamente.¹¹⁷⁾ El anticuerpo anti-gliadina IgA por tener una precisión inferior ya no está recomendado para el tamizaje por EC.

Por la asociación de EC y deficiencia de IgA mencionada anteriormente y como ambos anticuerpos son IgA se sugiere medir los niveles de IgA ya que esto ayuda a interpretar los resultados. Por ejemplo, en un paciente con clínica sugestiva con anticuerpos normales y niveles de IgA bajos se sugiere repetir los anticuerpos y en esta segunda ocasión medir anti-transglutaminasa IgG.

Para confirmar el diagnóstico el consenso es que sólo se puede hacer con biopsias de duodeno. El paciente debe ser referido a un Gastroenterólogo Pediatra para que valore el niño, realice la endoscopia y tome al menos 4 biopsias de duodeno de diferentes sitios. Esto debido a que la enfermedad afecta la

mucosa en parches (hay zonas con mucosa normal y otras zonas con mucosa afectada). Siempre se debe incluir al menos una biopsia del bulbo duodenal¹¹⁸⁾. En un paciente con alta sospecha clínica pero serología negativa se debe considerar realizar una gastroscopia y tomar biopsias para descartar o confirmar el diagnóstico. No se recomienda iniciar una dieta libre del gluten sin antes haber confirmado el diagnóstico histológicamente.

En la histología el patólogo busca las lesiones características que varían de lesiones infiltrativa con un aumento en número de linfocitos intraepiteliales con vellosidades normales, hasta una mucosa completamente plana. Para determinar la severidad se utiliza la clasificación de Marsh.¹¹⁹⁾

La detección de los HLA DQ2 y DQ8 se utiliza por su alto valor predictivo negativo para descartar la enfermedad, pero no tiene un papel en diagnóstico de la misma. Principalmente se utiliza en pacientes con familiares de primer grado enfermos o que tienen enfermedades asociadas como Diabetes tipo 1¹⁹⁾. Hasta un 40% de la población caucásica porta HLA DQ2 o DQ8 por lo que el resultado es de poca utilidad si es positivo.¹⁹⁾

✓ Tratamiento

El único tratamiento probado es una dieta de por vida libre de gluten^{11,2,3)}. Todos los medicamentos y alimentos que contengan o estén contaminados con trigo, cebada y centeno deben ser eliminados. La contaminación con gluten no se puede evitar al 100%, un estudio a doble ciego, placebo controlado determinó que hasta 10mg de gluten pueden ser bien tolerados pero 50mg son dañinos²⁰⁾.

La posibilidad de consumir avena es controversial. En la taxonomía pertenecen a la misma subfamilia pero a una tribu diferente. Es segura en algunos casos hasta 5 años después de estarlo consumiendo²¹⁾, pero hay estudios que reportan células T intestinales que reaccionan ante la avena^{22,23)}.

✓ Referencias

1. Di Sebastino A. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-1493.
2. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis* 2008; 26: 112-120.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Coletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
4. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348:2517-2524.

5. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512-515.
6. Hoffenberg EJ, MacKenzie, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143: 308-314.
7. Remes-Truche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:697-700.
8. Kleinman R, Goulet OJ, Mielí-Vargani G, Sanderson I, Sherman P, Shneider B, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. USA: BC Decker Inc. 2008.
9. Mearin M. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 86-105.
10. Bonamico M, Sciré G, Mariani P, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 12-6.
11. Maki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:408-412.
12. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 767-768.
13. Cataido F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306-308.
14. Cataido F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Group on Coeliac Disease. *Gut* 1998; 42: 362-365.
15. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318: 164-167.
16. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmány E, Nemes E, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007; 335: 1244-1247.
17. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128: S25-S32.
18. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9: 78.
19. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
20. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160-166.
21. Kempainen T, Janatuinen E, Holm K, Kosma VM, Heikkinen M, Mäki M, et al. No observed local immunological response aT cell level after five years of oats in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 54-59.
22. Lundin KE, Nilsson EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen A, Bratlie J, et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1649-1652.
23. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med* 2004; 1: e1.