



ENFERMEDAD CELIACA

**Parte II: Manifestaciones extra digestivas,
tratamiento, nuevas terapias,
Noticias de ultimo minuto**

DR. RICARDO ESTELA PETIT

Manifestaciones extraintestinales

MANIFESTACION	PREVALENCIA	FISIOPATOLOGIA	CONTROL Y TRATAMIENTO
Anemia	Frecuente	Deficiencia nutricional: Fierro más frecuente seguido por folato y vitamina B ₁₂ Inflamación crónica	Se recomienda control regular de hemoglobina y niveles de vitaminas
Densidad ósea reducida	Frecuente	Nutricional, inflamación, autoinmunidad	Se recomienda la densitometría ósea desde el año del diagnóstico
Artritis	Frecuente	Inflamatoria y/o autoinmunidad	Evaluación de síntomas individuales
Dermatitis herpetiforme	Desconocida	Reacción cruzada autoinmune de anticuerpos TG2 con TG3 en piel	Biopsia de piel en caso de sospecha, tratamiento adyuvante con dapsona

Manifestaciones extraintestinales

MANIFESTACION	PREVALENCIA	FISIOPATOLOGIA	CONTROL Y TRATAMIENTO	I
Eczema o psoriasis	Desconocida	Inflamatoria	Considerar enfermedad celíaca en soriasis severa	
Ataxia por gluten	Rara	Autoinmune	Investigar enfermedad celíaca en ataxia idiopática	
Autismo	No claramente asociado	Desconocida	Descartar enfermedad celíaca en autismo es razonable	
Esquizofrenia	No claramente asociado	Desconocida	Descartar enfermedad celíaca no está recomendado	

Manifestaciones extraintestinales

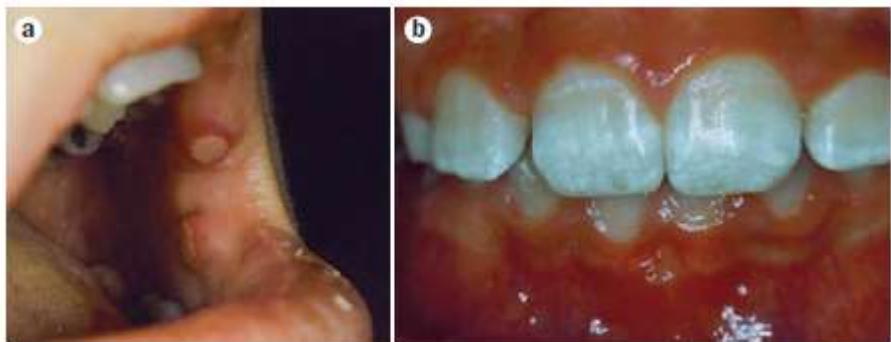
MANIFESTACION	PREVALENCIA	FISIOPATOLOGIA	CONTROL Y TRATAMIENTO
Neuropatía periférica	Frecuente	Autoinmune, inflamatoria	Buscar enfermedad celíaca en neuropatía inexplicada
Estatura baja	Frecuente en población pediátrica	Nutricional, hormonal, inflamatoria	Buscar enfermedad inflamatoria en retardo de crecimiento
Pubertad retardada	Infrecuente	Nutricional, hormonal, inflamatoria	Buscar enfermedad celíaca en esta condición
Alteración de transaminasas	Frecuente	Inflamatoria, autoinmune	Buscar enfermedad celíaca frente a alteraciones hepáticas inexplicadas
Manifestaciones cardiovasculares	No claramente asociadas	Nutricional, inflamatoria	

Manifestaciones extraintestinales

MANIFESTACION	PREVALENCIA	FISIOPATOLOGIA	CONTROL Y TRATAMIENTO
Manifestaciones esplénicas	Infrecuentes	Autoinmune, inflamatoria, hemodinámica	Considerar vacuna contra influenza, pneumococo
Manifestaciones pulmonares	Raro	Autoinmune	
Manifestaciones renales	Raro	Autoinmune	
Manifestaciones pancreáticas	Infrecuente	Obstructiva, inflamatoria	Controlar función pancreática exocrina en enfermedad celíaca no respondedora a tratamiento
Manifestaciones reproductivas incluyendo infertilidad	Infrecuente	Nutricional, inflamatoria, autoinmune	Buscar enfermedad celíaca en infertilidad inexplicable
Dental	Infrecuente	Nutritional, inflamatoria	Buscar enfermedad celíaca en alteraciones del esmalte

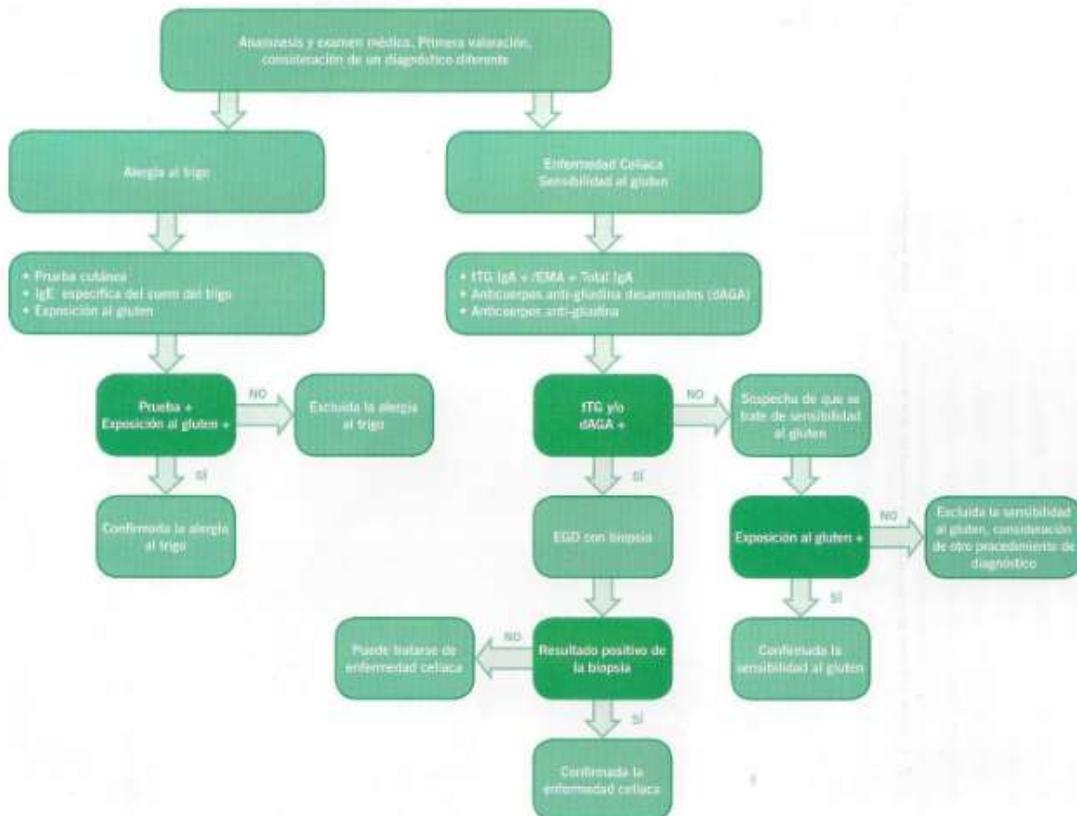


Osteoporosis as a manifestation of coeliac disease. Radiograph showing classic signs of osteoporosis in a female teenager.



Oral defects as a manifestation of coeliac disease. **a** | Aphthous ulcers might represent the only visible clinical manifestation of the disease. **b** | Dental enamel defects on permanent teeth are typically symmetric.

ALGORITMO DE DIFERENCIACIÓN DE LOS TRASTORNOS FUNCIONALES RELACIONADOS CON EL GLUTEN



Señales y síntomas típicos de la sensibilidad al gluten

- Dolor abdominal (68 %)
- Ecemas/erupciones cutáneas (40 %)
- Fatiga (33 %)
- Migraña (35 %)
- Sensación de desorientación y confusión (34 %)
- Diarrea (33 %)
- Flato abdominal (25 %)
- Depresión (22 %)
- Anemia (20 %)
- Estreñimiento (20 %)
- Trastornos del equilibrio (20 %)
- Entumecimiento, dolor en las extremidades (20 %)
- Acidez de estómago, náuseas y vómito (15 %)
- Glositis (10 %)
- Ruidos intestinales (10 %)

Fuente: Sapone A et al. Spectrum of gluten-related disorder: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine 2012;10:13. www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13

Tratamiento



- El único tratamiento para la enfermedad celíaca es una estricta dieta libre de gluten para toda la vida
 - Evitar:
 - trigo
 - centeno
 - cebada

Es segura la avena ?

- En los años 70 algunos estudios sugirieron que la avena podía ser tóxica en enfermedad celíaca.
- La avena contiene una proteína llamada avenina.
- La avenina es similar a la gliadina del trigo.
- Ambas son prolaminas, ricas en glutamina y prolin, ambos aminoácidos.
- La proporción de prolin y glutamina de la avenina es muy baja en la avena, comparada con la gliadina del trigo.

Hallazgos definitivos

- Los primeros estudios apuntaban a que el consumo de avena no aseguraba la normalización de la mucosa del intestino delgado o de los marcadores serológicos.
- Sin embargo otros estudios han respaldado la seguridad de la avena.
- Se mantiene alerta sobre molinos que procesan indistintamente trigo y avena.

G. Kilmartin Gut, January 1, 2003
In CD, oats are not toxic and immunogenic, Srinivasan BMJ 1996:1300-01

Fuentes de gluten



- **Fuentes obvias**
 - Pan
 - Tortas
 - Cereales
 - Galletas
 - Pastas
 - Pasteles
 - Queques

Fuentes de gluten



- **FUENTES NO TAN OBVIAS**
 - Dulces
 - Ostias
 - Embutidos
 - Cócteles
 - Salsas
 - Sustitutos de carnes y mariscos
 - Salsa de soya

Granos y almidones libres de gluten



- Amaranto
- Maíz
- Alforfón
- Arrurruz
- Lino
- Mijo
- Avena*
- Papa
- Quinoa
- Arroz
- Sorgo
- Tapioca
- Teff
- Harinas hechas de nueces y porotos

*cuidado con cotaminación cruzada

Otros items a considerar



- Lápiz labial, bálsamos
- Colutorios, pasta dental
- Plasticina
- Estampillas y goma de sobres
- Vitaminas, y preparaciones de hierbas o minerales
- Medicamentos de venta libre o bajo receta

5 PILARES DEL TRATAMIENTO

- Consultar con una nutricionista entrenada en educación en la enfermedad para evitar el consumo de gluten aún inadvertido , evitar contaminación cruzada en domicilio y evitar el aumento excesivo de peso post tratamiento
- Adherencia de por vida a dieta libre de gluten
- Identificación y tratamiento de déficit nutricionales
- Integrarse a un grupo de apoyo :CONVIVIR
www.fundacionconvivir.cl
- Seguimiento continuo por un grupo de profesionales

Cuanto gluten es poco gluten ?

Una dieta 100% libre de gluten es impracticable por la contaminación de muchos alimentos con pequeñas cantidades de éste. Sin embargo un consumo menor a 10 miligramos de gluten al día parece ser seguro.

Se define a un alimento como libre de gluten cuando posee menos de 20 partículas por millón.

Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27 (11): 1044-1052.

LA DIETA SIN GLUTEN:

- mejora el daño endoscópico en la mayoría de los casos: En seis meses mejora el patrón endoscópico en 79%, se normaliza en 31% y se mantiene sin cambios en el 21% de los casos.
- el patrón endoscópico de recuperación progresiva de distal hacia proximal
- La recuperación histológica de la mucosa en pacientes adultos es lenta, en 34% a los dos años, 66% a los 5 años y 90% a los 9 años luego de iniciada la dieta libre de gluten
- incrementa el peso corporal
- mejora la densidad mineral ósea
- reduce los riesgos de infertilidad, abortos espontáneos, parto prematuro
- Reduce los recién nacidos de bajo peso
- Reduce neoplasias y mortalidad

Murray J, Rubio-Tapia A, Van Dyke C, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 186-193.

Adherencia a la dieta

Se ha reportado que entre un 42-91% de los pacientes con EC no siguen estrictamente la dieta,

- por tener que evitar alimentos con trazas de gluten
- por el mayor costo
- por ser poco apetecible

Aziz I, Evans K, Papageorgiou V, et al. Are patients with celiac disease seeking alternative therapies to gluten-free diet? Gastrointestin Liver Dis 2011; 20: 27-31.

El futuro

Investigación en terapias farmacológicas fundamentadas en:

- la degradación intraluminal del gluten de manera de evitar la formación de péptidos inmunogénicos
- disminución de la permeabilidad epitelial al gluten
- uso de agentes quelantes de gluten
- desensibilización al gluten
- inhibición de la transglutaminasa tisular
- inhibición de la función presentadora de antígeno de HLA DQ2 o DQ8.

Fármacos con estudios en distintas fases clínicas:

- ALV003 y AN-PEP, proteasas que lisan el gluten en el lumen gástrico evitando la generación de péptidos con capacidad inmunogénica
- Larazotide, bloqueador del receptor de zonulina, (proteína que desencadena la apertura de *tight junctions* del epitelio intestinal y aumenta su permeabilidad a péptidos derivados del gluten)
- Nexvax2, vacuna de uso subcutáneo que desensibiliza a los pacientes portadores de HLA-DQ2

Mooney P, Hadjivassiliou M, Sanders D. Emerging drugs for celiac disease. Expert Opin Emerging Drugs 2014; 19: 533-544.

Seguimiento y control

La evolución clínica luego de iniciada la dieta libre de gluten es rápida con mejoría de la diarrea, dolor abdominal y distensión abdominal en un plazo de días y resolución completa a seis meses en el 66%, 96% y 94% de los casos, respectivamente

Los niveles séricos de anticuerpos son dependientes del estado de consumo de gluten en la dieta y por lo tanto son útiles para el monitoreo de la terapia en pacientes que están en dieta libre de gluten

Al año el 83% tiene serología normal.

Un tercio serología fluctuante lo que indica falta de adherencia o contaminación

Se recomienda tomarlos a los 6, 12 meses y luego anuales

Seguimiento y control

La curación de la mucosa puede considerarse el objetivo de la terapia y debe documentarse ya que se asocia a menos complicaciones pero no a disminución de la mortalidad

El control histológico no debería realizarse antes de los dos años de iniciada la terapia por la lentitud en la recuperación de la mucosa

Es recomendable repetir las biopsias de intestino en aquellos pacientes con poca respuesta o recaída a pesar de la terapia

ENFERMEDAD CELÍACA NO RESPONDEDORA

La enfermedad celiaca no respondedora se define como la falta de respuesta clínica o de laboratorio luego de 6-12 meses de iniciada la dieta libre de gluten.

Ocurre en un 7-30% de los pacientes con la enfermedad y sus causas son:

- **exposición al gluten (36%)**
- **síndrome de intestino irritable (22%)**
- **enfermedad celíaca refractaria (10%)**
- **intolerancia a la lactosa (8%)**
- **colitis microscópica (6%)**
- **Otras causas: sobrecrecimiento bacteriano intestinal, insuficiencia pancreática e intolerancia a la fructosa.**

Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 656-676.

- **Verificar serología y biopsias iniciales compatibles con la enfermedad.**
- **Descartar otras causas de atrofia vellositaria duodenal cuando la serología es negativa en un paciente con dieta normal.**
- **En mala adherencia derivar a nutricionista**
- **Con adherencia adecuada descarta colitis microscópica 50 a 70 veces más frecuente en enfermedad celíaca**

ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA

La enfermedad celiaca refractaria se define como los síntomas o signos de malabsorción persistentes o recurrentes asociados a atrofia vellositaria de intestino delgado a pesar de una estricta dieta libre de gluten por más de 12 meses, con ausencia de otras enfermedades incluyendo linfoma . Afecta al 2% de los pacientes

Se han descrito dos tipos, I y II, definidas según el inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales de la mucosa de intestino delgado.

La tipo I se caracteriza por sus linfocitos intraepiteliales de inmunofenotipo normal.

La tipo II por LIE anormales con falta de expresión de superficie del complejo receptor de células T (T-cell receptor, TCR) CD3 y de CD8, y por la clonalidad de la cadena gama del mismo receptor.

Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I With Type II. Gastroenterology 2009; 136: 81-90.

La tipo II es más severa con:

- **ulceraciones de la mucosa mayores a 1 cm a la endoscopía**
- **yeyunitis ulcerativa**
- **gastritis linfocítica**
- **mayor riesgo de linfoma de intestino delgado y otros órganos (37% vs 14%)**
- **menor sobrevida (44% vs 93% a 5 años)**

En su tratamiento se ha utilizado esteroides sistémicos y azatioprina, y últimamente se ha reportado el uso de budesonide y mesalazina. Para los casos de II se ha utilizado también 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral y cladribina.

Complicaciones neoplásicas

Los pacientes con enfermedad celíaca tienen 1.29 veces mayor riesgo de cualquier neoplasia, especialmente linfoma no Hodgkin (hazard ratio 4.8) y cáncer de intestino delgado (hazard ratio 1.85) (59).

El adenocarcinoma de intestino delgado aparece más frecuentemente en yeyuno y se desarrolla a partir de la formación de un adenoma previo.

También se ha descrito mayor riesgo de Adenocarcinoma orofaríngeo, esofágico, pancreático y neoplasias hepatobiliares y menor riesgo de cáncer de mama y pulmón.

La asociación con cáncer de colon es controversial

West J, Logan R, Smith C, Hubbard R, Card T. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. BMJ 2004; 329: 716-719.

Pereyra L, Gonzalez R, Mohaidle A, et al. Risk of colorectalneoplasia in patients with celiac disease: a multicenter study. JCrohns Colitis 2013; 7: 672-677..

Linfoma no Hodgkin

El linfoma no Hodgkin que desarrollan los pacientes con EC se denomina linfoma de células T asociado a enteropatía.

Los síntomas son:

- Anorexia
- pérdida de peso,
- diarrea
- dolor abdominal cólico
- fiebre
- adenopatías
- hemorragia digestiva.

El linfoma es la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad celíaca. Es más prevalente en varones sobre los 60 años y su sobrevida es pobre, 15-20% a dos años.

Su sospecha obliga a un estudio exhaustivo que puede incluir PET-CT, videoendoscopía con cápsula y enteroscopía de doble balón.



THE OFFICIAL NEWSMAGAZINE OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

AAP News

Volume 36 • Number 1
January 2015
www.aapnews.org

Does timing of gluten introduction with or without breastfeeding prevent celiac disease?

- **Dos supuestos:**
- 1. Existía una ventana entre los 4 y 7 meses de edad en niños con lactancia materna en que la introducción del gluten protegían contra enfermedad celíaca
- 2. La lactancia materna protegía contra enfermedad celíaca por modulación inmunológica.
- **DESCARTADO.**

Vriezinga SL, et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1304-1315.
LionettiE, et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1295-1303



Results from two recent European studies indicate that it is very unlikely that the timing of gluten introduced into the diet makes a difference on the incidence of celiac disease.

Infections and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Prospective Nationwide Cohort Study

Karl Mårild, MD, PhD^{1,2}, Christian R. Kahrs, MD^{1,3}, German Tapia, PhD¹, Lars C. Stene, PhD¹ and Ketil Størstad, MD, PhD^{1,3}

OBJECTIVES: Studies on early life infections and risk of later celiac disease (CD) are inconsistent but have mostly been limited to retrospective designs, inpatient data, or insufficient statistical power. We aimed to test whether early life infections are associated with increased risk of later CD using prospective population-based data.

METHODS: This study, based on the Norwegian Mother and Child Cohort Study, includes prospective, repeated assessments of parent-reported infectious disease data up to 18 months of age for 72,921 children born between 2000 and 2009. CD was identified through parental questionnaires and the Norwegian Patient Registry. Logistic regression was used to estimate odds ratios adjusted for child's age and sex (aOR).

¹Division of Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ²Department of Medical Epidemiology & Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ³Department of Pediatrics, Østfold Hospital Trust, Fredrikstad, Norway. Correspondence: Karl Mårild, MD, PhD, Division of Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, Oslo 0403, Norway. E-mail: karlmarild@gmail.com

Received 5 May 2015; accepted 20 July 2015

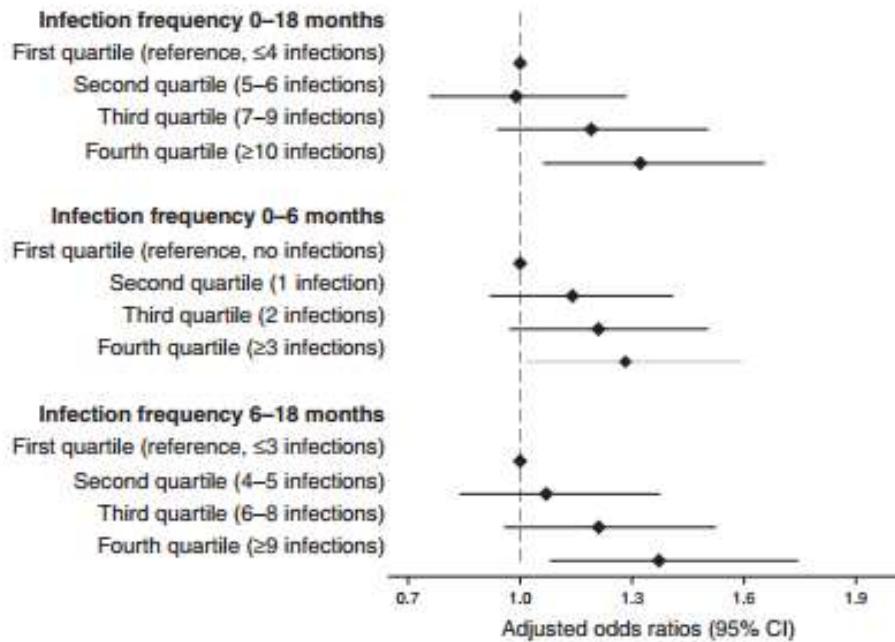


Figure 2. Risk of celiac disease according to infection frequency in the first 18 months of life. Odds ratios adjusted for attained age at the end of follow-up and sex.

Que tipo de infecciones?.....significación para respiratorias y no tanto para digestivas. ¿Causa o consecuencia?

Pero a esta edad los niños aún no hacen enfermedad celíaca.



MUCHAS GRACIAS