



ENFERMEDAD CELIACA

Parte I: Clínica-Laboratorio-Endoscopia

DR. RICARDO ESTELA PETIT

- **DEFINICIONES:**

La Enfermedad celíaca es una condición autoinmune en la que la ingestión de la proteína del gluten presente en el trigo, cebada y centeno, activa una respuesta inmune anormal que lleva a una inflamación crónica del intestino delgado y a mala absorción de nutrientes.

La enfermedad celíaca es un desorden inmune sistémico gatillado por el gluten en individuos que son genéticamente susceptibles a la enfermedad y está caracterizada por una presentación clínica variable, una respuesta a anticuerpos séricos específicos y a un grado variable de daño de la mucosa del intestino delgado.

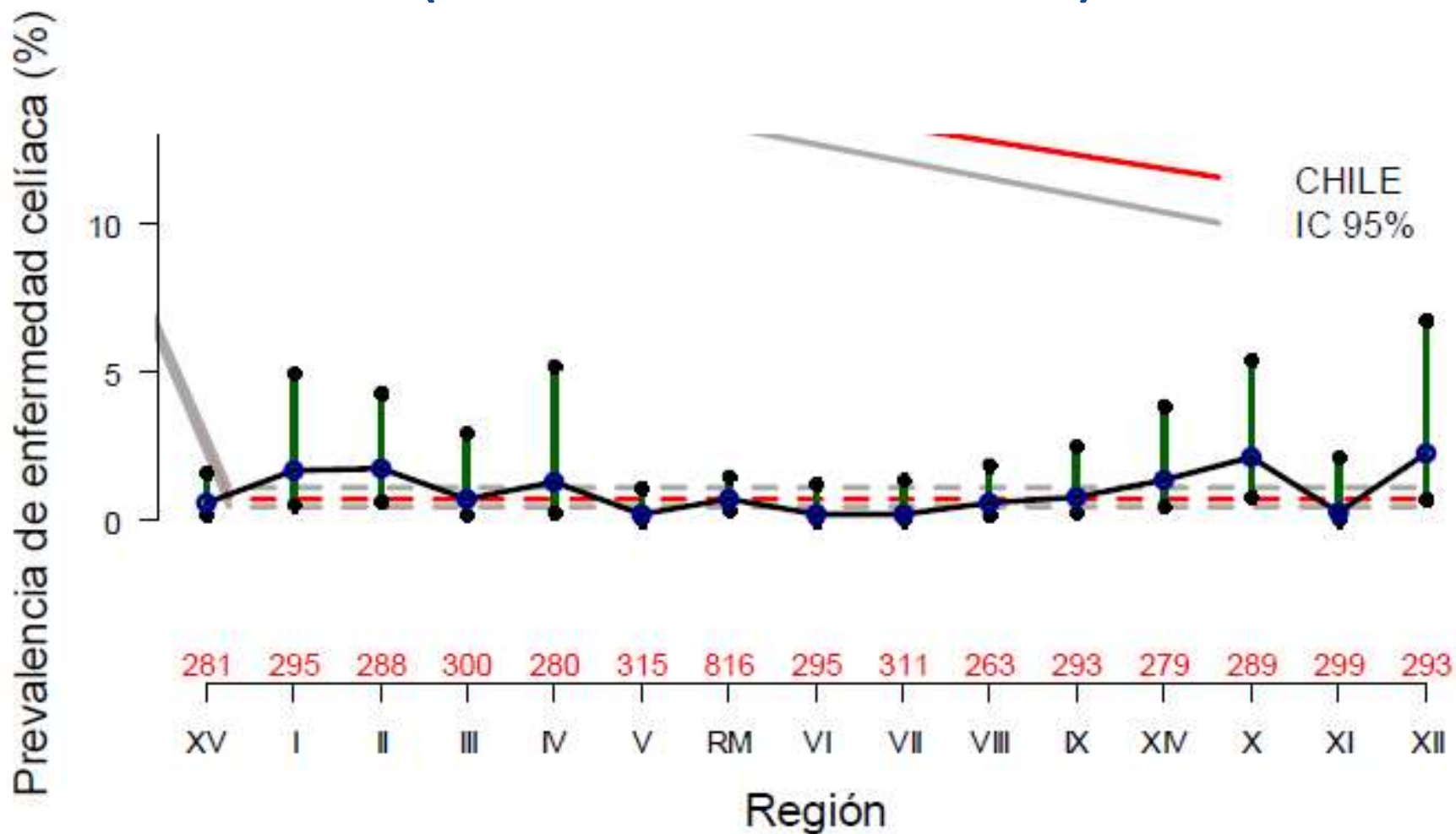
- **EPIDEMIOLOGIA**

Estudios recientes europeos, norteamericanos y sudamericanos sugieren una prevalencia entre 1:150 y 1:300, y que alrededor de 1%-3% de la población general de Europa y Estados Unidos de Norteamérica estará afectada en algún momento de la vida. En Chile no existen estudios poblacionales que utilicen métodos serológicos.

Según esto deberíamos tener al menos 170.000 celíacos en nuestro país

Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC. Prevalence of celiac disease in healthy blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689-92.

Prevalencia de Enfermedad Celíaca por Región, Chile 2009-2010 (Fuente: ENS Chile 2009-2010)



EPIDEMIOLOGIA

LA ANTIGUA EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA SEÑALABA:

- Un raro trastorno típico de la infancia
- Alta fluctuación de la incidencia (1/400 Irlanda A 1/10000 EN Dinamarca)
- Una enfermedad esencialmente de origen europeo

Fuentes de enfermedad celíaca fueron encontradas entre:

Parientes

Pacientes con:

Estatura baja, anemia, fatiga,
aumento de transaminasas

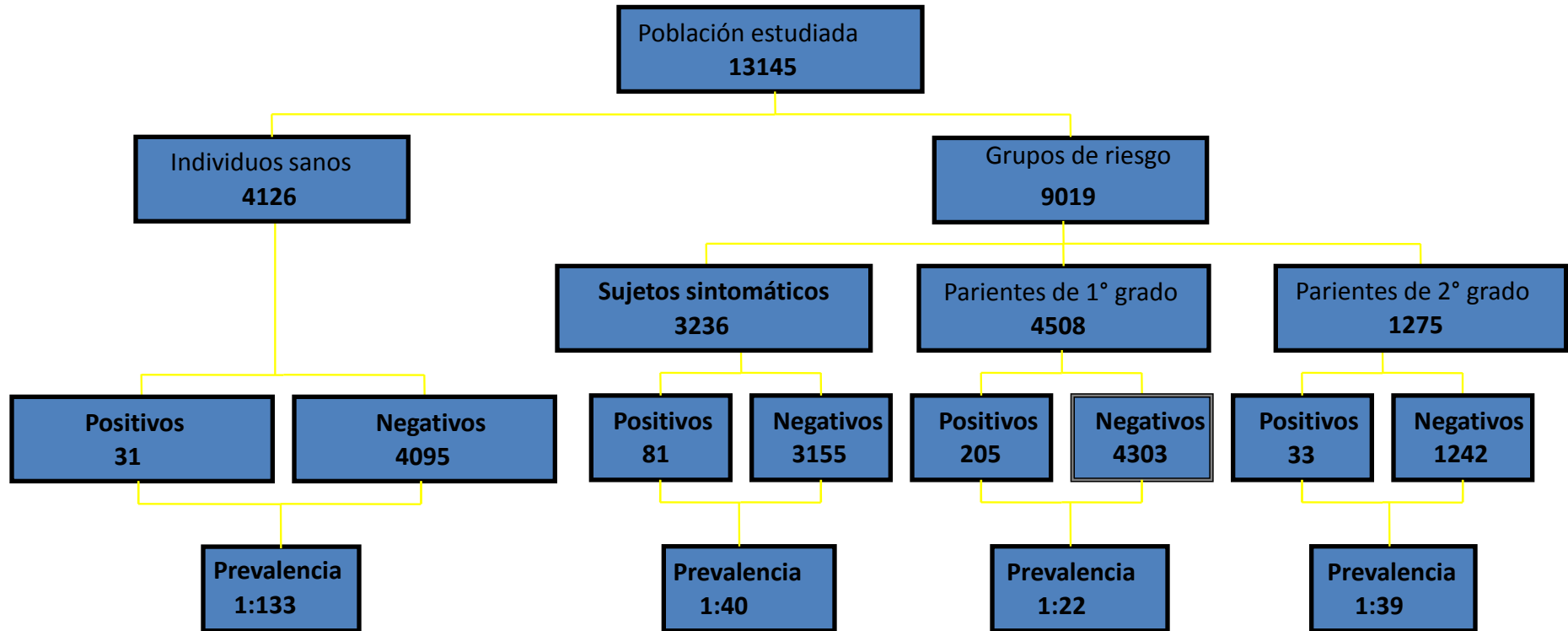
Enfermedades
asociadas

grupos
“sanos”

Trastornos autoinmunes, Down, deficiencia de IgA,
neuropatías, osteoporosis, infertilidad

Donantes de sangre, estudiantes, población general

Estudio epidemiológico de enfermedad celíaca en Estados Unidos



Número de celíacos proyectados en EEUU: 2.115.954

Número de celíacos conocidos actualmente en EEUU: 40.000

Por cada celíaco conocido hay 53 pacientes no diagnosticados

¿Donde se encuentran estos pacientes? O ¿Dónde tenemos que buscarlos?

Presentaciones etarias:

Edad de presentación :

*** De un total de 490 pacientes, Adultos 422 : 86%**

15 a 20 años	(3,8)
21 a 30 años	(29,5)
31 a 40 años	(29,6)
41 a 50 años	(18,3)
51 años y más	(18,7)

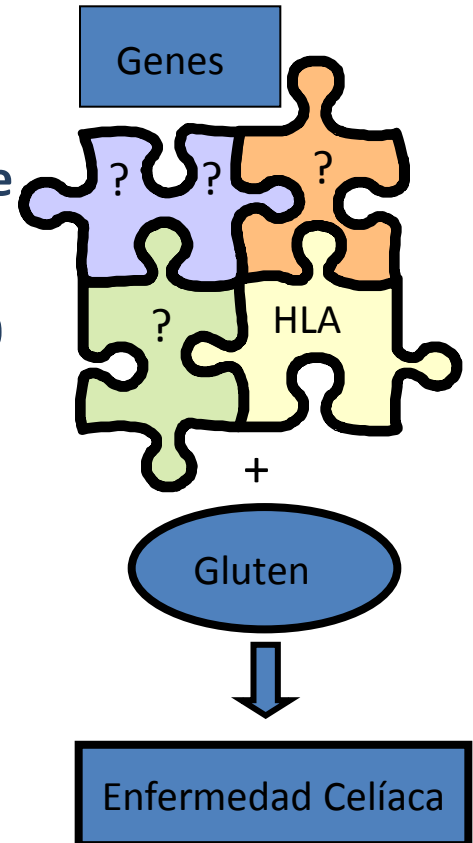
•

* Serie Dr.J.C. Weitz



PATOGENIA: GENETICA

- Varios genes están involucrados
- El más consistente componente genético depende de la presencia de los genes HLA-DQ (DQ2 y/o DQ8)
- Otros genes (aún no identificados) dan cuenta del 60 % del componente genético de la enfermedad.
- Los genes HLA-DQ2 y/o DQ8 son necesarios (Sin DQ2/8, no hay Enfermedad Celíaca !), pero no son suficientes para el desarrollo de la enfermedad



OTROS GENES

Non-HLA Loci of Celiac Disease Susceptibility

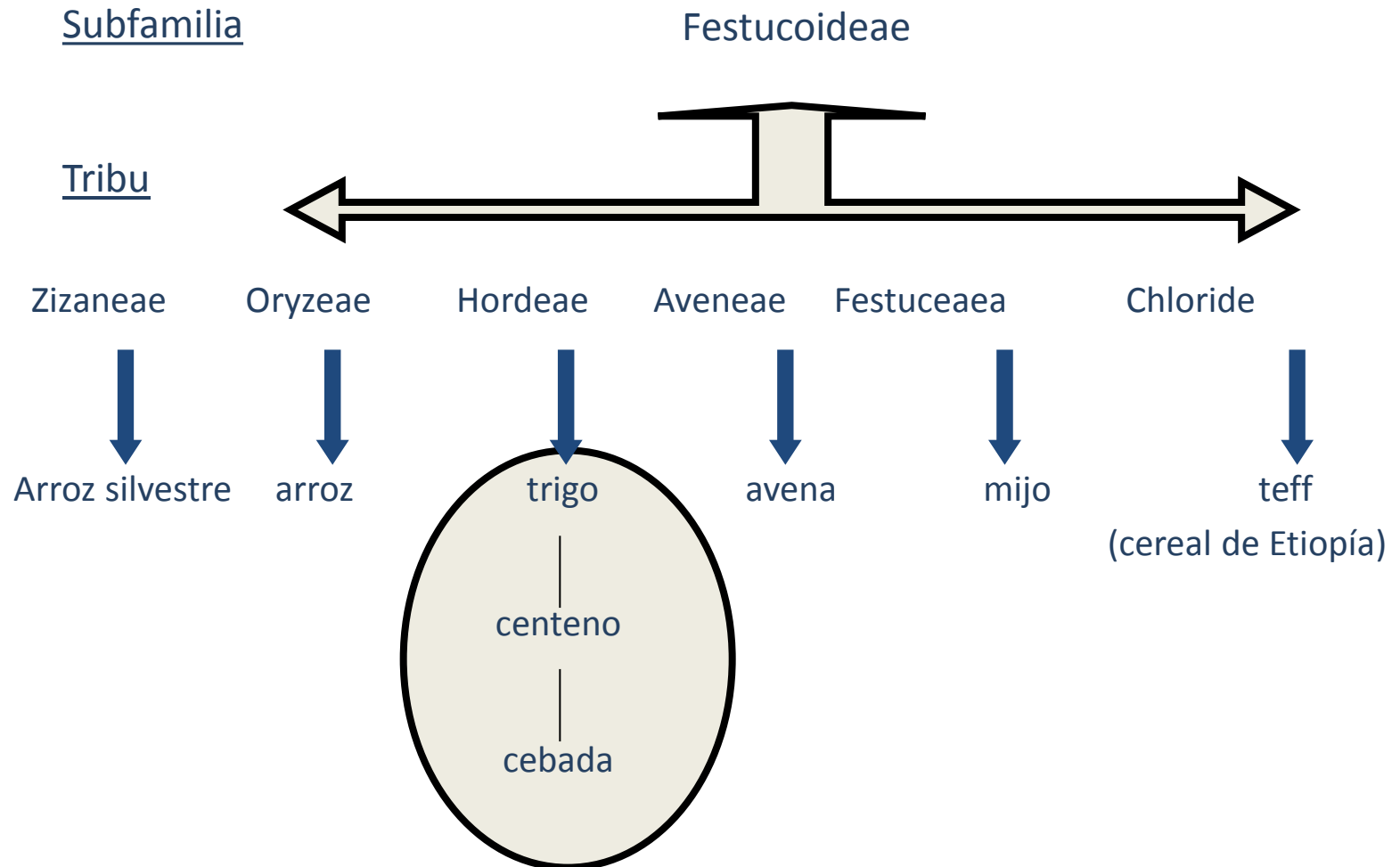
Loci identified	Type of study used for identification	Origin of the cohort(s)	Candidate genes (function)
CELIAC 2 5q31-q33	linkage analysis	Italy, Finland, Scandinavia, Europe (meta-analysis)	Unknown
CELIAC 3 2q33	Candidate gene approach	France, The Netherlands, Sweden, Norway	CTLA4 (T cell response)
CELIAC 4 19p13.1	linkage analysis	Netherland	Myosin IXB (Rho family guanosine triphosphatase)
CELIAC 5 15q11-q13	linkage analysis (microsatellite)	Finland	Unknown
CELIAC 6 4q27	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States, Scandinavia	KIAA1109 TENR (ADAD1) IL2 IL21
CELIAC 7 1q31	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	RGS1 (B-cell activation)
CELIAC 8 2q11-q12	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland	IL18RAP IL18R1
CELIAC 9 3p21	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Spain	CCR1 (chemokines) CCR2 CCRL2 CCR3 CCR5 XCR1 IL12A
CELIAC 10 3q25-q26	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	
CELIAC 11 3q28	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	LPP (zinc binding protein)
CELIAC 12 6q25.3	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy	TAGAP (T cell activation)
CELIAC 13 12q24	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	SH2B3 (TLR intracellular adaptor, T-cell activation)

GWAS, genome-wide association study; SNP, single nucleotide polymorphism.



FACTORES DIETETICOS

Familia de las gramíneas



PATOGENIA

1 Un componente del gluten, la gliadina, interactúa con un receptor genético específico HLA de una célula presentadora de antígenos.

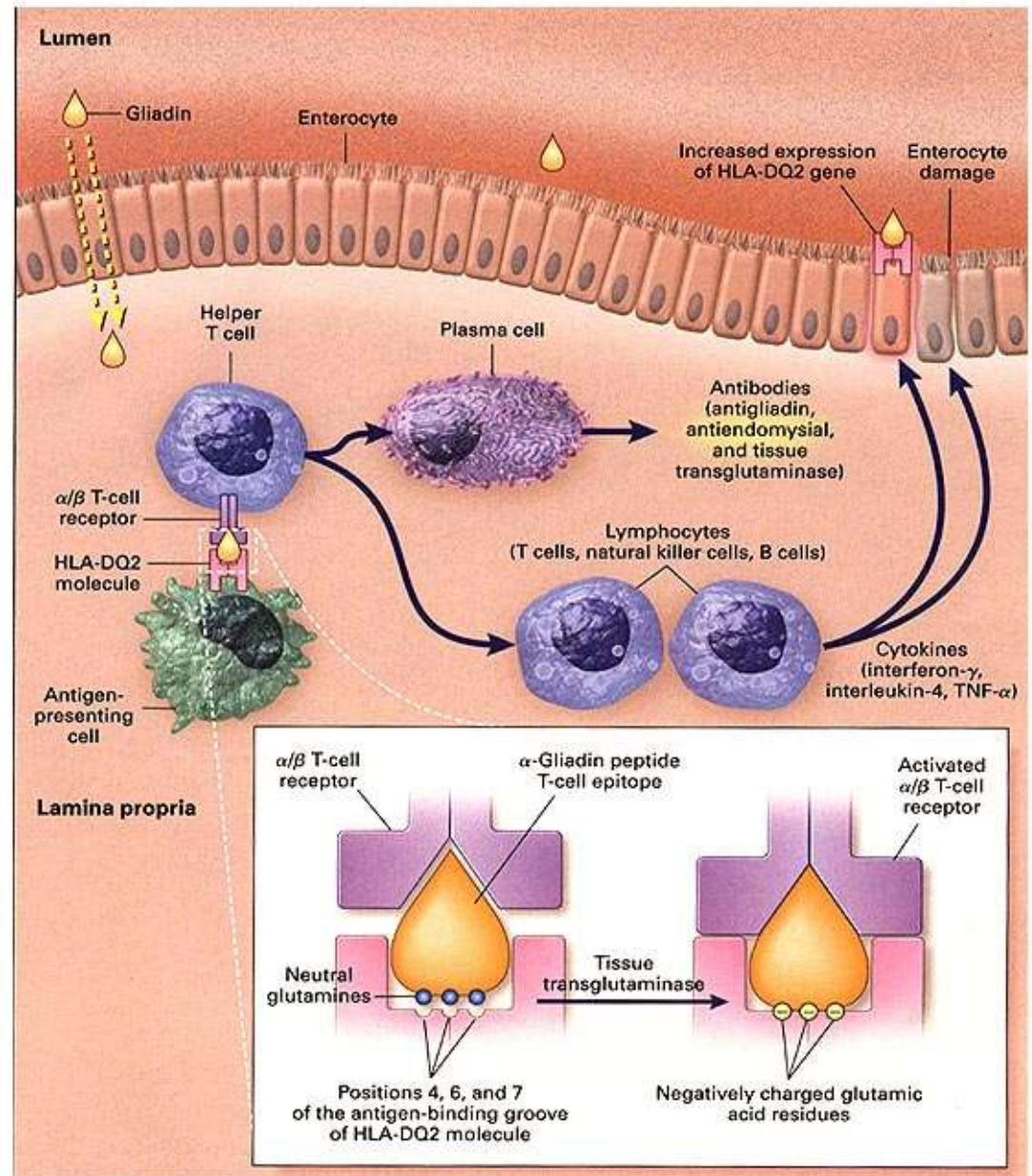
2. La transglutaminasa tisular convierte residuos de glutamina a residuos de ácido glutámico, transformándola en un antígeno aún más potente.

3. Se activan la células T helper que a su vez, activan linfocitos B y T killer.

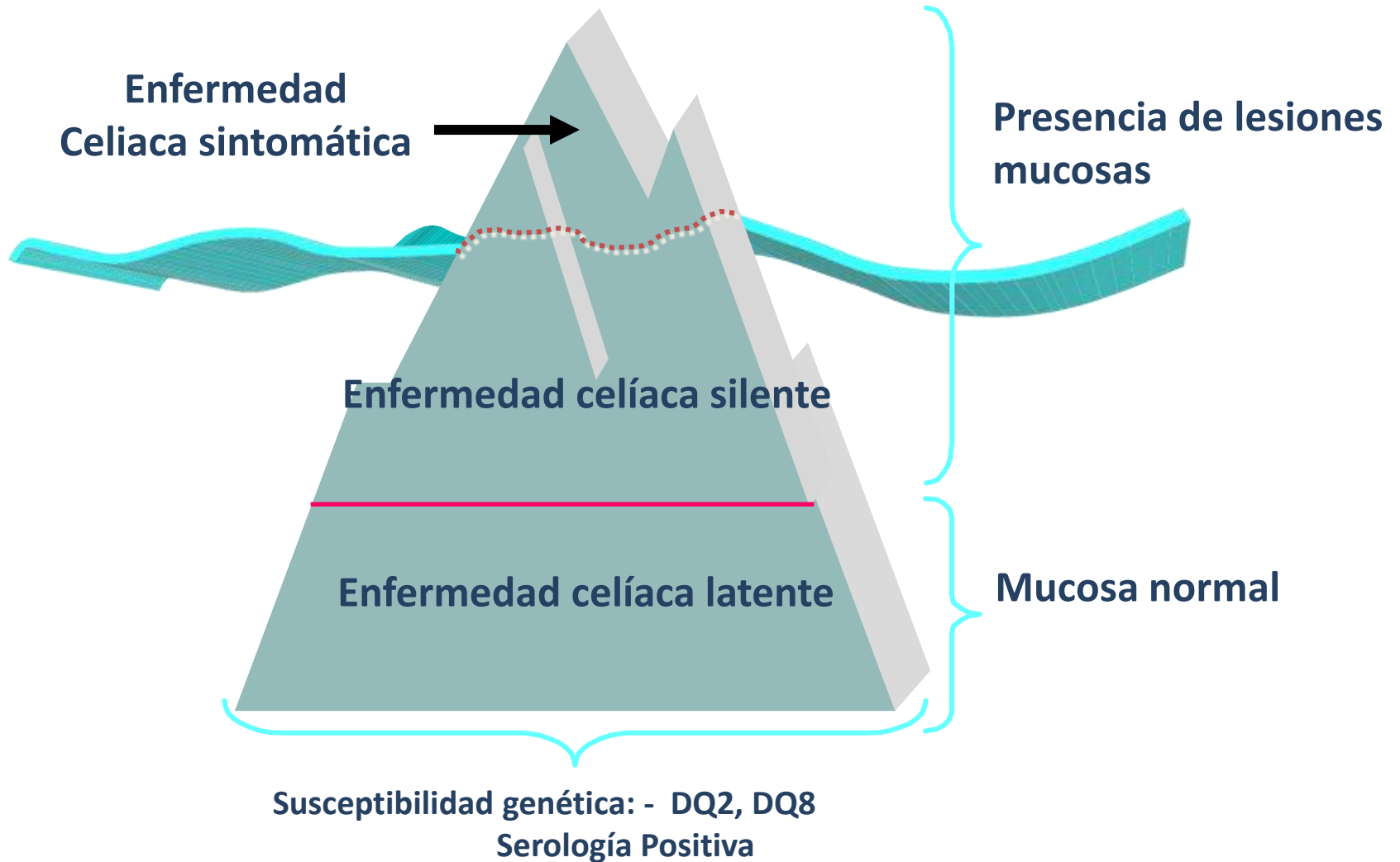
4. Anticuerpos de células plasmáticas se unen a gliadina los que se enlazan a enterocitos, transglutaminasa tisular y fibras reticulares que rodean el musculo liso del intestino delgado (anticuerpos antiendomiso).

5. Linfocitos T liberan citoquinas inflamatorias, produciendo daño tisular.

NEJM 346:180, 2002



EL ICEBERG CELIACO



CONSENSO DE OSLO

- **EC asintomática** diagnosticada (con serología y biopsia en pacientes sin síntomas; equivalente al concepto de EC silente).
- **EC clásica** (con síntomas de malabsorción -diarrea, esteatorrea, descenso ponderal, hipoalbuminemia-).
- **EC no clásica** (síntomáticos, pero sin síntomas de malabsorción).
- **EC subclínica** (con manifestaciones bajo el umbral de detección por síntomas o signos clínicos, que pueden corresponder por ejemplo a alteraciones de laboratorio).
- **EC sintomática** (con síntomas clínicamente evidentes gastrointestinales o extra-intestinales).
- **EC potencial** (pacientes con serología positiva pero con biopsia de intestino delgado normal). El consenso sugiere eliminar el uso de los términos EC típica, EC atípica, EC manifiesta, EC latente y EC silente.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Síntomas mayores

Pacientes con evidentes síntomas de malabsorción:

- Diarrea
- Esteatorrea
- Baja de peso

Y otras características de malnutrición como:

- Calambres
- Tetania
- Edema periférico debido a alteraciones electrolítica
- Hipoalbuminemia).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Síntomas menores

Pacientes con molestias transitorias, inespecíficas o aparentemente no relacionadas, como:

- Dispepsia
- Distensión abdominal
- Alteraciones leves del tránsito intestinal similares a las de SII
- Anemia de causa no precisada
- Fatiga aislada
- Hipertransaminasemia de causa no precisada
- Infertilidad
- Alteraciones neurológicas centrales y periféricas
- Osteoporosis
- Talla baja
- Defectos del esmalte dental
- Dermatitis herpetiforme



GUIDELINES

Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance

Laura Downey *technical analyst*, Rachel Houten *technical analyst (health economics)*, Simon Murch *paediatric gastroenterologist*, Damien Longson *guideline chair*, On behalf of the Guideline Development Group

National Institute for Health and Care Excellence, Manchester M1 4BT, UK

PIENSE EN ANTICUERPOS PARA ENFERMEDAD CELIACA EN LAS PERSONAS CON CUALQUIERA DE LAS SIGUIENTES MANIFESTACIONES:

- **Síntomas abdominales o gastrointestinales persistentes de origen inexplicado.**
- **Crecimiento deficiente**
- **Fatiga prolongada**
- **Pérdida de peso inexplicada**
- **Úlceras bucales recurrentes**
- **Deficiencia inexplicable de hierro, vitamina B12 o ácido fólico**
- **Diabetes tipo I al momento de ser diagnosticada**
- **Enfermedad tiroidea autoinmune al momento del diagnóstico**
- **Síndrome de Intestino Irritable en adultos**
- **Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celíaca**

SOLO BASADO EN ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON MENOR GRADO DE EVIDENCIA, LAS GUIAS TAMBIEN LO RECOMIENDAN EN:

- **Desordenes óseo metabólicos**
- **Síntomas neurológicos inexplicados, particularmente neuropatía o ataxia**
- **Infertilidad o aborto**
- **Enzimas hepáticas elevadas sin causa conocida**
- **Defectos del esmalte dental**
- **Síndrome de Down**
- **Síndrome de Turner**

CLINICA:

*** Motivo de consulta en 422 casos adultos**

• Diarrea crónica y baja de peso	40,3 %
• Diarrea intermitente s/baja peso	11,8 %
• Síntomas dispépticos	13,5 %
• Dolor abdominal crónico	10,9 %
• Anemia crónica	10,6 %
• Baja de peso	5,4 %
• Sospecha endoscopia	3,3 %
• Alt. pruebas hepáticas	1,5%
• Misceláneas	2,6 %
(Polineurop, vómitos, Dermatitis herpetiforme, Osteoporosis...)	

*** Experiencia en 490 casos**

Patologías asociadas a EC (13,5%)

• Dermatitis herpetiforme	18 (3,6)
• Aftas recurrentes	31 (6,3)
• Psoriasis	7 (1,4)
• Cirrosis biliar primaria	1 (0,2)
• Hepatitis autoinmune	1 (0,2)
• Sjögren	6 (1,2)
• Yeyunitis ulcerativa	1 (0,2)
• Crisis celíaca fallecida	1 (0,2)

Experiencia en 490 casos

Otras patologías o complicaciones (38%)

Osteopenia/porosis 89 (18,1%)

Depresión 38 (7,7)

Hipo-hipertiroidismo 34 (6,9%)

Autoinmunidad 10 (2,0%)

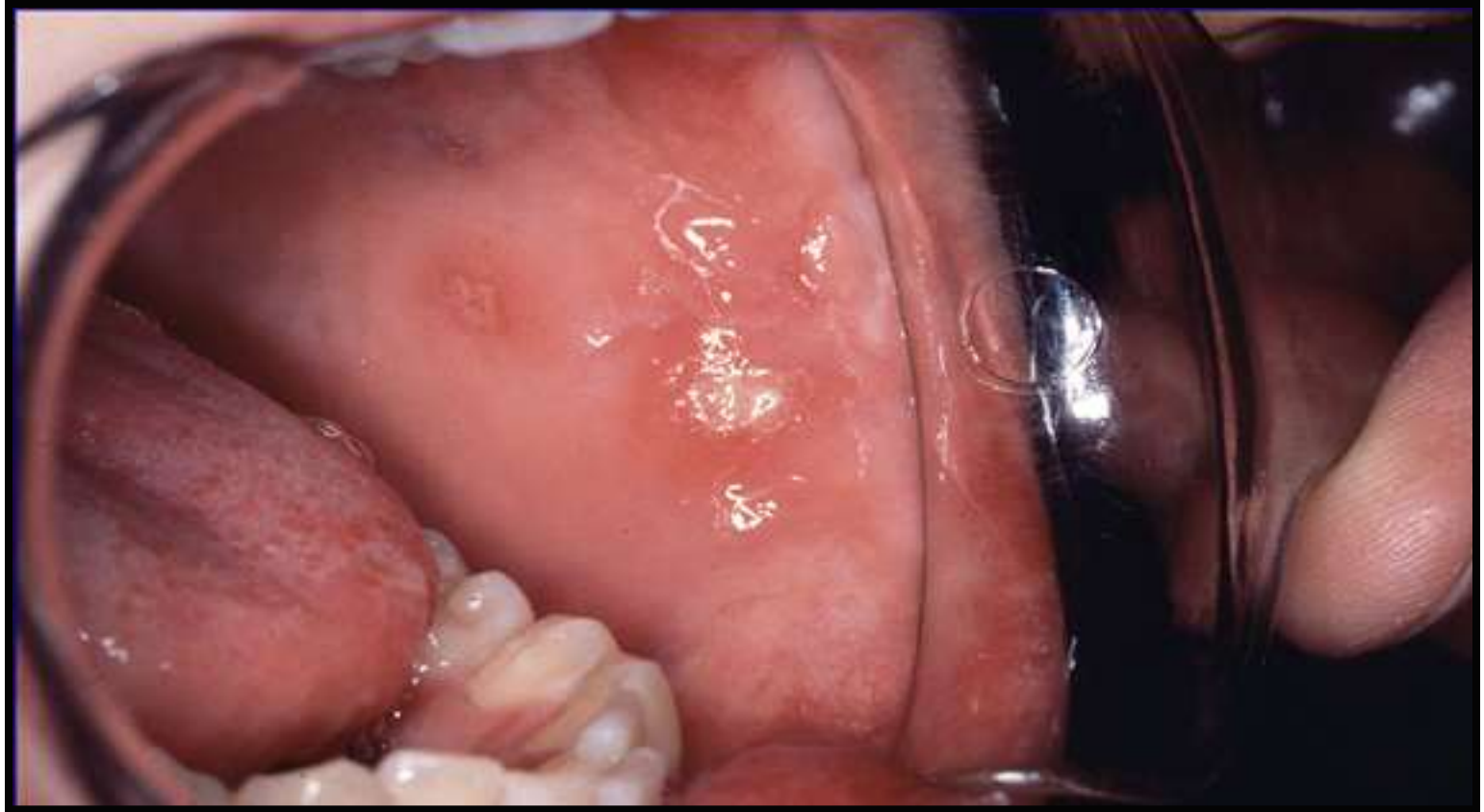
(AR-Lupus- Vasculitis etc)

Neurológicas 7 (1,4%)

Esterilidad primaria 7 (1,4%)







Resumen Clínica enfermedad celíaca

Sólo 40% de los casos con clínica clásica

Edad de presentación variable : 37% > 40 a.

Debemos estar alertas a las patologías asociadas, a sus complicaciones, a las enf. autoinmunes

Laboratorio

Rol de los test serológicos:

- **Identificar individuos sintomáticos que requerirán una biopsia.**
- **Screening de individuos asintomáticos en riesgo**
- **Aportan evidencia para el diagnóstico**
- **Monitorear el cumplimiento de la dieta**

Anticuerpos antigliadina

- **Anticuerpos (IgG e IgA) a la proteína del gluten en trigo, cebada y centeno**
 - **Ventajas**
 - **Relativamente baratos y fáciles de efectuar**
 - **Desventajas**
 - **Muy pobre sensibilidad y especificidad**
- PERTENECEN A LA HISTORIA PASADA DEL
DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD. HOY NO SE
UTILIZAN**

Anticuerpos Antiendomisio - EMA

- **Anticuerpo IgA contra la reticulina del tejido conectivo que rodea las fibras musculares lisas.**
- **Ventajas**
 - Alta sensibilidad y especificidad
- **Desventajas**
 - hay falsos negativos en niños pequeños
 - operador dependiente
 - Caro y demandante de tiempo
 - falso negativo en presencia de deficiencia de IgA

Transglutaminasa Tisular - TTG

- **Anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular**
- **Ventajas**
 - alta sensibilidad y especificidad
 - no es operador dependiente (ELISA/RIA)
 - relativamente económico
- **Desventajas**
 - Hay falsos negativos en niños pequeños
 - Falsos negativo en deficiencia de IgA
 - posiblemente menos específicos que anti endomisio

Niveles de IgA sérica

- Sujetos con déficit de IgA tiene un riesgo aumentado para Enfermedad Celíaca
- Sujetos con déficit de IgA tendrán falsos negativos para EMA-IgA & TTG-IgA
- Chequear los niveles de IgA en todos los sujetos sintomaticos cuando se efectúa serología para Enfermedad Celíaca
- Considere efectuar test IgG (EMA-IgG & TTG-IgG) en pacientes con deficiencia de IgA

Deficit de IgA sérica

- 3 % Cataldo et al, 2008
- 4,3% en niños celíacos (Parizade et al 2009)
- 1,4% en 144 adultos con EC (Volta et al 2010)
- 4,5% adultos Fernández et al, 2010
- 0,4 % = 1/250 (Weitz et al, 2010)
- 1,8% población general Irán(Bahari et al 2010)

Diagnóstico serológico

Técnica	Sensibilidad	Especificidad
IFI Ac. antiendomisio	89	100
Elisa Ac. antitransglutam.	92	100

Weitz et al, 2003

Inmunológicamente no respondedores

- 8 - 12% para EMA y ATG (Gómez et al 2002)
- 6,4 % multicént. EMA + ATG (Collin et al 2005)
- 3% en Fernández et al, 2010
- 9/250 (3,6 %) Weitz et al, 2010

Ac. anti gliadina deaminada (DPG)

Técnica	Sensib IgA	Especif IgA	Sensib IgG	Espec IgG
DPG	91 - 98	90 - 94,7	92,4 - 96,7	98 - 100
ATG	90 - 96,7	90 - 100	12 - 16	86 - 100

Agardh et al, Sugai et al y Ankelo et al, 2007

Tests HLA

Alelos de HLA asociados con Enfermedad Celíaca

- DQ2 se encuentran en el 95% de los pacientes celíacos; DQ8 en el resto
- Pero DQ2 se encuentran en ~30% de la población general

Valor de los test de HLA

- Alto valor predictivo negativo: negativo DQ2/DQ8 excluye Enfermedad Celíaca con 99% de confianza
- En parientes asintomáticos
- En síndromes de Down, Turner y Williams
- En Diabetes tipo I
- En diagnósticos difíciles

¿ EN LA PRACTICA QUE SOLICITAMOS?:

- **IgA sérica**
- **Anticuerpos anti endomisio**
- **Anticuerpos anti transglutaminasa**
- **SIEMPRE SE SOLICITAN CON DIETA NORMAL**

Endoscopia



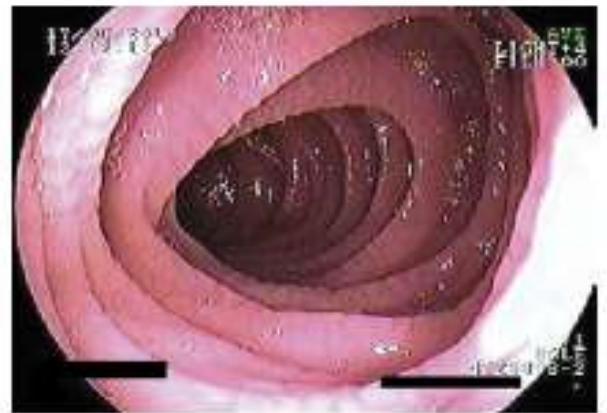
NORMAL



FESTONEADO



NODULAR



Diagnóstico endoscópico

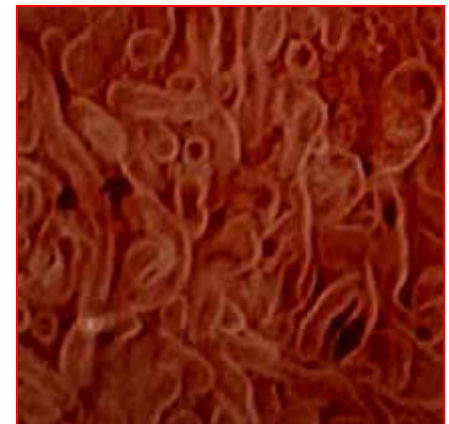
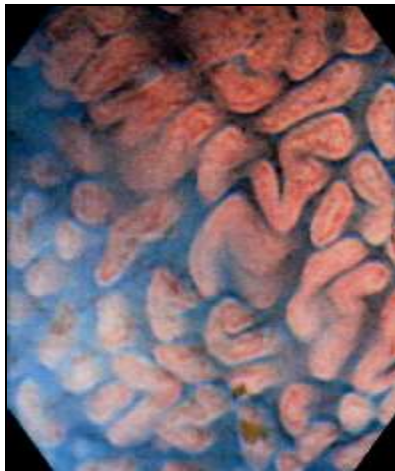
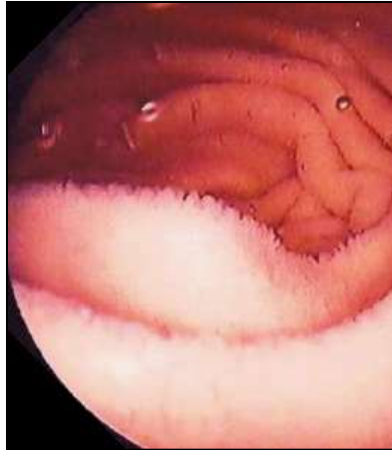


Marcadores sensibilidad y especificidad

Marcador	Sensibilidad %	Especificidad %	Referencia
Disminución pliegues	73 - 88	83 – 98	Brocchi 1988, McIntyre 1992, Mauriño 1993
Festoneado pliegues	29 - 78 69*	94 98*	Jabbari '98, Smith '98 Ravelli 2001
Mosaico	98* 26	97* 100	Ravelli 2001, Brocchi 2002
Nodularidad	6 – 58	95 - 100	Oxentenko 2002, Brocchi 2002
Presencia de algún marcador	50 - 94	92 – 100	Mauriño 1993, Niveloni 1998, Dickey 1999, Bardella 2000

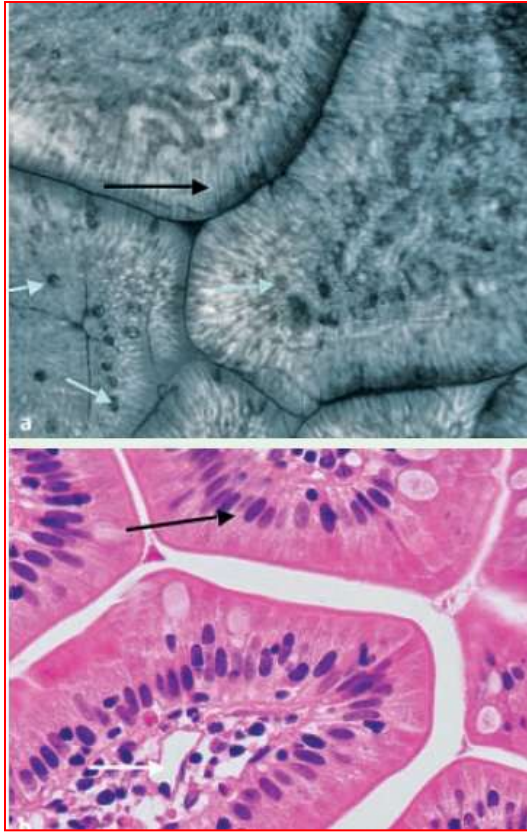
* Niños

Técnicas endoscópicas nuevas

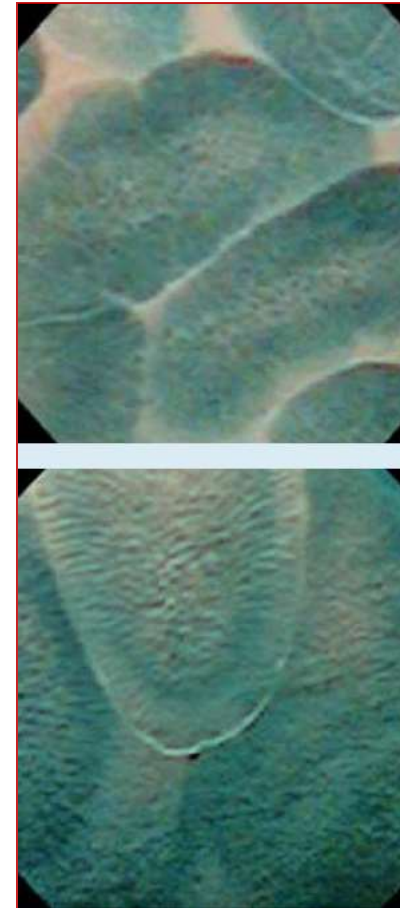


Siegel 1997, Niveloni 1998, Cammarota 2004 y 2008

Técnicas endoscópicas nuevas



Microscopía confocal, Leong 2008



Endocitoscopia, Matysiak 2009

Técnicas endoscópicas

Técnica	Sensibilidad %	Especificidad %	Referencia
Tinción	94	100	Niveloni 1998
Magnificación y tinción	94	88	Siegel 1997
Inmersión	91-100	99-100	Cammarota 2004 y 2007 Gasbarrini 2003
Magnif + inmersión	95	98	Cammarota 2004
Imagen banda óptica	100	100	Cammarota 2008
Microscopía confocal	73 - 100	80 - 100	Leong 2008, Günther 2010, Venkatesh 2010

Cápsula y enteroscopia

- Ambas técnicas de elección en complicaciones de la enfermedad celíaca.
- Hallazgo y en casos especiales.



Murray 2008, Lidums 2010

Estudio histológico

SOLICITAR

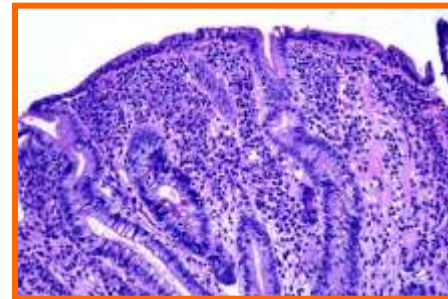
Ante un paciente clínicamente sospechoso y serología positiva (ambas o una de las determinaciones)

Ante paciente con fuerte sospecha clínica y con serología negativa (tenga o no déficit de IgA)

Endoscopia con biopsias escalonadas de duodeno (mínimo 5, incluir bulbo)

Estudio histológico

- Atrofia vellositaria parcial (Marsh III a)
- Atrofia vellosit. subtotal (Marsh III b)
- Atrofia vellositaria total (Marsh III c)
- Lesión hipoplásica (Marsh IV)



Estudio histológico

Linfocitosis duodenal (Marsh I)

Alteración relación cripta/vellosidad (Marsh II)

Alta

inespecificidad

Diagnóstico histológico

**Consenso Asociación de Endoscopia
Digestiva, Viña de Mar, 2006**

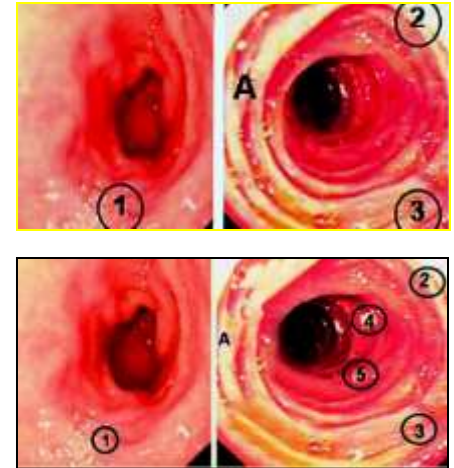


**Se sugiere utilizar clasificación de Marsh en pacientes
celíacos conocidos, para evaluar su evolución.**

**No aplicar Marsh I a cualquier muestra de duodeno para evitar
sobrediagnóstico y utilizar la denominación linfocitosis
duodenal .**

¿Cuántas biopsias duodenales ?

- Ravelli (2005), en 102 casos Marsh III : 50% tiene la misma lesión en 5 biopsias escalonadas del bulbo a D3, y 38% tiene lesiones mixtas. Recomendaba al menos 2, una muy distal y otra proximal.
- Hopper (2008), recomienda 3 biopsias para el diagnóstico incluye el bulbo y para mayor gravedad 5.
- Pais (2008), muestra similar grado compromiso en 77/102 (75%); sensibilidad de 90% con 2 biopsias, 95% con 3 y 100% en 4 biopsias.



¿Se debe biopsiar el bulbo?

En 52 niños Prazad et al (2009)

86,5% igual lesión bulbar que segunda porción.

Pacientes	Sensibilidad Bulbo	Sensib. B + II porción
53 EC adultos	96,2%	100%

Hooper et al ,2009

OTRAS CAUSAS DE ATROFIA VELLOSETARIA DE DUODENO

Giardiasis

Sprue colágeno

Inmunodeficiencia común variable

Enteropatía autoinmune

Enteritis por radiación

Enfermedad de Whipple

Tuberculosis intestinal

Sprue tropical

Gastroenteritis eosinofílica

Enteropatía por VIH

Linfoma intestinal

Síndrome de Zollinger-Ellison

Enfermedad de Crohn

**Intolerancia a alimentos aparte del
gluten**

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Enteropatía asociada a drogas:

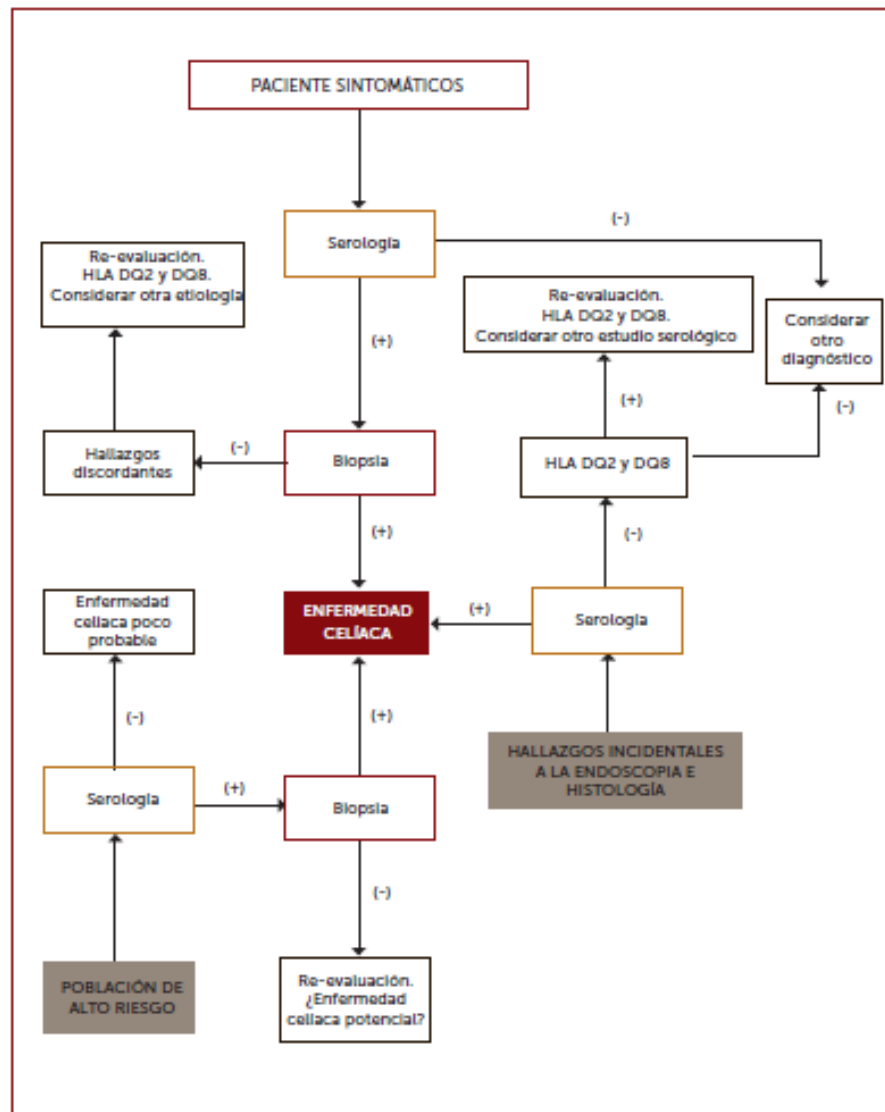
quimioterápicos, antiinflamatorios

**no esteroideos, olmesartan, micofenolato
mofetil.**

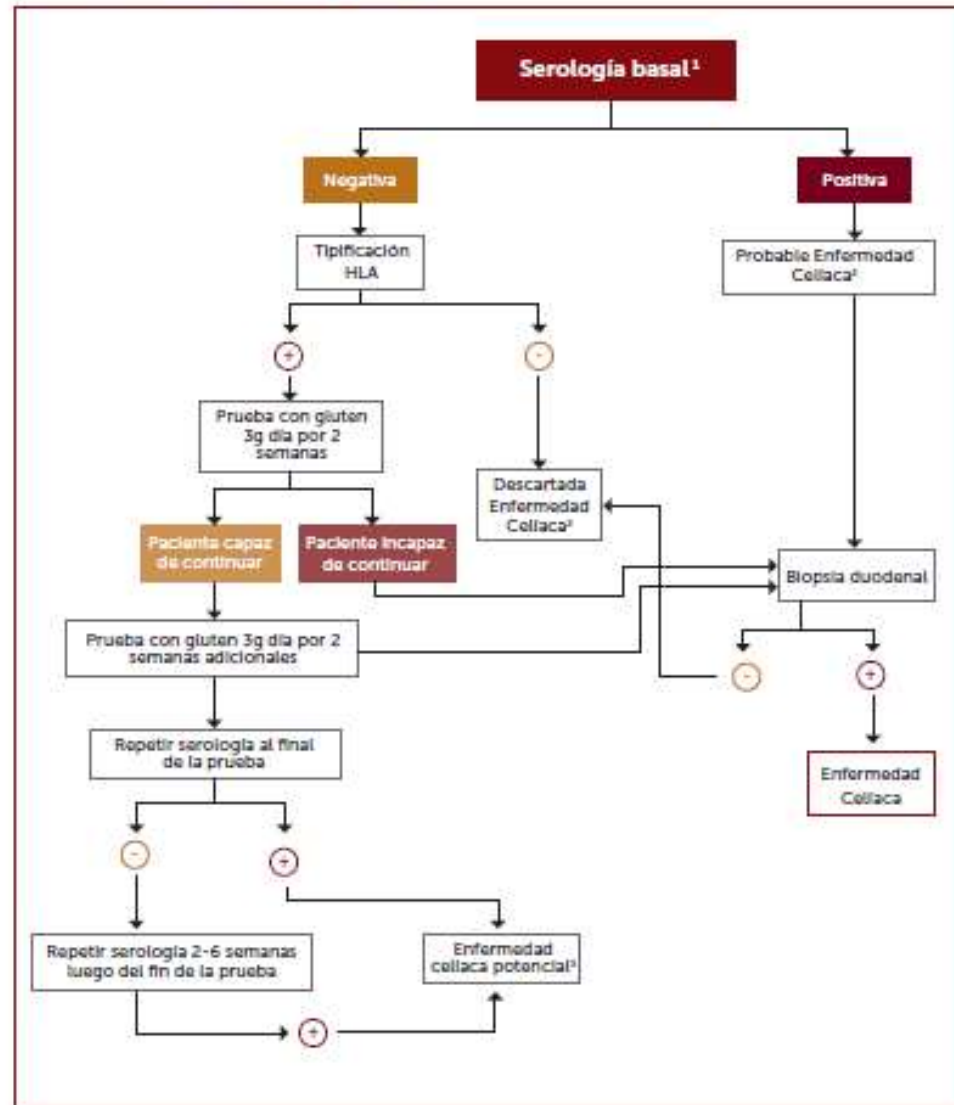
Enfermedad injerto versus huésped

Desnutrición

ALGORITMOS EN DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA



ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES QUE ESTÁN EN DIETA LIBRE DE GLUTEN SIN TENER EL DIAGNÓSTICO FORMAL DE ENFERMEDAD CELÍACA





INSTITUTO CHILENO JAPONÉS
DE ESPERANZA DE VIDA



MUCHAS GRACIAS