

ENFERMEDAD CELÍACA: NUEVAS FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

Manuel Haro Gómez, Orlando Farfán, Libia Quero, Filiberto Ramírez Gurruchaga, Federico Argüelles Martín.

Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

La enteropatía sensible al gluten es un trastorno en el cual el daño de la mucosa del intestino delgado está provocado por una sensibilidad permanente al gluten de la dieta. No se manifiesta hasta que no se introducen en la dieta los productos con gluten. Por lo general, el período de presentación se sitúa entre los 6 meses y los 2 años.

La **prevalencia**, que varía según las regiones, está aumentando en nuestro medio. Este hecho no parece estar relacionado con un aumento de la incidencia, sino a la demostración de formas clínicas de la enfermedad antes no conocidas, este es el caso de la celiacía silente y la latente. La forma silente se define como el niño celiaco que permanece totalmente asintomático y que se encuentra de forma casual en una biopsia de intestino delgado proximal una histología de la mucosa compatible con la enfermedad celiaca. Estos hallazgos histopatológicos se han hallado en extensos programas de cribado realizados con este fin en los últimos años.

Los niños con enteropatía sensible al gluten latente son aquellos con normalidad de la mucosa en la biopsia intestinal, y que en una biopsia posterior la mucosa presenta una histología compatible con la enfermedad. De esta manera, esta variada forma de presentación clínica es denominada y comparada por algunos autores como el iceberg celiaco, donde solo es visible la forma sintomática. Este hecho desemboca en el estudio de niños con clínica atípica de la enfermedad celíaca, por ejemplo, niños que presentan anemia resistente a tratamiento, niños con retraso en el crecimiento. Así, la enteropatía sensible al gluten se plantea como diagnóstico diferencial ante situaciones clínicas con sintomatología larvada antes no sospechadas. Este fenómeno explicaría el aumento de su diagnóstico y prevalencia.

Se conocen tres componentes que interactúan en la **patogenia**: la toxicidad de ciertos cereales, la predisposición genética y los factores ambientales. En esta comunicación comentaremos el papel que pudieran ejercer en la patogenia algunos factores ambientales y la toxicidad de ciertos cereales. En la literatura se encuentran estudios dedicados a la investigación de la epidemiología y de la patogenia de la enfermedad, concretamente dedicándose a la influencia de los factores tóxicos de estos cereales en lugares donde la predisposición genética y los factores ambientales son muy similares.

En los estudios se llegan a conclusiones como la siguiente: modificaciones en la cantidad y en la precocidad de la introducción del gluten ingerido en la dieta pueden afectar a la incidencia y a la edad de aparición de la enfermedad. Estos resultados no están confirmados ni están claros en todas las comunicaciones.

El **criterio diagnóstico** definitivo se basa en la anatomía patológica de la pieza obtenida por biopsia intestinal, preferiblemente de intestino proximal. Sin embargo, con respecto al número de biopsias que se deben realizar no hay un acuerdo consensuado, pero lo más aceptado actualmente es la realización de tres biopsias.

Hay situaciones en las que son obligatorias las tres biopsias o al menos dos, como: en niños diagnosticados con menos de dos años, niños con clínica atípica y biopsia no totalmente compatible, jóvenes (13 – 14 años) quienes quieren reintroducir el gluten en la dieta.

El papel de los anticuerpos antigliadina, antiendomiso, antitransglutaminasa es fundamental para corroborar el diagnóstico, como cribado en las formas latente y silente, y como marcadores en la evolución. En los criterios diagnósticos, a la clínica se le resta cada día más importancia, ya que como hemos comentado antes, se observan formas de presentación atípicas con más frecuencia.

En niños, con sintomatología típica y una biopsia compatible, que son diagnosticados de la enfermedad y se les retira el gluten de la dieta, podría evitarse una segunda biopsia si la clínica cede y los anticuerpos se negativizan. El intervalo de espera, que se ha protocolizado para la realización de una biopsia con respecto a la anterior y así obtener resultados fidedignos de respuesta de la mucosa, son dos años. Sin embargo, hay estudios que comentan repuestas de la mucosa, tanto para manifestar en la histología la agresión por el gluten como para su regeneración, que varían entre días y años (más de dos años).

Objetivo

En nuestra comunicación pretendemos describir y, fundamentalmente, comparar las distintas formas de **presentación clínica** de la enfermedad celíaca en niños diagnosticados en distintas etapas cronológicas.

Esta distinción y el punto de corte establecido están basados en el momento en el que se empiezan a conocer y realizar diagnósticos diferenciales a niños sin sintomatología clásica o típica. Los grupos escogidos para la comparación de sus historias clínicas son los niños diagnosticados de enfermedad celíaca entre 1980 – 1994, que son clasificados como grupo A; y los niños que pertenecen al grupo B han sido diagnosticados entre 1995 – 2001. Los datos que se van a comparar son los síntomas y signos en el momento del diagnóstico, la edad de comienzo de los síntomas, la edad del diagnóstico, la edad de introducción del gluten en la dieta, la presencia en los antecedentes de la lactancia materna (se admite como lactancia si la duración de ésta fue superior a 3 meses).

En la literatura se describen diferentes **formas clínicas** de presentación de la enfermedad celíaca, las más frecuentemente encontradas son las siguientes: la presentación clásica entre los 9 y los 18 meses consiste en la presencia de fallo de medro y pérdida de peso, deposiciones frecuentes, abundantes, malolientes, claras, y la anorexia son los síntomas más representativos; si los síntomas aparecen antes de los 9 meses son más característicos los vómitos y la diarrea puede ser más severa, siendo la distensión abdominal menos marcada; los niños que comienzan con las manifestaciones clínicas en una etapa más tardía se caracterizan por tallas más bajas, anemia ferropénica, raquitismo y alteraciones de la personalidad. Sin embargo, estos tipos de presentación varían dependiendo de la zona geográfica en cierta medida. En nuestro estudio, predominan unos síntomas sobre otros dependiendo de la edad de comienzo de la sintomatología, siendo estos tipos diferentes a los encontrados y comentados previamente.

Se describen los resultados encontrados en las **pruebas complementarias** (hemograma y bioquímica) y se contrastan con los de la literatura.

Basándonos en la ligera variabilidad de las pautas de los **criterios diagnósticos**, comentamos los criterios seguidos en nuestro servicio y la aplicación que hemos hecho de los mismos. De esta manera, se describe la proporción de niños a los que les hemos practicado una, dos o tres biopsias, además la media del tiempo de espera entre la ejecución de biopsias.

Para el diagnóstico y para el control de la ingesta de gluten, tanto voluntaria como involuntaria, hemos utilizado los niveles de anticuerpos (a partir del año 2001 comenzamos a utilizar los antitransglutaminasa, por lo que no están incluidos en la comunicación), y previamente al año 1994 se utilizó el test de D-xylosa para demostrar que el niño tenía malabsorción y así apoyar el diagnóstico (esta prueba ha sido superada por los anticuerpos).

Otro objetivo es contrastar la diferente **evolución** de los niños pertenecientes a los grupos fijados anteriormente. Así, podremos deducir las posibles causas por las que esta diferencia evolutiva aparece.

Material y método

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo en una muestra de 53 historias escogidas aleatoriamente de los niños diagnosticados de enfermedad celíaca en nuestro servicio desde el año 1980 hasta 2001. Se revisan de las historias datos referentes a los síntomas y signos que presentan los niños al diagnóstico, pruebas complementarias relacionadas con grado de afectación del niño (hemograma, bioquímica), pruebas complementarias para el diagnóstico (anticuerpos antigliadina y antiendomiso, test de D-xylosa (valora la existencia de malabsorción intestinal, hoy día está rechazada como prueba diagnóstica), biopsia de mucosa de intestino delgado proximal). El análisis de los resultados se ejecuta por medio del programa estadístico informático S.P.S.S 9.0.

El criterio diagnóstico utilizado es presentar al menos una biopsia y serología compatibles, siendo la sintomatología útil para iniciar la sospecha diagnóstica y la realización de las consiguientes pruebas complementarias.

Resultados

a) Grupos

El **grupo A** descrito en los apartados anteriores consta de 18 niños (un 35% del total de la muestra) y al grupo B pertenecen 34 niños (es el 65% del grupo), esta relación representa proporcionalmente a la muestra original.

b) Epidemiología

b.1) La edad media de inicio de los síntomas en el grupo A es de 20,5 meses, con una mediana de 11 meses y desviación estándar de 26,5 meses. Así mismo en el grupo B la edad media es de 19 meses, con una mediana de 17 meses y una desviación estándar de 16 meses. A estos resultados se le aplican el test estadístico de Mann-Whitney comprobando que la edad media de inicio de los síntomas es una variable no paramétrica como es evidente en los resultados obtenidos tan dispersos. De estos análisis estadísticos podemos extrapolar la siguiente conclusión: Ya que nos encontramos en una muestra no paramétrica con gran dispersión es mejor que valoremos la mediana de la variable edad media, observando una diferencia en la edad de aparición de los síntomas entre ambos grupos de 6 meses. Esta diferencia no es estadísticamente significativa según el T-student, si comparamos la media.

b.2) La edad media del diagnóstico en el grupo A es de 35 meses, con una mediana de 23,5 meses y desviación estándar de 33,5 meses. En el grupo B la edad media es de 36 meses, con una mediana de 23 meses y una desviación estándar de 34,5 meses. A estos valores se le aplica el mismo test obteniendo, como es evidente, los mismos resultados, la conclusión a la que podemos llegar es la siguiente: En este caso la media y la mediana en ambos grupos es muy similar, por lo que no encontramos diferencia ni clínica ni estadísticamente significativa en la edad a la que se diagnostican a los niños de enfermedad celíaca en ambos grupos.

b.3) La edad media del inicio de la ingesta de gluten en el grupo A es de 6,3 meses, con una mediana de 6 meses y con una desviación estándar de 1,8 meses. En el grupo B la edad media es de 7,3 meses, con una mediana de 8 meses y desviación estándar de 2 meses. Al aplicar a la variable el test de Mann-Whitney comprobamos que ésta es no paramétrica, pero observamos que no hay gran dispersión. Al comprobar la diferencia entre las medias según el T-student observamos que ésta no es estadísticamente significativa, pero clínicamente se observa una diferencia a tener en consideración entre las medianas de las edades de introducción del gluten en la dieta de ambos grupos.

b.4) El porcentaje de niños que toman **lactancia materna** en el grupo A respecto al B son 54% y 48%, respectivamente. No observamos diferencia estadística ni clínicamente significativa entre ambos grupos de niños. En la literatura se encuentran estudios en los que no relacionan a la lactancia materna como un factor protector de la enfermedad celíaca.

c) Clínica

c.1) Al comparar los porcentajes de **síntomas y signos** presentados por los niños al diagnóstico hemos comprobado que aparece una diferencia entre estos porcentajes que son estadísticamente significativas. Los resultados son los representados en la siguiente tabla:

d.e.s	Fallo medro	Anorexia	Distensión abdominal	Desnutrición	Malabsorción	Intolerancia a la lactosa
Grupo A	75%	63%	64%	44%	44%	56%
Grupo B	45%	37%	48%	15%	15%	21%

c.2) Los síntomas y signos representados en las siguientes tablas presentan una diferencia entre ambos grupos que no es estadísticamente significativa:

sin d.e.s	Diarrea	Vómitos	Dolor abdominal	Irritabilidad	Heces malolientes
Grupo A	75%	44%	12%	44%	27%
Grupo B	67%	36%	18%	25%	22%

sin d.e.s	Apetito excesivo	Astenia	Palidez	Atrofia muscular	Edema
Grupo A	4%	8%	12%	18%	4%
Grupo B	2%	10%	14%	6%	2%

c.3) En este apartado describimos diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad del niño dependiendo de su **edad al inicio de los síntomas**:

	Fallo medro	Diarrea	Vómitos	Dolor abdominal	Anorexia
< 9meses	67%	67%	40%	7%	27%
9meses -18 meses	53%	68%	47%	16%	63%
> 18 meses	47%	74%	27%	27%	40%

	Irritabilidad	Distensión abdominal	Desnutrición	Peso <P3
< 9meses	27%	67%	27%	53 %
9meses -18 meses	37%	58%	16%	42%
> 18 meses	27%	40%	33 %	53%

	Malabsorción	Intolerancia lactosa	Anemia	Evolución
< 9meses	13%	33%	64 %	80%
9meses -18 meses	32%	33%	44%	80%
> 18 meses	27%	33%	67%	80%

A continuación comentamos la diferencia de aparición de los síntomas y signos en relación con las edades. El fallo de medro donde más aparece es cuando los niños comienzan con síntomas antes de los 9 meses; en la diarrea no se observan diferencias en la prevalencia en las distintas edades; en niños con síntomas después de 18 meses los vómitos son menos frecuentes que en el resto; el dolor abdominal predomina cuanto mayor es el niño (posiblemente relacionado con la capacidad de expresión); los niños son diagnosticados de anorexia con mayor frecuencia en la edad comprendida entre 9 y 18 meses; cuanto antes aparecen los síntomas en el niño, mayor probabilidad tiene de presentar distensión abdominal; la irritabilidad, la desnutrición, el peso <P3, la malabsorción y la intolerancia a la lactosa son manifestaciones que no presentan diferencia clínica evidente en los distintos grupos de edad; la anemia la hemos localizado en menor frecuencia en los niños entre 9 y 18 meses; la evolución de los niños ha sido en todos igual.

En resumen, podríamos concluir que los niños que comienzan con síntomas antes de los 9 meses se caracterizan por fallo de medro, diarrea, distensión abdominal, vómitos y anemia. Los niños en los que los síntomas aparecen entre los 9 y 18 meses tienen anorexia, diarrea, fallo de medro, vómitos, distensión abdominal y anemia. Por último, cuando los síntomas se inician después de los 18 meses predominan la diarrea y la anemia, siendo el fallo de medro, la distensión y dolor abdominal, la anorexia, la irritabilidad menos frecuentes.

d) Pruebas complementarias

d.1) Las pruebas complementarias relacionadas con el estado general del niño no se han expresado con distinción entre grupos ya que estas no presentaban ninguna diferencia objetivable. En la **analítica** observamos anemia en un 56% de los niños, ferropenia en el 58%, hipertransaminasemia un 26%, e hipoproteinemia en el 12% de los niños.

d.2) Las pruebas complementarias utilizadas para el diagnóstico son las siguientes: Los anticuerpos antigliadina y antiendomiso, test de la D-xylosa, biopsia de mucosa de intestino proximal. Respecto a la **biopsia**, la mediana de la edad en la que se le practica al niño la 1ª, 2ª y 3ª biopsia es de 2, 4 y 6 años respectivamente, siendo la media de esta misma edad de 3, 5 y 6 años respectivamente. Estos resultados coinciden con los encontrados en la literatura, ya comentados previamente en el apartado de la introducción. A 25 niños se les ha practicado 3 biopsias, a 12 niños 2 biopsias y a 15 niños 1 biopsia. Con respecto los niños a los que se les realiza 1 biopsia son los que han sido diagnosticado de enfermedad celíaca en el año 2001 y todavía están esperando una 2ª biopsia. La explicación del motivo por el que algunos niños

reciben sólo 2 biopsias es porque estos niños cuando se les introdujo de nuevo el gluten en la dieta presentaron una clínica muy florida, sirviendo ésta como verificación diagnóstica, no considerándose oportuno la realización de una 3ª biopsia.

Antes del año 1994 se utilizó como prueba de orientación diagnóstica y como seguimiento evolutivo el test de la **D-xylosa**. Al diagnóstico se practicó a 15 pacientes esta prueba, siendo positiva en un 87% de los casos. En el seguimiento evolutivo en pacientes con dieta exenta de gluten también fue utilizada, y en todos los niños a los que se les practicó fue negativa. Hoy día este test está rechazado fundamentalmente por su escasa especificidad, a pesar de esto en nuestro estudio esta prueba ha presentado unos niveles altos de concordancia con los resultados de la biopsia.

En nuestro servicio comenzaron a utilizarse los **anticuerpos antigliadina** a partir del año 1990 como prueba de valor diagnóstico y evolutivo. A los 40 niños a los que se les realizó la valoración de los niveles de anticuerpos al diagnóstico, en el 85% de los casos fueron positivos. Los niveles de anticuerpos fueron negativos en el momento en el que la 2ª biopsia fue negativa en un 77% de los casos. Entre las causas por las que los niveles de anticuerpos pueden ser negativos cuando la biopsia es compatible con la enfermedad, se baraja la existencia de niveles bajos de Inmunoglobulina A sérica (IgA); en nuestro estudio de los 5 casos con anticuerpos negativos hemos localizado 1 con niveles bajos de IgA. Esta baja sensibilidad y especificidad diagnóstica coincide con los existentes en la literatura y es superada por los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa.

e) La evolución clínica de los niños tras la exclusión del gluten en la dieta ha sido buena en el grupo A en un 56% y en el grupo B en un 94%, siendo esta diferencia estadística y clínicamente significativa.

Comentario

Los niños que se diagnosticaron de enfermedad celíaca hasta el año 1994 presentan un deterioro clínico mayor que los diagnosticados después de ese año, es decir, estos niños padecieron mayor fallo de medro, anorexia, distensión abdominal, desnutrición, malabsorción, intolerancia a la lactosa. Este hecho se puede explicar según la bibliografía actual por varios motivos: Por un diagnóstico precoz, por la precocidad en la edad de comienzo de los síntomas, por la introducción temprana del gluten en la dieta. En nuestro estudio no hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa en la edad media de inicio de los síntomas ni en la edad media de introducción del gluten en la dieta, pero si observamos una diferencia clínica evidente en la comparación de las medianas de estas edades, que son incluso más valorable porque la muestra es dispersa. Sin embargo, no encontramos diferencia en la edad de diagnóstico de la enfermedad ni en la presencia de lactancia en ambos grupos de niños. En conclusión, los niños diagnosticados antes del año 1994 presentaron un peor estado general porque introdujeron el gluten en la dieta precozmente, lo que provocó un inicio de los síntomas anterior. El diagnóstico de los niños celíacos se sigue realizando a la misma edad, pero se están diagnosticando mayor número de niños porque se sospecha la enfermedad con síntomas no tan floridos. La lactancia materna no hemos conseguido relacionarla como factor protector de la celiaquía.

La evolución en los niños diagnosticados posteriormente al año 1994 ha sido mejor que los previos a este año. Posiblemente esto se deba a un mejor control médico y al mejor conocimiento de las dietas exentas de gluten en los últimos años.

El diagnóstico definitivo de enfermedad celíaca lo realizamos por la biopsia de la mucosa del intestino delgado. Se precisan 3 biopsias, aunque en casos muy seleccionados se pueden realizar solo 2. La serología nos ayuda a corroborar el diagnóstico y fundamentalmente al control evolutivo y el respeto de la dieta. Los anticuerpos con mayor sensibilidad y especificidad según la literatura son los antitransglutaminasa.