



Presentación clínica y patologías autoinmunes asociadas en Celíacos, diagnosticados por anatomía patológica, Hospital Maciel

CLINICA MÉDICA 3, PROF. DRA. ALBA LARRE BORGES

ESTUDIANTES:

MATÍAS JUÁREZ
PABLO IFRÁN
IGNACIO LAPIEDRA
MATÍAS IFRÁN
GUILLERMO LAURNAGA
MATÍAS LLAMBÍ

TUTORAS: DRA. L. SILVEIRA, DRA. V. MÁS

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
DEFINICIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA	5
PATOGENIA.....	5
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	7
FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	7
1. Patrón clásico de Enfermedad Celíaca.....	7
2. Patrón de Enfermedad Celíaca no clásico.....	7
3. Enfermedad Celíaca sintomática.....	7
4. Enfermedad Celíaca subclínica.....	8
5. Enfermedad Celíaca asintomática.....	8
6. Enfermedad Celíaca potencial.....	8
7. Enfermedad Celíaca refractaria.....	8
POBLACIÓN DE RIESGO Y RECOMENDACIONES.....	9
Familiares de primer grado de pacientes con Enfermedad Celíaca.....	9
Deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A.....	9
Enfermedades autoinmunes.....	9
Enfermedades autoinmunes organoespecíficas.....	10
Enfermedades autoinmunes sistémicas.....	10
DIAGNÓSTICO	11
Diagnóstico clínico.....	12
Diagnóstico serológico.....	12
Estudio genético.....	12
Evaluación endoscópica y anatomopatológica.....	13
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	14
TRATAMIENTO	15
COMPLICACIONES.....	15
ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA.....	15

NEOPLASIAS	16
SEGUIMIENTO Y CONTROL	16
Seguimiento serológico	16
Biopsia intestinal.....	16
PRONOSTICO.....	17
Morbilidad	17
Mortalidad	17
OBJETIVOS.....	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
MATERIALES Y MÉTODOS	18
Definición de variables	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	25
CONFLICTO DE INTERESES.....	26
AGRADECIMIENTOS	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad celíaca es una enfermedad sistémica subdiagnosticada relacionada a una respuesta inmunológica ante la ingesta de gluten. Tiene relación con otras enfermedades autoinmunes. A nivel mundial presenta una prevalencia del 1%.

OBJETIVO GENERAL: Documentar la variedad de formas clínicas de presentación y patologías autoinmunes asociadas a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Enfermedad Celíaca.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacionales, descriptivo y transversal, realizado en la Clínica Médica 3 del Hospital Maciel. Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de enfermedad celíaca en el periodo comprendido entre los años 2014 y 2017.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Se estudiaron 30 casos, siendo 5 (16,67%) hombres y 25 (83,33%) mujeres. La edad media fue de 48,33%. 21 pacientes (70%) presentaban algún síntoma al momento del diagnóstico mientras que los 9 (30%) restantes se encontraban asintomáticos. Dentro de los pacientes sintomáticos las manifestaciones digestivas fueron las más frecuentes. 9 (30%) casos asociaron otra enfermedad autoinmune. Solamente 9 (30%) tenían estudios serológicos solicitados.

CONCLUSIONES: La falta de sospecha clínica de enfermedad celíaca es responsable del diagnóstico tardío y este último es un determinante de mala evolución y complicaciones. Conocer y realizar métodos de tamizaje a la población de riesgo para enfermedad celíaca es fundamental para un diagnóstico precoz.

PALABRAS CLAVES: **ENFERMEDAD CELÍACA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ENFERMEDAD AUTOINMUNE, GLUTEN.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es considerada actualmente una enfermedad sistémica que ocurre como resultado a una respuesta inmunológica al gluten en individuos genéticamente predispuestos. ⁽¹⁾

Los estudios epidemiológicos han permitido demostrar que es una enfermedad más frecuente de lo pensado, “con una prevalencia que afecta al 1% de la población”, con diferencias regionales. En la actualidad existe un alto índice de subdiagnóstico con el riesgo subsecuente de presentar complicaciones, este retraso en el diagnóstico está vinculado principalmente a la falta de sospecha clínica y a las características propias de la misma, convirtiéndose en un desafío para el médico. Clínicamente cursa con manifestaciones muy variadas y en ciertos casos es asintomática, lo que dificulta aún más el diagnóstico. ⁽⁴⁾

El tiempo de exposición al gluten en conjunto con la presencia de factores genéticos son posibles determinantes de la aparición de enfermedades autoinmunes. En aquellos pacientes con un diagnóstico tardío (10 años) la prevalencia de enfermedades autoinmunes es 7 veces mayor que los controles. ⁽⁸⁾ El diagnóstico de EC obliga, entonces al médico clínico a buscar otra enfermedad autoinmune, y viceversa. La presencia de estas comorbilidades aumenta el riesgo de complicaciones y dificulta la adherencia al tratamiento. En un meta-análisis, realizado por Han Y y cols, se demostró que la presencia de EC está asociado con un aumento del riesgo de todas las neoplasias malignas. Se destaca la neoplasia maligna gastrointestinal como una de las más frecuentes, incluyendo el cáncer de esófago y el carcinoma de intestino delgado en comparación con la población general. ⁽⁹⁾

El diagnóstico precoz de la enfermedad es beneficioso ya que le permite al paciente comenzar de forma oportuna un tratamiento adecuado, evitando así sus posibles complicaciones y logrando en definitiva un menor tiempo de exposición al gluten. Ante lo expuesto anteriormente, es relevante entonces, conocer las manifestaciones clínicas y patologías autoinmunes asociadas más habituales en estos pacientes, con el propósito de disminuir el retraso diagnóstico.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La EC se define como una enfermedad sistémica presente en individuos genéticamente susceptibles, mediada por el sistema inmunológico y precipitada por el contacto de la mucosa intestinal con el gluten y otras prolaminas relacionadas. Como resultado se genera una intolerancia permanente a dicho alimento y produce una diversa gama de manifestaciones clínicas ^(1,2,5) _En la patogenia de la EC interactúan factores genéticos, inmunológicos y un factor ambiental, la exposición al gluten. ⁽¹⁾El contacto del gluten con la pared intestinal de esta población susceptible, genera una gran variedad de lesiones a dicho nivel, que varían desde aumento de linfocitos intraepiteliales hasta una atrofia vellositaria grave, dando como resultado cuadros de malabsorción severos, sintomatología digestiva y extradigestiva. ⁽²⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La EC es una enfermedad frecuente que afecta al 1% de la población. Presenta alta prevalencia en sujetos de origen europeo y de raza blanca, aunque se han registrado casos en Asia, América del Sur y Norte de África. ⁽²⁾ La edad en que se realiza el diagnóstico es descrita por algunos expertos como bimodal, el primer pico es de 8 a 12 meses de edad y el segundo durante la tercera a cuarta décadas de la vida. ⁽¹⁾

Se presenta más en mujeres que en hombres (2:1). Afecta mundialmente a 1 de cada 100 habitantes y se calcula que 1 de cada 100 a 300 habitantes puede presentarlo a lo largo de su vida. ^(2, 3, 4) Es una patología prevalente en nuestro medio, según la Asociación Celíaca del Uruguay (ACELU) 1 de cada 100 habitantes son celíacos, que equivaldrían a 39.000 uruguayos aproximadamente. Están diagnosticados en la actualidad poco más del 20%, es decir, unas 8.000 personas.

PATOGENIA

La EC se desarrolla como resultado de un modelo multifactorial de interacciones entre factores genéticos y ambientales, con participación de inmunidad celular y humoral, que a pesar de los avances tecnológicos actuales aún no han sido del todo caracterizados.

La base genética de la EC es poligénica, asociada principalmente con genes del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA). ⁽⁵⁾ Dentro de los factores genéticos se han identificado dos variantes alélicas (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) que alteran la presentación del sistema HLA de los péptidos del gluten a los linfocitos T CD4 del intestino delgado. Este fenómeno desencadena inicialmente una respuesta inmunomediada por células y posteriormente una respuesta humoral

pero de menor magnitud. ⁽⁵⁾ La asociación de HLA-DQ2 se observa en un 95% de los pacientes con diagnóstico de EC y entre un 20-30% de la población general. Demostrando que ser portador de este genotipo no es suficiente para que se exprese la enfermedad. ⁽⁵⁾ La gran mayoría de los pacientes que carecen de HLA-DQ2 son portadores del heterodímero HLA-DQ8. ⁽⁵⁾ Una pequeña proporción de pacientes son negativos para HLA-DQ2/HLA-DQ8, pero presentan al menos uno de los dos alelos que codifican la molécula de HLA-DQ2. La ausencia de estos dos heterodímeros hace casi improbable el diagnóstico de EC. Sin embargo, los genes alterados del sistema HLA contribuyen en menos del 50% del componente genético de la EC. ⁽⁶⁾ Se han visto otros genes no-HLA asociados al desarrollo de la EC. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han visto más de 57 polimorfismos de un solo nucleótido relacionado con el desarrollo de EC. ⁽⁵⁾

En cuanto a los factores ambientales, el principal por excelencia es la exposición previa al gluten. Éste es una mezcla heterogénea de proteínas, como la gliadina y gluteninas. Los péptidos inmunogénicos de ambas, serían los responsables de desencadenar la respuesta inmune. ⁽⁵⁾ Se ha demostrado experimentalmente que en la población general la ingesta de gluten, genera un aumento de la permeabilidad intestinal a través de la molécula de gliadina. Este efecto es secundario a la unión de fragmentos específicos de gliadina no digeribles, al receptor de quimiocina CXCR3 con la consiguiente liberación de zonulina, un modulador de las uniones estrechas intercelulares. ^(7, 8) Dicho fenómeno no produce consecuencias nocivas, pero en individuos genéticamente predispuestos, el sistema inmune reconoce al gluten erróneamente como patógeno desencadenando respuesta inflamatoria local. ⁽⁸⁾ La inflamación consecuente se caracteriza por afectar en la mayoría de los casos, el sector superior del intestino delgado. ^(7, 9, 10)

La respuesta inmune adaptativa en la EC es mediada por linfocitos T CD4. Las células presentadoras de antígenos expresan las moléculas HLA-DQ2/DQ8 y activan los linfocitos T CD4+ que proliferan provocando la producción de citocinas pro-inflamatorias, metaloproteasas y factor de crecimiento de queratinocitos. Se produce hiperplasia de las criptas y aplanamiento de vellosidades, secundario a la muerte de células epiteliales intestinales inducida por los linfocitos intraepiteliales. Se plantea que la hiperplasia de las criptas es consecuencia de un desequilibrio entre el daño autoinmune continuo a la mucosa y la incapacidad de las células madre de compensarlo. ^(7, 9)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EC cursa con manifestaciones clínicas muy variadas que dependen de la edad y en ciertos casos puede presentarse de forma asintomática. Si bien en la actualidad existe un amplio conocimiento de la enfermedad, aún se mantiene un gran retraso en el diagnóstico, según publicaciones internacionales oscila entre 9 y 11 años, y está vinculado principalmente a la falta de sospecha clínica.^(11, 12) Éste conlleva un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones tanto malignas como de otras comorbilidades.

Se clasifica en: formas clásicas, que incluyen síntomas y signos digestivos característicos, forma no clásica con predominio de manifestaciones extradigestivas, y formas silenciosas detectadas ocasionalmente en controles de rutina o mediante cribado en grupos de riesgo.⁽¹⁾ El patrón clásico de EC corresponde a un síndrome de malabsorción florido y traduce la presencia de una enteropatía inducida por gluten. Los signos y síntomas de malabsorción son: diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso o retraso de crecimiento. Este patrón predomina en niños, según diferentes estudios se presenta entre el 62-78% de los mismos en comparación con los adultos.^(13, 14, 15) En la forma no clásica o atípica los síntomas digestivos son casi nulos y predominan los extradigestivos. Estos síntomas son muy diversos y ocurren en un 86% en la edad adulta.^(13, 14) Muchos de ellos son explicados por una combinación de inflamación crónica, malabsorción intestinal y respuesta inmune adaptativa que afectan desde la mucosa del tubo digestivo a otros tejidos y órganos del cuerpo humano. Estos son la anemia por déficit de hierro, osteoporosis y artritis, infertilidad, esterilidad e impotencia, lesiones cutáneas, manifestaciones neurológicas, entre otros.^(1,4,5,13) (Tabla 1)

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

Debido a la heterogeneidad de términos en cuanto a las formas de presentación, en 2013 se realizó un consenso por un grupo de expertos de Oslo⁽¹⁶⁾ que homogeneizó las definiciones en la siguiente forma:

1. *PATRÓN CLÁSICO DE EC*: traduce la presencia de una enteropatía inducida por gluten, pacientes con signos y síntomas de malabsorción.
2. *PATRÓN DE EC NO CLÁSICO*: monosintomáticos, sin signos ni síntomas de malabsorción (diarrea o esteatorrea).
3. *EC SINTOMÁTICA*: con síntomas, digestivos inespecíficos y/o manifestaciones extraintestinales, clínicamente evidentes atribuibles a la ingesta de gluten.

4. *EC SUBCLINICA*: con síntomas inespecíficos que no justifican una consulta médica o un estudio diagnóstico específico. ⁽⁵⁾

5. *EC ASINTOMÁTICA*: ausencia de síntomas incluso tras realizar una encuesta clínica dirigida. Habitualmente son diagnosticados en programas de cribado o en pacientes que pertenecen a grupos con riesgo de desarrollar EC.

6. *EC POTENCIAL*: serología positiva sin daño en la biopsia de duodeno.

7. *EC REFRACTARIA*: clínica de malabsorción y atrofia vellositaria persistente a pesar de la dieta libre de gluten.

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LAS PRINCIPALES MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS

		Fisiopatología	Características
Hematológicas	Anemia Ferropénica	Disminución en la absorción de hierro a nivel intestinal.	Alteración hematológica más frecuente en EC. Predominio en adultos (32%).
	Déficit de Vitamina K	Malabsorción de vitamina K liposoluble a nivel intestinal, tanto proximal como distal.	Predisposición a hemorragias. Aumento en frecuencia de sangrados ocultos en materia (Causa de Anemia Ferropénica)
Osteoarticulares	Osteoporosis u Osteopenia	Déficit en la absorción y utilización de vitamina D.	Manifestación frecuente en adultos. Malnutrición y sedentarismo aumentan aún más el riesgo de fracturas.
Trastornos reproductivos	Mujeres		Menarca tardía, menopausia precoz. Infertilidad que revierte con dieta libre de gluten. Abortos espontáneos. Bajo peso al nacer.
	Hombres		Impotencia, esterilidad e incapacidad sexual.

Cutáneas	Dermatitis herpetiforme	Depósitos granulares lineales de IgA en las papilas dérmicas.	Patognomónico de EC. Predominio en adultos y jóvenes adolescentes. Aproximadamente en un 30% de los pacientes con EC.
Neurológicas	Ataxia		Síntoma más frecuente
	Otros síntomas: Neuropatía periférica, temblor y otros.		

Adaptado de referencias ^(1,2,5). EC: enfermedad celíaca. IgA: inmunoglobulina A

POBLACIÓN DE RIESGO Y RECOMENDACIONES

La forma de presentación asintomática prevalente en adultos se diagnóstica por sospecha en grupos de pacientes que poseen un riesgo aumentado de desarrollar EC.

FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EC:

- Debe realizarse screening de EC debido a que se ha detectado una alta prevalencia de un 5-15%, valor que puede elevarse hasta un 30% en pacientes portadores del haplotipo HLA-DQ2. ⁽¹⁷⁾

DEFICIENCIA SELECTIVA DE INMUNOGLOBULINA (IG) A:

- El déficit selectivo de IgA es más frecuente en los pacientes con EC que en la población general, 1 en 40 vs 1 en 400 respectivamente. ⁽¹⁾ La determinación de IgA en conjunto con la búsqueda de anticuerpos permite disminuir los falsos negativos, dado que, en aquellos casos que asocian un déficit de IgA (2,6 % de los pacientes con EC) se deberá solicitar anticuerpos IgG. ⁽²⁾

ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

- Se ha descrito un aumento significativo de hasta el 15% en la prevalencia de diversas enfermedades autoinmunes en pacientes con EC y sus familiares de primer grado en comparación con los controles. ⁽¹⁷⁾ Al igual que se observa un incremento de la prevalencia de la EC en pacientes con otras enfermedades autoinmunes. Esta relación pone de manifiesto que hay una base patogénica común, que involucra la susceptibilidad genética y ambiental entre otros mecanismos no totalmente dilucidados. ⁽¹⁸⁾ Son múltiples las enfermedades autoinmunes asociadas, tanto las organoespecíficas como las sistémicas.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ORGANOESPECÍFICAS

- Diabetes mellitus (DM) tipo 1: En estos pacientes la EC es aproximadamente 6 veces mayor que en la población general, ⁽¹⁹⁾ justificando el cribado al momento del diagnóstico de la DM1 y luego cada 2 años. Se ha diagnosticado la EC incluso 5 a 10 años luego del diagnóstico de DM1. ⁽²⁰⁾
- Tiroiditis autoinmune: se ha visto un incremento de EC en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), con una prevalencia que oscila entre 2 y 7%. Así mismo, en pacientes con EC la aparición de disfunción tiroidea se da hasta un 10% de los casos, y el riesgo de enfermedad tiroidea es tres veces mayor en comparación con los controles. ^(18,21)
- Hepatopatías autoinmunes: en cuanto a la relación de la EC y las hepatopatías autoinmunes, según el estudio realizado por Ludvigsson JF y cols, los pacientes con EC presentan un riesgo estadísticamente significativo de contraer cirrosis biliar primaria (CBP), hepatitis autoinmune (HAI) y colangitis primaria esclerosante (CEP). ^(18,22) Pacientes con hepatopatías autoinmunes presentan mayor prevalencia de EC en comparación con la población general; en aquellos con diagnóstico de CBP la prevalencia de EC fue alrededor del 3%, ⁽²³⁾ en CEP de 3,5% ⁽²⁴⁾ y en pacientes con HAI la prevalencia fue de 6%. ⁽²⁵⁾

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS:

- Lupus eritematoso sistémico (LES): se ha evidenciado que los pacientes con EC tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar LES que los no celíacos, pudiendo incluso desarrollarse tardíamente en el curso de la enfermedad. ^(18,21)
- Síndrome de Sjogren (SS): estudio realizado en 111 pacientes con SS el 4,5% tenían diagnóstico positivo para EC, los autores recomiendan el tamizaje para EC en pacientes con SS. ⁽²⁶⁾
- Artritis reumatoidea (AR): se han documentado asociaciones epidemiológicas, serológicas y genéticas entre EC y AR. Si bien genéticamente no comparten modificaciones en los genes HLA, si lo comparten en muchos genes no-HLA. ⁽²⁷⁾
- Artritis idiopática juvenil (AIJ): la EC se ha descrito en pacientes con AIJ, con una tasa de prevalencia que varía según diferentes estudios entre 2,5% a 7% ⁽¹⁸⁾

Debido a la contundencia de estos datos, los diferentes autores concuerdan en que se debe realizar screening de EC en familiares de primer grado, déficit de Ig A y en presencia de otras enfermedades autoinmunes. Tabla 2.

Tabla 2. PATOLOGÍAS Y CONDICIONES ASOCIADAS QUE SE RECOMIENDA HACER SCREENING PARA EC.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE 1 ^{ER} GRADO
DÉFICIT DE IgA
DM1
TIROIDITIS DE HASHIMOTO
HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES
LES
SINDROME DE SJOGREN
SARCOIDOSIS
ARTRITIS REUMATOIDE
DERMATITIS HERPETIFORME
NEUROPATÍA PERIFÉRICA
SINDROME DE DOWN
SINDROME DE TURNER
PURPURA TROMBOCITOPÉNICO

Adaptado de referencias ^(2,5) (IgA: Inmunoglobulina A, DM1: Diabetes Mielitus tipo 1, LES: Lupus Eritematoso Sistémico)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EC se basa en tres puntos: presencia de una lesión anatomopatológica característica en el intestino delgado, la remisión clínica y la negatividad de los anticuerpos al realizar tratamiento con una dieta libre de gluten. ⁽²⁾ Deben excluirse otras patologías relacionadas al trigo como lo son la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) y la alergia al trigo. En dichas patologías existen síntomas digestivos y extradigestivos muy similares a la EC pero sin los marcadores serológicos, la biopsia ni la alteración HLA de la misma. ⁽²⁸⁾

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

No solo sospechar la presencia de EC en pacientes que presentan síntomas de malabsorción intestinal, sino que se debe analizar el paciente haciendo hincapié en los grupos de riesgo y patologías asociadas. Ya que la gran mayoría se presentan de forma silente o latente (Tabla 2).

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Los estudios serológicos son utilizados en el primer escalón paraclínico para orientar quién debería ser biopsiado o no, así como también la realización de estudios epidemiológicos.⁽¹⁾ Sí en la práctica clínica tenemos un paciente con síntomas claros de EC y serología negativa, deberíamos recurrir igualmente a la biopsia. Los marcadores serológicos actualmente disponibles son:

- *Anticuerpos anti-endomiso (EMA)*: debe utilizarse solo como prueba confirmatoria debido a su alto costo y subjetividad de interpretación.⁽¹⁴⁾ Se pueden detectar dos isotipos IgA e IgG, utilizando más frecuentemente los de tipo IgA, aunque en pacientes con déficit selectivo de IgA se utilizan los IgG. Especificidad de 99% y sensibilidad variable con la edad.⁽²⁾
- *Anti-transglutaminasa tisular (tTGA-IgA)(o clase IgG para pacientes con deficiencia de IgA)*: Son los anticuerpos de primera elección para el diagnóstico, cribado de EC, y seguimiento. presentan una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% y entre el 89% y 96% respectivamente⁽¹⁾ y un alto valor predictivo positivo.⁽²⁾
- *Anticuerpos antigladina (AGA)*: poco específicos, útiles en niños menores a 18 meses ya que los valores de los otros anticuerpos suelen ser negativos, también sirve para el seguimiento.⁽⁵⁾

ESTUDIO GENÉTICO

La determinación de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 puede ser útil cuando:^(5, 7)

- hay discrepancias en los hallazgos serológicos e histológicos, ya que en raros casos la EC se presenta en individuos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 negativos.
- Pacientes que quieren investigar la susceptibilidad genética debido a que presentan antecedentes familiares de primer grado.
- Otro caso es cuando son pacientes con serología positiva y se niegan a realizarse la biopsia.

EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA Y ANATOMOPATOLÓGICA

La endoscopia digestiva es el estudio más utilizado en el diagnóstico de EC, permite con evaluar macro y microscópicamente todo el aparato digestivo. Macroscópicamente se describen varias características tales como la pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad, fisuras y prominencia de la vasculatura submucosa. ⁽²⁸⁾ La lesión compromete a la mucosa digestiva en forma difusa, siendo más afectada la mucosa proximal con daño decreciente hacia el intestino delgado distal. Dado a que puede adoptar un patrón parcheado se recomienda la toma de múltiples biopsias endoscópicas de duodeno: 1 o 2 en bulbo (posición horaria 9y/o 12hs) y al menos 4 de duodeno post bulbar. ^(29,30)

Tabla 3. CLASIFICACIONES HISTOPATOLÓGICAS DE MARSH, MARSH MODIFICADA (OBERHUBER) Y CORAZZA

CRITERIO HISTOLÓGICO			MARSH	MARSH MODIFICADA (Oberhuber)	CORAZZA
Aumento de los linfocitos intraepiteliales	Hiperplasia de criptas	Atrofia vellositaria			
No	No	No	Tipo 0	Tipo 0	-
Si	No	No	Tipo 1	Tipo 1	Grado A
Si	Si	No	Tipo 2	Tipo 2	
Si	Si	Si, parcial	Tipo 3	Tipo 3 ^a	Grado B1 (relación vellosidad/cripta<3:1)
Si	Si	Si, subtotal		Tipo 3b	
Si	Si	Si, total		Tipo 3c	Grado B2 (sin vellosidad detectable)

>40 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales para clasificación de Marsh modificada y >25 LIE por cada 100 células epiteliales para la clasificación de Corazza. Tabla extraída de: Moscoso J, F. and Quera P, R. (2016). Enfermedad celíaca. Revisión. Revista médica de Chile, 144(2), pp.211-221 Kurien M, Evans K, Hopper A, Hale M, Cross S, Sanders D.

Clásicamente se utilizaba la clasificación de Marsh que fué reemplazada por Oberhuber en 1999 proponiendo una estandarización en 6 tipos. Si bien no existen sugerencias sobre qué clasificación utilizar, la de Corazza parece ser la más recomendable dada su simpleza y reproducibilidad. En nuestro medio los endoscopistas utilizan más frecuentemente la clasificación de Marsh modificada (Oberhuber, 1999).⁽²⁸⁾ Microscópicamente el espectro de

lesiones histológicas que presentan estos pacientes oscila desde formas de enteritis linfocíticas, donde únicamente se encuentra un incremento de la población de linfocitos intraepiteliales (>25%) (Marsh 1), hasta formas de atrofia grave de la mucosa (Marsh 3).⁽³⁰⁾ Cualquiera de estas formas histológicas es compatible con la presencia de EC pero ninguna es patognomónica de dicha enfermedad. El estadio Marsh 1 puede encontrarse en el 5,4 % de la población y en la mayoría de los casos no corresponde a EC.⁽¹⁸⁾ El Marsh II corresponde a la hiperplasia de las criptas y tampoco son lo suficiente específica para diagnosticar EC, puede verse en personas con la enfermedad que están bajo tratamiento y en el 20% de los pacientes con dermatitis herpetiforme.^(2, 18) De aquí radica la importancia de complementar el diagnóstico con la serología y el estudio genético.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

En pacientes con sintomatología poco clara e intrincada, existen muchas patologías que se presentan con clínica y alteraciones de la mucosa similares a las de la EC.⁽²⁾ En pacientes con infección por los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son comunes los síntomas gastrointestinales así como los extraintestinales, dentro de los primeros el más frecuente es la diarrea, estando en relación directa con el número de CD4.⁽³¹⁾ Por otro lado la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, comparten múltiples analogías con la EC, en la etiopatogenia de ambas interaccionan factores inmunológicos, genéticos y ambientales. Estas enfermedades tienen similar respuesta inmunológica, cursan con infiltración linfocitaria y con inflamación crónica del intestino.⁽³²⁾ Por lo tanto, se debe siempre realizar diagnóstico diferencial con las patologías antes mencionadas y con las enumeradas en la siguiente tabla, que cursan con alteraciones AP similares.

Tabla 4. OTRAS CAUSAS DE ATROFIA VELLOSIARIA DE DUODENO

ENFERMEDAD DE CROHN
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE
ENTEROPATÍA AUTOINMUNE
LINFOMA INTESTINAL
ENTEROPATÍA POR VIH
TUBERCULOSIS INTESTINAL
PARASITOSIS POR GIARDIA LAMBLIA
GASTROENTERÍTIS EOSINÓFICA
ENFERMEDAD DE WHIPPLE

ENTERITIS POR RADIACIÓN
SINDROME DE ZOLLINGER-ELLISON
ENFERMEDAD DE CROHN
SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL
ENTEROPATÍA ASOCIADA A DROGAS: QUIMIOTERÁPICOS, AINE, OLMESARTAN, MICOFENOLATO MOFETIL.
ENFERMEDAD INJERTO VERSUS HUESPED
DESNUTRICIÓN

Adaptado de referencias ^(5, 28)

TRATAMIENTO

El único tratamiento para la enfermedad celíaca es la dieta estricta sin gluten. La dieta libre de gluten (DLG) implica que los productos que contienen trigo, cebada o centeno deben ser excluidos por completo, lo cual no es fácil porque el uso de estos cereales está muy extendido, conlleva un mayor costo económico y puede ocasionar en algunos pacientes deficiencia nutricional, estreñimiento o aumento de peso no deseado. Por este motivo se recomienda al inicio del tratamiento contar con nutricionista para brindar asesoramiento dietético.^(1,5)

El correcto cumplimiento de la dieta se traduce en mejoría clínica, descenso en los títulos de anticuerpo y normalización de la lesión histológica.⁽¹⁾ Con la dieta sin gluten se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las 2 semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses, y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento.^(2,5,8) En pacientes adultos la respuesta histológica es más lenta en comparación con los niños, y en algunos casos puede prolongarse por encima de los 2 años.⁽⁵⁾

COMPLICACIONES

ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA (ECR): Se define como la persistencia de los síntomas, pese a haber excluido el gluten de la dieta por un periodo de al menos 6 meses. El diagnóstico requiere haber descartado la contaminación o ingesta de alimentos con gluten, así como la ausencia de otras enfermedades incluyendo linfoma. Se estima que la prevalencia es menor al 5% de los pacientes con EC.^(1,4,18)

Se diferencian dos subtipos de ECR de acuerdo al inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales, con diferente enfoque pronóstico y terapéutico.^(1, 5, 28)

- ECR I: se caracteriza por linfocitos de inmunofenotipo normal.
- ECR II: representado por linfocitos anormales con falta de expresión de los marcadores de superficie (CD3, CD8, y TCR).

Desde el punto de vista clínico los pacientes con ECR II presentan un peor pronóstico ya que asocian un mayor riesgo de linfoma intestinal. El tratamiento de estos pacientes incluye corticoides y en el ECR tipo II también se podría utilizar antineoplásicos.

NEOPLASIAS: Los pacientes celíacos tienen un riesgo aumentado de contraer neoplasias malignas linfoproliferativas y gastrointestinales, por lo que hacemos hincapié en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento a tiempo de esta enfermedad. Un estudio realizado en Reino Unido mostró 1,29 más riesgo de cualquier neoplasia, pero especialmente linfoma no Hodgkin (LNH) y cáncer de intestino delgado.^(18,33) En cuanto al LNH que se desarrolla en pacientes con EC se denomina linfoma de células T asociado a enteropatía y debe sospecharse en pacientes en una etapa avanzada de su enfermedad, al reaparecer los síntomas luego de una respuesta inicial a la dieta libre de gluten o como un cuadro de deterioro progresivo como consecuencia de una ECR II.^(1,18) El adenocarcinoma de intestino delgado es más frecuente en yeyuno y se desarrolla a partir de un adenoma previo.⁽¹⁸⁾ Este tipo de tumor tiene síntomas muy inespecíficos, por lo que generalmente se diagnostica en estadios avanzados.⁽⁴⁾

SEGUIMIENTO Y CONTROL

La desaparición de los síntomas digestivos en la mayoría de los enfermos se resuelve rápidamente. La diarrea, el dolor abdominal y la distensión abdominal se resuelven en menos de seis meses en un 94-96% de los casos.⁽³⁴⁾ En pacientes adultos con EC son propensos a presentar deficiencias nutricionales tales como disminución de folatos (20%), B₁₂(19%) o Zinc (67%) y anemia ferropénica (32%).⁽³⁵⁾ Por lo tanto es de suma importancia cuantificar los marcadores nutricionales al momento del diagnóstico, y los hallazgos anormales deben volver a evaluarse después de 1 año de adherencia a la dieta libre de gluten. En cambio, el manejo para los niños con EC es más riguroso y demanda controles con mayor frecuencia. Se ha observado que se obtienen mejores resultados cuando la dieta es supervisada por un nutricionista idóneo.⁽²⁸⁾

Seguimiento serológico:

Los niveles de autoanticuerpos específicos (EMA; tTGA) deben cuantificarse cada 6 a 12 meses después del inicio de la dieta libre de gluten. Dicho seguimiento forma parte de los pilares diagnósticos y los mismos deben negativizarse. La sensibilidad del tTGA-IgA para identificar la enteropatía persistente después del comienzo de la dieta es del 43-83% dependiendo sobre todo de la adherencia al tratamiento.⁽⁷⁾

BIOPSIA INTESTINAL:

Los estudios serológicos pueden ser insuficientes para predecir la recuperación de la mucosa intestinal en pacientes con EC que llevan una dieta libre en gluten. La recuperación de la

mucosa en adultos con EC se asocia a una menor tasa de mortalidad y complicaciones asociadas. En un estudio de 381 pacientes adultos con diagnóstico de EC se observó que el 34% (IC 95%: 27-40%) tuvo una recuperación de la mucosa a dos años y 66% a los cinco años (IC del 95%: 58-74%). Es por esto que muchos centros asistenciales recomiendan la realización de biopsias como control. ⁽³⁰⁾

PRONOSTICO

MORBILIDAD: Estudios que comparan pacientes con EC que siguieron un tratamiento con dieta libre de gluten frente con los que no lo hicieron, han demostrado un menor riesgo acumulado de desarrollar enfermedades autoinmunes posteriormente.

Específicamente el tratamiento se comporta como factor protector frente al desarrollo de enfermedades autoinmunes como la patología tiroidea. ⁽³⁶⁾ Los pacientes con EC sin diagnóstico y tratamiento tienen mayor recurrencia de manifestaciones extradigestivas a lo largo del curso de la enfermedad.

MORTALIDAD: Un metanálisis sobre mortalidad por todas las causas mostró un mayor riesgo de mortalidad en pacientes celíacos (OR 1,24; IC 95%; 1,19-1,30). ⁽³⁷⁾ En el mismo estudio también se demostró que un subgrupo de pacientes diagnosticados por serología positiva, presentaron mayor riesgo de padecer LNH (OR 2,61; IC del 95%: 2,04-3,33) neoplasia con una alta mortalidad en la población adulta.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Documentar la variedad de formas clínicas de presentación y patologías autoinmunes asociadas a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de EC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y diagnóstico anatomopatológico
- Determinar las manifestaciones clínicas digestivas y extradigestivas más frecuentes
- Describir las enfermedades autoinmunes más frecuentemente asociadas a EC.
- Identificar el porcentaje de pacientes con serología positiva para EC en la población en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico anatomopatológico de EC, vinculados al servicio de gastroenterología del Hospital Maciel durante el período comprendido entre mayo 2014 y junio 2017. El tipo de estudio es de carácter observacional, descriptivo y transversal.

Sé incluyó con diagnóstico anatomopatológico de EC, referido en el informe del médico anatómo patólogo como “EC probable”, “compatible con EC” y/o “pacientes con lesiones histológicas clasificadas como Marsh III o superior”, según la clasificación propuesta por Oberhuber. ⁽²⁾Quedaron excluidos aquellos pacientes menores de 18 años, con historias clínicas ilegibles, así como también portadores de VIH y aquellos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Éstos últimos, son diagnósticos diferenciales y no permiten establecer si los síntomas y las lesiones histológicas se adjudican a EC o a la presencia de otra enfermedad. La población en estudio fue de 30 pacientes.

Las variables independientes a estudiar son: las diferentes formas clínicas de presentación, los antecedentes familiares de EC y las patologías autoinmunes asociadas. Definición de variables:

- Formas de presentación clínica: se consideró la posibilidad de presentación típica, presentación atípica o asintomática, según las definiciones establecidas en la literatura, a partir de las manifestaciones clínicas descritas en la historia clínica.
- Manifestaciones clínicas: se interpretó como manifestaciones digestivas o extradigestivas según la predominancia de síntomas y signos pertenecientes a estas dos categorías y definidos como se explica a continuación.

Manifestaciones digestivas	
Diarrea	Registro de la misma en la historia clínica (HC) o mediante la descripción de aumento del número de deposiciones de tres o más veces al día de heces líquidas.
Dolor abdominal	Registrado en la HC como dolor o cólico abdominal.
Constipación	Definido como disminución del número de deposiciones en menos de tres veces por semana, documentado en HC

Meteorismo	Distensión abdominal por la acumulación excesiva de gas en el intestino registrado en la HC.
Esteatorrea	Constatación en la HC de la presencia de secreciones lipídicas en las heces
Manifestaciones extradigestivas	
Anemia ferropénica	Registrado en la HC como anemia, o a partir de resultados obtenidos por estudios de laboratorio (hemoglobina menor a 12g/dl en la mujer y menor a 13g/dl en el hombre más un valor de ferritina < a 12ng/ml).
Osteoporosis u osteopenia	Registrado en la HC
Infertilidad	Registrado en HC como infertilidad
Abortos espontáneos	Registrado en HC como 2 o más abortos espontáneos
Dermatitis herpetiforme	Registrado en HC como antecedente, o diagnóstico en examen físico

- Antecedente familiar de EC: se refiere a padre, madre o hijos con Enfermedad Celíaca, registrados en la historia clínica. Variable cualitativa, dicotómica nominal, antecedentes familiares de EC 1: Si, 2: No, 3: sin dato.
- Patologías autoinmunes asociadas: son aquellas patologías de carácter autoinmunes consideradas de relevancia, que se desarrollan concomitantemente con la EC. Se relevaron, según datos registrados en la historia clínica, la presencia o ausencia de: hipotiroidismo, diabetes melitus tipo 1, vitíligo y lupus eritematoso sistémico. Es una variable cualitativa dicotómicas en escala nominal, 1: Presencia, 2: Ausencia, 3: Sin dato
- Retraso diagnóstico: los intervalos de tiempo que se tomarán para esta variable son: menor de 5 años, entre 5-10 años y mayor de 10 años entre el registro de inicio de síntomas y el diagnóstico anátomo-patológico.

- Serología: pacientes con registro en historia clínica. Los estudios serológicos incluyen a los anticuerpos antitransglutaminasa tisular y antiendomiso. La variable serología, se trata de una variable cualitativa medida en escala nominal, 1: Positivo, 2: Negativo, 3: Sin dato.

El procedimiento por medio del cual se obtuvieron los datos requeridos para el estudio fue la revisión de historias clínicas, con previa autorización, de todos aquellos pacientes con diagnóstico anatomopatológico de EC (Información brindada por el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Maciel). Los datos fueron relevados por los integrantes del equipo en formularios preconfeccionados que se adjuntan en anexos. Una vez obtenidos, el procesamiento y análisis de los mismos se llevó a cabo por intermedio del software EPIINFO versión 7.2.0.1.

En cuanto a los aspectos éticos, es de importancia destacar que en todo momento se trabajó bajo las normativas del decreto N° 379/008 elaborado por la Comisión de Bioética y Calidad de atención. Destacando particularmente la elaboración de un consentimiento informado que sea comprendido por todos los candidatos a estudio, dando libertad y sin coaccionar en la toma de decisiones. Asimismo, se aseguró la confidencialidad y privacidad de los pacientes mediante la correcta protección y anonimización de los datos.

RESULTADOS

Se analizaron 907 informes de anatomía patológica (AP) de biopsias de duodeno en el período comprendido entre mayo 2014 y junio 2017. De las biopsias revisadas 60 fueron positivas para el diagnóstico AP de EC, de los cuales 2 presentaron al menos un criterio de exclusión.

De los 58 pacientes con diagnóstico anatomo-patológico de EC, sólo 34 tenían la historia clínica en la sección de Archivos Médicos del Hospital Maciel. Por dificultades en la legibilidad de 4 de ellas, debieron ser excluidas.

Del total de historias analizadas, 25 (83,33%) corresponden al sexo femenino y las 5 (16,67%) restantes al sexo masculino. En cuanto a la edad, se obtuvo una media muestral para la misma de 48,3 años con un desvío estándar de 16,46.

Tomando en cuenta las variables utilizadas, del total de pacientes, 21 (70%) de ellos presentaron síntomas al momento de la consulta. No fue posible recolectar el dato en cuanto al tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización de la fibrogastroscofia. Todos ellos presentaban sintomatología de la esfera digestiva, destacándose el dolor abdominal en 18 (60%) casos y la

diarrea en 11 (36,67%). Además se constataron 8 casos de meteorismo (26,67%) y 3 casos de constipación (10%).

TABLA 1. Características de la población estudiada (n=30)

VARIABLES	VALOR
Edad	48,33 ± 16,46
Sexo	
masculino	5 (16,67)
femenino	25 (83,33)
Presentación clínica	
sintomático	21 (70)
asintomático	9 (30)
Enfermedades autoinmunes asociadas	9 (30)

Los valores se expresan en n (%), media ± desvío estándar.

De los pacientes sintomáticos el 20% presentaba manifestaciones extra digestivas. La forma de presentación más frecuente fue la anemia ferropénica, la cual se presentó en 5 (16,67%) de los pacientes. Además se evidenció un caso de osteopenia, correspondiendo al 3,33%. 9 (30%) pacientes se encontraban asintomáticos. No se encontraron otras manifestaciones extradigestivas relevadas.

Con respecto a los antecedentes personales de los pacientes, se evidenció que 10 de ellos presentaban una enfermedad autoinmune asociada. De los cuales 9 (30%) presentaban hipotiroidismo. Entre los pacientes en estudio, tan solo se presentó 1 caso (3,33%) con antecedentes familiares de primer grado de EC.

Por último destacar que en 9 de las historias clínicas analizadas pudieron encontrarse datos serológicos; 7 de los pacientes (23,33%) presentaron serología positiva (tTGA y EMA), mientras que los restantes (6,66%) tuvieron resultado negativo.

Gráfica 1. RESULTADOS DEL ESTUDIO



Manifestaciones Digestivas:

- Dolor abdominal: 60%
- Diarrea: 36,66
- Meteorismo: 26,67%
- Constipación: 10%

Manifestaciones Extradigestivas

- Anemia Ferropénica: 16,67%
- Osteopenia: 3,33%

Enfermedades Autoinmunes

- Hipotiroidismo: 30%

Serología

- Positiva: 23,33%
- Negativa: 6,66%

DISCUSIÓN

La EC es una enfermedad muy prevalente que afecta todas las edades, siendo el 20% mayor de 60 años. ⁽²⁾ La población en estudio incluye a todos aquellos individuos mayores de 18 años, quedando excluidos la población infantil que aporta un número importante de casos de EC con un patrón de presentación clásico. Según datos obtenidos en el estudio de Green P y cols, la presentación en la adultez ocurre en la 4^o-6^o década de la vida, estando en relación con los resultados arrojados por nuestro estudio, siendo la media de edad de 48,3 años. En este caso el grupo analizado es predominantemente femenino, siendo un 83,33% del total. Los resultados obtenidos concuerdan con la bibliografía, en donde se destaca que la EC, al igual que la mayoría de las EAI, prevalece en el sexo femenino. ^(2,3)

En lo que respecta a las formas clínicas de presentación se vio que en su amplia mayoría presentaban sintomatología (70%), habiendo una correlación con otros estudios en los que se vio que eran poco habituales los casos de diagnóstico incidental o por el screening a los grupos de riesgo ⁽¹⁾. Es oportuno destacar que no ha sido posible obtener datos relacionados con el tiempo transcurrido entre el comienzo de la sintomatología compatible con EC y el diagnóstico anatomopatológico. La falta de sospecha clínica es la principal responsable del retraso diagnóstico;^(11,12) pudiendo haber varios otros aspectos responsables de esta situación, siendo estos adjudicados tanto a médicos como a pacientes. En cuanto a los médicos se destaca la ausencia de registro temporal de los síntomas; mientras que en los pacientes el desconocimiento de los mismos, y muchas veces la minimización por ello conlleva un retraso en la consulta.

En aquellos pacientes sintomáticos se observó que en su totalidad presentaron algún síntoma de la esfera digestiva y solo el 20% manifestaciones extradigestivas. En un estudio realizado por Vivas S, Ruiz de Morales y Fernández M et al, describen a las manifestaciones extradigestivas como las más frecuentes en la adultez. ^(13,14,15) Por el contrario, en nuestro estudio, los resultados obtenidos podrían deberse a múltiples factores, dentro de los que se destaca la interpretación de la EC como una enfermedad digestiva y no sistémica, dificultades en la sospecha clínica y por consiguiente en la solicitud de paraclínica con fines diagnósticos. Los síntomas digestivos predominantes fueron el dolor abdominal, diarrea y meteorismo; en la literatura consultada, en los últimos años, se describe que la diarrea se presenta en menos del 50% de los paciente. ⁽¹⁾

En cuanto a la clínica extradigestiva se vio que predomina la anemia ferropénica, la cual según los estudios de L. Viola; R. Pini, B. Filippini, G.L. Virgine, R. Pericoli y G. Ancora puede tener una incidencia entre 12-69%, observándose una correlación con los datos obtenidos en el grupo estudiado, con una frecuencia de 16,67%.^(1,4,5,13) Además se presentó un caso de osteopenia; habiéndose demostrado en diversos estudios que la EC predispone a la osteopenia.^(38,39) En el estudio de Stenson WF y cols, la incidencia de osteopenia en pacientes con EC es de aproximadamente 3,4%, ⁽⁴⁰⁾ coincidiendo con nuestro estudio.

Las enfermedades autoinmunes suelen asociarse, habiendo mayor prevalencia de EC en los pacientes con otra EAI que en la población general ^(7,17). En lo que respecta a la población estudiada se obtuvieron datos que señalan que el 33,33% asocian alguna de ellas, siendo el hipotiroidismo la más frecuente (30%). Estos datos demuestran una mayor prevalencia de asociación de EC e hipotiroidismo que lo hallado en otras investigaciones ^(18,21).

Un punto que debemos subrayar son los escasos estudios serológicos solicitados en la población de estudio. El primer paso en el diagnóstico de la EC es la sospecha clínica y la serología, en base al resultado se decide la solicitud de la FGC. En 21 de las HC analizadas no se encontraron resultados serológicos, por lo cual suponemos no fueron solicitadas. Esto genera cierta incertidumbre acerca del motivo de solicitud o indicación de la FGC con biopsia de duodeno II- ¿La misma respondió a la sospecha de EC o de otras enfermedades? En caso de que la sospecha clínica fuese de EC el protocolo diagnóstico no incluye a la FGC como el primer estudio a solicitar, ya que es un estudio invasivo, de alto costo y no reproducible en todos los centros. Por otro lado, no se ha demostrado en las series un aumento del diagnóstico precoz. Habiendo hecho estas consideraciones debemos tener precaución en la interpretación de la falta de solicitud de test serológicos, quedando la posibilidad en nuevos estudios de valorar esta nueva variable “motivo de solicitud de biopsia de FGC con biopsia de duodeno II”.

El proceso de investigación de nuestro trabajo requirió de varias etapas en las cuales se tuvieron muchas debilidades así como también aspectos positivos. En lo que respecta a las virtudes se destaca el lugar de realización del trabajo. El Hospital Maciel es uno de los centros de referencia del país en cuanto a patologías autoinmunes, cuenta con todos los servicios que permiten realizar el abordaje integral que esta patología requiere y teóricamente nos daría un caudal de pacientes importante, por lo que es un lugar estratégico para llevar a cabo la investigación. A nivel del equipo de trabajo, este ha sido un primer acercamiento a la investigación clínica, muy fructífero desde el punto de vista académico. Nos aportó herramientas para la elaboración de nuevos conocimientos, produciéndose nuevas ideas e interrogantes para estudiar. En lo que respecta específicamente a este trabajo creemos que la temática es de gran importancia tomando en cuenta la alta frecuencia de EC, debiendo concientizar al personal asistencial en intentar lograr un diagnóstico precoz, con el fin de prevenir posibles complicaciones.

En las debilidades del estudio, predominan las relacionadas con el registro de los datos, descripciones no concluyentes de la pieza anatómica analizada, el número reducido de pacientes de los que se obtuvieron datos, la escasa información de los síntomas y su inicio. Es importante destacar que los resultados de AP se encuentran descritos de forma diferente según el patólogo responsable, sin seguir un patrón en común, dificultando la comprensión de los mismos a la hora de seleccionarlos para el estudio. La ausencia de valoración del motivo de solicitud del estudio endoscópico, como se mencionó anteriormente. En cuanto al número de pacientes, inicialmente se analizaron un total de 907 muestras de AP, obteniéndose de ellas 60 compatibles con EC. De todos los resultados tan solo se pudieron conseguir 34 HC, presumiblemente esto se

debió a la alta tasa de usuarios procedentes de diferentes centros, no pertenecientes a la población del Hospital Maciel. El análisis de las historias clínicas fue uno de los principales obstáculos que se debieron afrontar. La principal dificultad fue el escaso contenido clínico de las historias, impidiendo una correcta recolección de datos.

CONCLUSIONES

El diagnóstico tardío de la EC es uno de los principales determinantes de mala evolución y complicaciones. Las dificultades en estimar el tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo AP; y la gran variabilidad clínica con manifestaciones sistémicas hacen imperiosa la búsqueda de mejoras en la práctica clínica diaria. Es necesario realizar un interrogatorio y examen físico sistematizado y focalizado en la sospecha de EC, así como contar con un detallado registro del inicio de los síntomas y signos. La predominancia de síntomas digestivos en este estudio, pone en juicio si responde a un subdiagnóstico, o subregistro, de manifestaciones extradigestivas de esta enfermedad. Estos resultados serían de gran utilidad tanto que permiten instruir al médico a tomar en cuenta en su razonamiento clínico la posibilidad de estar frente a una EC cuando el paciente consulta por sintomatología de la esfera hematológica, osteoarticular, neurológica, entre otras. No debe esperarse a que el paciente presente síntomas digestivos para sospechar la enfermedad.

Se ha visto que las enfermedades autoinmunes suelen asociarse entre sí, no siendo la EC la excepción. Aquellos pacientes con antecedentes personales de EAI son considerados un grupo de riesgo, debiendo ser incluidos en un programa de tamizaje para EC. Los beneficios de estas pruebas radican en la alta sensibilidad, el hecho de ser no invasivo, la fácil realización y el bajo costo, permitiendo de esta forma el seguimiento de la patología.

El principal propósito del estudio fue describir la población con EC del Hospital Maciel, con qué síntomas se presentaban y con qué otras enfermedades autoinmunes se asociaban. El objetivo principal se alcanzó a pesar de que ciertos datos, de vital importancia para el diagnóstico, no se encontraban registrados correctamente. Por esta razón sería importante mantener un seguimiento para determinar si se logran mejoras en este aspecto, lo cual beneficiaría ampliamente a los pacientes e incluso llevaría a una reducción de gastos para la institución. Por otro lado resaltamos nuevamente la falta de serología en 21 de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de EC. Este resultado es muy importante en tanto que nos permite concluir que la sospecha de EC es poco frecuente en la práctica clínica, incluso frente a grupos de riesgo. Es por ello que creemos muy importante concientizar acerca de la pesquisa

temprana, con los métodos de screening ya mencionados, en poblaciones de riesgo como aquellos con EAI. Tomando en cuenta los resultados obtenidos, creemos necesario la realización de otros estudios que abarquen una mayor muestra poblacional, con el objetivo de estudiar la prevalencia de EC en pacientes con EAI y así lograr resultados más significativos y aplicables a otras poblaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno a declarar

AGRADECIMIENTOS

A los departamentos de: Anatomía Patológica y de Archivos del Hospital Maciel. La buena disposición de los diferentes departamentos, favoreció la recolección de datos, facilitándonos el acceso a los resultados de AP, así como a las historias clínicas de los pacientes que previamente y de forma voluntaria habían decidido formar parte de nuestro estudio. Por otro lado subrayar el apoyo docente, no solo de los responsables del estudio sino también de otros que forman parte de la Clínica Médica 3 del Hospital Maciel, desde el punto de vista logístico, brindándonos herramientas para poder conseguir información actualizada y guiándonos en la construcción del trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Trucco E. Enfermedad celíaca, una enfermedad rara o raramente diagnosticada? Tendencias en Medicina. Agosto 2012. Año VII (Nº 7): 54-64.
- 2) Guerrini, D. V., Vargas, D. L., Trucco, D. E., Servicio, J. De, Gastroenterología, D., Maciel, H., & Consani, D. S. (2011). Enfermedad celíaca. Un desafío en Medicina Interna., (Supl 1), 47-58.
- 3) Manual del Residente de Aparato Digestivo. M. Marin Moreno y S Sanchez-Gey Venegas. Sociedad Española de Patología Digestiva. 2005; Eisai. Cap 29:413-435
- 4) World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Bai J. Zeballos E. et al. Enfermedad Celíaca, 2005.
- 5) Lázaro, Y. A., & Piedrafita, S. S. (2016). Enfermedad celíaca. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(4), 168-177.
- 6) Romanos J, Rosén A, Kumar V, Trynka G, Franke L, Szperl A, et al., PreventCD Group. Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut*. 2014; 63:415-22
- 7) Maureen M. Leonard, Anna Sapone, Carlo Catassi, Alessio Fasano. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017; 318(7):647-656
- 8) Polanco Allué I. REVISIÓN: Enfermedad celíaca. *Revista Del Laboratorio Clínico* [serial on the Internet]. (2014, Oct 1), [cited May 25, 2017]; 7141-144. Available from: ScienceDirect. Enfermedades del mesenterio): 168-177. Available from: ScienceDirect.
- 9) Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. En: SEGHNPAEP, editor. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Madrid: Ergon; 2010. p.37-46.
- 10) Polanco I, Mearin ML. Enfermedad celíaca. En: Argüelles F, editor. *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPAEP*. Madrid: Ergon; 2011. p.284-91.
- 11) Norström, F, Lindholm, L, Sandström, O, et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterology* 2011; 11:118.

- 12) Green PHR, Stavropoulos, SN, Panagi, SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 126-31.
- 13) Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2360-2365.
- 14) Freeman HJ, Chopra A, Clandini MT, Thomson A. BR: Recent advances in celiac disease; *WJG*2011, may14; 17(18):2259-2272
- 15) Green P, Cellier C. Celiac Disease. *NEJMed* 2007,357(17),1731-43.
- 16) Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et.al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62:43-52
- 17) Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States, 163.
- 18) Lauret, E., & Rodrigo, L. (2013). Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *BioMed Research International*, 2013.
- 19) Elfstrom P, Sundstrom J, Ludvigsson JF. Systematic review with metaanalysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1123–32.
- 20) Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med* 2012;29:e286–9.
- 21) Boccuti, V., Perrone, A., D’Introno, A., Campobasso, A., Sangineto, M. and Sabbà, C. (2016). An unusual association of three autoimmune disorders: celiac disease, systemic lupus erythematosus and Hashimoto’s thyroiditis. *Autoimmunity Highlights*, 7(1)
- 22) Ludvigsson, J. F., Elfström, P., BroomÉ, U., Ekbohm, A., & Montgomery, S. M. (2007). Celiac Disease and Risk of Liver Disease: A General Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(1), 63–69.
- 23) A. Floreani, C. Betterle, A. Baragiotta et al., “Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimicrobial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy,” *Digestive and Liver Disease*, vol. 34, no. 4, pp. 258–261, 2002.

- 24) U. Volta, L. Rodrigo, A. Granito et al., “Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 97, no. 10, pp. 2609–2613, 2002
- 25) D. Villalta, D. Girolami, E. Bidoli et al., “High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 19, no. 1, pp. 6–10, 2005
- 26) P. Szodoray, Z. Barta, G. Lakos, S. Szakall, and M. Zeher, “Coeliac disease in Sjogren’s syndrome—a study of 111 Hungarian patients,” *Rheumatology International*, vol. 24, no. 5, pp. 278–282, 2004
- 27) Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: Joints get that gut feeling; Aaron Lerner, Torsten Matthias
- 28) Moscoso J, F. and Quera P, R. (2016). Enfermedad celíaca.Revisión. *Revista médica de Chile*, 144(2), pp.211-221 Kurien M, Evans K, Hopper A, Hale M, Cross S, Sanders D.
- 29) Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? ; *Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 75: 1190-1196.
- 30) 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
- 31) Gibbons T. Fuchs, G. (2007). Chronic enteropathy: clinical aspects. [Review] [31 refs]. *Nestle Nutrition Workshop Series*, 59, 89–104.
- 32) Masachs, M., Casellas, F., & Malagelada, J. R. (2007). Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes celíacos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas : Organo Oficial de La Sociedad Española de Patología Digestiva*, 99(8), 446–450.
- 33) 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.
- 34) Murray J, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Nutr* 2004; 79: 669-673
- 35) Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5(10):3975-3992.)

- 36) Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al; Groupe D'Etude et de Recherche Sur la Maladie Coeliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):753-758.
- 37) Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):540-551.
- 38) Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999;24:249–55.
- 39) Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green P. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 112–9.
- 40) Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arc Intern Med* 2005; 165:393–9.

ANEXOS:

Anexo 1

Reconocimientos							
Pacientes	Fecha de inicio de síntomas	Fecha DG	Concomitante enfermedad autoinm	Manifestaciones Digesti	Manifestaciones extradigesti	AF	Serologia
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Anexo 2

Pacientes	Manifestaciones digestivas					Manifestaciones extradigestivas				
	Diarrea	Dolor abdominal	Esteatorrea	Meteorismo	Constipación	Anemia ferropénica	Trombosis venosa profunda	Infertilidad/Abortividad	Dolores óseos/Osteopenia	Dermatitis herpetiforme
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										

Anexo 3

Pacientes	Serologías			
	ATG transglutaminasa	Antigliadina	Anti-endomisio	Deficit de IgA
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				

	Nominacion
ATG transglutaminasa	1
Antigliadina	2
Anti-endomisio	3

**Comité de Ética de la Investigación del Hospital Maciel
C.E.I.H.M**

Informe del Evaluación de protocolos de Investigación

Título de la Investigación	"Formas clínicas de presentación y patologías autoinmunes asociadas en pacientes con Enfermedad Celíaca, diagnosticadas por anatomía patológica, en el Hospital Maciel".
Protocolo de la Investigación	
Nombre y Título del solicitante	Tutor: Dra. Valentina Mas
Nombre de la Institución y sede de la Investigación	Hospital Maciel
Lugar y Fecha de la decisión	

Declaración de la decisión tomada

Protocolo aprobado	<input checked="" type="checkbox"/>
Protocolo rechazado	<input type="checkbox"/>
Solicitud de enmiendas	<input type="checkbox"/>
Aprobación con recomendación	<input type="checkbox"/>
Aprobación con condicionamiento	<input type="checkbox"/>

Observaciones

Firmas de los integrantes del CEIHM

<p>_____</p> <p><i>[Signature]</i></p> <p>_____</p> <p><i>[Signature]</i></p> <p>_____</p> <p>SILVIA BUCSERA</p>	<p>_____</p> <p><i>[Signature]</i> (OSUARIA)</p> <p>_____</p> <p><i>[Signature]</i></p> <p>_____</p>
--	--

**COMITÉ DE BIOÉTICA
HOSPITAL MACIEL-ASSE**