

Celiaquía, una enfermedad paradigmática

Celiac disease, a paradigmatic disease

Dres. Eduardo A. Cueto Rua*, Luciana Guzmán*, Gabriela Nanfito*, Soledad Barrera* y Ricardo Drut**

RESUMEN

Se presentan 10 pacientes recientemente diagnosticados como celíacos, ninguno de los cuales presentaba desnutrición, ni sintomatología sugerente de malabsorción. Seis tenían un pariente celíaco en primer grado, tres diabetes de tipo uno y el restante una tesaurosismosis. Todos presentan autoanticuerpos IgA, EMA positivos y ocho IgA tTG2 positiva, los dos restantes tenían valores normales. Las biopsias que facilitaron el diagnóstico de enfermedad celíaca, fueron tomadas previo examen endoscópico minucioso en las áreas proximales y distales del duodeno. La biopsia duodenal (3^{ra} o 4^{ta} porción) de todos estos pacientes se hallaba dentro de límites normales. Los hallazgos resultan particularmente interesantes e ilustrativos para compaginar o explicar aquellas aparentes discordancias entre la clínica, el laboratorio y la histopatología.

Palabras clave: enfermedad celíaca, atrofia vellositaria proximal, diagnóstico histopatológico.

SUMMARY

We are reporting ten recently diagnosed children with celiac disease who presented neither undernutrition nor symptoms suggesting malabsorption syndrome. All showed IgA, EMA and just eight tTG2 autoantibodies. Biopsies allowing histopathologic diagnosis were taken after detailed endoscopic examination from proximal duodenum. Samples from distal duodenum were within normal histologic range. The findings are particularly interesting in order to explain cases with apparent disagreements between clinical, laboratory and histopathologic data.

Key words: celiac disease, histopathologic diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) o celiaquía se define como una enfermedad autoinmunitaria observable en poblaciones genéticamente predispuestas que revierte con la supresión del gluten, produce una inflamación grave con atrofia vellositaria que suele manifestarse con algún grado de malabsorción. La EC pasó de ser un emblemático problema de absorción, a una peculiar entidad autoinmunitaria que compromete la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa.¹⁻⁸

* Servicio de Gastroenterología.

**Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Sor María Ludovica. La Plata. Argentina

Correspondencia:

Dr. E. A. Cueto Rua
cuetorua@netverk.com.ar

Recibido: 24-9-07

Aceptado: 5-2-08

Entre las décadas de 1950 y 1970, las pruebas de absorción fueron los estudios elegidos para pesquisarla. Durante las décadas de 1980 y 1990, los autoanticuerpos cambiaron la historia diagnóstica. Pero la biopsia duodenal distal, realizada con cápsula de Watson o con videogastroduodenoscopia (VGDC), ha sido siempre lo que confirma o descarta el diagnóstico.

El propósito de la presente comunicación es mostrar una serie de 10 pacientes diagnosticados entre enero/2005 y noviembre/2006, eutróficos con autoanticuerpos específicos positivos, en quienes se arribó al diagnóstico de enfermedad celíaca con la sola presencia de atrofia vellositaria grave del duodeno proximal y con histología normal en el duodeno distal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se presentan 10 pacientes eutróficos, 7 mujeres y 3 varones, con edades entre 5 y 13 años, ninguno presentaba malabsorción. Todos tenían autoanticuerpos IgA, EMA positivo y ocho tTG2 por encima de 20 U (valor de corte). Ver Tabla 1. Esta población fue analizada retrospectivamente en el primer trimestre de 2007 por observación de la discordancias de las biopsias duodenales en un solo acto diagnóstico en un mismo paciente. Toda la información clínica de los pacientes y las biopsias de nuestro servicio se encuentran en una base de datos Epi 6. Lo propio hace el Servicio de Patología.

En el mismo período (ene/2005-nov/2006) se diagnosticaron 149 celíacos y sólo 10 presentaron esta peculiaridad de tener dos grados de atrofia en el mismo momento (6,7%).

Las biopsias y los registros clínicos fueron realizados por los autores mencionados. En los casos 1, 2 y 8 se realizó inicialmente una biopsia por succión en el ángulo de Treitz y repetidas posterior y rápidamente con video endoscopia (VGDC) con tomas múltiples e individualizadas por segmento duodenal.

Los 7 pacientes restantes fueron estudiados directamente por VGDC con toma de biopsias múltiples (e individualizadas) del marco duodenal. El caso 4 tenía serología para EC, solicitada por "distensión abdominal" (en realidad visceromegalia). Al paciente se le diagnosticó enfermedad de Gaucher y fue estudiado directamente con VGDC.

Los pacientes 5, 6 y 7 de la *Tabla 1* padecían diabetes tipo 1 y fueron estudiados directamente por VGDC.

En la VGDC se buscaron signos indirectos de atrofia, como "nodularidad", "aspecto de empedrado", "signo del peine" festoneado ("scalloping") en las distintas porciones duodenales mediante visión directa o por inmersión o por cromoendoscopia (*Tabla 3*).

Para la graduación de los hallazgos histopatológicos se utilizó la clasificación: normal y cuatro grados de atrofia en la relación vellosidad/cripta, establecida en un Consenso Argentino de Patólogos Pediatras,^{8,9} que resta subjetividad al informe.¹⁰ (*Tabla 2*).

Las biopsias del marco duodenal se catalogaron en "proximales" (primera y segunda porción) y "distales" (tercera y cuarta).

RESULTADOS

En la VGDC se observó mucosa nodular en 7 pacientes y en 3 el clásico "signo del peine" (*Tabla 3*). En el duodeno distal se observaron vellosidades macroscópicamente normales. Al examen histopatológico mostraron atrofia en el duodeno proximal (enteropatía grado III o IV) y una relación vellosidad/cripta conservada en las tomas de los sectores distales.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Nuestro equipo ha asistido en 36 años a una importante serie de celíacos y fue uno de los grupos

pioneros en estudiar la celiaquía con la determinación de autoanticuerpos^{9,11} para diagnóstico, control de la dieta y pesquisa de familiares asintomáticos.¹² Al igual que el resto de los gastroenterólogos pediatras hemos promovido la búsqueda de la celiaquía en las enfermedades asociadas y en parientes en primer grado.^{9,13} Reconocimos la utilidad de la endoscopia en el diagnóstico de la celiaquía con atrofia en sectores.¹⁴

En esta actividad asistencial se han presentado datos de laboratorio y anatomopatológicos "incongruentes" entre ellos. Los hallazgos resultan ilustrativos para explicar aquellas discordancias y favorecerían la instalación de un algoritmo diferente para la toma de biopsias en pacientes con buen estado general o con enfermedades asociadas.

Las biopsias de duodeno proximal evidenciaron enteropatía grados 3 ó 4, coincidentes con los datos de la serología, mientras que las tomas distales presentaron anomalías mínimas o ausencia de lesión.

Este trabajo procura destacar la importancia de los autoanticuerpos en los grupos de riesgo e interpretar las "discordancias" expuestas en la bibliografía respecto a los grados de lesión en la mucosa duodenal, el valor de los linfocitos intraepiteliales, la aparición de atrofia vellositaria en pacientes con biopsias previas (en el tiempo) o distales (en el mismo acto) normales, con alteraciones "parcelares" o en "sectores" proximales.

TABLA 1. Cuadro de descripción del paciente

Caso	Edad años	sexo	Pariente con EC	Hb gr/dl	Cuadro clínico	Patología asociada	IgA EmA	IgA tTG2 unidades
1	5	M	SÍ	13,0	DAR	No	+	180
2	13	F	SÍ	13,0	Asintom.	No	+	142
3	7	F	SÍ	12,4	Asintom.	No	+	110
4	8	F	No	10,6	Hepatomegalia	Gaucher	+	27
5	9	F	No	13,0	Asintom.	DBT	+	12
6	8	F	No	10,9	Bajo peso, sin distensión	DBT	+	67
7	12	F	No	12,0	Asintom.	DBT	+	287
8	11	F	SÍ	12,2	Asintom.	No	+	120
9	9	M	SÍ	14,5	Asintom.	No	+	16
10	5	M	SÍ	14,0	Asintom. Hiperquinético	No	+	120
Total	Media	3 M 7 F	50% de	Media		40% de		Media
	9 años		los casos	12,4		los casos		104,1

Caso: identifica el paciente. EC: enfermedad celíaca. Sexo: F, femenino; M, masculino. DAR: dolor abdominal recurrente. Hb: hemoglobina. Cuadro clínico: dato destacable de cuadro clínico. Patología asociada: destaca la enfermedad asociada observada. IgA EmA: inmunoglobulina A, antiendomisial. IgA tTG: inmunoglobulina A antitransglutaminasa tisular.

La celiaquía estaría paulatinamente dejando de ser un emblemático cuadro de malabsorción para presentarse como una enfermedad (multisistémica) de sospecha serológica y de diagnóstico por biopsias endoscópicas múltiples.

La bibliografía exhibe una serie de trabajos que correlacionaron la biopsia con la endoscopia y la clínica.

Paladio y col.¹⁵ describieron en 1979 lesiones en parches que refirieron como hallazgos exclusivos en niños con intolerancias a proteínas lácteas o a síndromes postgastroenteríticos. Estas lesiones en "parches" no fueron referidas en ningún celíaco; más aún, esto marcaría la diferencia, ya que el aplanamiento en los celíacos "era uniforme". Las tomas se obtuvieron con cápsula de Watson con doble ventana en el mismo sector duodenal. Una comunicación similar realizaron Stern y col.¹⁶

Siegel y col.¹⁷ describen la cromoendoscopia y la magnificación para la elección del sitio de toma. Este procedimiento podía precisar el sector ideal para realizar el diagnóstico. Una observación similar fue la de Dickey y Hughes.¹⁸

Ravelli y col.¹⁹ comunican el valor de la endoscopia para el diagnóstico de EC en niños; destacan la sensibilidad y especificidad del método pero señalan que puede haber una distribución desigual de los aspectos macroscópicos de la atrofia vellositaria.

Maglioca y col.²⁰ analizan el valor de la biopsia endoscópica para este diagnóstico y refieren la desigualdad histológica en distintos sectores del duodeno. Concluyen que "las biopsias intestinales obtenidas por vía endoscópica son más confiables que las perorales para identificar atrofia desigual y que serían muy útiles para un diagnóstico correcto en pacientes con EC".

Vogelsang y col.²¹ publicaron la observación de atrofia exclusivamente en el bulbo duodenal en pacientes que realizaban desafíos diagnósticos o transgresiones a la dieta.

Bonamico y col.²² observaron atrofia exclusiva en el bulbo duodenal y concluyen: "La mucosa del bulbo puede ser la única área comprometida", para el diagnóstico inicial o después de la provocación con gluten. Agregan, "las biopsias endoscópicas

TABLA 2. Relación vellosidad/cripta

	Grado de atrofia				
	Normal	I	II	III	IV
Vell/cripta	> 2,5 : 1	< 2,5 : 1	< 2 : 1	< 1 : 1	< 0,5 : 1

Vell/cripta: relación entre la altura de la vellosidad y la profundidad de la cripta.

múltiples se deben realizar siempre, no sólo en el duodeno distal, sino también en el bulbo".

De este trabajo nos llamó la atención que estos pacientes presentaran un cuadro clínico "clásico" de malabsorción (no observado por nosotros). En contraste, en nuestra serie con lesión exclusiva del bulbo duodenal, los pacientes no presentaron este cuadro de malabsorción. Oportunamente, efectuamos un comentario²³ al interesante trabajo de Bonamico y col.

Singular resulta la observación de Ravelli y col.,²⁴ quienes parten de estudios de autoanticuerpos EmA y tTG y de estudios genéticos (que determinan la existencia de los haplotipos DQ2 y DQ8) y realizan a toda la población biopsias múltiples en las distintas áreas del duodeno. Observan mayores grados de atrofia en las sectores distales del duodeno (o proximales del yeyuno).

Dickey y col.²⁵ refieren 35 casos con marcadores serológicos positivos y biopsias inicialmente normales. De estos, 8 mantuvieron su dieta con gluten y al año presentaron algún grado de atrofia vellositaria. El resto, 27 pacientes con histología normal o grado 1, iniciaron dieta sin gluten y negativizaron sus anticuerpos en 6 meses.^{26,27}

Nuestra experiencia ha sido que, en los pacientes celíacos con malabsorción y presencia de autoanticuerpos, la enteropatía clásica está en todas las muestras duodenales, siendo indistinto el procedimiento elegido para la toma de material. Contrariamente, en los pacientes eutróficos, nos inclinamos por la biopsia endoscópica.

TABLA 3. Observación endoscópica y grado de relación vellosidad/cripta

Caso	Observación endoscópica	Proximal	Distal	Diagnóstico final
1	Nodular	III	N	EC
2	Nodular	IV	N	EC
3	Signo del peine	III	N-1	EC
4	Nodular	III	N	EC
5	Nodular	III	N-1	EC
6	Signo del peine	III	N-1	EC
7	Signo del peine	IV	N	EC
8	Nodular	IV	N	EC
9	Nodular	IV	N	EC
10	Nodular	IV	N-1	EC

Observación endoscópica: el aspecto de la mucosa duodenal.
 Proximal: biopsia de la 1ª o 2ª porción duodenal.
 Distal: biopsia de 3ª o 4ª porción duodenal.
 EC: Enfermedad celíaca.

Para una mejor interpretación de este tópico aconsejamos leer el trabajo de Mino y col.²⁸ El punto importante es individualizar claramente el sitio de toma de las biopsias en los rótulos de los diferentes frascos empleados por sitio específico de biopsia. Este es, quizás, un detalle clave para lograr interpretar las discordancias existentes en la bibliografía sobre los puntos mencionados en la Introducción.

CONCLUSIÓN

La biopsia bajo examen endoscópico, de las áreas proximales y distales del duodeno permitió efectuar el diagnóstico de enfermedad celíaca en 10 pacientes eutróficos, sin malabsorción. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Hourigan CS. The molecular basis of coeliac disease. *Clin Exp Med* 2006; 6:53-9.
- Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 2006; 67:460-8.
- Periolo N, Chernavsky AC. Coeliac disease. *Autoimmun Rev* 2006; 5:202-8.
- Chirido FG, Garrote JA, Arranz E. Celiac disease. New therapeutic alternatives based on a better knowledge of molecular pathogenesis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35:183-9.
- Konin F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:373-87.
- Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R. Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunol Lett* 2005; 99: 141-5.
- Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 2006; 67:460-8.
- Drut R, Cueto Rua E. A 1985: Análisis cuantitativos e inmunohistoquímico de la mucosa yeyunal de niños con enfermedad celiaca y con dieta libre de gluten. *Arch Argent Pediatr* 1985; 83: 20-24.
- Comité Nacional de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Jornadas Nacionales de Intestino delgado. Conclusiones: Histopatología, Clínica e Inmunología. *Arch Argent Pediatr* 1986; 84: 38-39.
- Drut R, Cueto Rua E. The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. *Int J Surg Pathol* 2001; 9:261-264.
- Cueto Rua E, Menna ME, Morales V, Pecotche G. Enfermedad celíaca y anticuerpos antimúsculo liso. *Arch Argent Pediatr* 1986; 84; 269-273.
- Cueto Rua E, Menna ME, Morales V, Drut R. Anticuerpos antimúsculo liso en la detección y seguimiento del enfermo celíaco. *Acta Gastroent Latinoamer* 1987; 17(3):227-234.
- Cueto Rua EA y col. The clinical spectrum of diseases associated with celiac disease in children. An experience from Argentina. World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2000; 31: S62.
- Donatone J. Patrón endoscópico de vellosidades y atrofia intestinal. Imprenta Gessa. La Plata, Argentina. *Endoscopia Pediátrica* 2001; 93-8.
- Manuel PD, Kalker Smith JA, France NE. Patchy enteropathy in childhood. *Gut* 1979; 20:211-5.
- Stern M, Dietrich R, Muller J. Small intestinal mucosa in coeliac disease and cow's milk protein intolerance: morphometric and immunofluorescent studies. *Eur J Pediatr* 1982; 139:101-5.
- Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:226-30.
- Dickey W, Hughes D. Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2182-6.
- Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, et al. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:736-42.
- Maglioca FM, Bonamico M, Petrozza V, et al. Usefulness of endoscopic small intestinal biopsies in children with celiac disease. *Ital J Anat Embryol* 2001; 106(2 Suppl 1):329-35.
- Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001; 33:336-40.
- Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:204-7.
- Drut R, Rua EC. Patchy duodenal atrophy or proximal duodenal involvement by celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:216-7.
- Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:177-85.
- Dickey W, Hughes DF, Mc Millan SA. Patients with serum IgA endomysial antibodies and intact duodenal villi: clinical characteristics and management options. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1240-3.
- Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch* 2003; 442:124-8.
- Horoldt BS, McAlindon ME, Stephenson TJ, et al. Making the diagnosis of coeliac disease: is there a role for push enteroscopy? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1143-6.
- Mino M, Lauwers GY. Role of lymphocytic immunophenotyping in the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy with preserved villous architecture. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1237-42.