



Universidad de Valladolid

GRADO EN MEDICINA 6º CURSO

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2017/2018

**MANIFESTACIONES
EXTRAIESTESTINALES DE LA
ENFERMEDAD CELÍACA**

AUTORES:

Lucía Díez Llamazares

María José García Córdoba

TUTOR:

Eduardo Arranz Sanz

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. ABREVIATURAS
3. INTRODUCCIÓN
 - 3.1. Definición
 - 3.2. Epidemiología
 - 3.3. Patogenia
 - 3.4. Manifestaciones clínicas
 - 3.5. Diagnóstico
 - 3.6. Tratamiento
4. OBJETIVOS
5. MATERIAL Y MÉTODOS
 - 5.1. Protocolo
 - 5.2. Fuentes de información
 - 5.3. Búsqueda (palabras clave)
 - 5.4. Criterios de selección
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
 - 6.1. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca por aparatos y sistemas
 - 6.1.1. Manifestaciones hematológicas
 - 6.1.2. Manifestaciones cutáneas
 - 6.1.3. Manifestaciones orales
 - 6.1.4. Manifestaciones musculoesqueléticas y reumatológicas
 - 6.1.5. Manifestaciones neurológicas
 - 6.1.6. Manifestaciones psicológicas
 - 6.1.7. Manifestaciones hepáticas
 - 6.1.8. Manifestaciones ginecológicas
 - 6.1.9. Manifestaciones endocrinas
 - 6.1.10. Manifestaciones específicas de la edad pediátrica
 - 6.2. Enfermedades asociadas
 - 6.3. Algoritmo diagnóstico de enfermedad celíaca
7. CONCLUSIONES
8. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno autoinmune que ocurre en individuos genéticamente predispuestos, desencadenado por la exposición al gluten.. Aunque en un principio es una enfermedad del intestino delgado, con frecuencia afecta a otros órganos tanto dentro como fuera del aparato digestivo. El tratamiento efectivo es la dieta sin gluten (DSG).

Para determinar qué manifestaciones extraintestinales deben hacer sospechar EC se realiza una revisión sistemática en la base de datos Pubmed, de los artículos publicados en los últimos diez años, tomando como palabras clave “celiac disease” y “extraintestinal manifestations”.

Es una enfermedad aún infradiagnosticada. Actualmente la búsqueda de casos de EC en un gran número de situaciones clínicas es cada vez más frecuente. No sólo los síntomas digestivos deben hacer sospechar esta enfermedad, sino también otros que cada vez se presentan de una forma más frecuente, como el fallo de medro en los niños, la anemia, la fatiga y la pérdida de peso en cualquier edad, incluso en casos de infertilidad. También es necesario hacer el despistaje de la EC en patologías asociadas como son la tiroiditis autoinmune y diabetes mellitus tipo I. LA sospecha de esta enfermedad es de especial importancia en los casos de dermatitis herpetiforme y ataxia por gluten, que están asociados a autoinmunidad, ya que pueden simular otras patologías y la DSG mejora la sintomatología.

2. ABREVIATURAS

EC: enfermedad celiaca

AAG: anticuerpos antigliadina

Anti-TG: anticuerpos antitransglutaminasa

tTG: enzima transglutaminasa tisular

DSG: dieta sin gluten

LIE: linfocitos intraepiteliales

LCR: líquido cefalorraquídeo

RMN: resonancia magnética nuclear

GA: ataxia por gluten

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

ESPGHAN: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Definición

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad autoinmune que ocurre en individuos genéticamente predispuestos, desencadenada por la exposición a gluten. La enfermedad afecta en un primer momento al intestino delgado, pero las manifestaciones son amplias, con síntomas tanto intestinales como extraintestinales (1). La importancia de la enfermedad celiaca radica en:

- El amplio espectro de las manifestaciones, que hace necesario definir unos criterios robustos para su diagnóstico (2).
- El amplio rango de edad afectado.
- El aumento de morbilidad y mortalidad reflejado en la mayoría de los estudios.

3.2. Epidemiología

La EC es un proceso frecuente de distribución mundial que afecta tanto a niños como a adultos y que puede manifestarse con diferentes formas clínicas. La prevalencia depende principalmente de la frecuencia del HLA DQ2/DQ8, pero la proporción de pacientes diagnosticados depende del conocimiento de la enfermedad por los sanitarios así como de la accesibilidad a pruebas diagnósticas y de la intensidad de la clínica, la cual que se relaciona a su vez con la edad a la que se introduce el gluten y la cantidad de cereales que se ingieren. Se considera que por cada paciente diagnosticado hay unos 6 sin diagnosticar. La EC es más frecuente en mujeres que en hombres en relación 2:1. Los picos de edad al diagnóstico se sitúan en niños de 1 a 3 años y adultos de 20 a 50 años. En general, en la mayoría de los países la prevalencia de la EC disminuye por intervalos de edad, aunque esto no se cumple en algunos como Reino Unido donde se mantiene prácticamente igual en niños que en adultos. En España la prevalencia varía en diferentes grupos (3):

- Niños: según Cilleruelo 1:220, según Castaño 1:180
- Población general: 1:389
- Donantes de sangre: 1:370

3.3.Patogenia

Los factores ambientales son importantes en la EC, y el más importante es el gluten ,término para las proteínas de almacenamiento del trigo, cebada y centeno, llamadas también prolaminas (1). Las infecciones gastrointestinales, fármacos, interferón alfa y cirugía también se han visto implicados como factores detonantes (2). El gluten es digerido de manera incompleta por las peptidasas, dando lugar a péptidos de 33 aminoácidos, que entran en la lámina propia del intestino delgado (ID) por vía transcelular o paracelular, y desencadenan una reacción inmune adaptativa, dependiente de la desaminación de los fragmentos de gliadina por el enzima transglutaminasa tisular (tTG), que es el autoantígeno predominante de la EC. Los péptidos de gliadina desaminados se unen a moléculas HLA-DQ2 o DQ8 en células presentadoras de antígenos, y son presentados a los linfocitos T CD4+ reactivos a la gliadina. Durante este proceso se forman anticuerpos antigliadina, antiTG y antiactina, que podrían contribuir a las manifestaciones extraintestinales. Además de esta respuesta inmunitaria adaptativa se produce una respuesta innata en el compartimento epitelial, que se manifiesta por fenómenos de citotoxicidad epitelial mediada por linfocitos intraepiteliales. Ambas parecen necesarias para que se produzca la EC, pero la interacción no es clara. Las personas con EC desarrollan una respuesta inmunitaria intensa a otras proteínas además del gluten (1).

Hay una alta prevalencia (10%) de EC en familiares de primer grado de pacientes con EC, además de una mayor concordancia en gemelos monocigóticos que dicigóticos, lo que indica un componente genético sólido (2). LA asociación de la EC con la región HLA es una de las más fuertes descritas en cualquier patología (3). Más del 90% de los pacientes son DQ2+ y el resto la mayoría son DQ8+ (1).

Los prerequisites de los genes HLA y la ingestión de gluten son comunes, sin embargo la EC solo ocurre en un 1% de la población, lo que sugiere que hay otros factores además del gluten que también son importantes: lactancia materna, época de nacimiento, cesárea electiva, infecciones gastrointestinales... (1). La composición de la microbiota puede aumentar o disminuir la inmunopatología inducida por el gluten. Algunos estudios afirman que pacientes con CD tienen una alteración de la microbiota intestinal , que no se normaliza tras DSG (1).

3.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones intestinales clásicas o típicas (esteatorrea, malabsorción y diarrea) no son tan frecuentes aunque en muchas series la diarrea sigue siendo la manifestación más frecuente. Los síntomas gastrointestinales atípicos como el dolor abdominal, la dispepsia o flatulencia, el síndrome del intestino irritable o la pirosis, se describen cada vez con más frecuencia. Entre las manifestaciones gastrointestinales predomina la anemia ferropénica (3). De forma algo artificial se diferencian varias entidades (1):

- Enfermedad potencial: test serológicos positivos y biopsia intestinal normal
- Asintomático: ausencia de síntomas.
- Sintomática: presencia de síntomas intestinales o extraintestinales.
- Clásica: diarrea, signos y síntomas de malabsorción o ambos.
- No clásica: falta de síntomas de malabsorción pero otros síntomas presentes
- Forma refractaria: persistencia de síntomas y atrofia vellositaria a pesar de la correcta adherencia al tratamiento.

3.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la EC se establece mediante una combinación de (3):

- Hallazgos clínicos: aparición de síntomas.
- Serológicos: positividad de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATGT) (muy sensibles y específicos, de tipo IgA), anticuerpos antiendomiso (AEm) (los más específicos), anticuerpos antigliadina (AAG) y antipeptidos desaminados de la gliadina (ADGP).
- Morfológicos: incremento de los linfocitos intraepiteliales (LIE), cambios en la lámina propia (a expensas principalmente de la infiltración por linfocitos y células plasmáticas, también de eosinófilos), daño en los enterocitos y atrofia/hiperplasia de criptas.
- Genéticos: alelos de riesgo HLA-DQ2 o HLA-DQ8.
- Buena respuesta a DSG: tanto clínica como serológica e histológica.

La EC puede sospecharse en aquellos pacientes con síntomas gastrointestinales leves, afecciones asociadas o riesgo genético. Lo primero que se les debe hacer es una prueba serológica que si resulta positiva o si existe un alto índice de sospecha, deben ser sometidos a endoscopia superior y toma de biopsias duodenales. En el diagnóstico de EC, la biopsia duodenal sigue siendo el *gold standard* no pudiendo

ser reemplazada aunque sí complementada por pruebas serológicas en los adultos. Por tanto, para establecer el diagnóstico definitivo es necesaria la presencia de una lesión con atrofia de vellosidades. No obstante, grados menores de daño (≥ 25 % LIE pero sin pérdida de vellosidades) más serología positiva también puede llevar al diagnóstico de EC, además de considerar la DSG para apoyar el diagnóstico. El seguimiento debe hacerse mediante la adhesión a una dieta estrictamente libre de gluten.

3.6. Tratamiento

En la actualidad el único tratamiento disponible y eficaz para la EC es DSG para toda la vida (3). La mejora y resolución de los síntomas ocurre típicamente en los primeros días o semanas y a veces precede a la normalización serológica de los marcadores y de la atrofia vellositaria. La DSG tiene muchas dificultades. Las comidas sustitutivas sin gluten son caras y la calidad de la información de los ingredientes de los alimentos es variable. La presión social y los viajes pueden ser un impedimento a la adherencia estricta. Hay que considerar que la medicación o los suplementos pueden contener trazas. Los pacientes recientemente diagnosticados deberían ser enviados a un dietista-nutricionista experto. Tras el diagnóstico es necesario detectar en estos pacientes las carencias de micronutrientes y la densidad mineral ósea si tiene más de 55 años. Es fundamental el seguimiento para detectar los síntomas y comprobar la adherencia a DSG. Además, hay varios ensayos clínicos para estudiar estrategias terapéuticas complementarias a la DSG (1).

4. OBJETIVOS

El objetivo es realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre manifestaciones extraintestinales en la enfermedad celíaca. Esto se ha realizado de acuerdo a la estrategia PICO (4):

- Población: pacientes enfermos celíacos niños, adultos y ancianos.
- Intervención: manifestaciones extraintestinales de la EC.
- Comparación: manifestaciones “clásicas” de la EC (malabsorción, etc)
- Objetivo: determinar las diferentes manifestaciones extraintestinales de la EC así como frecuencia de las mismas en los diferentes grupos de edad para facilitar el diagnóstico de EC de forma precoz.

El fin de esta revisión es valorar las diferentes manifestaciones extraintestinales de la EC y su peso por grupo de edad, ya que su detección facilita y acelera el diagnóstico. Se pretende determinar los cambios en las manifestaciones de esta enfermedad gracias al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas, ya que el tratamiento es altamente eficaz. La comparación se realiza con las llamadas manifestaciones clásicas, que son intestinales con un cuadro malabsortivo. El objetivo es realizar una lista de manifestaciones ordenadas por sistemas y aparatos para su inclusión en el diagnóstico diferencial de determinadas enfermedades. Se propone un protocolo para el manejo de la EC que se presenta con manifestaciones extraintestinales.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Protocolo

Previamente a la revisión sistemática realizamos un protocolo incluyendo los criterios de selección, estrategias de búsqueda, fuentes de información, métodos para extraer datos relacionados y métodos para valorar la calidad del estudio (4).

5.2. Fuentes de información

Los estudios se escogieron buscando en bases de datos electrónicas y analizando una lista de artículos para determinar los que cumplen criterios establecidos para el trabajo. También se usaron libros publicados sobre el tema.

5.3. Búsqueda (palabras clave)

Nuestra búsqueda ha sido realizada en la base de datos Medline, usando PubMed con las palabras clave "Celiac disease AND Extraintestinal manifestations". El total de artículos encontrados con estas palabras clave son 122. Como filtros utilizados destacan:

1. Humanos: total de 101 artículos.
2. Últimos 10 años, resultando un total de 61 artículos, que son los que se han analizado en este trabajo.

El primer artículo es de Abril de 2008 y el último de Julio de 2017.

5.4. Criterios de selección

Del total de los 61 artículos analizados con los dos filtros de búsqueda mencionados (humanos y últimos 10 años) se descartan algunos artículos:

1. Aquellos escritos en un idioma diferente al inglés ya que consideramos dicho idioma el *gold standard*.
2. Aquellos que a pesar de contener las palabras clave de búsqueda en su texto, no hacen la suficiente referencia a manifestaciones extraintestinales como para ser considerados útiles para esta revisión.

Como resultado, tras aplicar los criterios expuestos, se seleccionaron 40 de los 61 artículos encontrados inicialmente.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La EC fue considerada durante un tiempo una enfermedad pediátrica caracterizada por malabsorción y esteatorrea. Posteriormente se descubrió que la podían sufrir también los adultos, con aparición a cualquier edad. Actualmente la mayor parte de los diagnósticos se hacen entre los 30 y los 50 años(5), por lo que la idea de que era una enfermedad exclusiva de los niños ha quedado relegada. Es una enfermedad común pero infradiagnosticada, lo que se debe en parte a sus variables manifestaciones clínicas. Para mejorar el reconocimiento y aumentar el número de diagnósticos se ha publicado en los últimos años un número significativo de guías clínicas (1). En las dos últimas décadas se ha producido un incremento de las manifestaciones “no clásicas”.

La forma clínica típica o clásica (síndrome de malabsorción) representa solo una tercera o cuarta parte de los casos de EC en la población general, mientras que el resto son formas silentes o no clásicas. En los niños españoles hay un 32% de formas clásicas, 32% de formas silentes y 36% de atípicas, predominando los síntomas digestivos leves y la ferropenia en las formas atípicas. Respecto a la presentación clínica en los adultos, el porcentaje de formas clásicas es menor (18%), diagnosticándose un 30% de formas silentes a través del cribado serológico de grupos de riesgo y por biopsia intestinal rutinaria durante la exploración endoscópica del tracto digestivo alto; el 52% corresponde a formas atípicas con clínica digestiva leve y dermatitis herpetiforme (3).

La EC no solo está limitada al tracto gastrointestinal y además pertenece al grupo de las enfermedades autoinmunes. Es frecuente que vaya acompañada de

manifestaciones extraintestinales, incluso pudiendo ser el primer síntoma, por lo que conocerlas es fundamental para realizar un diagnóstico, ya que el tratamiento es muy eficaz y la mayoría de estas manifestaciones mejoran con una DSG. En más de la mitad de los adultos con enfermedad celiaca ésta se presenta con una manifestación gastrointestinal. Por tanto hay que tener en mente la EC como diagnóstico diferencial de otras patologías.

Tabla 1. Clasificación de las principales formas de presentación clínica según las definiciones de Oslo y ESPGHAN para la enfermedad celiaca (Tabla modificada (5)):

Consenso de OSLO	Guía de la ESPGHAN
Asintomática Ausencia de síntomas en el momento del diagnóstico. Suelen diagnosticarse por programas de detección.	Silente Anticuerpos, HLA y biopsia de intestino delgado compatibles pero sin suficientes síntomas y signos
Clásica Signos y síntomas de malabsorción. Se requiere diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o falta de crecimiento	Síntomas y signos gastrointestinales Debido a que los síntomas atípicos pueden ser más comunes que los clásicos, en esta clasificación se habla de síntomas y signos gastrointestinales en lugar de forma clásica
No clásica Sin signos y síntomas de malabsorción. Los pacientes con enfermedad monosintomática (además de la diarrea o la esteatosis)	Síntomas y signos extraintestinales Anemia, neuropatía, disminución de la intensidad ósea, aumento del riesgo de fracturas
Subclínica Por debajo del umbral de detección clínica sin signos o síntomas suficientes para desencadenar la prueba de EC en la práctica habitual	No utilizada, ver silenciosa
Sintomática Síntomas gastrointestinales y/o extraintestinales atribuibles al gluten	Ver arriba los síntomas gastrointestinales y extraintestinales
Potencial Mucosa del intestino delgado normal con un mayor riesgo de desarrollar EC lo cual viene indicado por la serología positiva.	Anticuerpos específicos de EC y HLA compatible pero sin anomalías histológicas. Puede tener o no síntomas o signos y desarrollar o no enteropatía dependiente de gluten.
No usada	Latente Compatibilidad HLA pero sin enteropatía en paciente que ha tenido una enteropatía dependiente de gluten en algún momento. El paciente puede tener o no anticuerpos de EC
Sensibilidad al gluten no celiaca Se relaciona con una o más de una variedad de manifestaciones inmunológicas, morfológicas o sintomáticas que se precipitan por la ingestión de gluten en personas en las que se ha excluido la EC.	

6.1. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca por aparatos y sistemas

6.1.1. Manifestaciones hematológicas:

- Anemia ferropénica(6–16) la anemia es común incluso en aquellos casos en los que no hay manifestaciones intestinales. Se considera la manifestación más común, después de la diarrea (17), y la más frecuente dentro de las manifestaciones extraintestinales (18). Se ha encontrado hasta en el 46% de los casos de la enfermedad subclínica(19), siendo más prevalente en adultos que en niños. También se ha encontrado en pacientes con dermatitis herpetiforme. El hierro es absorbido en el tramo proximal del intestino delgado y su absorción depende de varios factores, incluyendo la integridad de la mucosa y la acidez intestinal. Una deficiencia de hierro refractaria al tratamiento, sobre todo en niños, puede ser la única manifestación de la EC. La prevalencia de EC en pacientes con anemia ferropénica refractaria puede ser de hasta el 20% (19).

La deficiencia de hierro en la EC ocurre en un primer momento por un déficit en la absorción de hierro pero también puede haber pérdida oculta de sangre dependiendo sobretodo de la atrofia vellositaria. La EC es diagnosticada de forma frecuente en pacientes a los que se les está estudiando por anemia ferropénica.

En niños la anemia ferropénica es la manifestación extraintestinal más frecuente (en los nuevos diagnósticos aparece en el 10-20%). Por otro lado la EC es frecuentemente diagnosticada en pacientes que están en estudio por anemia ferropénica, también en esta población, por lo que la ESPGHAN sugiere el screening de EC en niños con anemia ferropénica (20).

En aquellos pacientes en los que la anemia ferropénica era el síntoma predominante, hay evidencia de que la enfermedad es más severa (17). A pesar de que la anemia ferropénica es la más frecuente, también puede haber déficit de B12 y de folato, y anemia asociada a otros trastornos crónicos (9).

- Trombocitosis y trombocitopenia: La trombocitosis se presenta en cerca de un 60% de los pacientes con EC. Su etiología es desconocida pero se piensa que puede ser debida a mediadores inflamatorios o secundaria a la anemia

por déficit de hierro o hipoesplenía funcional. La trombocitopenia se ha visto asociada a la EC en muy pocas ocasiones y se asocia a queratoconjuntivitis y corioidopatía sugiriendo etiología autoinmune. Tanto la trombocitosis como la trombocitopenia suelen responder a una DSG (9,19).

- Leucopenia y neutropenia: Los glóbulos blancos han aparecido disminuídos en niños con EC pero con muy poca frecuencia y se ha asociado a déficit de folato y de cobre. Se recomienda iniciar una DSG y dar suplementos de cobre en caso de que se verifique su déficit (9,19).
- Hipoesplenismo: En numerosas ocasiones se ha diagnosticado la EC a partir de investigar pacientes con hipoesplenismo. Es más frecuente cuando la EC está combinada con otros trastornos autoinmunes. Hay controversia sobre su reversibilidad con DSG. Se ha comprobado que está relacionado con el aumento de la edad y con los hallazgos morfológicos más pronunciados, por lo que es frecuente en adultos pero infrecuente en niños. No obstante las complicaciones infecciosas suelen ser poco frecuentes. Los pacientes con signos de hipoesplenismo deben tratarse como si de pacientes asépticos se tratara y deben ser vacunados contra las bacterias encapsuladas (9,19).
- Déficit de IgA: Un 2-3% de los pacientes con EC tienen deficiencia de IgA y aproximadamente un 8% de pacientes con deficiencia de IgA tienen EC. El déficit de IgA predispone a otras afecciones entéricas y a reacciones anafilácticas a la transfusión si el receptor tiene anticuerpos anti-IgA (19).

6.1.2. Manifestaciones cutáneas:

- Dermatitis herpetiforme (7,9,10,12–14,17,18,21–25): es una manifestación autoinmune relacionada con la ingestión de gluten(9). Fue una de las primeras manifestaciones extraintestinales bien establecidas (17) y actualmente se considera una manifestación cutánea de la EC (18). Clínicamente presenta pápulas y vesículas muy pruriginosas, en un principio en las superficies extensoras como los codos, rodillas y la parte baja de la espalda. Posteriormente se convierten en excoriaciones e hiperpigmentación debido al rascado. Se diagnostica mediante examinación al microscopio de biopsias de piel, en las que aparecen depósitos granulares de IgA y neutrófilos en la dermis papilar o membrana basal. Las biopsias deben ser tomadas de piel normal, ya que en las zonas con rascado puede aparecer

solo una inflamación inespecífica. Los anticuerpos anti-TGt se unen a la TG3 que está en la piel, actuando como detonantes de la inflamación. Por tanto, la dermatitis responde a la DSG y la respuesta se correlaciona con el descenso de los Ac antiTGt (17).

- Urticaria/dermatitis atópica (17,18): el rascado crónico es más frecuente en pacientes con EC que en la población general. Además se ha descrito una asociación con la atopia, aunque la patogenia y la respuesta a la DSG presentan datos no concluyentes.
- Edema (18): debido a la hipoproteinemia, por atrofia vellositaria.
- Liquen escleroso (22): se ha publicado una asociación en niños.

6.1.3. Manifestaciones orales:

- Estomatitis aftosa recidivante (26): está caracterizado por úlceras dolorosas, recurrentes, únicas o múltiples, de forma redonda u ovalada con fondo gris o amarillento. En los pacientes con esta afectación, las manifestaciones remiten con la DSG. Los últimos datos determinan que hay una fuerte asociación entre las aftas orales y la EC tanto sintomática como subclínica, de hecho la presencia de aftas recurrentes es hoy en día reconocida como una de las manifestaciones atípicas más frecuentes que ocurre en un 20-40% de los pacientes. (5)
- Hipoplasia del esmalte (10,17,26): se recomienda descartar EC en pacientes con alteraciones del esmalte.
- Glositis atrófica (17): los déficits de hierro y B12 son frecuentes en pacientes con EC, por lo que puede haber una relación.

6.1.4. Manifestaciones musculo-esqueléticas y reumatológicas

- Osteoporosis (7,13,17,18,25,27): Aproximadamente 1/3 de los pacientes con EC tienen osteoporosis y 1/3 tiene osteopenia lo cual es independiente de la edad (9), frecuentemente asociada a niveles bajos de absorción de calcio y 25-OH vit D (7) como resultado de la malabsorción y/o inflamación(17). El riesgo de fractura parece normalizarse tras el tratamiento con DSG después de un año, aunque los parámetros óseos cuantificados por densitometría

pueden no normalizarse en el seguimiento a largo plazo (18).

6.1.5. Manifestaciones neurológicas:

- Neuropatía periférica (18,28,29): Afecta en torno al 49% de los pacientes con el diagnóstico de EC, aunque los mecanismos fisiopatológicos no están bien establecidos. Lo más frecuente es que sea crónica, distal, simétrica y predominantemente sensitiva. La respuesta a la DSG es controvertida.
- Ataxia por gluten (17,28–33): La ataxia por gluten es la manifestación neurológica más común de la sensibilidad al gluten, además de la forma de ataxia cerebelosa potencialmente tratable más frecuente. Consiste en una falta de coordinación de los movimientos musculares que puede afectar al equilibrio, la marcha, las extremidades y los movimientos oculares. Se caracteriza por síntomas atáxicos, anticuerpos antigliadina positivos y cambios en el cerebelo. Supone un 15% de las ataxias y hasta un 40% de las ataxias esporádicas idiopáticas.

Es normalmente una ataxia cerebelosa pura o, lo que es más raro, una ataxia combinada con mioclonías o tremor. Tiene un comienzo insidioso, con una edad media de 53 años, aunque hay una forma rara rápidamente progresiva.

De los pacientes con ataxia, menos del 10% tienen síntomas gastrointestinales pero el 40% tienen evidencias de enteropatía en la biopsia duodenal. Los anticuerpos anti-TG2 están presentes en más del 40% de los pacientes, pero los niveles son más bajos en aquellos que no tienen enteropatía. Recientemente se han identificado unos anticuerpos más específicos, los anticuerpos anti-TG6, que se encuentran en el 73% de los pacientes con ataxia, y se han encontrado también en un 32% de los pacientes con ataxia idiopática con otros marcadores serológicos negativos, lo que sugiere que la prevalencia podría ser mayor.

Además de los AAG, los pacientes con GA tienen bandas oligoclonales en LCR, inflamación cerebelosa y anticuerpos anticélulas de Purkinje. El 60% tiene atrofia cerebelosa en la RMN, pero todos los pacientes muestran anomalías espectroscópicas que afectan primariamente al vermis. Algunos estudios sugieren reactividad cruzada entre los epítomos de las células de Purkinje y los péptidos de gluten.

Los efectos de la DSG dependen de el tiempo de duración de la GA antes del tratamiento, ya que la pérdida de células de Purkinje es irreversible, pero la DSG mejora o estabiliza la ataxia.

- Lesiones de sustancia blanca (31): pueden ser difusas o focales, y no se resuelven tras la instauración de la DSG, que sólo impide su progresión. La distribución es más sugestiva de etiología vascular que desmielinizante.
- Cefalea (18,31): fundamentalmente similar a migrañas, aunque también otros tipos, como la cefalea tensional. Son episódicos, puede haber déficits neurológicos asociados. Responde a la DSG.

6.1.6. Manifestaciones psicológicas:

Se han tratado de explicar por la malabsorción de nutrientes que causa déficit de folato y hiperhomocisteinemia o la asociación a enfermedades autoinmunes.

- Ansiedad y Depresión (16,27–32): se ha observado una relación entre depresión y ansiedad con la EC, que están demostradas. Sin embargo la respuesta a la DSG es controvertida.
- Fatiga crónica (18): es probablemente una de las manifestaciones más comunes. Los pacientes refieren “estoy siempre cansado”, y los últimos estudios sugieren la búsqueda de EC en pacientes con estos síntomas.

6.1.7. Manifestaciones hepáticas:

- Elevación de transaminasas (9,10,34–36): Las alteraciones de la función hepática son unas de las principales manifestaciones de la EC. Dentro de estas, la más frecuente es la elevación criptogénica de las transaminasas, que se observa aproximadamente en la mitad de los pacientes celíacos no tratados. La presencia de hipertransaminasemia de menos de cinco veces por encima del límite de la normalidad (especialmente si el ratio AST/ALT es menor que uno) es muy sugerente de hepatitis debida a la EC, por lo que no sería necesario hacer más exploraciones para excluir otras causas antes de evaluar la respuesta a la DSG. Esta reevaluación de las transaminasas debe hacerse a los 6-12 meses. Si las transaminasas se han normalizado, se confirma el diagnóstico de “hepatitis celiaca”. La prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con EC no tratada es mucho más alta que

la coexistencia de enfermedades primarias hepáticas (34).

- Hepatitis crónica y cirrosis(36): en algunos casos cuando se diagnostica la EC, la afectación hepática es más severa. Incluso estos casos pueden beneficiarse de la instauración de la DSG.

6.1.8. Manifestaciones ginecológicas:

- Infertilidad: la malabsorción y la malnutrición asociadas a la EC con el consiguiente déficit de hierro, cinc y folatos, pueden afectar a la secreción de gonadotrofinas hipofisarias, produciendo alteraciones de la fertilidad, tanto en mujeres como en varones. La EC silente en la mujer puede ser una causa de esterilidad de origen desconocido, afectando hasta al 5.6% de las pacientes, por lo que incluirla en el screening de desórdenes reproductivos (3,9).
- Abortos recurrentes: los anticuerpos antiTG2 pueden interactuar con la placenta, inhibiendo la función y la transferencia de nutrientes (17).
- Menarquia tardía, menopausia precoz, amenorrea (37).

6.1.9. Manifestaciones endocrinas

La EC se ha asociado con diferentes formas de enfermedad pancreática como pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina (12,18,38). La pancreatitis aguda se ha comprobado que suele responder a la DSG y parece guardar relación con la inflamación del duodeno que obstruye el esfínter de Oddi (17).

6.1.10. Manifestaciones específicas de la edad pediátrica

- Talla baja y retraso del crecimiento (17,18): Como resultado de la malabsorción (de calcio, minerales y vitaminas) y/o la inflamación. Estos síntomas aparecen una vez introducido el gluten en la dieta entre los 6 y 24 meses y parecen ser únicos en la infancia.(9). Después de iniciar una DSG puede haber un incremento considerable de la velocidad de crecimiento alcanzando la talla diana a los 3 años.
- Pubertad retrasada (17): por hipopituitarismo, sin mecanismo claro.

Tabla 2. Posibles manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celiaca
(Elaboración propia)

Hematológicas	Cutáneas	Orales	Musculo-esqueléticas y reumatológicas	Neurológicas
-Anemia ferropénica -Trombocitosis y trombocitopenia -Leucopenia y neutropenia -Hipoesplenismo -Déficit de IgA	-Dermatitis herpetiforme - Urticaria/ /Dermatitis atópica -Edema -Liquen escleroso	-Estomatitis aftosa recidivante -Hipoplasia del esmalte -Glositis atrófica	-Osteoporosis/ /Osteopenia/Fracturas	-Neuropatía periférica -Ataxia por gluten -Lesión sustancia blanca -Cefalea
Psicológicas	Hepáticas	Ginecológicas	Endocrinas	Pediátricas
-Ansiedad y depresión -Fatiga crónica	-Elevación de transaminasas -Hepatitis crónica y cirrosis	-Infertilidad -Abortos recurrentes -Menarquia tardía, menopausia precoz y amenorrea	-Pancreatitis aguda/pancreatitis crónica	-Talla baja y retraso en el crecimiento -Pubertad retrasada

6.2. Enfermedades asociadas

En los artículos revisados aparecen una serie de enfermedades asociadas, que se dan con más frecuencia en los pacientes con EC (7–9,13,14,18,21,23,25,34,39–44). Entre estas hay dos que consideramos las más importantes por su frecuencia y relevancia:

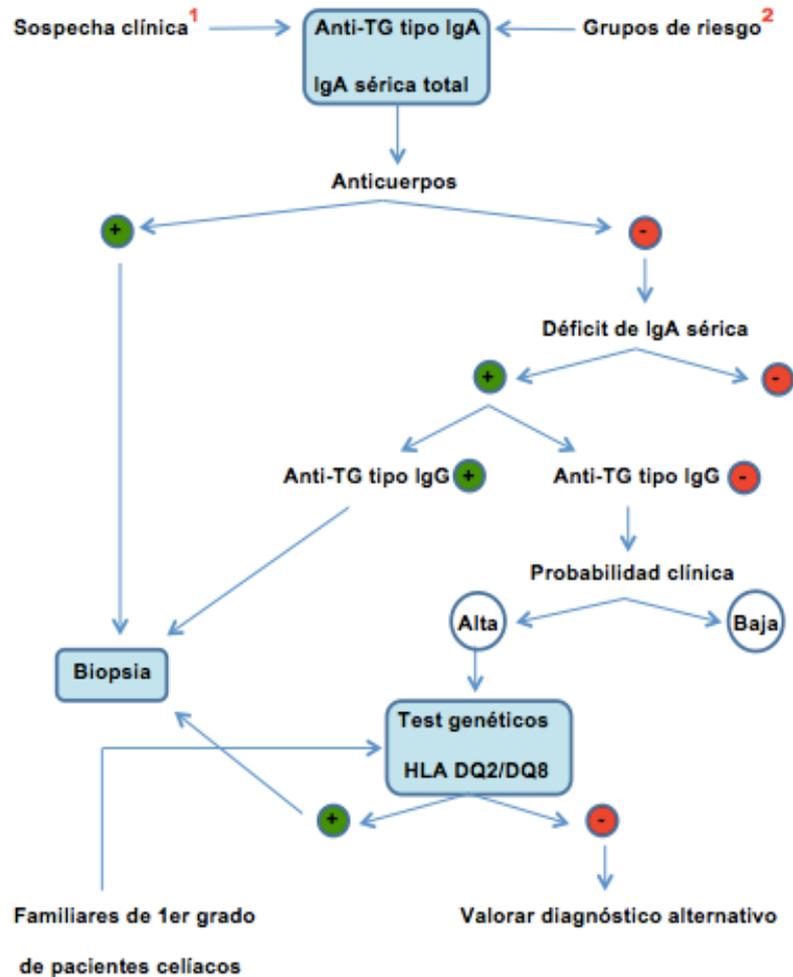
- Diabetes Mellitus Tipo I (7,13,18,23,25,44): es la asociación más frecuente, siendo en la mayoría de las ocasiones un diagnóstico previo a la EC. La coexistencia de ambas enfermedades puede explicarse por mimetismo molecular a través de la transglutaminasa o la gliadina que activan linfocitos T que muestran reacción cruzada con otros autoantígenos. Debido a la alta frecuencia de la asociación se recomienda realizar un cribado de síntomas digestivos. Es raro que ocurra EC con DSG, por lo que hay respuesta a la DSG.
- Tiroiditis autoinmune (7,13,18,23,25,44): es también una asociación muy frecuente, que en un 50% de los casos se manifiesta como un hipotiroidismo clínico. La DSG puede mejorar la función de los adultos con hipotiroidismo, sin embargo no ocurre lo mismo en los niños. Hay que destacar la similitud

clínica entre las dos enfermedades que puede provocar errores diagnósticos.

Tabla 3. Enfermedades asociadas a la enfermedad celiaca (elaboración propia)

Hepáticas/digestivas	Endocrinas	Dermatológicas	Neurológicas/Psiquiátrica
<ul style="list-style-type: none"> -Cirrosis biliar primaria -Colangitis esclerosante primaria -Hepatitis autoinmune -Pancreatitis -Colitis microscópica -Esofagitis eosinofílica -Enfermedad inflamatoria intestinal -Linfoma intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> -<u>Diabetes Mellitus I</u> -<u>Tiroiditis autoinmune</u> -Enfermedad de Addison 	<ul style="list-style-type: none"> -Dermatitis herpetiforme -Alopecia areata -Vitiligo -Dermatomiosistis -Psoriasis 	<ul style="list-style-type: none"> -Encefalopatía -Síndromes cerebelosos -Demencia con atrofia cerebral -Leucoencefalopatía -Epilepsia con calcificaciones -Esquizofrenia -TDAH -Trastornos del espectro autista
Reumatológicas	Cardiológicas	Hematológicas	Otras
<ul style="list-style-type: none"> -Artritis reumatoide -Artritis idiopática juvenil -Síndrome de Sjögren -Lupus eritematoso sistémico -Sarcoidosis 	<ul style="list-style-type: none"> -Cardiomiopatía dilatada -Pericarditis autoinmune 	<ul style="list-style-type: none"> -Púrpura trombocitopénica autoinmune -Linfoma T 	<ul style="list-style-type: none"> -Fibromialgia -Alergia mediada por IgE -Hipoacusia neurosensorial -Síndrome de Down -Síndrome de Williams -Síndrome de Turner -Fibrosis quística -Síndrome de fatiga crónica

6.3. Algoritmo diagnóstico de enfermedad celíaca (Elaboración propia)



- (1) **Sospecha clínica:** debe sospecharse EC ante las “manifestaciones extraintestinales” recogidas en la tabla anterior.
- (2) **Grupos de riesgo:** deben ser considerados grupos de riesgo de EC los pacientes con enfermedades asociadas incluídas en la tabla 3.

7. CONCLUSIONES

- En la EC la autoinmunidad es desencadenada por la ingestión de gluten. La definición inicial de la EC solo tenía en cuenta síntomas digestivos y malabsortivos (forma clásica), pero hoy en día la expresión de los síntomas atípicos es mayor.

- Algunos de los síntomas extraintestinales pueden ser explicados por la malabsorción que se produce en la EC, mientras que otros se deben a la autoinmunidad desencadenada.
- El diagnóstico de la EC a partir de los síntomas extraintestinales requiere conocer en profundidad cuáles son estos síntomas y el uso correcto de los protocolos y técnicas diagnósticas.
- Los síntomas y enfermedades asociadas a la EC pueden producir un deterioro importante de la calidad de vida, por lo que a pesar de que la sintomatología intestinal sea leve, es necesario un seguimiento periódico y exhaustivo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
2. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;2013.
3. Arranz, E., Garrote, JA. Enfermedad celiaca: introducción al conocimiento actual de la enfermedad celiaca (4ª ed.). Ergón editores; 2016.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 2009;6(7).
5. Arranz E, Fernández-Bañares F, M. Rosell C, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Advances in the Understanding of Gluten related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*. 1st ed. OmniaScience;
6. Shannahan S, Leffler DA. 1. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(1):79-92.
7. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:194.
8. Chiu CL, Hearn NL, Lind JM. Development of a Risk Score for Extraintestinal Manifestations of Coeliac Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3286.
9. Pelkowski TD, Viera AJ. Celiac disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2014;89(2):99-105.
10. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):272-8.
11. Dina I, Iacobescu C, Vrabie C, Omer S. Long-standing iron-deficiency anemia in an atypical celiac disease - a case report. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 4:99-102.
12. Schuppan D, Zimmer K-P. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2013;110(49):835-46.
13. Bhattacharya M, Kapoor S, Dubey AP. Celiac disease presentation in a tertiary referral centre in India: current scenario. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2013;32(2):98-102.
14. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology,

- pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219-31.
15. Kaukinen K, Lindfors K, Mäki M. Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):36-44.
 16. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):412-21.
 17. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-71.
 18. Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF, Bai JC. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33(2):147-54.
 19. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2017;109(2):412-21.
 20. Sanseviero MT, Mazza GA, Pullano MN, Oliveiro AC, Altomare F, Pedrelli L, et al. Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children. *Minerva Pediatr*. 2016;68(1):1-4.
 21. Korponay-Szabó IR, Troncone R, Discepolo V. Adaptive diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):381-98.
 22. Jacobs L, Gilliam A, Khavari N, Bass D. Association between lichen sclerosus and celiac disease: a report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(6):e128-131.
 23. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *BioMed Res Int*. 2013;2013.
 24. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):934-41.
 25. Vereckei E, Szodoray P, Poor G, Kiss E. Genetic and immunological processes in the pathomechanism of gluten-sensitive enteropathy and associated metabolic bone disorders. *Autoimmun Rev*. 2011;10(6):336-40.
 26. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):224-32.
 27. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013;11(3):253-8.
 28. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q*. 2012;83(1):91-102.
 29. Hadjivassiliou M, Rao DG, Grinewald RA, Aeschlimann DP, Sarrigiannis PG, Hoggard N, et al. Neurological Dysfunction in Coeliac Disease and Non-Coeliac Gluten Sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):561-7.
 30. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33(2):264-8.
 31. Hadjivassiliou M, Duker AP, Sanders DS. Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb Clin Neurol*. 2016;120:561-7.
 32. Lindfors K, Katri, Maki, Marku, Kaukinen K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? *Autoimmun Rev*. 2010;9(11):744-9.
 33. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grinewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):318-

- 30.
34. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med.* 2008;99(6):595-604.
35. Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs.* 2012;14(1):35-41.
36. Volta U. Pathogenesis and Clinical Significance of Liver Injury in Celiac Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36(1):62-70.
37. Garcia-Quintanilla A, Miranzo-Navarro D. Extraintestinal manifestations of celiac disease: 33-mer gliadin binding to glutamate receptor GRINA as a new explanation. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2016;38(5):427-39.
38. Pezzilli R. Exocrine pancreas involvement in celiac disease: a review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2014;8(3):167-72.
39. Pellicano R, De Angelis C, Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M. 2013 update on celiac disease and eosinophilic esophagitis. *Nutrients.* 2013;5(9):3329-36.
40. Bükülmez A, Dalgiç B, Gündüz B, Sari S, Bayazit YA, Kemaloğlu YK. The evaluation of hearing loss in children with celiac disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(2):175-9.
41. Cascella NG, Santora D, Gregory P, Kelly DL, Fasano A, Eaton WW. Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 2013;39(4):867-71.
42. Volta U, Ferri GG, De Giorgio R, Fabbri A, Parisi C, Sciajno L, et al. Sensorineural hearing loss and celiac disease: a coincidental finding. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2009;23(8):531-5.
43. Kummen M, Schrumpf E, Boberg KM. Liver abnormalities in bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):531-42.
44. Paarlahti P, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Huhtala H, Mäki M, et al. Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: a large cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:75.