



Enfermedad Celíaca y sus Características

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno intestinal crónico, de origen autoinmune, que afecta a individuos genéticamente predispuestos. Se caracteriza por una reacción a la fracción gliadina del gluten (proteína presente en el trigo, centeno y cebada) y afecta la mucosa del intestino delgado proximal. Es un trastorno multigenético altamente asociado con el HLA, cuya expresión es necesaria pero no es suficiente en la patogénesis de la EC (HLA-DQ2 en el 90% a 95% y HLA-DQ8).

Prevalencia	0.5 a 1.2% de la población general Relación mujer/hombre: 2:1 a 3:1
Disparador	Gluten
Causa	Predisposición genética (HLA y genes no HLA) Factores ambientales: socioeconómicos, infecciones, drogas, etc.
Diagnóstico	Histología positiva y serología positiva Remisión con la dieta libre en gluten (DLG)
Presentación clínica	Asintomática/silente (anticuerpos antiendomiso [EMA] o antitransglutaminasa [TGA] positivos) Síntomas menores no relacionados o aislados o presencia de enfermedades autoinmunes (EMA o TGA positivos). Síntomas mayores francos de malabsorción intestinal.
Complicaciones	EC refractaria tipo I y II Enteropatía asociada a linfoma de células T
Enfermedades asociadas	Diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune, miocarditis autoinmune, síndrome de Sjogren, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, déficit selectivo de IgA, síndrome de Addison, síndrome de Down, alopecia areata, sarcoidosis, asma y atopía, enfermedad inflamatoria intestinal, ataxia de causa no aclarada, vasculitis cutánea y sistémica, psoriasis, artritis reumatoidea, vitíligo.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	27/03	11/04



Alteración Ósea

Muchos estudios demostraron que la osteopenia y la osteoporosis son complicaciones bien reconocidas de la enfermedad celíaca; la alteración ósea constituye un importante problema de salud, debido al incremento del riesgo de fracturas óseas.

Fisiopatología del Daño Óseo

1) MALABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO

- La principal causa de afección ósea es la malabsorción de calcio, que va a depender de la magnitud del daño de la mucosa intestinal.
- La disminución de la absorción de calcio resulta principalmente de la pérdida de las vellosidades del intestino proximal (donde el calcio se absorbe activamente).
- Si bien los receptores de vitamina D se expresan normalmente en la mucosa duodenal en la EC, incluso en presencia de atrofia vellocitaria, en general estos pacientes tienen déficit de vitamina D.
- Está descrito que, en áreas de daño de la mucosa intestinal, hay ausencia de calbindina y proteínas ligadoras de calcio, necesarias para su absorción.
- También juegan un papel importante las grasas no absorbidas en la luz intestinal, que se unen al calcio e impiden su absorción; también reducen la absorción de vitamina D de la dieta.

2) HORMONAS

- Hiperparatiroidismo secundario a malabsorción de calcio y de vitamina D. El aumento de la parathormona (PTH) produce mayor resorción ósea y pérdida de hueso cortical.
- Hipogonadismo

3) CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

- La inflamación intestinal conduce a incremento de los niveles de interleuquina (IL)-1B e IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ), que se asocia con aumento de la resorción ósea.

4) DISMINUYE LA RELACIÓN OSTEOPROTEGERINA (OPG)/RANKL (en algunos casos está descrito el incremento de anticuerpos anti-OPG)

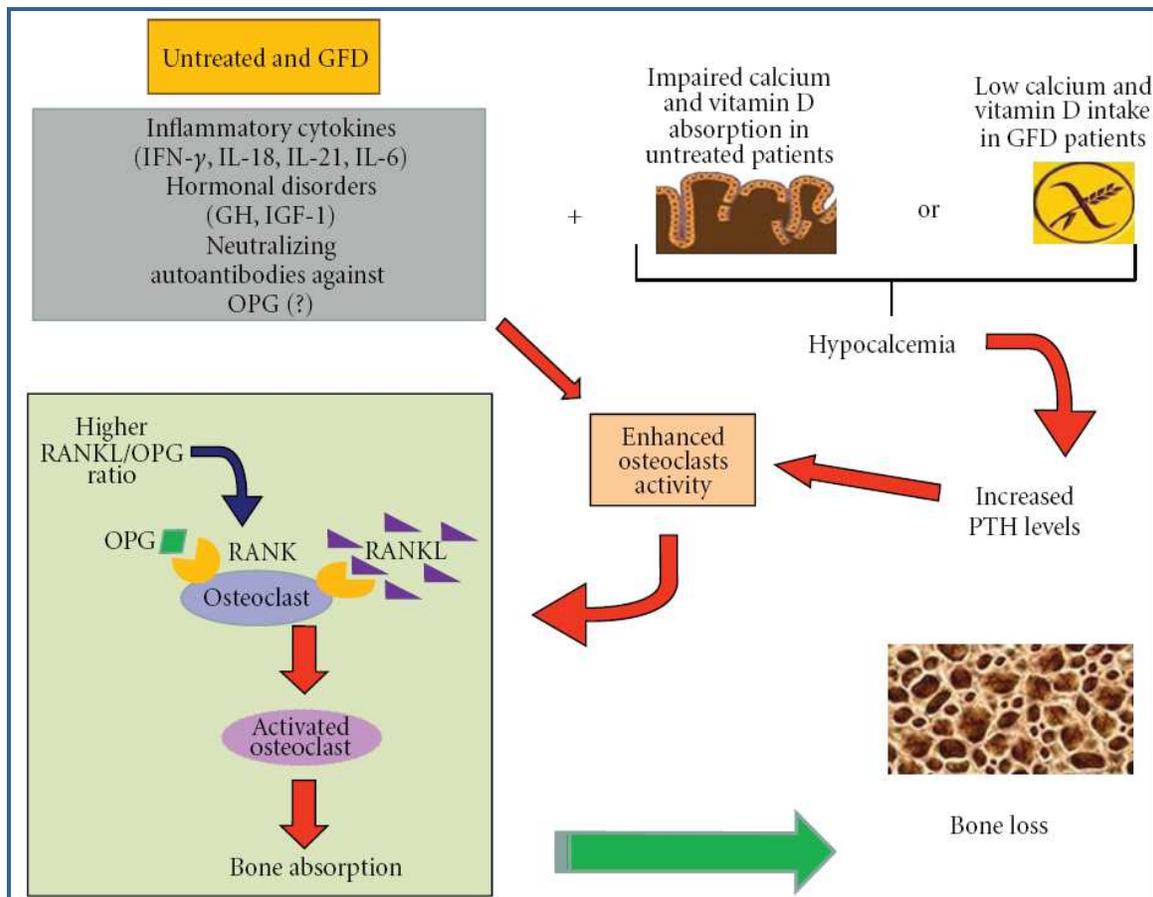
5) BAJO PESO Y MALNUTRICIÓN

6) DLG: naturalmente, los productos libres en gluten suelen tener bajas cantidades de vitamina D, complejo B, calcio, hierro, zinc, magnesio y fibra, y son pocos los que están enriquecidos o fortificados.

Factores que Contribuyen a las Alteraciones Óseas en la EC

Factor	Mecanismo de acción
Hipocalcemia	Malabsorción de calcio <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de vitamina D • Daño de la mucosa intestinal (menor área de absorción activa) • Alteración en mecanismo de transporte de calcio • Inadecuada ingesta de calcio por la intolerancia a lactosa y carencia de la dieta • Esteatorrea
Hipovitaminosis D	Malabsorción de vitamina D Disminución de la ingesta de vitamina D Esteatorrea
Inflamación intestinal	Liberación crónica de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ)
Hormonas	Hiperparatiroidismo secundario Hipogonadismo
Factores de riesgo adicional	Otras alteraciones autoinmunes Diagnóstico en la edad adulta Interrupciones de la DLG Enfermedad activa Bajo índice de masa corporal y malnutrición Estilo de vida: tabaquismo, falta de actividad física, etc.

Mecanismos Fisiopatológicos Implicados en el Daño Óseo



En pacientes con baja masa ósea, ¿cuándo hay que estudiar EC? En adultos con baja densidad mineral ósea (DMO) o fracturas por fragilidad se recomienda un enfoque individualizado sobre a quienes se debe estudiar. El *screening* DE RUTINA para EC en pacientes con baja masa ósea **NO** está justificado.



El test diagnóstico inicial de elección es el anticuerpo anti-transglutaminasa IgA (IgA-TTG). En casos de déficit selectivo de IgA, hay que medir IgG-TTG e IgG-péptidos deaminados de la gliadina (IgG-DGPs). Todas las pruebas deben realizarse con el paciente con dieta CON gluten. No se recomienda en la detección primaria el uso de los anticuerpos anti gliadina.

Si la sospecha de enfermedad celíaca es alta, aunque la serología sea negativa, debe realizarse biopsia duodenal. El estudio genético HLA-DQ2/DQ8 no se usa de rutina en el diagnóstico inicial, aunque debe realizarse estudio genético para descartar EC en determinados casos (histología dudosa, pacientes que ya están con DLG, discrepancia entre histología y serología, síndrome de Down, sospecha de EC refractaria)

Indicación de estudio serológico de *screening* para EC en pacientes con baja DMO o historia de fractura por fragilidad

$T\text{-score} \leq -2.5$

Antecedentes familiares, presencia de síntomas o condiciones asociadas con EC

Hipocalciuria (< 100 mg/d) en presencia de adecuada ingesta de calcio y vitamina D

Déficit de vitamina D (< 20 ng/dl) en presencia de adecuada ingesta de calcio y vitamina D

Aumento de PTH intacta en presencia de adecuada ingesta de calcio y vitamina D

Falta de respuesta al tratamiento con bisfosfonatos

Condiciones asociadas con mayor riesgo de EC

Síntomas sugestivos de EC: síndrome de colon irritable, síntomas gastrointestinales sutiles, diarreas crónicas con o sin malabsorción, pérdida de peso inexplicada, anemia ferropénica inexplicada.

Condiciones Asociadas con Mayor Riesgo de EC

CONDITION	CD PRE-VALENCE, %	REFERENCES
Dermatitis herpetiformis*	69.0-89.0	Hopper et al ³
First-degree relatives of individuals with known CD	4.0-12.0	Dubé et al ⁷
Iron deficiency anemia	2.3-8.7	Dubé et al ⁷
Unexplained infertility	2.1-4.1	Dubé et al ⁷
Unexplained elevation of transaminase levels	1.5-9.0	Dubé et al ⁷
Type 1 diabetes	1-11	Dubé et al ⁷
Autoimmune liver disease	0.0-6.4	Dubé et al ⁷
Autoimmune thyroiditis	1.5-6.7	Dubé et al ⁷
Addison disease	1.2-11.0	Betterle et al, ^{60,61} Myhre et al ⁶²
Ataxia of unknown cause	1.9-16.0	Bushara ⁶³
Down syndrome	3.0-12.0	Dubé et al ⁷
Turner syndrome	2.0-10.0	Dubé et al ⁷
Idiopathic recurrent aphthous ulcers	5.0	Jokinen et al ⁶⁴
Alopecia areata	1.0-2.0	Corazza et al, ⁶⁵ Fessatou et al ⁶⁶
Low bone mineral density	0.0-3.4	Discussed in the text

CD—celiac disease.
*Patients with this condition should undergo duodenal biopsy irrespective of whether serologic testing for CD is performed.

Rios LP *et al.* Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures. Multidisciplinary task force report. *Can Fam Physician* 2013;59:1055-61.

EC y Riesgo de Fracturas

- Varios estudios han demostrado que los enfermos celíacos tienen aumento del riesgo de fracturas en el esqueleto periférico; ese riesgo está asociado con la presentación clínica sintomática.
- El lugar más común para estas fracturas es el radio distal.
- No hay datos que confirmen el incremento del riesgo de fracturas entre pacientes con EC asintomáticos detectados por *screening*.
- Tampoco hay estudios directos sobre el efecto de la DLG en el riesgo de fracturas.
- *En el estudio de Sánchez et al (World Journal of Gastroenterology 2011;17[25]) describen mayor prevalencia de fracturas periféricas previo al diagnóstico de EC.* Encontraron asociación del daño óseo con la presentación **clásica** de la enfermedad y no con la forma silente o atípica, así como con el sexo masculino. También describieron una disminución del riesgo de fracturas luego del tratamiento.



¿Cuándo Realizar Densitometría Ósea (DXA)?

La osteoporosis puede ser diagnosticada antes que se produzcan las fracturas mediante la medición de la densidad mineral ósea por DXA, la cual se considera el estándar de oro para la predicción de riesgo de fracturas osteoporóticas.

La enfermedad ósea metabólica es una complicación común de la EC, pero, a pesar de su alta prevalencia, **no hay consenso sobre el momento para realizar DXA**. Lo que sí se puede asegurar es que el diagnóstico y tratamiento temprano de la EC es crucial para prevenir el daño óseo y permitir un adecuado pico de masa ósea en niños y adultos jóvenes, para reducir así el riesgo de fracturas en el futuro, independientemente de la DXA.

Debido a que la EC es un factor de riesgo para osteoporosis, debería considerarse la necesidad del estudio mineral óseo en todos los pacientes, según la gravedad y/o actividad de la enfermedad, junto a factores de riesgo para osteoporosis.

Bibliografía

1. Urszula Krupa-Kozak Ph.D. Pathologic bone alterations in celiac disease: Etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 30 (2014) 16–24.
2. Corazza GR *et al.* Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Vol. 19, No. 3, pp. 453–465, 2005.
3. Rios LP *et al.* Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures. Multidisciplinary task force report. *Can Fam Physician* 2013;59:1055-61.
4. Sanchez MI *et al.* Risk of fracture in celiac disease: Gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol* 2011 July 7; 17(25): 3035-3042.
5. Rubio-Tapia A MD. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656–676.
6. Larussa T. *et al.* Bone Mineralization in Celiac Disease. *Gastroenterology Research and Practice*. Volume 2012.
7. Capriles VD. *et al.* Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutrition Reviews*. Vol. 67(10):599–606.