

# ENFERMEDAD CELIACA

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune cuya particularidad está en que se conoce el precipitante ambiental. En un principio, el trastorno fue denominado sprue celíaco, derivado de la palabra alemana sprue, utilizada para describir una enfermedad similar al sprue tropical, caracterizado por diarrea, emaciación, estomatitis aftosa y malabsorción. En las personas genéticamente predispuestas, la enfermedad celíaca es precipitada por la ingestión de gluten, la mayor reserva proteica del trigo y cereales similares. Originalmente considerada un síndrome raro de malabsorción infantil, en la actualidad, la enfermedad celíaca se considera una enfermedad común que puede ser diagnosticada a cualquier edad y afecta a muchos sistemas orgánicos. Su tratamiento es una dieta libre de gluten, Sin embargo, la respuesta al tratamiento es mala en el 30% de los pacientes, siendo la falta de adherencia a la dieta la causa principal de los síntomas recurrentes o persistentes. Como complicaciones, se conocen el adenocarcinoma del intestino delgado, el sprue refractario y la enteropatía asociada al linfoma de células T. Se debe pensar en estas complicaciones ante la aparición de síntomas de alarma como el dolor abdominal, la diarrea y la pérdida de peso, a pesar de una dieta estricta sin gluten.

## **Patogenia**

La enfermedad celíaca es el resultado de la interacción del gluten con factores inmunológicos, genéticos y ambientales.

## **El papel del gluten**

La enfermedad celíaca es inducida por la ingestión de gluten, contenido en el trigo, la cebada y el centeno. La proteína del gluten es rica en glutamina y prolina y es mal digerida por el tracto gastrointestinal superior de los seres humanos. El término "gluten" se refiere al componente proteico entero del trigo; la gliadina es la fracción del gluten soluble en alcohol que contiene la mayor parte de los componentes tóxicos. Las moléculas no digeridas de la gliadina, como un péptido de la fracción  $\alpha$ -gliadina compuesto por 33 aminoácidos, son resistentes a la degradación por las proteasas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo de la membrana intestinal; por lo tanto, permanecen en la luz intestinal luego de la digestión del gluten. Estos péptidos pasan a través de la barrera epitelial del intestino, posiblemente durante las infecciones intestinales o cuando existe un aumento de la permeabilidad intestinal, e interactúan en la lámina propia con las células presentadoras de antígenos.

## **Respuestas inmunológicas de la mucosa**

En los pacientes con enfermedad celíaca, las respuestas inmunológicas a las fracciones de la gliadina promueven una reacción inflamatoria, principalmente en el intestino delgado superior,

caracterizada por la infiltración de la lámina propia y el epitelio con células inflamatorias crónicas y atrofia de las vellosidades. Esta respuesta está mediada tanto por el sistema inmunológico innato como el adaptativo. La respuesta adaptativa está mediada por células T CD4+ reactivas a la gliadina en la lámina propia, las cuales reconocen a los péptidos de la gliadina, uniéndose a las moléculas DQ2 o DQ8 del HLA clase II de las células presentadores de antígenos. Luego, las células T producen citosina proinflamatorias, en particular el interferón- $\gamma$ . La transglutaminasa tisular es una enzima intestinal que desamida los péptidos de la gliadina, aumentando su poder inmunológico. A partir de allí, se inicia una cascada inflamatoria que libera metaloproteasas y otros mediadores que dañan los tejidos e inducen la hiperplasia de las criptas y la lesión de las vellosidades. Los péptidos de la gliadina también activan una respuesta inmunológica innata en el epitelio intestinal que se caracteriza por el aumento de la expresión de interleucina-15 por los enterocitos, provocando la activación de los linfocitos intraepiteliales, los que expresan el receptor NK-G2D activado, un marcador de las células "killer" naturales. Las células activadas se tornan citotóxicas y eliminan a los enterocitos con la expresión superficial de la cadena A del complejo de HLA clase I (MIC-A), un antígeno de la superficie celular, inducido por el estrés, como el interferón. El mecanismo de la interacción entre los procesos en el epitelio y la lámina propia no se conoce.

## **Factores genéticos**

La influencia genética en la patogenia de la enfermedad celíaca está indicada por la ocurrencia familiar. La enfermedad celíaca no se desarrolla a menos que una persona posea alelos que codifiquen las proteínas HLA-DQ2 o HLA-DQ8, productos de dos genes HLA. Sin embargo, muchas personas, la mayoría de las cuales no tiene enfermedad celíaca, son portadoras de esos alelos; por lo tanto, su presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Los estudios en hermanos y gemelos idénticos indican que la contribución de los genes HLA al componente genético de la enfermedad celíaca es inferior al 50%. Se han identificado varios genes no HLA que pueden influir sobre la susceptibilidad a la enfermedad, pero su acción no ha sido confirmada.

## **Factores ambientales**

Los estudios epidemiológicos han comprobado que los factores ambientales representan

un papel importante en el desarrollo de la enfermedad celíaca, como el efecto protector de la lactancia materna y la introducción del gluten en relación con el destete. La administración inicial de gluten antes de los 4 meses de edad se asocia con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, y la introducción del gluten luego de los 7 meses se asocia con un riesgo menor. Sin embargo, la superposición de la introducción del gluten con la lactancia materna puede ser un factor protector importante para disminuir al mínimo el riesgo de enfermedad celíaca. El desarrollo de ciertas infecciones gastrointestinales, como la infección por rotavirus, también aumenta el riesgo de enfermedad celíaca en la infancia. Por otra parte, el estudio de los factores ambientales podría facilitar el desarrollo de estrategias para la prevención primaria de la enfermedad celíaca.

## **Epidemiología**

La enfermedad celíaca ocurre en aproximadamente el 1% de los adultos y niños de la población; la enfermedad es reconocida no solo en países poblados por descendientes de europeos sino también Oriente Medio, Asia, Sudamérica y África del Norte. En la mayoría de las personas afectadas, la enfermedad celíaca no es diagnosticada, aunque la tasa de diagnóstico está en aumento.

## **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca varían mucho con la edad. Los lactantes y los niños pequeños generalmente presentan diarrea, distensión abdominal y retardo del crecimiento. Sin embargo, también son comunes los vómitos, la irritabilidad, la anorexia y aún la constipación. Los niños mayores y adolescentes suelen presentar manifestaciones extraintestinales, como talla baja, síntomas neurológicos o anemia.

Las mujeres sufren la enfermedad dos a **tres veces más** que los hombres, por razones que se desconocen. En general, la prevalencia de enfermedades autoinmunes es mayor en las mujeres que en los hombres, y la aparición de ferropenia y osteoporosis, más comunes en las mujeres, deben motivar el estudio de la enfermedad celíaca. La predominancia de la enfermedad en las mujeres disminuye algo después de los 65 años. La presentación clásica en los adultos es la diarrea, la cual puede estar acompañada por dolor o malestar abdominal. Sin embargo, la diarrea ha sido el síntoma de presentación principal en menos del 50% de los casos en la última década. Las presentaciones silentes en los adultos incluyen la anemia ferropénica, la osteoporosis y el diagnóstico ocasional durante una endoscopia indicada por otras razones. Las presentaciones menos comunes

son el dolor abdominal, la pérdida de peso, la constipación, los síntomas neurológicos, la dermatitis herpetiforme, la hipoproteinemia, la hipocalcemia y la elevación de las enzimas hepáticas. Una gran proporción de pacientes ha recibido previamente el diagnóstico de síndrome del intestino irritable. Los pacientes suelen tener síntomas durante un largo tiempo y han sufrido varias hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos antes del diagnóstico de enfermedad celíaca.

Algunos casos son diagnosticados debido a la mayor vigilancia de la enfermedad celíaca en las personas con antecedentes familiares de esa enfermedad y en las personas con síndrome de Down. El síndrome de Turner o la diabetes tipo 2 se asocian con la enfermedad celíaca. Las personas con enfermedad celíaca tienen mayor riesgo de enfermedades inmunológicas, comparadas con la población general. Los estudios de detección están indicados en los pacientes con distensión, síndrome del colon irritable, enfermedad tiroidea, diarrea crónica de etiología desconocida, fatiga crónica y constipación.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de enfermedad celíaca requiere una biopsia duodenal para confirmar la presencia de linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades y, una respuesta positiva a la dieta libre de gluten. Los criterios diagnósticos de la European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition solo requieren la mejoría clínica con la dieta, aunque también la dieta consigue la mejoría de la histología. En los adultos, la atrofia de las vellosidades puede persistir a pesar de una respuesta clínica a la dieta. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico se hace fácilmente. Sin embargo, cerca del 10% es difícil de diagnosticar debido a la falta de concordancia entre los hallazgos serológicos, clínicos e histológicos.

### **Pruebas serológicas**

Las indicaciones típicas de las pruebas serológicas son la distensión o malestar abdominal sin causa conocida, la diarrea crónica acompañada o no por un síndrome de malabsorción o el síndrome del intestino irritable, anomalías bioquímicas que podrían estar causadas por la malabsorción, familiares en primer grado con diagnóstico de enfermedad celíaca y, enfermedades autoinmunes y otras afecciones que suelen acompañar a la enfermedad celíaca.

Los análisis de anticuerpos más sensibles para el diagnóstico de enfermedad celíaca son los de la clase IgA: anticuerpos antigliadina, anti tejido conectivo (antirreticulina y

antiendomiso) y, los anticuerpos dirigidos contra la transglutaminasa tisular, la enzima responsable de la desamidación de la gliadina en la lámina propia. Los anticuerpos antigliadina ya no son considerados lo suficientemente sensibles o específicos para la detección de la enfermedad celíaca, excepto en los niños menores de 18 meses; los anticuerpos de nueva generación contra los péptidos desaminados de la gliadina parecen ser más útiles. No es frecuente hacer

la determinación de los anticuerpos antirreticulina, ya que su utilidad ha sido superada por la de los anticuerpos antiendomiso y anti transglutaminasa tisular. El estándar diagnóstico en la serología de la enfermedad celíaca siguen siendo los anticuerpos antiendomiso IgA, ya que son marcadores altamente específicos de enfermedad celíaca, aproximándose al 100% de certeza. La confirmación que la enzima transglutaminasa tisular es el autoantígeno para el desarrollo de anticuerpos antiendomiso permitió el desarrollo de inmunoensayos automatizados que son más baratos que la determinación del anticuerpo. En general, la sensibilidad de las pruebas para los anticuerpos antiendomiso y anti transglutaminasa tisular supera el 90%. Se considera que la mejor manera de detectar la enfermedad celíaca es mediante el análisis de cada marcador. Los títulos de ambos anticuerpos se correlacionan con el grado de lesión de la mucosa. Como resultado, la sensibilidad de estas pruebas de anticuerpos declina cuando en los estudios de investigación se incorpora un mayor número de pacientes con menor grado de atrofia de las vellosidades. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas varían con las marcas comerciales disponibles.

La deficiencia selectiva de IgA es más común en los pacientes con enfermedad celíaca que en la población general (1 caso en 40 vs. 1 caso en 400, respectivamente). En consecuencia, los pacientes con enfermedad celíaca y deficiencia selectiva de IgA no tienen anticuerpos IgA antiendomiso y anti transglutaminasa tisular. Se recomienda que como prueba única de detección (screening) de enfermedad celíaca solo se utilice la determinación de los anticuerpos anti transglutaminasa tisular. Si los niveles de este marcador están dentro de los límites normales (o son nulos) y la sospecha diagnóstica es elevada, es necesario descartar la deficiencia selectiva de IgA, midiendo sus niveles totales. En estos casos, se deben buscar anticuerpos IgG anti transglutaminasa tisular. El análisis de estos anticuerpos es menos útil en la práctica clínica que en las investigaciones. Recientemente, se ha desarrollado un análisis que puede hacerse con una gota de sangre del pulpejo del dedo, conveniente para la práctica y el monitoreo de la dieta.

## **Importancia de la evaluación de HLA-DQ2 y *HL A-DQ8***

El alelo HLA-DQ2 se identifica en el 90 a 95% de los pacientes con enfermedad celíaca; HLA-DQ8 se identifica en la mayoría de los pacientes restantes. Debido a que esos alelos se hallan en el 30 a 40% de la población general (siendo el más común el HLA-DQ2), la ausencia de esos alelos es importante por su valor predictivo negativo. Por lo tanto, la presencia o ausencia de HLA-DQ2 y *HL A-DQ8* es importante para determinar cuáles son los miembros de la familia que deben ser estudiados serológicamente siendo útil para descartar la enfermedad en pacientes que ya están con una dieta libre de gluten o para los pacientes en quienes el diagnóstico no es claro.

## **Biopsia e histología**

La biopsia del intestino delgado sigue siendo el estándar diagnóstico de la enfermedad celíaca, y siempre debe realizarse cuando la sospecha clínica es elevada, independientemente de los resultados de las pruebas diagnósticas. La confirmación biopsica es muy importante, dada la naturaleza crónica de la enfermedad y la necesidad de una dieta cara y socialmente inconveniente. Aunque no existen estudios sobre el número de biopsias requeridas para el diagnóstico, los autores consideran que se necesitan al menos 4 a 6 muestras del duodeno tomadas mediante endoscopia, ya que la enfermedad se dispone en parches y debido a la dificultad de orientación de las pequeñas piezas de tejido tomadas durante la biopsia para la evaluación de la morfología de las vellosidades.

Los pacientes con indicación de biopsia endoscópica, además de los que tienen pruebas serológicas positivas, son aquellos con diarrea crónica, ferropenia o pérdida de peso, independientemente de si se han realizado o no las pruebas serológicas. Los signos endoscópicos de enfermedad celíaca son la atrofia de las vellosidades o, el borde festoneado de los pliegues de la mucosa, la ausencia o la reducción de los pliegues duodenales o un patrón en mosaico de la mucosa. Sin embargo, debido a que estas anomalías no son marcadores sensibles de enfermedad celíaca, la biopsia se debe ser realizada aún en su ausencia.

El espectro de alteraciones anatomopatológicas en la enfermedad celíaca va desde una arquitectura vellosa casi normal, con una linfocitosis predominantemente intraepitelial, hasta la atrofia de las vellosidades. El error en el diagnóstico anatomopatológico incluye el exceso de interpretación de la atrofia vellosa en muestras de biopsia de sitios inadecuados, especialmente en los pacientes con atrofia en parches. Los hallazgos histológicos son característicos pero no específicos; su presencia permite el diagnóstico

presuntivo y la iniciación de la dieta sin gluten. En realidad, la enfermedad celíaca no es la única causa de atrofia de las vellosidades. El diagnóstico se confirma con la respuesta favorable a la dieta.

### **Otras causas de atrofia vellosa**

Giardiasis

Sprue colágeno

Inmunodeficiencia variable común

Enteropatía autoinmune

Enteritis por radiación

Enfermedad de Whipple

Tuberculosis

Sprue tropical

Enteropatía por el virus de la inmunodeficiencia humana

Linfoma intestinal

Síndrome de Zollinger-Ellison

Enfermedad de Crohn

### **Tratamiento**

El tratamiento nutricional, el único aceptado para la enfermedad celíaca, comprende la eliminación de por vida del trigo, la cebada y el centeno de la dieta. Los estudios clínicos indican que la avena es tolerada por la mayoría de los pacientes y puede mejorar la composición nutricional de la dieta y la calidad de vida general. Sin embargo, no todos recomiendan la avena debido a que durante el crecimiento, el transporte y la molienda se contamina con granos que contienen gluten.

### **Características de la dieta libre de gluten**

#### **Cereales que deben evitarse**

Trigo (variedades escandia, kamut, semolina, triticale), centeno, cebada, (incluyendo la malta).

#### **Cereales seguros, (sin gluten)**

Arroz, amaranto, trigo sarraceno, maíz, mijo, quinoa, sorgo

Hum (húmedo), teff (un cereal de Etiopía).

#### **Fuentes de almidones libres de gluten que pueden usarse como harinas alternativas**

*Cereales:* amaranto, trigo sarraceno, maíz (polenta), mijo, quinoa, sorgo, teff, arroz (blanco, marrón, arroz salvaje, regular o basmati, jazmín), montina (hierba de arroz India).

*Tubérculos:* arruruz (N. del T: fécula de la raíz de plantas o tubérculos tropicales), jícama (N. del T: tubérculo común en Cuba), malanga, papas, tapioca, mandioca, yuca)

*Legumbres:* garbanzo, lentejas, porotos, porotos navales, arvejas, maníes, semilla de soja.

*Frutas secas:* almendras, nueces, castañas, avellanas, semillas de anacardos: girasol, lino, calabaza.

Aunque el trigo, la cebada y el centeno deben ser evitados, existen otros granos que pueden servir como sustitutos como así otras fuentes de almidón que pueden convertirse en harinas para elaborar los alimentos. Debido a que las féculas sustitutas no están fortificadas con vitaminas B, puede haber deficiencias vitamínicas, las cuales son detectadas en los pacientes que siguen la dieta desde hace más de 10 años. Por lo tanto, se aconseja la suplementación vitamínica. Las carnes, los productos lácteos como así las frutas y los vegetales son naturalmente libres de gluten y ayudan a hacer una dieta más nutritiva y variada.

Luego de establecido el diagnóstico de enfermedad celíaca, se deben evaluar las deficiencias de vitaminas y minerales del paciente (ácido fólico, vitamina B12, vitaminas solubles en grasa, hierro y calcio), las que deben ser tratadas. En todos los pacientes con enfermedad celíaca es necesario investigar la osteoporosis, cuya prevalencia es elevada en esta población. En el equipo de salud, es imprescindible una dietista experimentada que monitoree el estado nutricional de los pacientes y el cumplimiento de la dieta. En los niños, las evaluaciones incluyen el control del crecimiento y el desarrollo.

Comúnmente, la eliminación del gluten induce la mejoría clínica en días o semanas, aunque la recuperación histológica lleva meses y aún años, en especial en los adultos. En casos raros, los niños toleran la reintroducción de una dieta normal después de un período prolongado de respuesta clínica e histológica. Los grupos de autoayuda, los cuales pueden conocerse a través de Internet, son una fuente valiosa de información sobre la enfermedad y la dieta. El costo de los productos dietéticos varía en cada país, pero en general, la dieta es cara, lo cual torna al tratamiento problemático para los pacientes de pocos recursos. En los países en desarrollo los alimentos aptos no son fáciles de conseguir mientras que en otros países, como Holanda, Reino Unido, Nueva Zelanda, Italia, Suecia y Finlandia, el gobierno subsidia esos productos.

Una alternativa de la dieta tan rigurosa que ha ganado bastante interés es el uso de enzimas recombinantes que digieren las fracciones tóxicas de la gliadina en el estómago o el intestino delgado superior. Lo más probable es que las terapias que interfieren con la respuesta inmunológica—por ejemplo, mediante el bloqueo de la unión de la gliadina desaminada a HLA-DQ2 o HLA-DQ8 o por el bloqueo de la acción de la transglutaminasa tisular—carezcan de efectos secundarios.

### **Evaluación de los casos con poca respuesta al tratamiento**

Si la dieta libre de gluten no induce una mejoría clínica o histológica del 7 al 30%, el paciente merece una evaluación sistemática. El primer paso es volver a evaluar el diagnóstico inicial, dado que la atrofia de las vellosidades con hiperplasia de las criptas no es exclusiva de la enfermedad celíaca.

El segundo paso es pesquisar la falta de cumplimiento de la dieta, la principal causa de enfermedad celíaca que no responde al tratamiento. Se requiere un dietista experimentado para evaluar el grado de adherencia y las posibles razones de la falta de cumplimiento. Los pacientes más cumplidores son los que tienen el diagnóstico desde la niñez y los que presentan síntomas graves. En Francia y Bélgica, menos de la mitad de los adultos con enfermedad celíaca que fueron estudiados hacían la dieta en forma estricta pasado el año del diagnóstico. En un estudio del Reino Unido, la tasa de adherencia fue baja, tanto en adolescentes como en adultos. En otros estudios, muchas personas que cumplían con la dieta en la niñez, dejaron de hacerlo en la edad adulta. La persistencia de los anticuerpos antiendomiso o anti transglutaminasa tisular en pacientes que siguen una dieta libre de gluten durante un año o más es sugestiva de mala adherencia a la dieta.

### **Problemas de cumplimiento de la dieta y mala respuesta de la enfermedad celíaca**

#### **Razones de mal cumplimiento de la dieta libre de gluten**

Costo elevado

Poco apetecible

Ausencia de síntomas cuando no se observan las restricciones dietarias

Información inadecuada del contenido de gluten del alimento o fármaco

Consejo dietético inadecuado

Información inicial inadecuada dada por el médico tratante

Seguimiento médico o nutricional inadecuado

Falta de participación en un grupo de apoyo

Información poco segura de parte de los médicos, dietistas, grupos de apoyo o Internet  
Comidas fuera del hogar  
Presiones sociales, culturales o de sus pares  
Transición a la adolescencia  
Seguimiento médico inadecuado luego de la infancia

### **Causas de poca respuesta de la enfermedad celíaca al tratamiento**

Diagnóstico incorrecto  
Colitis microscópica  
Intolerancia a la lactosa  
Insuficiencia pancreática  
Sobrecrecimiento bacteriano  
Intolerancia de otros alimentos (fructosa, leche, soja)  
Enfermedad inflamatoria intestinal  
Incontinencia anal  
Sprue colágeno  
Enteropatía autoinmune  
Enfermedad celíaca refractaria (con o sin células T clonales)  
Enteropatía asociada a linfoma de células T

### **Complicaciones de la enfermedad celíaca**

Aunque la mayoría de los pacientes que tienen síntomas recurrentes o nuevos estando supuestamente bajo una dieta libre de gluten en realidad están ingiriendo gluten en forma voluntaria o involuntaria, una proporción importante de ellos puede estar sufriendo complicaciones graves: adenocarcinoma de intestino, enteropatía asociada a linfoma de células T o, sprue refractario.

#### ***Adenocarcinoma del intestino delgado***

Los pacientes con enfermedad celíaca tienen el doble de riesgo de cáncer que la población general. Los nuevos estudios demostraron que el riesgo no es tan grande como ha sido considerado. Los cánceres hallados incluyen los linfomas de células T y células B no Hodgkin, los cuales pueden ser intestinales o extraintestinales; los adenocarcinomas orofaríngeo y esofágico y, los cánceres del intestino delgado y colon, del sistema hepatobiliar y el páncreas. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama parece ser reducido.

El riesgo de adenocarcinoma del intestino Delgado, que en general es un cáncer poco frecuente, está muchas veces aumentado comparado con el riesgo de la población general; aún así, el riesgo general es muy bajo, dada la rareza de su presentación. Estos carcinomas se localizan mayormente en el yeyuno y se desarrollan más siguiendo la secuencia de un adenocarcinoma que como una displasia en la mucosa plana. Pareciera que la endoscopia con video cápsula, la cual permite la visualización de toda la superficie de la mucosa del intestino delgado sería el ideal como estudio de detección de los cánceres, pero hasta el momento no hay trabajos que lo avalen. En la actualidad, ese estudio se usa en los pacientes con enfermedad celíaca complicada por el desarrollo de dolor abdominal o hemorragia oculta.

### ***Enteropatía asociada al linfoma de células T***

Esta enteropatía ocurre en los adultos, con mayor incidencia en la sexta década de la vida y el diagnóstico suele hacerse cuando ya el estadio es avanzado. Los síntomas son el malestar, la anorexia, el adelgazamiento, la diarrea, el dolor abdominal y la fiebre sin causa conocida. El desarrollo de linfoma se expresa por la recaída clínica de los síntomas de enfermedad celíaca luego de un período de buena respuesta a la suspensión del gluten. La enteropatía asociada al linfoma de células T suele desarrollarse en el yeyuno pero también se puede hallar en el íleon o en sitios extraintestinales (hígado, cerebro, tórax y hueso) y suele ser multifocal. El pronóstico es malo; menos del 20% de los pacientes sobrevive a los 30 meses. El fenotipo de la enteropatía asociada al linfoma de células T coincide con un tumor que deriva de la proliferación clonal de los linfocitos intraepiteliales. La fenotipificación inmunohistoquímica indica que esta lesión es más comúnmente de CD3+, CD4-, CD8-, CD30+ y, CD103+. El tratamiento de este tumor es la quimioterapia, aunque la cirugía puede estar indicada para el tratamiento de tumores localizados. Un trabajo informó sobre el buen resultado del trasplante autólogo de células madre.

### ***Enfermedad celíaca refractaria***

Aproximadamente el 5% de los pacientes puede tener una enfermedad celíaca refractaria, caracterizada por la persistencia de los síntomas y la atrofia de las vellosidades a pesar de una dieta estricta sin gluten. Los síntomas más comunes en estos pacientes son la diarrea, la pérdida de peso, la recurrencia de la malabsorción, el dolor abdominal, el sangrado, la anemia y la yeyunitis ulcerosa. Este síndrome también es conocido como sprue refractario. En un principio, el término fue concebido porque no estaba claro si los pacientes con diarrea y atrofia vellositaria que no mejoraban con la dieta sin gluten tenían enfermedad celíaca.

La enfermedad celíaca refractaria puede clasificarse como tipo 1, en la cual existe un fenotipo de linfocitos intraepiteliales normal o, tipo 2, en la cual existe la expansión clonal de una población de linfocitos intraepiteliales aberrantes. La identificación de una población clonal aberrante es sobre todo pronóstica, dado que se asocia con un riesgo elevado de yeyunitis ulcerosa y enteropatía asociada al linfoma de células T; el riesgo es tan elevado que esta condición puede ser descrita como un linfoma de células T críptico. La expansión de linfocitos intraepiteliales puede estar provocada por la sobreexpresión de interleucina-15 por el epitelio.

En la enfermedad celíaca refractaria de tipo 2 se han visto cambios inmunofenotípicos específicos en los linfocitos intraepiteliales. En la enfermedad celíaca activa, los linfocitos intraepiteliales expresan en su superficie, CD3, CD8, el receptor de células T $\alpha\beta$  y TCR $\gamma\delta$ , mientras que los linfocitos intraepiteliales del tipo 2 (clonal) continúan expresando CD3 en el citoplasma pero sin la expresión de superficie de CD8, CD3, TCR $\alpha\beta$  y, TCR $\gamma\delta$ . En la mayoría de los laboratorios anatomopatológicos clínicos se pueden hacer estudios inmunohistoquímicos para demostrar la presencia de esos marcadores de superficie, en las muestras de biopsia fijadas con formalina. Esto permite diferenciar la enfermedad celíaca refractaria de tipo 2, en la cual se halla el fenotipo anormal de los linfocitos intraepiteliales (CD3+, CD8-), del tipo 1 con un fenotipo normal (CD3+, CD8-). Los pacientes que no cumplen con la dieta también expresan este fenotipo normal.

El desarrollo de nuevos síntomas (adelgazamiento, dolor abdominal o fiebre) o la recurrencia de la diarrea en pacientes que siguen una dieta estricta sin gluten obliga a hacer una investigación más profunda, incluyendo la enteroclisia de contraste radiológico con imágenes radiográficas o de tomografía computarizada (las imágenes se realizan después de la infusión de un gran volumen de material de contraste, a menudo 2 litros, en el intestino delgado), endoscopia con video cápsula, tomografía por emisión de positrones, endoscopia alta extendida y laparoscopia.

El tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria comprende la dieta y el suplemento de vitaminas y minerales, junto con una dieta estricta sin gluten. En muchos casos, los corticosteroides inducen una mejoría clínica. Los inmunosupresores pueden ser beneficiosos pero deben ser utilizados con precaución, dado que promueven el desarrollo de linfomas.

Se han publicado buenos resultados con infliximab, un anticuerpo monoclonal CD52, y la cladribina (2-clorodesoxiadenosina), aunque se han dado a conocer casos de persistencia de la clonalidad expandida y de linfocitos intraepiteliales aberrantes y la progresión a un linfoma, lo que indica que estos fármacos no curan la enfermedad. El trasplante autólogo

de células madre hematopoyéticas ha dado buenos resultados. Las nuevas estrategias terapéuticas, como el bloqueo de la interleucina-15, deben ser más investigadas, dado que el pronóstico de los pacientes con enfermedad refractaria clonal es malo, con una supervivencia a los 5 años inferior al 50%. →