

Artículo Original

Prevalencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular en grupos de riesgo de enfermedad celiaca

Prevalence of IgA transglutaminase autoantibodies in groups of risk for celiac disease

Prof. Dr. Raúl Emilio Real Delor*

*) Docente y tutor del Programa de Formación de Especialistas en Medicina Interna, Dpto. Medicina Interna, Hospital Nacional (Itauguá), unidad bajo tutela académica de la FCM/UNA

RESUMEN

La enfermedad celiaca es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo que afecta al intestino delgado en personas genéticamente predispuestas. La detección de la forma clínica silente es recomendada en grupos de riesgo, con el fin de instaurar un tratamiento precoz. El objetivo principal fue determinar la prevalencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa en adolescentes y adultos en grupos de riesgo para la enfermedad celiaca: familiares de celíacos, portadores de enfermedades autoinmunes, personas con cuadro clínico sugestivo de celiaquía. Se incluyeron 103 sujetos, 72 mujeres y 31 varones, con una media de edad de 33 ± 17 años, que consultaron en el Hospital Nacional (Itauguá) y el Policlínico Municipal (Asunción) entre diciembre de 2003 y agosto de 2005. La prevalencia encontrada fue elevada: 17,4 %. Los casos positivos se caracterizan por la predominancia del sexo femenino (66 %), peso medio de 48 ± 11 kg, la talla media de $1,62 \pm 0,8$ m, el índice de masa corporal de 18 ± 4 kg/m², nivel medio de hemoglobina de $11,1 \pm 2,7$ g/dL y presentaron en forma significativa: diarreas ($p < 0,001$), flatulencias ($p = 0,002$), migraña ($p = 0,03$) y aftas bucales a repetición ($p = 0,05$). En conclusión, la prevalencia de enfermedad celiaca en grupos de riesgo es elevada: 17,4 %, por lo que su búsqueda activa es recomendable.

SUMMARY

Celiac disease is a life-long inflammatory condition of the gastrointestinal tract that affects the small intestine in genetically susceptible individuals. The detection of the silent clinical form is recommended in risk groups, with the purpose of restoring a precocious treatment. The primary target was to determine the prevalence of IgA transglutaminase autoantibodies in adolescents and adults in groups of risk for the celiac disease: celiac carrying relatives, autoimmune disorders and people with suggestive clinical picture of celiac disease. 103 subjects, 72 women and 31 men were included, with an average age of 33 ± 17 years, that consulted in the National Hospital (Itauguá) and the Municipal Policlínico (Asunción) between December of 2003 and August of 2005. The found prevalence was elevated: 17.4%. The positive cases are characterized by the predominance of feminine sex (66%), average weight of 48 ± 11 kg, the average stature of 1.62 ± 0.8 m, the index of corporal mass of 18 ± 4 kg/

m², mean level of hemoglobin of 11.1 ± 2.7 g/dL and presented in significant form: diarrhoea ($p < 0.001$), meteorism ($p = 0.002$), migraine ($p = 0.03$) and buccal aftas ($p = 0.05$). In conclusion, the prevalence of celiac disease in risk groups is elevated: 17.4%, reason why its active search is recommendable.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía inducida por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles y en quienes produce lesiones características en la mucosa intestinal, que llevan a un estado de malabsorción. El gluten desencadenante de esta enfermedad se encuentra en el trigo, avena, cebada y centeno¹.

La prevalencia de la EC es variable; en los Estados Unidos es tan frecuente como en Europa: 0,5 - 2%, y en Sudamérica es propia de sujetos con ascendencia mediterránea. A pesar de esta relativa baja prevalencia, es posiblemente la causa más frecuente de malabsorción intestinal.^{1, 2, 3, 4}

Predomina en las mujeres, con una relación 7:3.⁵ Aparece en sujetos susceptibles y portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-DQ2 en el 90 % y HLA-DQ8 en el 10 % restante.^{6, 7}

Los hallazgos histopatológicos característicos son la atrofia vellositaria intestinal, el infiltrado linfoplasmocitario en la submucosa, presencia de linfocitos intraepiteliales y la hiperplasia de las criptas.^{1, 2, 3}

Los síntomas de la EC se manifiestan clásicamente en la niñez, pero hay otro pico de aparición en la edad adulta: entre los 30 y 50 años.^{8, 9, 10, 11} Existe un amplio espectro clínico de EC que se agrupa en las siguientes formas clínicas:

a) EC manifiesta: constituye sólo el 25 % de los casos de EC, se observa en los niños que se presentan con un síndrome de malabsorción.¹² El adulto puede consultar por anemia ferropénica en 15 a 76 %^{2, 8, 9}, dispepsia en 30-40 %^{13, 14}, estreñimiento en 5 a 20 %², flatulencia, estatura baja y aftas bucales a repetición en 4,9 a 6 %.^{9, 15}

b) EC latente: es la observada en pacientes celíacos que realizaron una dieta libre de gluten por lo que no tienen síntomas, los marcadores serológicos son negativos y la biopsia intestinal es normal o presenta algún grado de atrofia. Pero el cuadro clínico puede aflorar en cualquier momento al ingerir un mínimo de gluten.^{1, 2}

c) EC silente ó subclínica: en ella el sujeto portador de EC está asintomático a pesar de consumir gluten, presenta los anticuerpos elevados y las lesiones intestinales características (desde infiltración de linfocitos intraepiteliales hasta atrofia vellositaria

total).

Existen numerosas enfermedades asociadas a la EC debido sobre todo a causas genéticas: déficit congénito y selectivo de IgA^{2, 9}, enfermedades autoinmunes^{2, 3} (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis crónicas autoinmunes, hepatitis autoinmune, adenitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), algunas enfermedades alérgicas^{13, 18, 19} (asma bronquial, dermatitis atópicas), afecciones dermatológicas^{1, 2, 3} (dermatitis herpetiforme, psoriasis, alopecia areata). Pero las más graves son las neoplasias del tubo digestivo (linfomas y carcinomas) que están determinadas por la presencia mantenida de gluten en la dieta.^{20, 21}

Debido a que la gran mayoría de las personas afectas de EC se halla en forma oligosintomática o silente, se recomienda investigar a aquellas que con mayor probabilidad presentarían la enfermedad. Dichas personas constituyen los llamados **grupos de riesgo** de EC, ya que tienen una prevalencia más alta de esta enfermedad que la población general.^{2, 22, 23, 24} Estos grupos son:

- 1- Familiares consanguíneos de EC: con prevalencia de EC entre 8,3 y 30 %.^{3, 25, 26}
- 2- Pacientes con enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, adenitis autoinmune, colagenosis): se asocian a EC entre 6,7 % y 30 %.^{5, 17, 27, 28, 29, 30}
- 3- Síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de William.⁴
- 4- Dermatitis herpetiforme.^{1, 2, 17}
- 5- Sujetos de baja estatura, anemia ferropénica de causa no explicada o refractaria al tratamiento, amenorrea, esterilidad, dispepsia, diarreas, constipación, Síndrome de intestino irritable, pérdida de peso o fatiga crónica de causas no obvias.^{31, 32}

El diagnóstico de EC se realiza con los hallazgos histológicos obtenidos con la biopsia duodenal.^{1, 2} Pero los métodos de tamizaje son los marcadores serológicos de anticuerpos contra la gliadina, endomisio, transglutaminasa tisular y reticulina.¹³

En el Paraguay no hay estudios de prevalencia de la EC silente o subclínica en adultos.^{37, 38, 39, 40, 41, 42}

Para este estudio se utilizó la detección serológica del anticuerpo IgA antitransglutaminasa (ATG), caracterizada por ser una prueba altamente específica y sensible, objetiva en su interpretación y recomendada por muchos autores como la prueba ideal para estudios de tamizaje.^{4, 33, 34, 35, 36}

Se detectó además el valor de la IgA sérica, debido a la frecuente presencia de déficit congénito de IgA en los celíacos, que podría dar falsos resultados negativos en la determinación propuesta.^{1, 2}

El principal propósito de este estudio es llamar la atención de la comunidad médica del país de que la EC no es una entidad de baja prevalencia cuando se la busca en forma apropiada.

La detección de las formas clínicas poco evidentes es muy importante, porque con el tratamiento de la EC mejora el pronóstico, se previenen complicaciones graves como las neoplasias del tubo digestivo, osteoporosis, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades asociadas.^{13, 43} En suma, la calidad de vida del celiaco cambia totalmente tras su diagnóstico y con una simple dieta libre de gluten.^{44, 45, 46, 47, 48}

OBJETIVOS

- 1- Determinar la prevalencia de anticuerpos IgA anti transglutaminasa en adolescentes y adultos en grupos de riesgo para la enfermedad celiaca.
- 2- Describir las características constitucionales y clínicas de los sujetos con anticuerpos IgA antitransglutaminasa.
- 3- Hallar los niveles de IgA sérica en los sujetos del estudio.
- 4- Analizar potenciales asociaciones de las características constitucionales y clínicas entre los sujetos con anticuerpos IgA antitransglutaminasa y sin ellos.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: observacional de corte transversal, prospectivo, con componentes analíticos. Los análisis se realizaron comparando las variables clínicas y laboratoriales entre el grupo de sujetos con ATG positivo y el grupo con ATG negativo.

Población de estudio: se evaluaron 103 sujetos, 72 mujeres y 31 varones, de raza blanca, con una media de edad de 33 años, ± 17 , intervalo de 15 a 83 años, que consultaron en el Hospital Nacional (Itauguá) y el Policlínico Municipal (Asunción) entre diciembre de 2003 y agosto de 2005. De los sujetos estudiados, 80% consultaron en el Hospital Nacional y 20 % en el Policlínico Municipal.

Fueron incluidos los sujetos pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo:

- a) 22 familiares de celiacos: siete primos, cuatro madres, cuatro hijos, tres hermanos, una abuela y un tío.
- b) cinco pacientes con enfermedades autoinmunes: uno con diabetes mellitus tipo I, uno con tiroiditis de Hashimoto, uno con diabetes mellitus tipo I y tiroiditis de Hashimoto, uno con polimiositis y uno con hepatitis autoinmune.
- c) dos sujetos con síndrome de intestino irritable.

- d) dos casos de dermatitis herpetiforme.
- e) tres afectados de enfermedades alérgicas (asma bronquial, dermatitis atópica).
- f) 69 portadores de signos constitucionales (peso y/o talla bajos) y síntomas digestivos (dispepsia, diarreas, flatulencia) o dificultad para subir de peso.

Fueron excluidos los conocidos portadores de EC, los portadores de inmunodeficiencia de IgA, enfermedad de Crohn, fibrosis quística y enfermedades hepáticas crónicas.¹³

Muestreo y reclutamiento: no probabilístico, de casos consecutivos. A los sujetos de los grupos de riesgo internados en el Hospital Nacional se procedió a la extracción de 1 mL sangre venosa, sin anticoagulante. El suero fue separado inmediatamente por centrifugación evitando la hemólisis y remitido refrigerado para la realización de los análisis al laboratorio de referencia (EFETA, Mcal. Estigarribia n° 1224, Asunción). Los que asistían a los consultorios del Hospital Nacional y del Policlínico Municipal se les solicitaba concurrir al mencionado laboratorio para la extracción de sangre. Se incluyeron además los familiares de celiacos invitados por la campaña de detección realizada por la Fundación Paraguaya de Celiacos (FUPACEL) realizada en noviembre de 2004.

Mediciones:

- 1- Registro en una ficha técnica de la identificación del paciente, las medidas antropométricas y la presencia de enfermedades asociadas.
- 2- Pruebas laboratoriales: la detección de ATG en suero se realizó por método de ELISA empleando un reactivo comercial: Anti transglutaminase IgA Enzyme Immunoassay kit (The Binding Site LTD, Birmingham, England). La lectura de los resultados se efectuó en un lector de microplaca a 450 nm. La detección de IgA sérica total se hizo por el método de inmunodifusión radial basado en la técnica de Fahey - Mc Kelvey y Mancini usando reactivo IgA humano, kit - Bindarid (The Binding Site LTD, Birmingham, England). La lectura se hizo con lupa especial con regla milimetrada incorporada. Ambas determinaciones fueron realizadas en todos los casos por la misma profesional en el laboratorio antes mencionado.

Asuntos estadísticos: la estimación del tamaño de la muestra se realizó para el estudio descriptivo esperando una prevalencia de ATG positivo de 15 %.^{2, 22} ($P=0,15$), una precisión de 0,15 y un nivel de confianza de 95%, obteniéndose un tamaño de muestra de al menos 88 sujetos.

Gestión de datos: los datos se registraron en pla-

nilla electrónica Microsoft Excell. Luego fueron analizados con estadística descriptiva para estudiar las medidas de tendencia central y hallar la prevalencia.

Se agrupó a todos los sujetos del estudio en casos (los portadores de ATG positivo) y controles (los portadores de ATG negativo) y se realizó análisis bivariado para determinar la asociación a los factores de riesgo. Para determinar la asociación entre variables se utilizó estadística analítica apoyado por los programas informáticos EpiInfo 6 y Microsoft Excell.

RESULTADOS

Se buscó la presencia de ATG en 103 sujetos de los grupos de riesgo de EC, encontrándose valores positivos en 18 casos, lo que determina una prevalencia de 17,4 %. El valor medio del nivel de ATG de los casos positivos fue de $53 \text{ U/mL} \pm 18$. En cinco casos se detectó valores débiles positivos, que se excluyeron del cálculo de esta prevalencia. Entre los 18 casos positivos se realizó biopsia intestinal en ocho sujetos, encontrándose en todos hallazgos histológicos compatibles con EC. Los demás casos positivos rehusaron la endoscopia digestiva por motivos económicos y culturales (nueve casos) y por edad avanzada (un caso).

Entre los grupos de riesgo incluidos predominaron los sujetos con cuadro clínico sugestivo de EC y familiares de celíacos (ver tabla 1).

El estado de nutrición de los casos positivos era normal en tres casos (IMC: 20-25), delgado en siete casos (IMC: 18-19,9), desnutrición grado 1 en tres casos (IMC: 16-17,9) y desnutrición grado 2 en cinco casos (IMC ≤ 16).

Se hallaron enfermedades subyacentes en los casos positivos: una gestante con retardo del crecimiento intrauterino, un portador de gastritis crónica inespecífica y una paciente a quien se le detectó linfoma intestinal al momento de este estudio. De los cuatro varones positivos, dos presentaban disfunción eréctil que mejoró luego de la dieta sin gluten.

El valor medio del nivel sérico de IgA de toda la población estudiada fue de $309 \text{ mg/dL} \pm 148$. No se detectaron casos de déficit congénito de IgA. El valor medio de IgA en el grupo de sujetos con ATG positivo fue muy elevado ($452 \text{ mg/dL} \pm 171$) en contraste con el valor medio en el grupo de sujetos con ATG negativo ($278,8 \text{ mg/dL} \pm 123,8$). La diferencia de los valores resultó altamente significativa (Prueba t Student para varianzas desiguales $p < 0,001$).

En relación a las características clínicas, se observó que en los sujetos con ATG positivo el peso medio es mucho menor: $47,5 \pm 11 \text{ k}$ vs. $58 \pm 10,7 \text{ k}$ (prueba t Student $p < 0,001$) y la menarca mucha más tardía: 14 ± 1 años vs. 12 ± 1 años (prueba t Student $p < 0,001$).

Además, en los sujetos con ATG positivo el número de consultas previas al planteo diagnóstico de probable EC se realizó luego de muchas consultas con diferentes médicos:

5 ± 3 vs. 2 ± 1 (confrontar tabla 2).

La presencia de los síntomas gastrointestinales estudiados fue común entre los sujetos del estudio, pero la presencia de diarreas fue significativamente más frecuente en el grupo con ATG positivo (61%) que en el grupo con ATG negativo (17%) ($p < 0,001$ prueba Chi²).

Igualmente muy frecuente entre los sujetos con ATG positivo fue el hallazgo de flatulencias

Tabla 1: Distribución de frecuencias de anticuerpo IgA antitransglutaminasa positivo en los diferentes grupos de riesgo de enfermedad celíaca.

Grupos de riesgo de enfermedad celíaca	Total de sujetos (n=103)	Casos ATG (+) (n = 18)	Prevalencia por grupo (%)
Cuadro clínico sugestivo de EC *	69	12	17
Familiares de celíacos	22	4	18
Enfermedades autoinmunes **	5	1	20
Enfermedades alérgicas ***	3	-	-
Síndrome de intestino irritable	2	-	-
Dermatitis herpetiforme	2	1	50

ATG (+): casos con anticuerpo IgA antitransglutaminasa positivo

* Cuadro clínico sugestivo de enfermedad celíaca: peso y talla bajos, dificultad para subir de peso, dispepsia, flatulencia, diarreas

** Enfermedades autoinmunes: diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmune, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis

*** Enfermedades alérgicas: asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica

Tabla 2: Características clínicas en relación a la presencia de anticuerpo IgA antitransglutaminasa (ATG)

Características clínicas	ATG (+) n=18 ± DS	ATG (-) n=85 ± DS	Valor p
Edad (años)	29 ± 12	34 ± 18	0,1**
Sexo femenino (%)	12 (66)	60 (70)	0,7***
Peso (kg)	48 ± 11	58 ± 11	<0,001*
Talla (m)	1,62 ± 0,8	1,64 ± 0,9	0,2**
Índice masa corporal	18 ± 4	21,5 ± 2	0,01*
Menarca (años)	14 ± 1	13 ± 1	<0,001*
Menopausia (años)	42	47 ± 4	NE
Hemoglobina (g/dL)	11,1 ± 2,7	11,9 ± 2,8	0,2*
Tiempo de evolución (años)	8 ± 7	4 ± 3	0,3**
Número de consultas previas	5 ± 3	2 ± 1	0,001**

ATG (+): casos con anticuerpo IgA antitransglutaminasa positivo

ATG (-): casos con anticuerpo IgA antitransglutaminasa negativo

* Prueba t de Student no pareada

** Prueba t para varianzas desiguales

*** Prueba Chi²

NE: no evaluable

Tabla 3: Síntomas gastrointestinales en los sujetos con anticuerpos IgA antitransglutaminasa positivo y negativo

Síntomas gastrointestinales	ATG (+) n = 18 (%)	ATG (-) n = 85 (%)	Prueba Chi ² OR (IC 95 %)	Valor p
Dispepsia	9 (50)	37 (43)	1,30 (0,4 - 4)	0,6
Diarreas	11 (61)	15 (17)	7,33 (2,1 - 25)	<0,001
Flatulencia	11 (61)	21 (24)	4,79 (1,4 - 16)	0,002
Constipación	4 (22)	3 (3,5)	7,81 (1,2 - 51)	0,001*
Pérdida de peso	16 (88)	65 (76)	2,46 (0,4 - 17)	0,3*

ATG (+): casos con anticuerpo IgA antitransglutaminasa positivo

ATG (-): casos con anticuerpo IgA antitransglutaminasa negativo

* corrección de Yates

Tabla 4: Enfermedades coexistentes en los sujetos con anticuerpos IgA antitransglutaminasa positivo y negativo.

Enfermedades coexistentes	ATG (+) n = 18 (%)	ATG (-) n = 85 (%)	Prueba Chi ² OR (IC 95 %)	Valor p
Enfermedades autoinmunes *	2 (11)	5 (6)	-	0,5
Aftas	6 (33)	12 (14)	3,0 (0,8 - 11)	0,05
Migraña	3 (16)	3 (3)	5,4 (0,7 - 39)	0,03
Enfermedades alérgicas **	-	3 (3)	-	0,5

ATG (+): casos con anticuerpo IgA antitransglutaminasa positivo

ATG (-): casos con anticuerpo IgA antitransglutaminasa negativo

* Enfermedades autoinmunes: diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmune, tiroiditis de Hashimoto, polimiositis, dermatitis herpetiforme

** Enfermedades alérgicas: asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica

($p=0,002$) y de constipación ($p=0,001$) (*remitirse a la tabla 3*).

Entre las enfermedades coexistentes en los sujetos con ATG positivo destaca la presencia de migraña (16 %) en comparación al grupo que presentó ATG negativo (3 %) $p=0,03$ prueba χ^2 y la presencia de aftas bucales a repetición $p=0,05$ prueba χ^2 (*ver tabla 4*).

DISCUSIÓN

La prevalencia de ATG hallada en esta población estudiada fue elevada (17,4 %) y se debe a que la búsqueda se dirigió a los grupos de riesgo de EC. Esta prevalencia es similar a la hallada por otros autores^{17, 24} en estudios de tamizaje realizados en los mencionados grupos de riesgo de EC: familiares de celíacos, portadores de cuadro clínico sugestivo de EC y portadores de enfermedades relacionadas a la misma (enfermedades autoinmunes, linfomas intestinales). Otros grupos de riesgo son los pacientes con psoriasis, esterilidad primaria y gestantes con fetos con retraso del crecimiento intrauterino o fetos portadores de malformaciones congénitas del tubo neural. Este estudio no pudo incluir estos casos por no poderse acceder a los mismos.

Extensas revisiones de la literatura sobre la elevada prevalencia de EC en familiares de primer grado (5 - 22,5 %) y en otros familiares consanguíneos (17 - 19,5 %) coinciden con los hallados en este estudio.²⁴ Por ello este es un importante grupo de riesgo de EC, que sistemáticamente debería ser tamizado, aún en casos asintomáticos y en forma repetida, por la posibilidad de aparición de los anticuerpos con el tiempo.²⁴

Los altos valores de ATG que se encontraron (53 U/mL $\pm$ 18) indican la gran actividad inflamatoria en que se hallaban los pacientes de este estudio y que suelen correlacionarse con lesiones intestinales avanzadas (Marsh III y IV).¹⁶

Los casos con ATG débil positivo pueden explicarse por una lesión intestinal leve (Marsh I y II).¹⁶ A estos sujetos se recomendó someterse a estudios de malabsorción intestinal y retestar 2 años después.⁴ Lo ideal en estos casos seronegativos sería un estudio genético para determinar el antígeno de histocompatibilidad HLA y establecer si se hallan en riesgo de padecer la EC.^{6, 7}

Sólo ocho casos con ATG positivo pudieron someterse a la biopsia duodenal para confirmar la EC. Pero es bien reconocido en todo el mundo, aún en los países con mayores recursos tecnológicos, que no todos los pacientes aceptan la biopsia duodenal, sobre todo los asintomáticos.⁴

No se halló ningún caso de déficit congénito de

IgA. De hecho, la prevalencia de este déficit es relativamente rara pero se la debe buscar pues es este anticuerpo el que se mide al determinar la ATG.^{2, 9, 80}

Entre las características clínicas de los sujetos con ATG positivo se observa la predominancia del sexo femenino, acorde con todas las series estudiadas en otros países.^{1, 2} El bajo peso y el índice de masa corporal mostrando desnutrición es común (15 de los 18 casos), aunque estos signos no constituyeron los motivos de consulta de muchos de ellos. Este hallazgo es debido al estado de malabsorción crónica de estos pacientes.⁴⁵

La malabsorción intestinal no siempre se refleja por el nivel de hemoglobina. La anemia ferropénica no es un hallazgo constante y se presenta en sólo 2,9 a 6 % de los celíacos silentes.²⁴ En esta serie el nivel de hemoglobina de los casos ATG positivo no difería significativamente de los casos con ATG negativo (*ver tabla 2*).

Recientemente se ha descrito que los celíacos presentan el gen 282Y asociado a la hemocromatosis en forma sobreexpresada, lo que aumenta los depósitos de hierro del organismo e impide la anemia.⁴⁹

No se halló ningún caso de obesidad entre los casos de ATG positivos, aunque algunos estudios la describen hasta en 29 %.¹⁷

La menarca relativamente más tardía hallada en las mujeres celíacas (14 $\pm$ 1 años) contrasta significativamente con la edad de la menarca de las mujeres no celíacas, hecho atribuible a la desnutrición crónica de las primeras. Asimismo, la menopausia más precoz en las celíacas se atribuye al mismo fenómeno. La presencia de retraso del crecimiento intrauterino detectada en la gestación de una de las pacientes celíacas es un hallazgo mencionado con frecuencia en las embarazadas con EC no diagnosticada.⁴⁵

Los celíacos consultan en múltiples ocasiones por sus síntomas gastrointestinales y la dificultad para subir de peso antes de que se les diagnostique su enfermedad. Esta situación es descrita frecuentemente en la literatura, aún en los países con mayores recursos.^{1, 2, 17} El retraso en el diagnóstico es en promedio de 11 años en un gran serie estudiada en los Estados Unidos¹⁷ y se debe simplemente a que los médicos no piensan que la EC sea la causa de las molestias de sus pacientes. Algunos de los casos de EC de este estudio fueron incluso sometidos a estudios endoscópicos por diferentes molestias gastrointestinales pero sin una biopsia duodenal que podría diagnosticar la EC. Por eso se recomienda que los pacientes con síntomas gastrointestinales y con hallazgos inespecíficos en la endoscopia, sean sometidos siempre a biopsia duodenal.¹⁶

Los síntomas gastrointestinales investigados señalan que la dispepsia no es un signo característico

de EC, no así las diarreas (61 %) y la flatulencia (61 %) que son significativamente más frecuentes entre los sujetos con ATG positivo (ver tabla 3). Al interrogar retrospectivamente a los celíacos oligosintomáticos, la presencia de diarreas está realmente presente en muchos de ellos, a pesar de que nunca fue motivo de consulta para los mismos, fenómeno descrito por muchos autores.^{2, 17, 46} Llamativamente, la constipación también es un síntoma característico en muchos de los casos positivos (22 %), lo cual no debe inducir a descartar la EC de entrada, pues otros estudios la refieren con una frecuencia promedio 20 %.³¹

Las aftas bucales a repetición fueron más frecuentes (33 %) en los sujetos con ATG positivo en forma significativa (ver tabla 4). En otras series este signo es un marcador semiológico de sospecha de EC a tener en cuenta y que se debería a la reacción antígeno-anticuerpo que se produce en todo el tubo digestivo de los celíacos, empezando por la mucosa bucal.¹⁵

La migraña (16 %) se halló asociada a EC en forma significativa, hecho resaltado en series de revisión de enfermedades neurológicas en la celiaquía. Esta enfermedad se relaciona al efecto opiáceo de sustancias absorbidas por la mucosa intestinal dañada y que poseen efectos similares a los neurotransmisores desencadenantes de las crisis migrañosas. Algunos autores relatan que la dieta exenta de gluten mejora la intensidad y disminuye la frecuencia de los ataques de migraña.⁵⁰

La detección de la EC en personas aparentemente sanas puede presentar cuestionamientos científicos pues muchos estudios revelan que los celíacos detectados por tamizajes en grupos de riesgo y que se hallan asintomáticos son los que menos cumplen con el tratamiento, es decir, una dieta estricta sin gluten durante toda la vida.^{4, 44}

Pero el diagnóstico de una enfermedad en estos sujetos aparentemente sanos tiene finalmente un impacto positivo en la calidad de vida en los años posteriores al tratamiento, pues reducirá el riesgo de enfermedades autoinmunes, osteoporosis y neoplasias

a que estaban expuestos cuando ingerían gluten con sus alimentos.^{17, 21, 23, 45}

Por todo lo hallado, en nuestro país un paciente tiene alta sospecha de ser portador de EC cuando se trata de un familiar de celíaco, del sexo femenino, de peso y estatura bajos, menarca alrededor de los 14 años, con síntomas gastrointestinales caracterizados por diarreas y flatulencias, con dificultad para subir de peso, que se queja de aftas a repetición y crisis migrañosas y presenta valores de ATG tan elevados como 53 ± 18 U/mL.

CONCLUSIONES

La prevalencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa en adolescentes y adultos en grupos de riesgo de enfermedad celíaca fue elevada: 17,4 %.

Los anticuerpos IgA antitransglutaminasa fueron positivos en sujetos con una edad media de 29 ± 12 años.

Hubo predominancia del sexo femenino (66 %) entre los casos con anticuerpos IgA antitransglutaminasa positivos.

En los casos positivos el peso medio fue 48 ± 11 kg, la talla media fue $1,62 \pm 0,8$ m, el índice de masa corporal fue 18 ± 4 kg/m².

La menarca en los casos positivos fue a los 14 ± 1 años.

El nivel medio de hemoglobina encontrado en los casos positivos fue $11,1 \pm 2,7$ g/dL.

El tiempo de evolución de los síntomas gastrointestinales (diarreas, flatulencia, dispepsia o constipación) en los sujetos con anticuerpos IgA antitransglutaminasa fue 8 años ± 7 antes del diagnóstico y el promedio de consultas médicas fue 5 ± 3 veces antes de detectárseles la enfermedad celíaca.

No se encontró caso alguno de déficit de IgA sérica.

Los sujetos con anticuerpos IgA antitransglutaminasa presentaron en forma significativa diarreas ($p < 0,001$), flatulencias ($p = 0,002$), migraña ($p = 0,03$) y aftas bucales a repetición ($p = 0,05$).

REFERENCIAS

- 1- Sáinz Samitier R, Arroyo Villarino MT, Lorente Pérez S. Malabsorción primaria: enfermedad celíaca del adulto. *Esprue tropical. Medicine* 2000; 08: 168-175
- 2- Vergara Hernández J, Díaz Peral R. Celiaquía y atención primaria. *Semergen* 2001; 27: 14-23
- 3- Farrell RF, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188
- 4- Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: 98-103
- 5- Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001; 49: 502-505
- 6- Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: 33-37
- 7- Popat S, Bevan S, Braegger CP, Bush A, Odonoghue D, Falth-Magnusson K et al. Genome screening of coeliac disease. *J Med Genet* 2002; 39: 328-331
- 8- Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M et al. Changing face of

- adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002; 78(915): 31-33
- 9- Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C. The Canadian celiac health survey - the Ottawa chapter pilot. *BMC Gastroenterol*. 2003 May 11;3(1):8.
 - 10- Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994; 35(1): 65-67
 - 11- Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De Vitis I, Corazza GR. Coeliac disease in the elderly. A multicentre Italian study. *Gerontology* 2001; 47(6): 306-310
 - 12- Fernández Gastrogudin J, Domínguez Muñoz JE. Síndrome de malabsorción intestinal. *Medicine* 2004; 9 (3); 159-171
 - 13- Tomas Ivorra H, Giner R, Bixquert Jiménez M. Enfermedad celiaca del adulto. *Digestiva* 2001; 20: 65-71
 - 14- Bardella MT, Minoli G, Ravizza D, Radaelli F, Velio P, Quatrini M et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1489-1491.
 - 15- Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, Collin P. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 26(1): 23-6
 - 16- Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 19-24
 - 17- Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentations of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128: 74-78
 - 18- Zauli D, Grassi A, Granito A, Foderaro S, De Franceschi L, Ballardini G et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopsics. *Dig Liver Dis* 2000; 32(9): 775-779.
 - 19- Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P, Sabbatini F, Palumbo A, Amoroso D et al. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1199-203
 - 20- Catassi C, Fabián E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM et al. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Celiac Disease. *JAMA*. 2002; 287: 1413-1419.
 - 21- Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and others cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: 79-86
 - 22- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago E et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163(3): 286-292
 - 23- Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005; 128: 104-108
 - 24- Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: 57-67
 - 25- Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38(1): 61-65.
 - 26- Kolek A, Mathonova J, Gregar I, Hermanova Z, Tichy M, Drabek J. Occurrence of celiac disease in siblings and offspring of patients with celiac disease. *Cas Lek Cesk*. 2001;140(22):695-698
 - 27- Ventura A, Magazú G, Gerarduzzi T, Greco L. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002; 51: 897-898
 - 28- Petaros P, Martelossi S, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47(7): 1427-1431
 - 29- Ventura A, Magazú G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117(2): 297-303
 - 30- Myhre AG, Aarsetoy H, Undlien DE, Hovdenak N, Aksnes L, Husebye ES. High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand J Gastroenterol*. 2003 May; 38(5): 511-515
 - 31- Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Playford R, Sheridan M et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut* 2003; 52 (5): 1-15
 - 32- Holten KB. Irritable bowel syndrome: minimize testing, let symptoms guide treatment. *The Journal of Family Practice* 2003; 52 (12): 78-80
 - 33- Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C et al. Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Archives of Diseases in Childhood* 2004; 89: 512-515
 - 34- Sollid LM, Scott H. New tool to predict celiac disease on its way to the clinics. *Gastroenterology* 1998; 115: 1584-1585
 - 35- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: 38-46
 - 36- Liu E, Bao F, Barriga K, Miao D, Yu L, Erlich HA et al. Fluctuating transglutaminase autoantibodies are related to histologic features of celiac disease. *Gastroent and Hepatol* 2003 (1): 22: 203-206
 - 37- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2700-2704
 - 38- Zacur de Jiménez, Mabel. Metodología diagnóstica y manejo de la Enfermedad Celiaca del niño: nuestra experiencia en el Paraguay (tesis doctoral). Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Asunción 1994
 - 39- Zacur M, Garcete L, Becker D, Pettit S, Corrales B, Ortiz L. Enfermedad celiaca: análisis de 112 casos de dos Centros Pediátricos de referencia. *Pediatr Py* 2000, Vol 27, Supl 1: 27 (CO 54, sección B).
 - 40- Mereles de Sánchez Y, Blanes M, Dalles de Semidei I, Figueredo A, Garcete de Agüero L, Zacur de Jiménez M, et al. Prevalencia de marcadores inmunológicos en la enfermedad celiaca. IV Congreso Paraguayo de Química, Asunción 3 - 6 setiembre 2000
 - 41- Real Delor R, Centurión M, Fabio C, Jiménez D, Martínez MA Enfermedad celiaca del adulto: serie de

- casos. VII Congreso Paraguayo de Medicina Interna, Asunción 28 abril - 1 mayo 2004
- 42- Polanco I, Jasinki C, de Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. *Dyn Nutr Res* 1992; 2: 57-60
 - 43- Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Maki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Effective Clinical Practice* 2002; 320-326
 - 44- Pietzak MA. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005; 128: 135-141
 - 45- Cranney A, Rostom A, Sy R, Dubé C, Saloojee N, Garrity C et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 109-120
 - 46- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: 47-51
 - 47- Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-1572
 - 48- Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Coeliac disease detected by screening is not silent: simply unrecognized. *QJM* 1998; 91 (12) : 853 - 860
 - 49- Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron deficiency or osteoporosis. *Gastroenterology* 2005; 128: 52-56
 - 50- Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli L et al. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3): 625-629