

Síndrome de absorción intestinal deficiente y enfermedad celíaca

Dr. Luis Uscanga*

* Dirección de Enseñanza. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Durante la Semana de Enfermedades Digestivas de la Asociación Americana de Gastroenterología se presentaron 366 trabajos que trataron diversos aspectos del intestino delgado. Treinta y nueve (10.6%) se refirieron a enfermedad celíaca (EC) y sólo ocho (2%) a absorción intestinal deficiente.

LA ABSORCIÓN DEFICIENTE DE SALES BILIARES

En condiciones normales las sales biliares (SB) se absorben de manera muy eficiente en el íleon terminal. La disfunción o ausencia de este segmento de intestino aumenta la carga de SB al colon donde ejercen un efecto secretor. Dos trabajos evaluaron el impacto de la absorción deficiente de SB en sujetos con diarrea crónica.^{1,2}

Fernández-Banares y cols. estudiaron de manera prospectiva a 62 enfermos con diarrea crónica secretora atribuida a síndrome de intestino irritable de acuerdo con los criterios de Roma II. A todos les hicieron pruebas de absorción de carbohidratos en aire espirado (fructuosa + sorbitol), retención de sales biliares marcadas con selenio (SeHCT) y genotipo para antígenos de histocompatibilidad HLA DQ-2/DQ-8. A los enfermos con antígenos positivos les practicaron una biopsia de duodeno para descartar enfermedad celíaca. Los resultados son sorprendentes. Sólo 12 (19%) de los 62 enfermos fueron considerados como verdaderamente disfuncionales. En 29 (47%) la diarrea se atribuyó a absorción deficiente de SB y todos respondieron a la administración de colestiramina. En nueve se demostró enfermedad celíaca, y en 10 absorción deficiente de azúcares. Un seguimiento clínico a 12 meses demostró buena respuesta terapéutica a una dieta en 80% de los casos.¹

En un análisis retrospectivo, Mehta y cols. clasificaron en tres grupos a 48 de 126 sujetos (38%) con diarrea crónica en quienes resultó anormal una prueba de SeHCT. En trece (grupo I) la absorción deficiente de SB se atribuyó a disfunción o ausencia de íleon terminal. Diecinueve fueron clasificados como idiopáticos (grupo II) y en 16 (grupo III) había otras alteraciones anatómicas o

funcionales que podían explicar los resultados de una prueba anormal. Los autores enfatizan la necesidad de descartar absorción deficiente de SB en sujetos jóvenes con diarrea secretora de origen indeterminado, que en su trabajo fueron clasificados dentro del grupo II.²

Los dos trabajos señalan aspectos importantes y muy prácticos para la clínica cotidiana. La diarrea crónica suele representar un problema de diagnóstico y tratamiento y aunque en nuestro medio no hacemos pruebas de retención de sales biliares marcadas con isótopos radiactivos sí tenemos la posibilidad de investigar absorción deficiente de carbohidratos. Por otro lado, el creciente empleo de sorbitol y fructuosa como edulcorantes en productos comerciales debe llamarnos la atención sobre el posible efecto deletéreo de estos azúcares.

ENFERMEDAD CELÍACA

La disponibilidad de marcadores en sangre con alta sensibilidad y especificidad ha provocado que la EC, alguna vez considerada como muy rara en los Estados Unidos de América, emerja como una posibilidad de diagnóstico no sólo en los sujetos con diarrea crónica y síndrome de absorción intestinal deficiente, sino en personas con otras alteraciones que en algún momento se plantearon como muy distantes a la enteropatía sensible al gluten.

En México, dos estudios prospectivos han encontrado anticuerpos antitransglutaminasa tisular (aTt) en 0.8 y 2.6% de sujetos aparentemente sanos.^{3,4} Méndez-Sánchez y cols. ampliaron la información en nuestro país al analizar un grupo de personas que acudieron a una revisión médica de rutina. En 11 de 400 encontraron anticuerpos antigliadina positivos y en dos detectaron anticuerpos antiendomiso (aEM). Sólo en un caso coincidió la positividad de los dos anticuerpos mientras que en cuatro observaron anticuerpos antigliadina francamente positivos con aEM débilmente positivos. Dos sujetos presentaron diarrea crónica y dos tuvieron un diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable (todos con anticuerpos antigliadina).⁵ La seroprevalen-

cia informada en este estudio (0.4%) es menor que la encontrada por Valcarce y cols. y por Remes-Troche y cols.^{3,4} Dos posibles explicaciones son las diversas poblaciones analizadas (estudiantes y profesores de medicina en un grupo, donadores de sangre en otro y sujetos que acudieron a una revisión médica de rutina en otro) y los métodos serológicos empleados (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular por ELISA en dos estudios y anticuerpos antiendomiso por inmunofluorescencia en el otro). Estos tres trabajos colocan a la enfermedad celíaca como una posibilidad en población mexicana y debemos incluirla en el diagnóstico diferencial de sujetos con diarrea crónica, absorción intestinal deficiente y carencias nutricias inexplicables.

Marine y cols. buscaron intencionadamente EC en un grupo consecutivo de trabajadores de la salud aparentemente sanos que fueron sometidos a análisis clínicos de rutina.⁶ En todos hicieron aTt y aEM. A los que fueron positivos para alguno de los dos marcadores se les propuso una biopsia de intestino y se les practicaron pruebas adicionales para HLA DQ-2 y HLA DQ-8. En 20 (1.1%) de 1,781 individuos se encontraron anticuerpos positivos. En cinco los dos anticuerpos estuvieron presentes, en 14 sólo los aTt y en uno los aEM. Cuatro de los cinco sujetos que presentaron ambos anticuerpos tuvieron alteraciones histológicas graves (Marsh III) y tres fueron DQ2+. Otros ocho mostraron alteraciones leves (Marsh I) y en cinco no se detectaron lesiones (aunque en dos se notó un incremento en linfocitos intraepiteliales). El estudio refuerza observaciones previas en cuanto a la elevada frecuencia de anticuerpos aTt en personas aparentemente sanas y apoya la noción del escrutinio en población abierta, sobre todo si se toma en cuenta que se encontraron anomalías histológicas en 14 de los 17 que fueron llevados a biopsias. Sin embargo, el escrutinio en población abierta no es una conducta apoyada por todos los expertos en el campo que consideran injustificado enfermar a un sujeto que aparentemente es sano.

La EC es un padecimiento con una predisposición genética bien definida. La mayoría de los enfermos expresan antígenos de histocompatibilidad específicos (HLA DQ-2/DQ-8) y una recomendación internacionalmente aceptada es la de buscar marcadores en población de alto riesgo que en este caso se encuentra representada por familiares directos. Goldberg y cols. seleccionaron, de una base de datos de sujetos con EC, a todos los familiares de primero y segundo grado que tuvieron anticuerpos inicialmente negativos y que contaban con un seguimiento serológico. Seis (3.5%) de 171 (cuatro fa-

miliares de primer grado y dos de segundo) mostraron seroconversión de los anticuerpos antiendomiso. En cuatro coincidió con la presencia de aTt y antigliadina. Cuatro presentaban síntomas. La seroconversión se observó en un periodo que varió de seis meses a tres años.⁷ Con base en estos hallazgos los autores recomiendan repetir los estudios serológicos en todos los familiares directos de enfermos con enteropatía sensible al gluten. Un periodo razonable podría ser a los cuatro años.

Nivelone y cols. evaluaron un nuevo método serológico para identificar personas con EC.⁸ Éste emplea anticuerpos contra fracciones sintéticas de la gliadina y ha sido comercializado por INOVA Diagnostic Inc (San Diego, California). Incluyeron de manera consecutiva 122 sujetos con sospecha de EC. En todos se hizo una biopsia de duodeno y aTt. El diagnóstico de EC se aceptó cuando se evidenciaron claras alteraciones histológicas (Marsh II o más) que se observaron en 47 enfermos (prevalencia = 39%). Los anticuerpos antigliadina II fueron igual de sensibles y específicos que los aTt (98 y 92% vs. 95 y 97%, respectivamente) y representan una alternativa más que tendrá que avalarse en otros escenarios clínicos.

El mismo grupo de investigadores se dio a la tarea de evaluar los valores de predicción positiva y negativa de una combinación de tres distintos anticuerpos séricos (anticuerpos antiactina, aTt y niveles de zonulina) utilizando como estándar ideal de diagnóstico la biopsia duodenal (Marsh III).⁹ Los enfermos se dividieron en dos grupos de acuerdo a si eran sujetos con datos clínicos sugerentes en enfermedad celíaca (grupo I. n = 68) o fueron referidos a endoscopia por otros motivos (grupo II. n = 98). El diagnóstico de EC se estableció en 34 sujetos, 33 del grupo I y uno del grupo II. Veintisiete de los 34 fueron positivos para los tres anticuerpos, cuatro para aTt y zonulina y tres para zonulina. El valor de predicción positiva y negativa cuando se presentaron o no los tres anticuerpos fue de 100%. Si estos resultados son consistentes, será posible evitar en algunos enfermos la biopsia duodenal.

Teresi y cols. evaluaron en 23 sujetos con EC y en 79 familiares de primer grado la utilidad de un novedoso método para tipificar antígenos de histocompatibilidad clase HLA II.¹⁰ El método requiere de una extracción rápida de ADN de sangre total, amplificación del ADN y una electroforesis. En total toma dos horas 20 minutos. En un primer paso, llamado BioDQ screen, identifican las muestras que no expresan HLA DQ-2/DQ-8. En una segunda fase, BioDQ typing, logran ocho reacciones capaces de identificar DQA1, DQB1 y DRB1. La

concordancia entre este nuevo método y los tradicionales fue de 100%. Los autores señalan como ventaja adicional el menor costo del BioDQ screen que puede utilizarse como procedimiento inicial para seleccionar las muestras que realmente requieren una tipificación mayor.

Parecería que el incremento informado de EC en distintas poblaciones se debe más a la disponibilidad de métodos serológicos que permiten identificar más casos que a un aumento real. Lohi y cols. analizaron en dos periodos distintos (1978-1980 vs. 2000-2001) la prevalencia de EC en población finlandesa que fue determinada agregando a los casos clínicamente diagnosticados aquéllos que inicialmente no fueron detectados y se identificaron, de manera retrospectiva, con anticuerpos (aTt y aEM).¹¹ Analizaron sueros de 16,028 personas (8,000 y 8,020 respectivamente). El diagnóstico clínico de EC se estableció en sólo dos de las primeras 8,000 personas, mientras que durante el segundo periodo se encontraron 32 casos de EC (0.04 vs. 0.5%). El porcentaje de casos detectados por anticuerpos fue similar en ambos periodos (1.1 vs. 1.4%) y lo más relevante, la frecuencia real de EC se incrementó de 1.1% (IC 0.8-1.3) a 1.9% (IC 1.6-2.2).

Sin duda, la disponibilidad de pruebas serológicas ha incrementado la posibilidad de detección oportuna de sujetos con EC, pero ¿qué importancia clínica podría tener el hecho si estamos ante sujetos con pocos o nulos síntomas o con lesiones apenas percibidas por un ojo entrenado? Rosinach y cols. evaluaron la respuesta clínica, histológica y serológica en un grupo de 50 sujetos consecutivos con EC y lesiones mínimas en la biopsia de intestino (Marsh I). Lo más relevante del estudio fue el constatar que éstos son realmente enfermos, que res-

ponden bien a una dieta libre de gluten y que suelen presentarse con anticuerpos negativos.¹²

REFERENCIAS

1. Fernandez-Banares F, Esteve M, Alsina M, et al. Systematic evaluation of causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A318.
2. Mehta G, Vinayaga-Pavan M, Galletly N, Ancock B, Smith GV, Bansi D, Thillainayagam AV. Primary bile acid malabsorption. New insight into prevalence. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A318.
3. Valcarce-Leon JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M, et al. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(Suppl. 7): S96.
4. Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga L. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico. Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* (en prensa)
5. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valde D, Sanchez-Giron F, Montano-Reyes MA, Lopez L, Ramos MH, Uribe M. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A668.
6. Marine M, Esteve M, Alsina M, et al. Usefulness of the assessment of celiac disease serological markers in healthy working people for the detection of silent disease among general population. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A667.
7. Goldberg DS, Kryszad D, Fassano A, Green PH. Screening for celiac disease in family members: is follow-up testing necessary? *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A666.
8. Niveloni S, Sugai E, Moreno E, et al. Antibodies to synthetic gliadin-related peptides for detecting celiac disease in a population with high pre-test probability. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A662.
9. Niveloni S, Kryzak D, Moreno M, et al. Positive and negative predictive values of a combination of celiac disease serology tests as compared to intestinal histology damage. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A664.
10. Teresi S, Drago S, Gucciardino E, et al. Evaluation of a new simple and fast assay for HLA typing of the celiac disease associated alleles. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A663.
11. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. The prevalence of celiac disease in increasing in process of time. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A665.
12. Rosinach M, Fernandez-Banares F, Esteve M, et al. Lymphocytic enteritis (Lesion Type Marsh I): response to gluten free diet (GDF). *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl. 2): A662.