

---

## ENFERMEDAD CELÍACA ASOCIADA A DIABETES

Dres. María del Carmen Toca, Luis Fabio Palacios Porta, Patricia Sosa

---

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune provocada por la activación inmune ante la exposición al gluten (prolaminas y gluteninas) del trigo, cebada, centeno, en personas genéticamente susceptibles. Esta susceptibilidad está determinada por moléculas de HLA. El 95% de los pacientes con EC presentan HLA-DQ2, mientras que el resto de los pacientes presentan HLA DQ8.

La expresión de estas moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es necesaria, pero no suficiente para que se desarrolle la enfermedad; se sabe que el 30% de la población general sana, no celíaca, porta este mismo genotipo, por lo que se cree que otros genes estarían involucrados, como los descritos en el cromosoma 2 (2q33), 5 (5q31-q33) y 19 (19p13.1).

La alteración de la permeabilidad intestinal en pacientes celíacos no diagnosticados y no tratados aumentaría la absorción de antígenos alimentarios, con lo cual se podrían inducir reacciones autoinmunes en otros órganos en sujetos genéticamente susceptibles. Este mecanismo y el hecho ya demostrado de la presencia de transglutaminasa en otros órganos (hígado, páncreas, riñón y SNC) y/o la posibilidad de epítopes comunes, podrían explicar la asociación de la EC a otras enfermedades autoinmunes.

La frecuencia de trastornos autoinmunes en los pacientes adultos con enfermedad celíaca es 10 veces mayor que en la población general.

Los primeros casos de asociación de enfermedad celíaca (EC) y diabetes tipo1 (DM1) fueron descritos por Hoolt y Walker Smith en 1969.

Esta asociación ha sido documentada desde esta primera observación hasta nuestros días. Ambas enfermedades comparten la presencia del mismo genotipo (dímero HLA DQ2 A1\*0501 /DQB1\*0201 o DQ8 A103-DQB1 0302) de susceptibilidad involucrado en su etiopatogenia.

Profesionales del Reino Unido y de los Países Bajos realizaron una amplia investigación genética, publicada en 2008, que involucró el estudio de más de 20.000 personas. Comprobaron la existencia de alelos comunes entre la diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca, ambas patologías comparten alelos no-HLA, diferentes de los ya conocidos genes HLA Clase II del cromosoma 6p21. Los datos que recogieron sugieren que mecanismos biológicos comunes, como la autoinmunidad relacionada con el daño tisular y la intolerancia a antígenos de la dieta podrían constituir características etiológicas comunes a ambas enfermedades.

Cuando un paciente presenta DM1 y EC, la enfermedad celíaca es frecuentemente silente, asintomática y, por ende, lo habitual es que la DM1 sea diagnosticada primero. En el 90% aparece primero DM1 y luego EC. Solo en el 10% o menos, se describe que pacientes celíacos pueden desarrollar DM1.

En los últimos años, con el conocimiento más avanzado de la EC y la utilización de test serológicos, se realizaron múltiples estudios de prevalencia de EC en pacientes con DM1, tanto a nivel mundial como en nuestro país. La prevalencia media global es del 4 al 6%, con gran variabilidad, valores del 2,6% al 16,9%. En

nuestro país también se describen valores de rango muy amplios entre el 5% y el 13,9%. Las diferencias halladas en los distintos estudios se explican de acuerdo con los métodos de *screening* y de diagnóstico utilizados, edad, factores genéticos y ambientales.

Analizando estos aspectos, encontramos en los distintos estudios publicados, en coincidencia con nuestra experiencia, las siguientes consideraciones:

La determinación de anticuerpos antigliadina (AGA) IgA e IgG, anticuerpos antiendomiso (EMA) IgA, y anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG) IgA mostraron ser de gran utilidad en el estudio de EC en pacientes diabéticos.

Para evitar falsos negativos, es importante realizar el dosaje de IgA sérica total a fin de descartar en estos pacientes déficit de IgA. En esta inmunodeficiencia es útil la realización de anticuerpos IgG.

La determinación de anticuerpos antigliadina (AGA) IgA e IgG por el método Elisa clásico fue la primera en utilizarse con baja especificidad. Pacientes diagnosticados solamente con esta metodología sin biopsia intestinal presentaron prevalencias falsamente elevadas.

Posteriormente la utilización de anticuerpos antiendomiso (EMA) IgA y anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG) IgA mejoraron tanto la especificidad como la sensibilidad.

El test de EMA tiene una sensibilidad de entre el 93 y el 95% con falsos negativos en menores de 2 años y con alta especificidad del 98 al 100% en la mayoría de los estudios.

El test de tTG es levemente más sensible, del 92 al 97%, y tiene una especificidad del 96 al 99%, siempre que se utilice la proteína recombinante humana.

Con ambos test se han descrito en pacientes con DM1 posibles falsos positivos.

Durante el año 2006 aparece una nueva metodología en el mercado, los anticuerpos antigliadina II, con una técnica de deamidación, test que promete mayor sensibilidad y especificidad IgA e IgG.

En distintos reportes aparecen pacientes con anticuerpos positivos y biopsia intestinal normal. Dada la frecuencia de estos hallazgos

se recomienda en pacientes diabéticos sin síntomas de enfermedad celíaca (asintomáticos) realizar la biopsia intestinal con la combinación de 2 o más métodos positivos, a fin de aumentar la posibilidad de hallar la lesión histológica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no hay ningún estudio en sangre con el 100% de seguridad para el diagnóstico, aun combinando 2 métodos, por lo cual aún no sea podido reemplazar la biopsia intestinal como método de confirmación diagnóstica. Si bien la presencia de estos test positivos tiene mucha fuerza de sospecha, no hacen diagnóstico de EC, especialmente en esta población.

Se recomienda realizar la toma de muestra intestinal por biopsia endoscópica ya que facilita el estudio en estos pacientes, por la posibilidad de tomar muestras múltiples así como también el evitar el ayuno prolongado requerido en la biopsia peroral con cápsula (método más utilizado en niños).

A pesar de todas estas indicaciones, pueden persistir pacientes dudosos con anticuerpos positivos y biopsia intestinal normal; ante la duda diagnóstica, el estudio genético no nos ayuda en esta población, como es de utilidad en la población general, seleccionando predisposición genética.

Así lo demuestran los reportes de Contreas y cols. y de Doolan y cols., que si bien observaron que la presencia de este genotipo aumenta el riesgo de presentar EC: 4,45 veces en homocigota y 2,04 veces en heterocigota, no encontraron diferencias significativas entre los niños con DM1 con EC y sin ella en la determinación del HLA DQ2 ni DQ8.

El diagnóstico SOLO se confirma con la alteración histológica intestinal hallada con la biopsia.

La edad de la población estudiada (adultos o niños) podría ser otro factor que altere la prevalencia, si bien, y de acuerdo con el estudio de Mahmud F y cols., ésta no se incrementa al aumentar la edad de los niños diabéticos. Sin embargo, hacen falta más estudios de seguimiento para confirmar este hallazgo.

El sexo femenino aumenta 2 a 1 la prevalencia de EC en niños con DM1.

Kaspers y cols. encontraron que la edad promedio de diagnóstico de DM1 en niños con

EC fue de 5,8 años *versus* 8,2 años en el grupo de niños sin EC.

Varios estudios han demostrado que el diagnóstico de EC se hace en un 25% al debut de DM1 y el resto con mayor frecuencia en los siguientes 4 años del diagnóstico de DM1.

Peretti y cols., así como otros estudios, describen que la mediana de tiempo entre ambos diagnósticos es de 4,3 años, pero este autor, analizando los sueros de pacientes diabéticos tomados al momento del diagnóstico de DM1, encontró que el 82% presentaba ya anticuerpos antitransglutaminasa positivos.

Barera observó que en el 60% de sus pacientes el diagnóstico de EC se realizó al debut y el restante 40% en los siguientes 4 años.

En cuanto al cuadro clínico, el 50% aproximadamente de los pacientes son asintomáticos; el resto en general son mono u oligosintomáticos, siendo diagnosticados a través de estudios de *screening* positivos y posterior biopsia intestinal confirmatoria.

En los pacientes sintomáticos se destacan: alteraciones en los controles de la glucemia; hipoglucemias y valores bajos de hemoglobina glicosilada son manifestación frecuente. También alteraciones en la curva de peso y talla, con detención o pérdida de peso y baja talla, anemia, dolor abdominal, diarrea, distensión abdominal y retraso puberal.

La aparición de retraso de crecimiento se relaciona con el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de DM1 y el diagnóstico de enfermedad celíaca; el retraso diagnóstico genera más compromiso pondoestatural, como se puede observar en los gráficos publicados en el estudio de Kaspers F y cols.

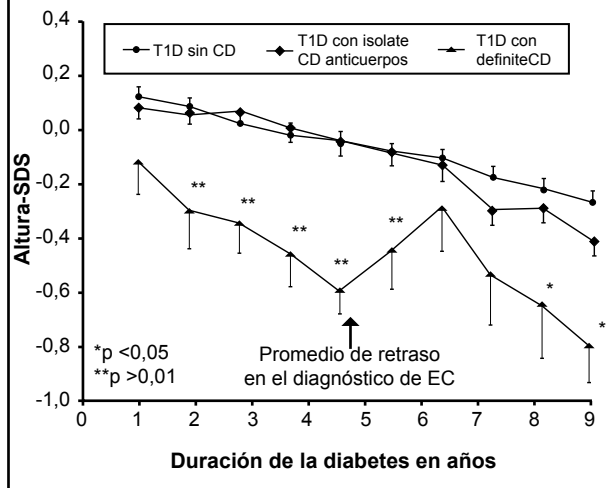
Una vez confirmado el diagnóstico de EC, aunque el paciente sea asintomático, se indica tratamiento con dieta libre de gluten (sin trigo, avena, cebada y centeno).

De acuerdo con los trabajos publicados por Amin, Hansen D, Sanchez y Saadah y cols. se observa mejoría de los síntomas en EC clásica, con recuperación de curvas peso y talla y mejoría de los episodios de diarrea, de distensión abdominal, etc.

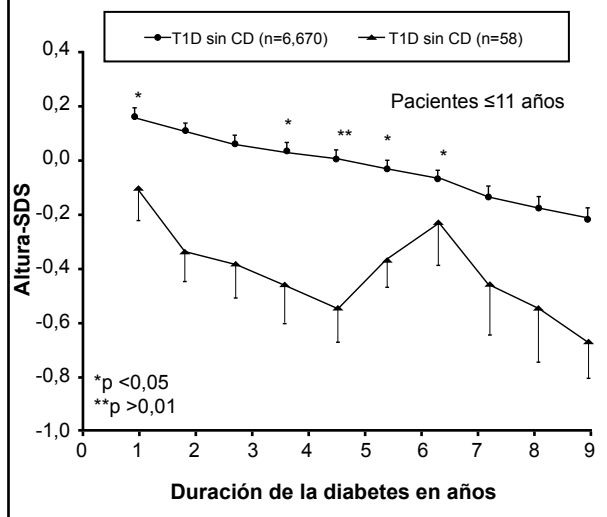
En aquellos pacientes que debutaron con alteraciones metabólicas de su DM1, no se encontraron cambios significativos en requerimientos insulina, valores de hemoglobina glicosilada y en controles de diabetes, con la dieta libre de gluten.

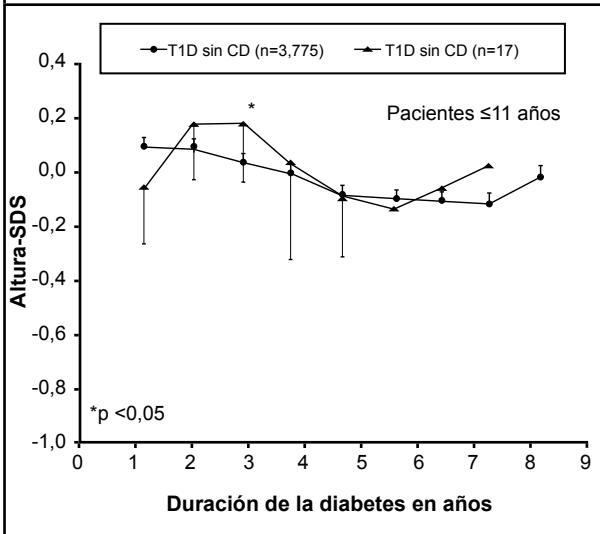
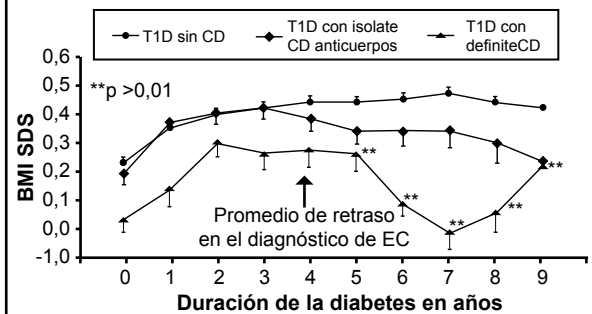
**Gráficos de curvas peso y talla IMC (Kaspers)**

**Cuadro A:** Relaciona Desvíos Standard de Talla (Height-SDS) y tiempo transcurrido del debut de DT1. Con tres curvas: Niños con DT1 sin EC. Niños con DM1 y anticuerpos positivos. Niños con DT1 y EC confirmada. Este último grupo muestra deterioro en su talla con respecto a los otros dos, estadísticamente significativa



**Cuadro B:** Relación talla y tiempo desde debut de DM1 en niños menores de 11 años



**Cuadro C:** Relación talla y tiempo desde debut de DM1 en niños mayores de 11 años**Cuadro D:** Relación Desvíos Standard de Índice de Masa Corporal (BMI SDS) y tiempo transcurrido del debut de DT1. Con tres curvas: Niños con DT1 sin EC. Niños con DM1 y anticuerpos positivos. Niños con DM1 y EC confirmada. Este último grupo muestra la disminución del IMC con respecto a los otros dos, estadísticamente significativa

## CONCLUSIÓN

Debemos resaltar la importancia de estudiar a niños con DM1 con anticuerpos disponibles, a fin de detectar precozmente la enfermedad celíaca, frecuentemente asociada a DM1. No debemos esperar a la aparición de síntomas, ya que en general (50%) no aparecerán. Es de utilidad realizar

los anticuerpos AGA II, EMA y/o tTG para estudio de sospecha de EC. Debemos tratar con dieta libre de gluten solo a aquellos niños con biopsia que muestre lesiones intestinales compatibles con enfermedad celíaca. Una vez confirmado el diagnóstico se debe indicar la dieta sin gluten, aunque el paciente sea asintomático.

## BIBLIOGRAFÍA

- Amin R, Murphy N, Edge J y cols. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25:1117-1122.
- Barera G y cols. Occurrence of Celiac Disease after onset of Type 1 Diabetes. *Pediatrics* 2002; 109(5):833-838.
- Barton S, Murray J. Celiac Disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37:411-428.
- Calero P y cols. IgAAGA como screening para Enfermedad Celíaca silente en niños con Diabetes insulino-dependiente. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:29-36.

- Cerutti F, Bruno G, Lorini R y cols. Younger age at onset and sex predict Celiac Disease in children and adolescents with Type 1 Diabetes. An Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27:1294-1298.
- Contreas G, Valletta E, Ulmi D y cols. Screening of coeliac disease in north Italian children with type 1 diabetes: limited usefulness of HLA-DQ typing. *Acta Paediatr* 2004; 93:628-632.
- Craig D, Robins G, Howdle P. Advances in Celiacs Disease. *Current Opinions Gastroenterol* 2007; 23:142-148.
- Deja G, Myrda A, Jarosz-Chobot P y cols. The assessment of autoimmunological status and prevalence of different forms of Celiac Disease among children with Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease. *Mediator S Inflamm* 2008; 285-289.

- Doolan A, Donaghue K, Fairchild J y cols. Use of HLA typing in diagnosing celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:806-809.
- Dube C, Rostom A, Richmond S y cols. The prevalence of Celiac Disease in average-risk and at-risk western European populations: A systematic review. *Gastroenterol* 2005; 128:S57-S67.
- Fasano A y cols. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-292.
- Hansens D, Brock Jacoben B, Lund E y cols. Clinical benefit of a gluten free diet in Type 1 Diabetes children with screening-detected Celiac Disease. *Diabetes Care* 2006; 29:2452-2456.
- Hill I, Dirks M, Liptak G, Colletti R, Fasano A. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* 2005; 40:1-19.
- Hoffenberg EJ. Should all children be screened for Celiac Disease. *Gastroenterol* 2005; 128:S98-S103.
- Kaspers S, Kordonouri O, Schober E y cols. Anthropometry, metabolic control and thyroid autoimmunity in Type 1 Diabetes with Celiac Disease: A multicenter survey. *J Pediatr* 2004; 145:790-795.
- Ludvigsson J, Ludvigsson J. Celiac Disease and risk of subsequent Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2483-2488.
- Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC y cols. Celiac disease in Type 1 Diabetes Mellitus in a North American community: Prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(11):1429-1434.
- Marietta E, Rashtak S, Murray J. Correlation analysis of Celiac Sprue tissue transglutaminase and deamidated gliadin IgG/IgA. *World J Gastroenterol* 2009; 15:845-848.
- Murray JA. Celiacs Disease in patients with an affected member, Type 1 Diabetes, Iron-Deficiency, or Osteoporosis? *Gastroenterol* 2005; 128:S52-S56.
- Peretti N y cols. The Temporal relationship between the onset of Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *Pediatrics* 2004; 113(5):418-422.
- Rostov A, Murray J, Kagenoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1981-2002.
- Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A y cols. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child* 2004; 89:871-876.
- Salardi S, Volta U, Zucchini S y cols. Prevalence of Celiac Disease in children with Type 1 Diabetes Mellitus increased in the mid-1990s: An 18 year longitudinal study based on antiendomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:612-614.
- Sanchez Albisua I, Wolf J, Neu A y cols. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus: the effect of the gluten-free diet. *Diabetic Med* 2005; 22:1079-1082.
- Smyth D, Plagnol V, Walker N y cols. Shared and distinct genetic variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767-2777.
- Sumnik Z y cols. Risk of C.D in children with Type 1 diabetes is modified by positivity for HLA DQB1\*02-DQA1\*05 and TNF-308A. *Diabetes Care* 2006; 29:858-863.
- Wasertreguer S y cols. Enfermedad celíaca asociada a diabetes mellitus insulino dependiente. *Arch Arg Pediatr* 1996; 94:10-13.

**Fe de erratas:** en el Vol. 43-Nº 2, pág. 73-82 debería decir "Recomendaciones para diabetes gestacional" en lugar de "Recomendaciones para gestantes con diabetes"