

Enfermedad celíaca en el niño: los tests de provocación cortos con gluten son útiles porque disminuyen la severidad de los síntomas

Dras. Virginia Méndez ^{(*)1}, Carmen Gutiérrez ², Graciela Caballero ³, Alicia Montano ⁴, Violeta Sereno ⁵, Ana Ferrari ⁴

Resumen

Con el objetivo de determinar la utilidad de los tests cortos de provocación o desafío con gluten, para el diagnóstico de enfermedad celíaca, se realizó un estudio prospectivo de 42 niños que consultaron en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica A del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y del Departamento de Especialidades Médico Quirúrgicas (DEMEQUI) entre 1981 y 1992. Todos los niños habían tenido síntomas compatibles con el diagnóstico de enfermedad celíaca, primera biopsia con enteropatía severa, desaparición de la sintomatología al retirar el gluten de la dieta, segunda biopsia normal o con lesión leve luego de la exclusión del gluten de la dieta por un tiempo medio de 17 meses (rango 10 meses-10 años), modo 12 meses.

En el momento de la provocación con gluten, los niños (36 niñas y 16 varones), tenían una edad media de 6 años (rango 3 años 4 meses-14 años). La provocación se hizo mezclando harina de trigo (45 a 135 g/día) en la preparación de los alimentos habituales durante 7

semanas (rango 6-48 semanas), modo 6 semanas y se realizó control clínico con anotación de los síntomas en una ficha precodificada. La mayoría de los niños (35/42), presentaron síntomas casi siempre sutiles. Se realizó una biopsia posprovocación en 40 niños, dos biopsias en un niño y tres biopsias al restante (estos dos niños recibieron los aportes más bajos de gluten). En 30/42 la biopsia mostró lesión severa, en nueve moderada y en tres no se pudo evaluar en forma exacta la altura vellositaria, pero hubo cambios histológicos que permiten confirmar el diagnóstico en forma definitiva. Se concluye que los tests de provocación con gluten son útiles y que deben realizarse con control estricto del niño. Deberían complementarse en la actualidad con tests serológicos que permitirán determinar más exactamente el momento de realización de la tercera biopsia.

Palabras clave: ENFERMEDAD CELÍACA-diagnóstico
GLUTEN
INTESTINO DELGADO-patología
BIOPSIA

1. Profesora Agregada de Clínica Pediátrica. Gastroenteróloga (fallecida).

2. Profesora Agregada de Anatomía Patológica. Jefe del Laboratorio de Patología Pediátrica CHPR.

3. Pediatra. Gastroenteróloga.

4. Profesora de Clínica Pediátrica.

5. Pediatra.

Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) Servicio de Gastroenterología. Departamento de Especialidades Médico Quirúrgicas (DEMEQUI) Banco de Previsión Social.

Fecha recibido: 14 de agosto de 2006.

Fecha aprobado: 26 de diciembre de 2007.

Summary

A prospective study was performed to determine the usefulness of short gluten challenge tests for the diagnosis of Celiac Disease. 42 children were enrolled who had consulted the Child Gastroenterology Department A of the CHPR and DEMEQUI between 1981 and 1992. They all had celiac disease symptoms. The first biopsy showed severe bowel disease, which was followed by clearance of symptoms when put on a gluten-free diet; the second biopsy was normal or showed mild lesions after removing gluten from the diet for an average time of 17 months (range 10 months-10 years); mode: 12 months. At the time of the gluten challenge, the children (36 girls and 16 boys) had an average age of 6 years (ranging from 3 years + 4 months to 14 years). Challenge was done by mixing wheat flour (45 to 135 gr/day) in the preparation of their usual food for 7 weeks (ranging from 6-48 weeks), and a 6-week mode. Children were controlled clinically and symptoms were recorded in a pre-coded card. Most children (35/42), presented very subtle symptoms. One post-challenge biopsy was done in 40 children, two biopsies in one child and three biopsies in one (these two last children received the lowest amounts of gluten). In 30/42 the biopsy showed a severe lesion, in nine it was moderate and in three the exact height of the villi could not be evaluated, but there were histology changes definitely confirming the diagnosis. We conclude that gluten challenge tests are useful and that they should be done under strict control. At present they should be complemented with serology testing to determine the timeliness of the third biopsy more exactly.

Key words: CELIAC DISEASE-diagnosis
GLUTEN
INTESTINE, SMALL-pathology
BIOPSY

Introducción

En 1969 la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición estableció el criterio de tres biopsias para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC) ⁽¹⁾. En 1990 ⁽²⁾, la misma sociedad revisó estos criterios y consideró necesario continuar realizando tres biopsias y por tanto desafío o provocación con gluten sólo cuando:

- La biopsia inicial es poco adecuada para el diagnóstico (insuficiente, mal orientada, etcétera).
- En niños en que se ha iniciado la dieta sin gluten sin haber hecho la primera biopsia.
- En niños en que se ha hecho la primera biopsia antes de los dos años de vida, pues puede haber enteropatía similar a la inducida por gluten por otras causas (diarrea persistente, intolerancia a proteínas de la leche de vaca, giardiasis, etcétera) ⁽³⁾.

Nuestro grupo de trabajo ha seguido siempre los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica para el diagnóstico de EC. En el momento de realizar el trabajo aún no estaban en vigencia los criterios revisados ⁽⁴⁻⁶⁾. Nunca la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, ni otra, estableció la forma de practicar la prueba de provocación ni el momento de la tercera biopsia. Hay estudios previos que muestran que las provocaciones cortas con gluten pueden ser útiles para el diagnóstico de EC ⁽⁷⁾. En estudios "in vitro" se ha demostrado que la lesión de la mucosa intestinal, se correlaciona con la cantidad de gliadina utilizada en la perfusión ⁽⁸⁾. En estudios de provocación en niños, se ha observado mayor daño de la mucosa con 500 mg de gliadina que con 100 mg, aunque esto no fue invariable en todos los casos ⁽⁹⁾. Parecería probable que cuanto más corta sea la provocación con gluten, menos posibilidades habrá de aparición de síntomas y repercusiones indeseables.

Objetivo

Determinar la utilidad de los tests cortos de provocación o desafío con gluten para establecer el diagnóstico de EC.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de 42 niños que requirieron la realización de prueba de provocación con gluten (36 niñas y 6 varones) que consultaron en el Servicio de Gastroenterología A del Centro Hospitalario Pereira Rossell o en la Servicio de Gastroenterología del Departamento de Especialidades Médico Quirúrgicas del Banco de Previsión Social (Sanatorio Pacheco), en-

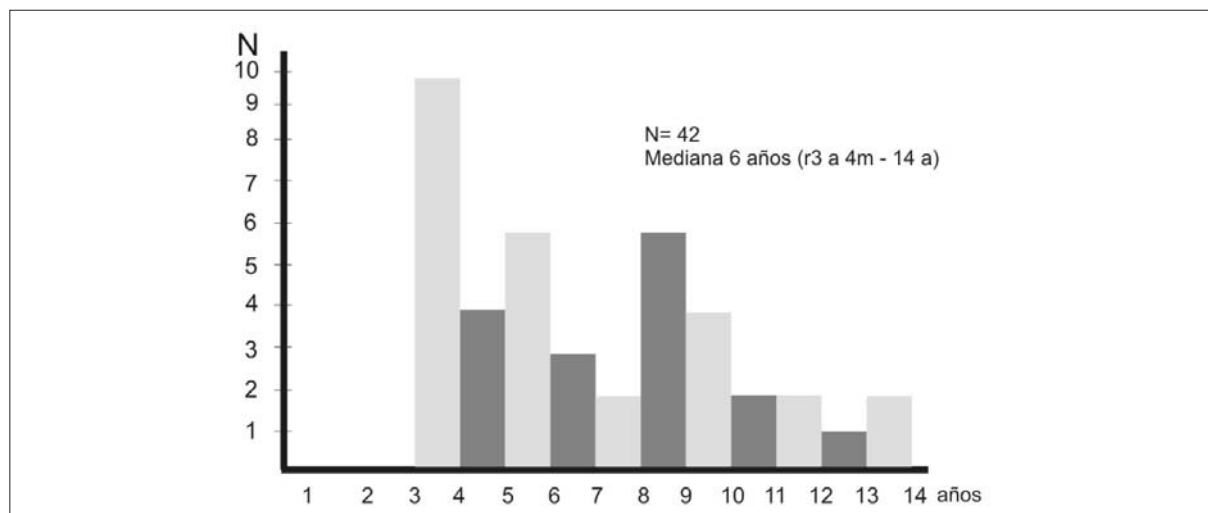


Figura 1. Provocación con gluten. Edad de los niños.

tre los años 1981 y 1992. Todos los niños habían tenido síntomas compatibles con el diagnóstico de EC, primera biopsia yeyunal con enteropatía severa, desaparición de la sintomatología al retirar el gluten de la dieta y segunda biopsia yeyunal normal o con lesión leve, con un tiempo medio entre la primera y segunda biopsia de 17 meses (rango 10 meses a 10 años), modo 12 meses.

Luego de la segunda biopsia, a todos los niños se les indicó reintroducir gluten en la dieta durante 6 semanas, mezclando harina de trigo (3–9 cucharadas soperas, equivalentes a 45–135 g) en la preparación de los alimentos habituales. Se explicó a los padres y al niño que se estaba haciendo la prueba de provocación con el objetivo de confirmar en forma definitiva el diagnóstico de EC.

Se realizó control clínico como mínimo cada 15 días. Se los pesó al inicio, en los controles y al final de la provocación. En cada control se interrogó los síntomas que aparecieron y se anotaron en una ficha precodificada. En caso de que aparecieran síntomas se realizó la biopsia en ese momento, si no aparecían síntomas a las 6 semanas. En caso que la biopsia de las 6 semanas permaneciera normal se siguió con gluten con controles cada 3–6 meses y se reiteró biopsia una vez al año. Se consideró que la provocación era positiva si había empeoramiento de la lesión de la mucosa intestinal, cualquiera fuera el grado de la misma.

Las biopsias se hicieron con cápsula de Watson (modelo pediátrico) a nivel de la unión duodeno yeyunal y fueron examinadas por el mismo anatomopatólogo. Se describieron las lesiones anatomopatológicas de acuerdo a criterios preestablecidos⁽¹⁰⁾.

Nota: no fue evaluado por un comité de ética ni se solicitó consentimiento informado a los padres (condición

imprescindible en el momento actual) porque en el momento de realizar el trabajo éste no era un requisito necesario en nuestro país.

Resultados

Al finalizar la provocación con gluten los niños tenían una mediana de edad de 6 años (rango: 3 años 4 meses y 14 años) (figura 1). Se reintrodujo gluten por un tiempo medio de 7 semanas (rango: 6–48 semanas), modo 6 semanas (figura 2). Dos niños que estuvieron recibiendo gluten 32 y 48 semanas respectivamente, requirieron: dos biopsias uno y tres biopsias el otro, antes de la recaída histológica.

35/42 niños presentaron síntomas al recibir gluten (figura 3). Algunos niños presentaron varios síntomas, pero siempre fueron de escasa entidad.

16/42 tuvieron pérdida de peso, que osciló entre 0,2 y 6% con respecto al peso del inicio de la provocación (figura 4).

Se realizaron 45 biopsias posprovocación: una biopsia a 40 niños, dos biopsias a un niño (recibió gluten 32 semanas = 8 meses) y tres biopsias a otro niño (recibió gluten 48 semanas = 12 meses). Estos dos niños recibieron los aportes de gluten más bajos: 45 g/día. En 30/42 niños, la biopsia final mostró lesión severa, en nueve moderada y en tres defectos de la muestra o de la orientación de la misma, no se pudo evaluar en forma exacta la altura vellositaria, pero hubo cambios histológicos que permitieron confirmar el diagnóstico de EC en forma definitiva.

Discusión

Los tests cortos de provocación con gluten son útiles

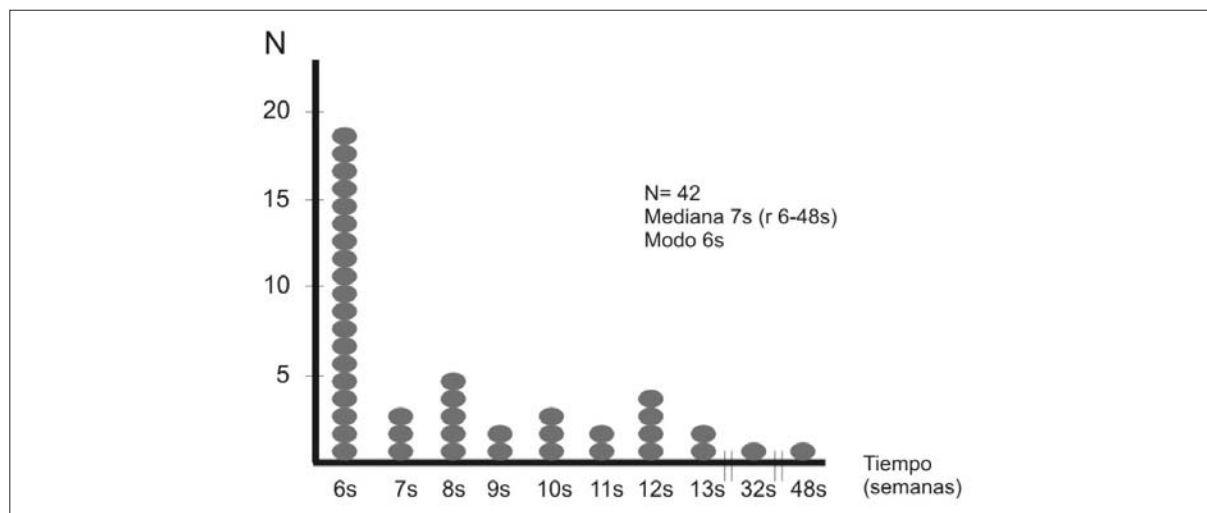


Figura 2. Enfermedad celíaca. Duración de la provocación con gluten.

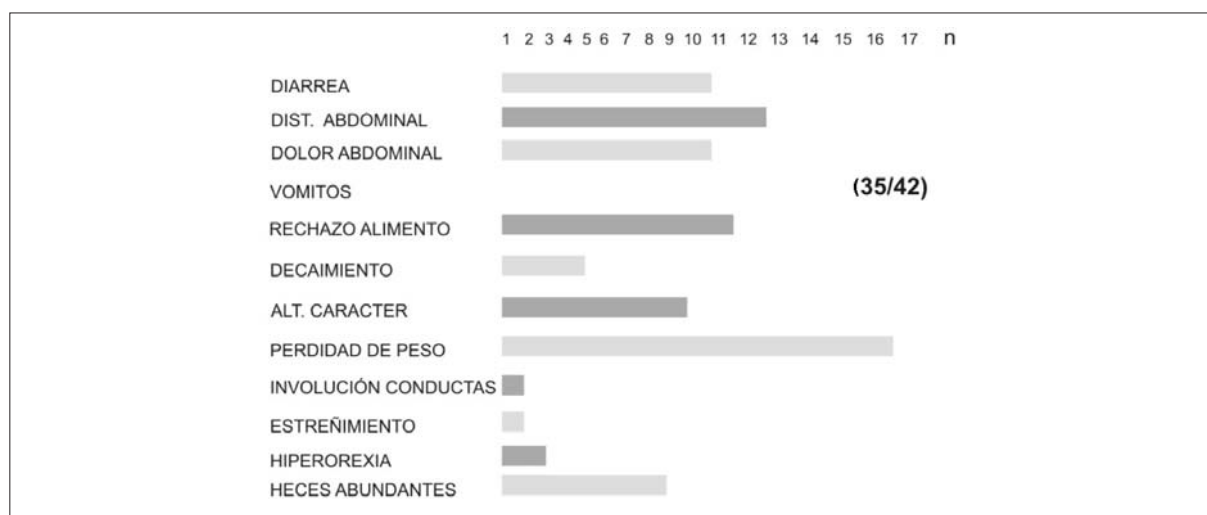


Figura 3. Provocación con gluten. Síntomas.

para confirmar el diagnóstico de EC; no es necesario realizar provocaciones prolongadas con gluten hasta que aparezcan síntomas o signos. Si bien 35 niños presentaron síntomas y de ellos 16 perdieron peso, los síntomas fueron leves y la pérdida de peso fue menor del 2% en 8 de los 16 niños en que este se afectó.

Se considera que los tests cortos son útiles, a condición de que se suministre suficiente gluten. Los dos niños en que se requirieron dos y tres biopsias fueron los que recibieron las cantidades menores de gluten, lo que sugiere que la sobrecarga con gluten fue insuficiente. En el momento actual, en que existen tests serológicos (antigliadina, antiendomiso, antitransglutaminasa), estos podrían realizarse a las 4-6 semanas de iniciada la pro-

vocación con gluten, si son positivos se realizará la biopsia en ese momento y si no lo son, puede seguirse la provocación con gluten con control clínico y con serología cada cuatro semanas para determinar la oportunidad de realizar la tercera biopsia. Su positividad ayudaría a definir la oportunidad de realizar la tercera biopsia.

La provocación o desafío con gluten puede realizarse a cualquier edad a condición de que se haga un control estricto del paciente, con dos excepciones:

- 1) Si bien son tests cortos y probablemente no tengan mayor influencia, no debería hacerse la provocación en niños de menos de 3 años, para no afectar el esmalte dentario de los incisivos e idealmente no deberían

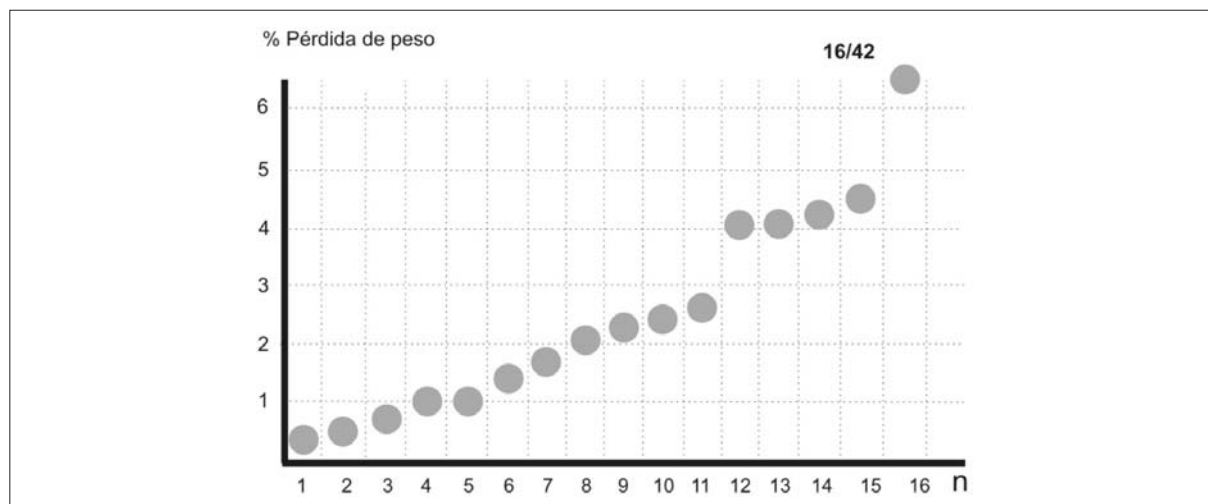


Figura 4. Provocación con gluten. Pérdida de peso.

hacerse antes de los 6 años para no afectar la mineralización de las coronas del segundo molar permanente⁽¹¹⁾. Se excluye la mineralización del tercer molar permanente, que puede culminar mucho después.

- 2) Tampoco deberían realizarse pruebas de provocación durante el empuje de crecimiento puberal, para no afectarlo.

En todo el mundo, pero en especial en los países subdesarrollados, es muy beneficioso tener un diagnóstico seguro lo más tempranamente posible, pues eso permite al médico y a la familia ser más estrictos en la exigencia del cumplimiento de la dieta exenta de gluten y evitan diagnósticos incompletos o errores diagnósticos que a veces se perpetúan toda la vida.

Actualmente se sabe que la EC es una enfermedad autoinmune y se postula que la provocación con gluten podría asociarse a la aparición de otras enfermedades autoinmunes; por lo que deberían restringirse las provocaciones o desafíos al menor tiempo y al menor número de pacientes posible⁽¹¹⁻¹³⁾.

Agradecimientos

A la odontóloga Dra. Alicia Marco por su asesoramiento y aportes.

Referencias bibliográficas

1. **Meewisse GH.** Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461.
2. **Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmith J, Shmerling DH, Visacorpi JK.** Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-10
3. **Walker-Smith JA.** Celiac disease. In: Walker A, Hamilton JR, Watkins JB, Durie PR, Walker-Smith A. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3 ed. Ontario: Decker, 2000: 727-62.

4. **Méndez MV, Ferrari AM, Montano A, Gentile I, Jiménez JJ, Estefanell C, et al.** Enfermedad Celíaca en el niño. Experiencia de 12 años. *Arch Pediatr Urug* 1988; 59: 253-61.
5. **Méndez MV, Ferrari AM, Montano A, Gentile I.** Enfermedad Celíaca. Estado nutricional de 106 niños en el momento de la primera consulta. *Arch Pediatr Urug* 1993; 64: 21-4.
6. **Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Medicina. Clínica Pediátrica "A".** Atención Pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. Montevideo: Oficina del Libro AEM, 1988.
7. **Van Pachterberke T, Rodesh P, Mozin MJ, Malengreau A, Cadranel S.** Follow-up of coeliac disease in childhood. Usefulness of the short-duration gluten challenge. *Acta Gastroenterol Belg* 1986; 49: 395-401.
8. **Ciclitira PJ.** Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. *Clin Sci* 1984; 66: 357-64.
9. **Maliza G.** The microenvironment of coeliac disease. T cell phenotypes and expression of the T2 "T. Blast" antigen by small bowel lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 437-46.
10. **Perera DR, Weistein WM, Rubin CE.** Symposium on pathology of the gastrointestinal tract Part II. Small intestinal biopsy. *Hum Pathol* 1975; 6: 157-217.
11. **Aïne L.** Dental enamel defects and dental maturity in children and adolescents with coeliac disease. *Procc Finn Dent Soc* 1986; 82 (suppl. 3): 1-71.
12. **Aurichio S, Troncone R.** New trends of research in Coeliac Disease. In: Maki M, Collin P, Visacorpi J, eds. *Coeliac Disease*. Tampere: Coeliac Disease Study Group, 1997: 327-81.
13. **Dieterich W.** Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of Coeliac Disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
14. Report of the Working Groups 2000. World Congress of Pediatric Gastroenterology, hepatology and Nutrition August 5-9, 2000. Boston, USA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 (suppl. 2).

Correspondencia: Dra. Graciela Caballero
 Correo electrónico: gracielacaballero@gmail.com