

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA**  
**Facultad de Medicina y Odontología**  
**Departamento de Estomatología**



**VNIVERSITATIS VALENTINAE**  
**Departament d'Estomatologia**

**TESIS DOCTORAL**

**“Programa de Doctorado Fisiopatología del Aparato Estomatognático 663121B”**

**“Estudio de las alteraciones del esmalte  
en la Enfermedad Celiaca”**

**Presentado por:**

**D<sup>a</sup>. Cristina Bonet Coloma**

**Directores:**

**Prof. Dr. Miguel Peñarrocha Diago**

**Profa. Dra. Maria Peñarrocha Diago**



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero mostrar mi agradecimiento a todas las personas que en mayor o menor medida han prestado su apoyo y ayuda para la realización del presente trabajo y de forma muy especial:

A mi padre, el Dr. Jaime Bonet Marco, por guiarme y animarme en este trabajo y en todos los temas importantes de mi vida.

Al Dr. Miguel Peñarrocha Diago, Catedrático de Cirugía Bucal, Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, por dirigir y encauzar la investigación y por animarme a realizar este trabajo.

Al Dr. Juan Manuel Mínguez, médico adjunto del Servicio de Cirugía Maxilofacial Infantil del Hospital Universitario “La Fe”, por su apoyo y ayuda en esta investigación.

Al Dr. Antonio Pereda, Jefe de Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Universitario “La Fe”, por su colaboración, orientación en este trabajo y documentación prestada.

A las ATS del Servicio de Cirugía Maxilofacial Infantil del Hospital Universitario “La Fe”, por su ayuda prestada en la búsqueda de historias y en la localización de pacientes.

Al Prof. Pedro Hontangas, por su gran ayuda en el tratamiento estadístico de este estudio, y por todo su tiempo dedicado a explicarlo.

Al Prof. Aguirre y su grupo de trabajo, que años atrás estudiaron este tema, gracias por facilitarme la línea de investigación.

A los profesores del Máster de Cirugía e Implantología Oral de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia, por todos los conocimientos que me han transmitido durante los últimos años.

A mis compañeros y amigos del Máster de Cirugía e Implantología Oral de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, con los que he compartido amistad, conocimientos y muy buenos ratos. En especial a Bárbara y Berta que me han animado y ayudado en la realización de este trabajo.

A todos mis amigos, por ser tan buenos amigos y demostrarme día a día que me quieren.

Y sobre todo quiero agradecer a las personas que pase lo que pase SIEMPRE están ahí, a mi marido, mis padres, a mis hermanas Clara y Ana, a mi tía M<sup>a</sup> José y a toda mi familia, por confiar en mi y animarme en todo momento. Gracias.

Y dedico esta tesis a mi hijo Jaime, por alegrarme día a día con su sonrisa y a mi segundo hijo Sergio, que me ha acompañado desde dentro estos últimos meses de trabajo.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	
1-JUSTIFICACIÓN.....	4
2-HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	5
3-OBJETIVOS.....	6
<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	7
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	27
<b>RESULTADOS</b> .....	34
<b>DISCUSIÓN</b> .....	46
<b>CONCLUSIONES</b> .....	52
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	53

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía caracterizada por una intolerancia permanente al gluten, proteína existente en el trigo, centeno, cebada y avena que provoca una lesión severa de las vellosidades intestinales, y se normaliza tras su retirada de la dieta. Esta enfermedad se presenta en individuos genéticamente predispuestos (1). Es un proceso frecuente y recientes estudios epidemiológicos (2, 3), muestran un aumento en la incidencia en los últimos años estimada en Europa y USA de 1/112 y 1/500 habitantes respectivamente.

La edad de comienzo de los síntomas de EC en niños es variable, apareciendo generalmente entre el primer y quinto año de vida, pero en ocasiones se produce antes del primer año de vida, aproximadamente a los seis meses de vida (4). En los adultos la aparición de los síntomas es entre los 30 y 40 años, produciéndose un aplanamiento de esta superficie intestinal, disminuyendo el área de absorción de los alimentos. La pérdida de esta superficie es la que delimitará el grado de síntomas en cada individuo.

La sintomatología varía de un paciente a otro dependiendo del daño de la mucosa intestinal. La presentación típica incluye diarrea, pérdida de peso, fatiga, distensión abdominal, vómitos, deficiencias nutricionales y anemia por deficiencia de hierro (3-5). El dolor abdominal puede ser recurrente y asociado a flatulencia, distensión abdominal y movimientos intestinales anormales. La anemia se produce por malabsorción de hierro, ácido fólico y/o vitamina B12. A veces se asocia a un cuadro de artritis con dolor, rigidez y cansancio. Aparecen también síntomas del sistema nervioso con sensación de quemazón y picor en las extremidades, contracciones musculares, irritabilidad y alteraciones en la memoria (2, 5, 6).

En muchos casos puede pasar prácticamente desapercibida, hasta que se manifiestan complicaciones. El correcto diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad es esencial, recientes estudios han demostrado que un diagnóstico tardío o una enfermedad no tratada pueden conducir a otras condiciones autoinmunes, mortalidad y aumento de riesgo de osteoporosis y malignizaciones, pudiéndose producir algún tumor (2, 5, 7).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en criterios clínicos y sobre todo histológicos, siendo necesarias al menos tres biopsias intestinales para su confirmación definitiva (4).

Desde principios de siglo ha sido reconocida la asociación de las hipoplasias del esmalte con las enfermedades gastrointestinales. Black en 1908 (8) ya utilizó el término “atrofia dental” para describir la deformidad de un diente por una formación incompleta y la relacionó con una enfermedad que interfería con la nutrición durante la calcificación de la zona afectada del diente. La hipoplasia del esmalte es el defecto más común en el desarrollo y mineralización de la dentición humana (9). Diferentes autores (5, 6, 9) han descrito una mayor prevalencia de estas lesiones en pacientes afectados de EC. Dentro de estas lesiones existen diferentes grados de alteración que van desde mínimas lesiones a lesiones severas estructurales. Las alteraciones estructurales del esmalte en pacientes con EC son simétricas y cronológicamente distribuidas en los cuatro cuadrantes de la dentición, mientras que en la población general las lesiones son aisladas e inespecíficas (9). Diferentes estudios (10-13), han relacionado los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y las alteraciones del esmalte, comprobando que si existe una asociación entre ellos.

Se ha postulado que las alteraciones dentales en estos pacientes pueden ser un dato de sospecha de la enfermedad en sus vertientes más difíciles de diagnosticar (9). La etiología de estas lesiones es confusa y no se ha conseguido esclarecer del todo, sugiriéndose como un factor determinante, los bajos niveles de calcio existente en estos pacientes, coincidentes con las etapas de la formación de los dientes (9, 10, 14), también el gluten, dando lugar a un proceso inmunológico que daña el órgano productor del esmalte o causas genéticas (15).

## **JUSTIFICACIÓN**

La EC es una entidad que puede presentarse de formas muy diversas dada la gran variabilidad clínica de la enfermedad y la posibilidad de casos asintomáticos. Estos casos asintomáticos o monosintomáticos constituyen un problema tanto para conocer la prevalencia real, como para conseguir un correcto diagnóstico y así evitar el desarrollo de complicaciones (1). En los últimos años se ha producido un avance muy importante en el conocimiento de la EC, especialmente en su epidemiología, fisiopatología y diagnóstico (16).

Estudios recientes (13, 17-20) reflejan la existencia de una asociación de defectos del esmalte simétricos y cronológicamente distribuidos en estos pacientes, lo cual permite seleccionar un grupo de mayor riesgo de padecer la enfermedad. Estas alteraciones del esmalte nos pueden alertar y ayudar a un posible diagnóstico de la EC, especialmente en los casos asintomáticos. El odontólogo puede tener un papel importante en el diagnóstico de la EC. Una exploración oral sencilla pueden ayudar al diagnóstico de esta enfermedad; el hallazgo de estas hipoplasias distribuidas simétrica y cronológicamente debe poner en alerta al odontólogo ante un posible caso de EC.

En España se han realizado muy pocos estudios relacionando la EC con los defectos del esmalte (2, 13) y sólo uno asociando los defectos del esmalte con los Antígenos del Complejo Mayor de Histicompatibilidad (13), por lo que parece interesante realizar un estudio en los enfermos celíacos de la Comunidad Valenciana.



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La mayoría de estudios publicados sobre la asociación entre la Enfermedad Celiaca y las alteraciones del esmalte han dado resultados positivos, advirtiendo la posibilidad de diagnosticar esta enfermedad a través de la cavidad oral en su vertiente asintomática. Diversos trabajos destacan la relación entre ciertos antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y las alteraciones del esmalte.

Planteamos como hipótesis de trabajo, que los enfermos celiacos deben presentar mayor incidencia de alteraciones en el esmalte que la población normal, y estas alteraciones deben ser simétricas y estar cronológicamente distribuidas en los cuatro cuadrantes. Sin embargo, en el caso de que la Enfermedad Celiaca sea diagnosticada a muy temprana edad, antes de la formación del esmalte, estas diferencias serán muy pequeñas.

## **OBJETIVOS**

Del trabajo realizado nos planteamos los siguientes objetivos:

1- Estudiar los defectos del esmalte en enfermos celíacos y compararlos con un grupo control.

2- Analizar la localización y distribución de los defectos del esmalte observando los grupos dentales afectados y relacionarlos con la edad de diagnóstico de la enfermedad celíaca.

3- Valorar la relación de los antígenos específicos de la enfermedad celíaca con las lesiones del esmalte.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **1. ENFERMEDAD CELIACA**

La EC es un desorden bastante común en la absorción de los alimentos, que afecta tanto a niños como adultos. Es la etiología más usual de malabsorción en los países desarrollados. Está caracterizada por una pequeña atrofia de la mucosa intestinal, la cual aparece después de la introducción del gluten en la dieta de las personas afectadas (1).

Esta proteína ante la cual el organismo sufre una respuesta patológica se encuentra en los cereales, especialmente en el trigo, centeno, cebada y avena, y es un complejo molecular de gran tamaño que químicamente se divide en cuatro clases de proteínas heterogéneas: gliadinas, gluteinas, albúminas y globulinas (1).

En 1970 la Sociedad Europea de Gastroenterología pediátrica en la reunión de Interlaken (21), definen la EC del siguiente modo: “La EC es una incapacidad permanente para tolerar el gluten de la dieta, caracterizada por anomalías histológicas de la mucosa duodenoyeyunal, evidencia clínica y analítica de trastornos de la absorción intestinal cuando la dieta contiene gluten, remisión clínica e histológica después de la exclusión del gluten de la dieta y recaída histológica después de la reintroducción del gluten en la dieta”.

La relación entre los defectos del esmalte y la enfermedad celiaca ha sido reflejada en diferentes estudios (2, 11, 15, 17,18, 22, 23). En ellos se realizaba la comparación entre un grupo de enfermos celíacos y un grupo control, observándose que existen con más frecuencia defectos en el esmalte en el grupo celiaco que en el control. Estos defectos son simétricos y están cronológicamente distribuidos en los cuatro cuadrantes (19).

En la revisión bibliográfica podemos encontrar diversos estudios que relacionan la mayor frecuencia de anticuerpos DQ2-DQ8 en pacientes con EC, (7, 14, 24), y la asociación del HLA-DR3 con los defectos del esmalte en enfermos celíacos (6, 10).

### **Incidencia**

Estudios epidemiológicos realizados en los últimos años (2, 3), cifran la incidencia media de EC en Europa y en USA de un 1/112 y 1/500 habitantes respectivamente. Sin embargo, este dato no se puede extrapolar a España por falta de estudios epidemiológicos que lo pongan de manifiesto.

Es lógico pensar, que una enfermedad que parece estar genéticamente determinada no disminuya, y lo que está ocurriendo en algunos países es que se diagnostican muchos menos enfermos porque ha variado su forma de presentación o se ha retrasado su edad de aparición. Es una enfermedad mucho más frecuente de lo que parece, y valorar su incidencia es una tarea llena de dificultades, dada su forma de presentación tanto en la edad infantil como en la adulta de las formas atípicas, monosintomáticas, asintomáticas y las enfermedades asociadas (25).

### **Etiopatogenia**

Aunque está claro que el gluten es el causante de la malabsorción y daña la mucosa intestinal, el primer desencadenante de la EC permanece sin identificar.

Cuatro han sido los factores principales implicados: 1) una deficiencia enzimática que podría originar una incompleta digestión del gluten con acumulación de péptidos tóxicos que dañen la mucosa, 2) una anormal glicosilación de las glicoproteínas que puede facilitar a una interacción similar a las de las lectinas entre el gluten y las células intestinales encargadas de su absorción, 3) factores genéticos que pueden predisponer a ciertas personas a una respuesta inmunológica que dañe la mucosa intestinal, 4) además de lo expuesto, factores medioambientales que pueden desencadenar esta respuesta inmunológica (26).

Otros autores (2), consideran la EC, un desorden resultado de una compleja interacción entre factores intrínsecos (genéticos), y unos factores extrínsecos variables

(medioambientales), lo cual explica el amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde el estado asintomático a severos problemas de malabsorción.

## **Clínica**

La sintomatología de la EC varía de un paciente a otro y la edad de aparición de estos síntomas depende del tiempo en que tarde la mucosa en ser dañada. Los síntomas también varían en niños y en adultos; los niños presentan síntomas gastrointestinales, retraso en el crecimiento, irritabilidad y pubertad tardía (4). Los adultos presentan síntomas de discomfort abdominal, diarrea, esteatorrea o flatulencias (3, 5). Existen algunos casos en adultos donde la única pista que hace sospechar de esta enfermedad es la osteoporosis, anemia, infertilidad, deficiencias de vitaminas y alteraciones neurológicas (1).

La presentación de los síntomas han cambiado a lo largo de los años, los pacientes monosintomáticos son cada vez más frecuentes (15). La presentación clásica de la EC incluye diarrea, fluctuación, pérdida de peso, fatiga, vómitos, anorexia, irritabilidad, tristeza, osteoporosis, dermatitis herpetiforme, alteraciones neuronales, ataxia, laxitud y otras manifestaciones inducidas por la malabsorción que afecten a sistemas orgánicos extraintestinales (2, 6, 15, 27-29).

Sin embargo, existen casos mono u oligosintomáticos en los que los síntomas gastrointestinales son escasos o ausentes, denominados “silentes”, y en los que pensar en esta posibilidad diagnóstica es difícil, si no existe un alto grado de sospecha (3, 5). Por ejemplo, la posibilidad de padecer EC debe ser siempre considerada en pacientes que presenten anemia deficiente de hierro sin pérdidas demostrables de sangre, inexplicables deficiencias de folatos, o una inexplicable enfermedad osteopélica ósea. Una gran variedad de enfermedades pueden desarrollarse simultáneamente con la EC (30). Así, hay asociaciones muy bien establecidas entre la EC y la dermatitis herpetiforme (31), la diabetes insulino dependiente, deficiencias selectivas de Ig A, neuropatía de Ig A, la colitis ulcerosa, la enfermedad tiroidea, la cirrosis biliar primaria, y la colagenosis esclerosante. La mayoría de estos pacientes tienen alteraciones del

sistema inmunológico que han sido implicadas en la etiopatogenia de todas estas enfermedades (30).

### **Diagnóstico**

Las diferentes formas clínicas de presentarse la enfermedad dificultan el diagnóstico. La falta de diagnóstico puede provocar la malignización de las lesiones intestinales y aumentar la mortalidad de estos pacientes (5).

El hallazgo de diversas alteraciones inmunológicas en la EC, propició la búsqueda de un marcador serológico de la actividad de la enfermedad a fin de seleccionar aquellos pacientes subsidiarios de biopsia (32).

La presencia de anticuerpos anti gliadina, anti endomisio y anti reticulina en pacientes con EC activa y su gran prevalencia en comparación con la población normal, ha llevado a su uso como marcadores de actividad con el fin de disminuir el número de biopsias o al menos establecer la selección de pacientes y el momento más adecuado para realizarlas (32). Por tanto, ha habido un importante avance de los marcadores serológicos en lo referente al diagnóstico y seguimiento de la EC, su fiabilidad nos permite simplificar el manejo de la enfermedad. El diagnóstico final se basa, sin embargo, en criterios clínicos e histológicos requiriendo al menos tres biopsias intestinales (32).

La biopsia como paso fundamental para el diagnóstico se realiza de la mucosa proximal del intestino delgado, preferiblemente de la región de unión duodeno-yeyunal (15, 33). La biopsia puede ser realizada con tubos de succión peroral o por medio de visualización endoscópica del tracto gastrointestinal superior.

Para realizar un diagnóstico seguro es necesario realizar tres biopsias:

-La primera se realizará cuando el niño acude por primera vez con síntomas sospechosos de la enfermedad. En ella se comprobará que existe una atrofia severa de las vellosidades, y se procederá a la suspensión del gluten de la dieta.

-La segunda cuando el niño lleve al menos dos años con una dieta sin gluten y hayan desaparecido los síntomas. Se trata de comprobar que la suspensión del gluten ha conseguido la normalización de las vellosidades. Si ha sido así el paso siguiente es la reintroducción del gluten para ver si con ello se reproduce la recaída anatómica (atrofia), acompañada de vómitos, pérdida de peso etc...La reintroducción del gluten no debe realizarse antes de los seis años de edad, porque podría afectarse la dentición definitiva.

-La tercera biopsia trata de confirmar esta recaída, suele realizarse a los 6 años, tras la reintroducción del gluten a la dieta.

El festoneamiento o la ausencia de pliegues de la mucosa duodenal pueden alertar de una posible EC, aunque los cambios endoscópicos se pueden detectar visualmente sólo en algunos pacientes. Las muestras de biopsias obtenidas de pacientes con EC ingiriendo una dieta con gluten, muestran una ausencia o acortamiento de las vellosidades, células absorbentes dañadas e hiperplasia críptica con incremento del número de mitosis. Puede ser imposible distinguir la lesión mucosa de la EC de lesiones que ocurren en pacientes con “sprue tropical”, “sprue refractario”, gastroenteritis virales, linfoma primario de células pequeñas, sobreincrementos severos de bacterias intestinales o severa hipersecreción gástrica (33). De aquí, que la demostración de la ausencia de síntomas clínicos después de una dieta sin gluten es requerida para confirmar el diagnóstico. Por ello, la demostración por repetición de biopsias de la desaparición de las lesiones de mucosa después de instaurar una dieta sin gluten es necesario para confirmar el diagnóstico. En los casos de duda sobre el diagnóstico inicial de la enfermedad, la confirmación o no del diagnóstico puede venir dada por la desaparición de síntomas y signos característicos después de haber instaurado el tratamiento (15, 33, 34).

Es importante el diagnóstico temprano de esta enfermedad e instaurar un tratamiento inmediato, con una dieta libre de gluten, con ello conseguiremos restaurar la salud, prevenir complicaciones relacionadas con la EC, como es el aumento de riesgo de sufrir Linfoma no-Hodgkin (1, 2, 5).

## **Tratamiento**

Una dieta libre de gluten lleva a la remisión total de la sintomatología clínica, la morfología y función del yeyuno también se restaurará (15, 16). La respuesta a la retirada del gluten de la dieta es rápida; los síntomas gastrointestinales desaparecen en una o dos semanas. La normalización histológica de la mucosa intestinal ha sido comprobada al cabo de una semana (16, 22). La falta de remisión después de seis u ocho semanas tras haber instaurado la nueva dieta, debe llevarnos a la sospecha de que se está ingiriendo gluten de forma inadvertida por parte del paciente.

El tratamiento con una dieta libre de gluten de por vida, no solo frena el desarrollo de serias complicaciones nutricionales como es el fallo en el crecimiento, la anemia deficitaria de hierro, osteoporosis y el retraso de la pubertad, también reduce el riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes y linfomas gastrointestinales (2, 4, 6).

## **Pronóstico**

La mayor parte de los pacientes con EC que adquieren una dieta libre de gluten responden bien de forma indefinida y su mortalidad en los últimos tiempos es producida por causas no relacionadas con dicha enfermedad. La mortalidad está incrementada en una tasa de 41% en el primer año después del diagnóstico y en un 32% durante el segundo año, pero sólo una tasa del 15 % desde el quinto al noveno año de vida según los estudios más importantes (35). Además, se ha incluido a pacientes con EC latente que permanecían sin diagnosticar, con lo que la mortalidad estimada puede ser menor.

Sin embargo, hay una pequeña duda sobre la incidencia de enfermedades malignas en estos pacientes, especialmente el linfoma, que parece estar aumentada (2, 5, 36, 37). El linfoma intestinal deriva de las células T de la mucosa, siendo la neoplasia más común en estos pacientes (38). Algunos pacientes con linfoma intestinal tienen una lesión en la mucosa del intestino delgado indistinguible histológicamente con la de la EC, pero que no responde al tratamiento sin gluten (38, 39). De esta forma, un



indeterminado número de los pacientes descritos con EC y linfoma intestinal pueden presentar únicamente el linfoma.

En los enfermos celíacos, aparecen con mayor frecuencia otras neoplasias, incluyendo al linfoma en otros órganos diferentes al intestino delgado, carcinoma de orofaringe, esófago, intestino delgado y pecho (36, 37). El estudio realizado por Logan y cols. (35) sugiere que la incidencia de enfermedades malignas en pacientes con EC se reduce en aquellos pacientes que adquieren una dieta estricta sin gluten en comparación con aquellos que siguen ingiriendo gluten.

En un pequeño grupo de pacientes con EC la sintomatología y las lesiones típicas de mucosa recurren a pesar de una dieta estricta sin gluten (40). Lo primero que se debe excluir es el linfoma, y los pacientes pueden quedar como portadores de “sprue refractario” o “sprue” no clasificado. La EC no tratada incluso en casos asintomáticos, predispone al paciente a otras enfermedades autoinmunes (41).

Fasano y cols. (3), describen una comorbilidad entre EC y otras enfermedades autoinmunes, existen dos teorías principales que explican esta comorbilidad: 1) desequilibrio entre los genes responsables de la EC y aquellos responsables de las enfermedades autoinmunes coexpresadas, 2) la EC no tratada lleva al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Existe una creciente evidencia que la pérdida de la barrera intestinal típica de la EC, puede ser la responsable del desarrollo de enfermedades autoinmunes (3).

### **Enfermedades asociadas**

En la literatura podemos encontrar publicaciones que asocian la EC con una gran variedad de enfermedades (42). Se ha demostrado en los pacientes celíacos un predominio de determinados antígenos de histocompatibilidad, principalmente el tipo DR3, que aparece en pacientes celíacos con una frecuencia muy superior a la esperada (43, 44). Este antígeno se asocia con una gran frecuencia a numerosas enfermedades, sobre todo de tipo autoinmune, por lo que la asociación entre EC y otras enfermedades

puede deberse a un desequilibrio de ligamento de los determinantes del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo B8 y DR3 (45).

Según Ribes y cols. (30) las enfermedades que pueden estar asociadas a la EC son:

1. Alteraciones dermatológicas
  - Dermatitis herpetiforme
2. Alteraciones endocrinas
  - Diabetes Mellitus
  - E. DE Hashimoto
3. Alteraciones hematológicas
  - Déficit selectivo de Ig A
  - Trombopenia autoinmune
  - Anemia autoinmune
  - Hipoesplenismo
4. Enfermedades sistémicas
  - Sarcoidosis
  - S. De Sjögren
  - Vasculitis
5. Alteraciones neurológicas
  - Encefalopatía
  - Atrofia cerebral
  - Polimiositis
  - Miastenia Gravis
6. Alteraciones nefrológicas
  - Glomerulonefritis
  - Mesangial Ig A
7. Enfermedades pulmonares
  - Alveolitis fibrosante
8. Pericarditis
9. Coroiditis
10. Psicosis
11. Procesos malignos
  - Linfomas

- Adenocarcinomas de intestino delgado
- Carcinoma esofágico

A continuación, revisaremos las enfermedades que más destacan en asociación con la EC.

#### Asociación con dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme (DH) es la enfermedad que más claramente se ha asociado con la EC. Las primeras publicaciones (46) referían que aproximadamente 2/3 de los casos de DH presentaban EC. La DH se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas pápulo-vesiculosas ubicadas principalmente en codo, rodilla y muslo y causan prurito. Se trata de depósitos de Ig A en la zona de unión de dermis con la epidermis. Estos depósitos suelen adoptar forma granular en un 85-95% de los casos, las lesiones pueden aparecer a cualquier edad y su evolución es crónica. Una lesión en la mucosa, es indistinguible de la lesión intestinal producida en la EC, puede ser inducida virtualmente por la ingesta alta de gluten en todos los pacientes con un depósito de Ig A granular en la piel (46, 47).

La prevalencia de los antígenos de histocompatibilidad de los tipos DR3 y DQW2 y anticuerpos antigliadina circulantes en este grupo de pacientes es paralelo a la EC. En pacientes con DH coexistiendo con EC, el compromiso intestinal es frecuentemente asintomático, con sólo mínimas lesiones de mucosa (31, 46). La ausencia de gluten en la dieta revierte no sólo las lesiones intestinales sino también las lesiones cutáneas en la mayoría de pacientes con DH; sin embargo la farmacoterapia de las lesiones cutáneas no revierte las lesiones intestinales. La interrelación de estas dos enfermedades es aún un misterio, no se sabe el porqué la DH se asocia a un pequeño porcentaje de pacientes con EC, mientras que la mayoría de los pacientes con EC presentan simultáneamente DH (31, 46).

#### Asociación con Diabetes tipo I

La diabetes insulino dependiente es la alteración endocrina más frecuente asociada con la EC. La elevada frecuencia respecto a la población en general, puede ser

explicada por la presencia en ambas enfermedades de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad del tipo DR3 y B8. La prevalencia de EC es especialmente alta en pacientes con severas complicaciones diabéticas y en pacientes con una larga evolución de esta enfermedad (44).

Una dieta libre de gluten puede mejorar la sintomatología del paciente, pero debemos tener en cuenta que seguir simultáneamente una dieta sin gluten y una dieta diabética es muy complicado.

#### Asociación con hepatopatías

Hagander y cols. (48) fueron los primeros en señalar la existencia de una asociación entre la EC y alteraciones hepáticas. Casi siempre debidas a hepatitis activas no específicas. La prevalencia exacta de esta asociación no está bien establecida. Se ha relacionado a la EC con la esteatosis hepática, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis crónica reactiva, la cirrosis hepática, la colangitis esclerosante primaria y algún desorden más raro (49).

Hagander y cols. en 1977 (48), señalaron que el daño hepático podía ser una complicación común de la EC, estos autores determinaron un aumento en las transaminasas de los pacientes adultos celíacos. Estudios realizados posteriormente (50), mostraron resultados que hacían pensar en una relación trascendente entre la EC y la enfermedad hepática.

#### Asociación con alteraciones de la cavidad oral

La boca, como primera parte del tracto intestinal, ha sido estudiada por test inmunológicos para el diagnóstico de la EC (43), se ha comprobado los diversos cambios que sufre la mucosa oral en la EC.

Las alteraciones más destacadas que encontramos en boca son los defectos del esmalte dental en un 50-80% de los pacientes adultos (4, 9, 13), y cambios inflamatorios de la mucosa como son las úlceras y la queilitis angular. El Síndrome de Sjögren

también está relacionado, se trata de una inflamación crónica de las glándulas salivares resultado de la sequedad de boca (44).

La asociación entre la EC y el Síndrome de Sjögren provoca una mayor frecuencia de alteraciones de la mucosa oral, defectos del esmalte y de caries, sobre todo debido a la sequedad oral (44).

Algunos autores encontraron una alta prevalencia de estomatitis aftosa recurrente en EC comparada con la población general (5, 6, 51), otros estudios observaron que no habían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (1, 52, 53).

Srinivasan y cols. (54) realizaron un estudio en Dublín, examinaron la cavidad oral de una niña de 14 años con úlceras orales de larga duración y con biopsia duodenal sin anormalidades. Las úlceras desaparecieron al instaurar una dieta libre de gluten, y reaparecieron al reintroducir el gluten en la dieta de la niña. Este estudio recalca que es importante asociar las úlceras orales recurrentes con la intolerancia al gluten, tanto en enfermos celíacos como en pacientes que no muestran anormalidades intestinales. El autor sugiere que los pacientes con úlceras orales, deberían ser sometidos al test de sensibilidad de gluten midiendo las concentraciones de anticuerpos antiendomesio y gliadina y la respuesta a la dieta libre de gluten, es importante identificar a estos pacientes para darles un tratamiento correcto. Diversos autores (5, 54), encuentran una notable mejoría en pacientes celíacos con aftas recurrentes, al retirarles el gluten de la dieta.

Otras lesiones en tejidos blandos han sido descritas (5), como son la glositis atrófica y la lengua geográfica.

En muchas ocasiones, la enfermedad celíaca se presenta de forma atípica o silenciosa, lo que dificulta el diagnóstico clínico, las alteraciones en la cavidad oral son consideradas como signos atípicos de la EC, y deben ser considerados y estudiados ante la ausencia de signos gastrointestinales, para el diagnóstico de esta enfermedad (55).

### Asociación con otras enfermedades

Se han realizado estudios (56) que confirman la relación de la EC con linfomas intestinales, así como la mayor incidencia en paciente con EC de carcinomas esofágicos y adenocarcinomas de intestino delgado. La mayoría de estos casos se han encontrado en pacientes diagnosticados de EC en edad adulta, también hay descritos casos de neoplasias en edad pediátrica (56, 57). No existe la seguridad absoluta que una dieta estricta exenta de gluten reduzca el riesgo de malignización (57, 58).

Existen muchas otras enfermedades descritas en pacientes con EC, con una frecuencia variable e inferior a las descritas anteriormente. En la mayoría de casos la asociación entre ambas ha podido ser demostrada, en otros casos la relación podría ser meramente casual (19, 59).

### Asociación con el embarazo y la fertilidad

Se ha descrito el posible efecto de la EC y su tratamiento sobre el ciclo reproductivo, fertilidad, embarazo y menopausia. La revisión de la bibliografía revela que los pacientes con EC no tratada, presentan una tardía aparición de menstruación, una temprana menopausia, y un aumento en la prevalencia de amenorrea secundaria. Estos pacientes no tratados también suelen presentar una restricción del crecimiento fetal, y bajo peso al nacimiento (28).

## **2. ALTERACIONES DENTARIAS**

El desarrollo de los dientes tanto en dentición temporal como en la permanente es un proceso continuo, y está dividido en diferentes etapas: 1) iniciación o estadio de brote, 2) proliferación o estadio de casquete, 3) histodiferenciación o estadio de campana, 4) morfodiferenciación, 5) aposición, 6) calcificación y 7) erupción. Todas estas etapas pueden verse alteradas o retrasadas por diversos factores (19).

El parámetro más utilizado para definir la maduración ha sido la erupción dental. Esta erupción indica la aparición clínica de las cúspides de los dientes a través de la mucosa. La erupción de estos dientes puede verse afectada por diversos factores como

puede ser la infección o la extracción prematura del predecesor temporal. Su uso como indicador de la maduración está por tanto limitado a ciertas edades, desde los seis a los treinta meses en dentición temporal, y de los seis a los trece años para la dentición definitiva (19). La erupción dental retardada, puede verse como un posible signo de malnutrición y advierte la necesidad de realizar un test serológico de EC (5).

El componente epitelial se transforma en el órgano del esmalte compuesto de característicos tipos celulares. Hay cuatro estructuras claramente diferenciadas: el epitelio dental externo, el retículo estrellado, el estrato intermedio y el epitelio interno del esmalte. Las células del epitelio dental interno proceden de la membrana basal del epitelio oral. Antes de la formación del esmalte estas células comienzan a posicionarse en forma de columna y a diferenciarse en los ameloblastos productores de la matriz del esmalte (19).

En dentición temporal, la calcificación de las coronas dentarias comienza en la decimocuarta semana de vida intrauterina a nivel de los incisivos centrales. A mediados de la decimoquinta semana comienza la calcificación de los primeros molares, en la decimosexta los incisivos laterales, en la decimoséptima los caninos y por último los segundos molares en la decimooctava.

Los dientes permanentes comienzan su calcificación en el momento del nacimiento, iniciándose ésta con los primeros molares. Al sexto mes de vida comienza la calcificación de los incisivos centrales superiores e inferiores y de los incisivos laterales inferiores. Al año comienzan los caninos, al año y medio los incisivos laterales superiores, a los dos años y medio los primeros premolares, a los tres años los segundos premolares, a los cuatro años los segundos molares y por último los terceros molares poco antes de los diez años.

### **Hipoplasias del esmalte**

Los defectos del desarrollo del esmalte pueden ser definidos como alteraciones en la matriz de los tejidos duros y en su mineralización procedente de la odontogénesis. Estas alteraciones pueden ser clínicamente visibles. El defecto puede ser localizado

afectando a uno, varios o incluso de forma sistemática a dientes que se desarrollan en el periodo de la alteración (19).

La hipoplasia es un defecto cuantitativo de la superficie externa del esmalte con una disminución de su espesor. El defecto del esmalte puede manifestarse con diferentes variantes, desde un defecto poco profundo, hoyos profundos, hileras de hoyos organizadas horizontalmente o estrías pequeñas, largas, extensas o reducidas (19).

Las opacidades se definen como un defecto cualitativo del esmalte identificado como una anomalía en la translucidez del esmalte. Se caracteriza por un área blanca o decorada, pero la superficie del esmalte está suave y el grosor del esmalte es normal. La combinación de las hipoplasias del esmalte y opacidades pueden ocurrir en la superficie del mismo diente (19).

### **Etiología**

La causa de la aparición de las hipoplasias del esmalte es desconocida. Se ha especulado que puede ser debido a la hipocalcemia debida a malabsorción, a un proceso inmunológico inducido por el gluten que afecta al órgano productor del esmalte, o a causas genéticas (15), como también destacó Mariani y cols. (11) en un estudio, donde el antígeno HLA-DR3 aumentaba significativamente el riesgo de lesiones en el esmalte.

Existe una hipótesis basada en un determinante molecular como etiología de la hipoplasia del esmalte, lo que explicaría la similitud de la distribución de las hipoplasias del esmalte con distintas condiciones sistémicas de diferente etiología y síntomas bioquímicos. El factor bioquímico común para todos los pacientes con hipoplasia del esmalte fue la hipocalcemia (60). El hecho de la hipoplasia de esmalte no fue asociado consistentemente al nivel de fósforo inorgánico en el plasma. Se ha visto que la incidencia de la hipoplasia del esmalte en los pacientes con hipocalcemia temprana después del nacimiento es mucho mayor que aquellos que la adquieren a una edad más avanzada (60).

De estos hallazgos se puede deducir la hipótesis de que la hipocalcemia sea la causa de la hipoplasia del esmalte. Otros estudios de pacientes con hipoparatiroidismo



corroboran esta hipótesis (60). La hipoplasia del esmalte ha sido asociada con desequilibrios del periodo perinatal y de la infancia tales como el tétano neonatal, nacimiento prematuro, gastroenteritis, parálisis cerebral, retraso mental, hijos de madres diabéticas y enfermedad celiaca (61). Por lo tanto esta hipótesis es consistente debido a que la temprana o prolongada hipocalcemia es un hecho frecuente (60, 62).

Es lógico entonces, ante la existencia de hipoplasias, pensar en la existencia de una hipocalcemia en el tiempo correspondiente a el desarrollo de esta zona del esmalte donde se encuentra la lesión. A partir de las lesiones del esmalte de un paciente y según la cronología de la formación del esmalte se puede correlacionar con el tiempo de inicio de la hipocalcemia.

A partir de la severidad y extensión de las lesiones hipoplásicas, no se puede determinar la concentración estimada de calcio en el plasma requerida para causar lesiones dentarias (61).

### **Clasificación**

La clasificación realizada por Grahen y Pinborg (63), se basó en los factores etiológicos, dividiéndolos en factores locales y sistémicos. En 1979, Murray y Shaw (64) realizaron una clasificación de las opacidades del esmalte no basada en factores etiológicos. Estos autores utilizaron una graduación de 1-4 para los diferentes tipos de opacidades.

Un índice epidemiológico de los defectos del esmalte fue publicado por la Comisión de la Salud Oral, Investigación y Epidemiología en el año 1982 (65). La clasificación de estos defectos del esmalte estaba basada en los tipos de defectos, en número y la localización de los mismos.

## **Prevalencia**

### a) Dentición temporal

La prevalencia de las hipoplasias de esmalte varía según los diferentes grupos de población. Se han realizado diferentes estudios (19) donde la prevalencia oscila desde un 51% en Inglaterra a un 5% en Hungría. La prevalencia de las hipoplasias en términos exactos en niños varía del 0-2%, incrementándose esta proporción en los niños de bajo peso al nacer en su dentición temporal. Para una mineralización normal, son necesarias unas concentraciones de fosfato cálcico y vitamina D, cuando falta alguno de estos elementos el riesgo de una mineralización anormal es mayor (60).

### b) Dentición permanente

Además de la fluorosis, se han descrito numerosos factores etiológicos de las hipoplasias dentales (66). Una excesiva ingesta de flúor durante las etapas críticas del desarrollo dentario causa una alteración que afecta a los ameloblastos durante la fase de aposición de la formación del esmalte. La fluorosis se caracteriza por una apariencia opaca y lustrosa del esmalte. La presentación en las formas leves son opacidades blancas, mientras que las formas más severas adquieren un color amarillento o marrón. El esmalte está moteado y con hoyos variando según los diferentes grados. La fluorosis ocurre simétricamente en ambas arcadas. Una dosis de 0'5 mg de flúor por día durante los tres primeros años de vida produce leves fluorosis del esmalte en un 67% de los niños (19).

Existen una serie de factores locales que también pueden causar alteraciones de la mineralización. Las infecciones periapicales de los dientes temporales causan destrucción de ameloblastos en algunas áreas del germen dentario definitivo subyacente. Un trauma local, como puede ser la intrusión de un incisivo temporal, puede causar una hipoplasia del esmalte de sucesor permanente (63).

## **Asociación con la Enfermedad Celiaca**

Se han realizado diversos estudios donde se ha asociado la EC a importantes defectos del esmalte (11, 17, 18, 22, 23).

Un estudio realizado por Smith y Millar (67), mostró hipoplasias severas en incisivos y molares permanentes en niños que sufrían EC y gastroenteritis. El esmalte afectado se disponía en bandas dejando las cúspides intactas. Este mismo patrón de afectación del esmalte fue descrito por Rasmussen y Espelid (68), éstos encontraron afectación en dientes permanentes con un sistema a bandas, permaneciendo las cúspides y el área cervical intacto, también describieron una coloración amarillenta en estos dientes.

Schmerling y cols. (69) realizaron un estudio en 252 niños con EC, solo se encontraron nueve con hipoplasias en el esmalte de la dentición permanente, y tres de estos nueve casos fueron diagnosticados simultáneamente de raquitismo por deficiencia de vitamina D.

En un estudio de Salud bucodental realizado en Suecia por Andersson-Wenckert y cols. (53) fueron revisados 19 niños y adolescentes con EC frente a un grupo control. Las alteraciones de la mineralización en forma de hipoplasias y opacidades ocurrieron en 74% de los casos con EC y en el 68% de los controles. El nivel de caries era más favorable en el grupo de EC que en los controles. La prevalencia de caries dental en niños con EC ha sido descrita por Fulstow y cols (70), éste demuestra que la prevalencia de caries en niños con EC no está incrementada en comparación con niños sanos.

Del estudio realizado por Knychalska-Karwan y cols. (71), podemos sacar como conclusión que en la EC la absorción de calcio es defectuosa y se acompaña de una alta secreción intestinal de calcio ligada a la pérdida de proteínas en el intestino. Todas las anomalías provocadas por la EC influyen en el desarrollo del órgano dentario. Diferentes desviaciones en la forma de los canalículos de la dentina, así como los cambios en el cemento de la raíz, demuestran las transformaciones que tienen lugar en el diente y sus tejidos duros, que están a punto de formarse. La dentina y el cemento

reaccionan fuertemente en los casos de desviaciones metabólicas. Este estudio afirma que en la EC los tejidos duros de los dientes presentan cambios morfológicos y cambios relativos en el balance calcio-fósforo.

Para realizar nuestro estudio, hemos tomado como base el realizado por Aine y cols. en 1990 (9), el mismo que fue utilizado para el estudio que se realizó en el País Vasco por Aguirre y cols. Se trata de un estudio muy completo que comprendía a 40 adultos diagnosticados de EC cuyas edades comprendían entre los 19 y 67 años. Un total de 45 pacientes fueron eliminados de este estudio, los motivos de exclusión fueron la ausencia de cuatro o más dientes, la presencia de prótesis removibles parciales o totales y la presencia de prótesis fija en la cavidad oral.

El diagnóstico de estos pacientes está basado en la observación de la atrofia de la mucosa intestinal y la normalización de la misma tras la retirada del gluten de la dieta, todo ello mediante biopsia intestinal.

Los defectos del esmalte fueron valorados mediante la clasificación cronológica y sistemática de los mismos propuesta por Aine y cols. (19), que establecía cuatro grados de afectación:

Grado 0: sin defectos

Grado I: defectos en el color del esmalte. Opacidades de color crema, amarillo o marrón, que pueden ser simples o múltiples, con márgenes claramente definidos o difusos, donde parte o toda la superficie del esmalte aparece sin brillo.

Grado II: ligeros defectos estructurales, la superficie del esmalte está rugosa, llena de surcos horizontales u hoyos superficiales; se pueden encontrar ténues opacidades y decoloración, además una parte o toda la superficie del esmalte aparece sin brillo.

Grado III: defectos estructurales evidentes, parte o toda la corona del esmalte aparece rugosa y llena de surcos profundos horizontales, grandes opacidades de diferentes tonos o una fuerte decoloración pueden aparecer en combinación.

Grado IV: severos defectos estructurales. El aspecto de los dientes está alterado, las puntas de las cúspides son afiladas y/o las esquinas cortantes son desigualmente delgadas y rugosas; el adelgazamiento del material del esmalte se detecta fácilmente y

los márgenes de las lesiones están bien definidos, la lesión puede estar intensamente decolorada.

La exploración se realizó en un sillón dental, bajo luz artificial y se anotaron el número de dientes con defectos de esmalte, así como el color, tipo y localización de estos defectos. Los dientes explorados fueron previamente limpiados con pasta de profilaxis y secados.

Los resultados obtenidos fueron comparados con un grupo control de pacientes sanos adultos y con los resultados obtenidos en un estudio previo sobre alteraciones del esmalte en niños celiacos.

El número de pacientes sin defectos del esmalte en la población celiaca adulta fue del 0%, con defectos inespecíficos el 18% y con defectos sistemáticos el 83%. En el grupo control adulto el 6% no tenía defectos, el 89% presentaba defectos inespecíficos y el 4% presentaban defectos de forma sistemática. En el grupo de niños con EC se observó que el 4% no presentaba defectos, el 0% tenían defectos inespecíficos y el 96% presentaban defectos de forma sistemática.

El grado de afectación de los dientes con defectos del esmalte de los pacientes adultos con EC fue: defectos inespecíficos en el 18% de los pacientes, grado 0 el 0%, grado I el 38%, grado II el 43%, grado III el 3% y grado IV el 0%. En el grupo de pacientes adultos sin EC, el 89% presentaban defectos inespecíficos. El 6% lesiones de grado 0, el 3% de grado I, el 2% grado II y el 0% grado III y IV. En el grupo de niños con EC el 0% presentaban defectos inespecíficos, el 4% defectos de grado 0, el 14% de grado I, el 53% de grado II, el 19% de grado III y el 11% de grado IV.

El estudio de Aine y cols. (19) es importante porque muestra claramente que los defectos estructurales del esmalte simétrica y cronológicamente distribuidos están fuertemente asociados con la EC.

La mayoría de los pacientes adultos con EC presentaban defectos leves de tipo I y II, a diferencia de los niños con EC cuyos defectos eran de mayor intensidad. Existen dos posibles explicaciones a esta diferencia de intensidad en los defectos, una puede ser

que los pacientes excluidos por ser portadores de prótesis (31%), sus piezas extraídas tuvieran defectos de mayor intensidad. La segunda posible explicación sería que los pacientes adultos con EC hayan desarrollado la enfermedad después de los siete años, permaneciendo hasta entonces en un periodo asintomático con lesiones de tipo inespecífico.

Este estudio trata de demostrar que la ingestión de gluten en niños con EC es la causa de los defectos del esmalte que presentan estos niños. La retirada del gluten de la dieta y su posterior reintroducción, muestra los efectos del desarrollo defectuoso del esmalte (19). El mecanismo del desarrollo de las hipoplasias del esmalte causadas por el gluten permanece aún sin descubrir, aunque se cree que está relacionado con los niveles de calcio presentes en estos pacientes durante la edad de calcificación de los dientes (61).

En la revisión bibliográfica podemos observar los diferentes estudios realizados que demuestran que las alteraciones de la cavidad oral, y más en concreto los defectos del esmalte, son signos de enfermedades gastrointestinales crónicas como son los síndromes de malabsorción y malnutrición (72).

Los defectos del esmalte son fáciles de detectar, y deberían de alertar a los médicos y pediatras a hacer consultas al odontólogo o en caso de tener una historia clínica positiva, proceder a un test de anticuerpos específico (16, 22).

Diversos estudios han relacionado los defectos del esmalte en pacientes celíacos con el antígeno DR3 (6, 10), y en concreto un estudio realizado por Mariani y cols. (11), describió un aumento de riesgo de lesiones dentarias en pacientes con antígenos DR3, mientras que los que poseían genotipo DR5, DR7 parecían estar protegidos de estos defectos del esmalte.

Maki y cols. (10) observaron defectos del esmalte tipo celíaco en familiares de primer grado sanos, el estudio familiar muestra que estos familiares con los típicos defectos del esmalte eran genéticamente similares a los pacientes con enfermedad celíaca (A1, B8, DR3).

## **MATERIAL**

### **Población de estudio**

Se realizó un estudio prospectivo analizando 100 pacientes diagnosticados de EC que acudieron a revisión al Hospital Universitario “La Fe”, desde enero de 2005 a mayo de 2010. Todos ellos habían sido diagnosticados de Enfermedad Celiaca durante los años 1977-2000, en este mismo Hospital. La confirmación de la enfermedad fue tras realizar tres biopsias intestinales.

El grupo control estaba formado por 80 pacientes sanos, que acudieron a la Clínica Universitaria de la Facultad de Odontología y Medicina de la Universitat de València para la extracción de cordales, desde mayo 2005 a diciembre 2010.

La muestra estuvo compuesta por 180 pacientes; a todos ellos se les rellenó un protocolo previamente establecido, en el que se relacionaron de forma ordenada y detallada los antecedentes personales de interés del paciente, sus datos clínicos intraorales, se estudiaron los dientes afectados de forma individual, considerando defectos del esmalte específicos o sistemáticos aquellos simétricos que afectan a los mismos dientes de ambas hemiarquadas. Al grupo de pacientes celiacos se les realizó una analítica como prueba complementaria.

### **Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio**

En el presente estudio fueron incluidos los pacientes diagnosticados de EC, siendo el diagnóstico confirmado tras la realización de tres biopsias intestinales. En el grupo control fueron incluidos pacientes sanos, sin ninguna patología que ocasionara malabsorción.

Fueron excluidos los pacientes con dientes no valorables en cavidad oral debido a:

- 1) la ausencia de 4 o más dientes.
- 2) portadores de prótesis removibles tanto parciales como totales, en alguno de los maxilares.
- 3) presencia de prótesis fija en la cavidad oral.

## **Material para el estudio**

Previo a la exploración, se procedió a la higiene de los dientes con pasta de profilaxis y se secaron con aire. La exploración se realizó en un sillón dental, bajo luz artificial y se anotaron el número de dientes con defectos de esmalte, así como el color, tipo y localización de los defectos.

El material de exploración clínica constó de :

- espejo intraoral.
- sonda de exploración odontológica.

## **Observadores del estudio**

El estudio fue realizado por 2 profesionales cualificados: un cirujano maxilofacial del Hospital Universitario “La Fe” ( JBM) y por una odontóloga (CBC)

## **MÉTODO**

### **RECOGIDA DE DATOS**

Se confeccionó un protocolo que fue cumplimentado para cada paciente del estudio. Los datos fueron archivados en un fichero automático de una base de datos. Estos datos fueron codificados para su procesamiento estadístico.

#### **1. Datos del paciente**

**Número de orden:** a cada paciente se le asignó un número correlativo para tenerlos codificados de forma ordenada.

**Edad:** edad del paciente en meses en el momento de la exploración.

**Sexo:** fue codificado como: 1) hombre y 2) mujer.

**Antecedentes generales:** 1) no, 2) dermatitis herpetiforme, 3) diabetes, 4) otros procesos generales.



**Ingesta de flúor:** se valoró si el paciente había tomado flúor, se codificó como: 0) nunca tomó, 1) si que tomó.

**Edad en meses de diagnóstico confirmado de la lesión:** tras realizar las tres biopsias intestinales.

**Nivel de placa:** valorado según el índice de Greene y Vermillon en 1960 y modificado en 1964 (OHI), cuantificando la cantidad de placa existente: grado 0) ausencia de placa, grado 1) la placa afecta únicamente el tercio cervical, grado 2) se afectan los tercios cervical y medio y grado 3) se afecta toda la corona del diente.

**Número de dientes afectados:** se anotaron los dientes con lesiones en el esmalte de cada paciente.

### **Exploraciones complementarias**

**Antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad:** DR3, DQ2, DR7, DR5, DQ8. Codificando la presencia o no de estos antígenos: 1) si, 2) no.

## **2. Datos por diente**

Se estudiaron los dientes afectados de forma individual.

**Diente afecto:** se estudió el grupo dental al que pertenecía el diente afecto codificado en: 1) incisivos, 2) caninos, 3) premolares y 4) molares.

**Arcada afecta:** se codificó como 1) maxilar y 2) mandibular, la arcada a la pertenecía el diente afecto.

**Localización:** se observó en que lugar de la corona dental estaba localizada la lesión del esmalte: 1) incisal, 2) medio, 3) cervical, 4) oclusal y 5) corona completa.

**Grado de lesión del esmalte:** se valoraron las lesiones del esmalte en grados del 0 al IV según la clasificación establecida por Aine y cols . (31): grado 0) sin defectos, grado I) defectos en el color del esmalte. Opacidades de color crema, amarillo o marrón, una parte o toda la superficie del esmalte aparece sin brillo ( Figuras 1, 2 y 3), grado II) ligeros defectos estructurales, la superficie del esmalte está rugosa, llena de surcos horizontales u hoyos superficiales; se pueden encontrar tenues opacidades y decoloración; además una parte o toda la superficie del esmalte aparece sin brillo (Figura 4), grado III) defectos estructurales evidentes, parte o toda la superficie del

esmalte aparece rugosa y llena de profundos surcos horizontales; grandes opacidades de diferentes tonos o una fuerte decoloración pueden aparecer en combinación, grado IV) severos defectos estructurales. Aspecto de los dientes alterado, las cúspides son afiladas y/o las esquinas cortantes son desigualmente delgadas y rugosas; la lesión puede estar intensamente decolorada.

**Tinciones dentarias:** Se establecieron tres grados de clasificación, de mayor a menor intensidad, siguiendo la clasificación de Nadal (31): grado 0: no hay afectación, grado I : afectación del tercio cervical de la corona dentaria, grado II: afectación del tercio medio y cervical de la corona dentaria, grado III: afectación de toda la corona.



Figura 1. Lesión del esmalte grado I en molares inferiores.



Figura 2. Incisivos superiores con lesión grado I.



Figura 3. Incisivos superiores e inferiores con lesión grado I.



Figura 4. Lesiones grado II en incisivos superiores.



Figura5. Lesiones grado I en incisivos superiores.

# PROTOCOLO DE LAS LESIONES DEL ESMALTE EN EC

Máster de Cirugía e Implantología Bucal  
Facultad de Medicina y Odontología  
Clínica Odontológica  
Universidad de Valencia



**DATOS DEL PACIENTE:** Apellidos y nombre.....

Número de orden:

Edad del paciente en el momento de la exploración

Sexo: 1) hombre y 2) mujer

Antecedentes generales: 1) ausencia de antecedentes, 2) dermatitis herpetiforme, 3) diabetes y 4) otros procesos generales.

Ingesta de flúor: 0) nunca tomó y 1) si que tomó.

Edad de diagnóstico confirmado de la enfermedad celíaca (en años).

Nivel de placa, valorado según el índice de Greene y Vermillon en 1960 y modificado en 1964 (OHI) cantidad de placa existente: grado 0, grado 1, grado 2 y grado 3.

Número de dientes afectados.

## **EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS ( sólo para pacientes celíacos)**

Antígenos del Complejo mayor de histocompatibilidad: DR3, DQ2, DR7, DR5 y DQ8.

Codificando la presencia o no de estos antígenos: 1) si y 2) no.

## **PROTOCOLO POR DIENTE**

Se estudiaron los dientes afectados individualmente.

Diente afecto: 1) incisivos, 2) caninos, 3) premolares y 4) molares.

Arcada: 1) superior y 2) inferior.

Localización: 1) incisal, 2) medio, 3) cervical, 4) oclusal y 5) corona completa.

Grado de lesión del esmalte: grado 0), grado I), grado II), grado III) y grado IV).

Tinción del esmalte: grado 0), grado I), grado II) y grado III.

## TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

En primer lugar hemos realizado un análisis descriptivo de los grupos celiaco y control en las principales variables, utilizando distribución de frecuencias gráficas y las estadísticas de tendencia central y variabilidad más apropiados para cada variable.

El análisis de los defectos entre los grupos celiaco y control ha sido realizado mediante pruebas t y pruebas  $X^2$  en función de la naturaleza de las variables, su nivel de medida y el cumplimiento de los supuestos de las técnicas. Utilizamos un nivel de significación de 0,05 para rechazar la hipótesis nula (no diferencias, no hay relación) en todos los casos.

Los análisis han sido realizados con el programa SSPS 16 para Windows.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 183 pacientes, 2 del grupo celiaco fueron excluidos por ser portadores de prótesis fija en boca y 1 fue excluido por presentar agenesia de los primeros premolares maxilares y mandibulares.

Los pacientes estudiados fueron 180, el grupo celiaco estaba formado por 100 pacientes y el grupo control por 80.

### Edad y sexo

La edad media para el grupo de los pacientes celiacos fue de 17,3 años (rango entre 8 y 32 años); y el grupo control de 21 años (rango entre 12 y 34 años); no hubo diferencias significativas entre los dos grupos ( $t = -0,048$ ;  $p = 0,962$ ).

El estudio incluyó 39 hombres (21,7%) y 61 mujeres (33,9%), en el grupo celiaco; y en el grupo control hubo 39 hombres (21,7%) y 41 mujeres (22,8%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos entre los dos grupos ( $\chi^2 = 1,090$ ;  $p = 0,296$ ) ( Figura 6).

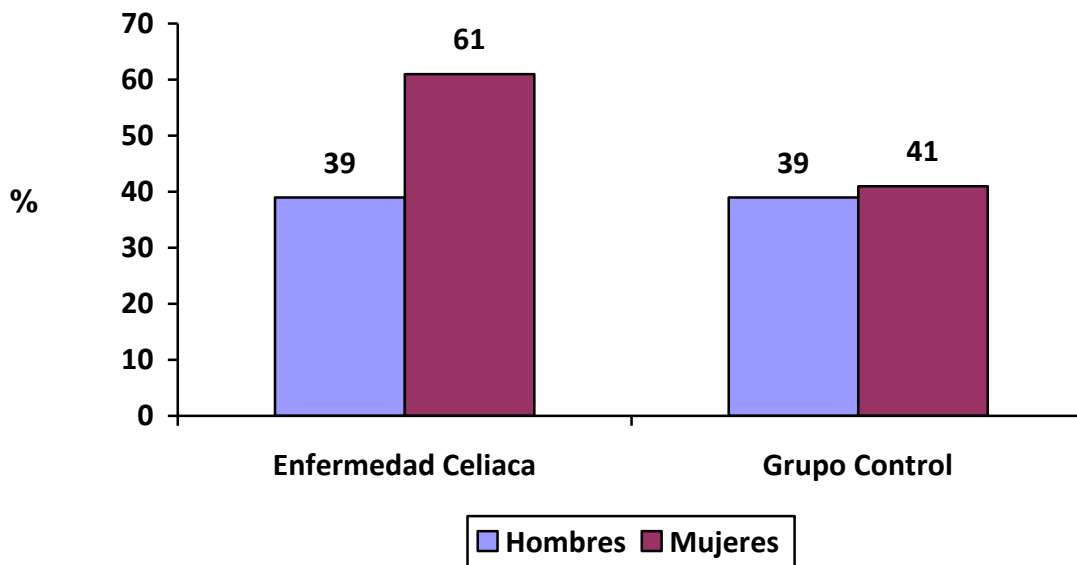


Figura 6. Distribución por sexos.

## Antecedentes generales

En lo referente a los antecedentes generales de los pacientes con EC, el 88% de pacientes no presentaron ningún antecedente, la dermatitis herpetiforme fue el proceso más asociado, observándose en el 9% de los pacientes. La asociación con diabetes se observó en el 3% de los pacientes ( Figura 7).

De los pacientes examinados del grupo control, el 96,3% no presentaron ningún antecedente general de interés, ninguno tuvo dermatitis herpetiforme, un 2,5 % se asoció a diabetes y un paciente presentó epilepsia (1,4%).

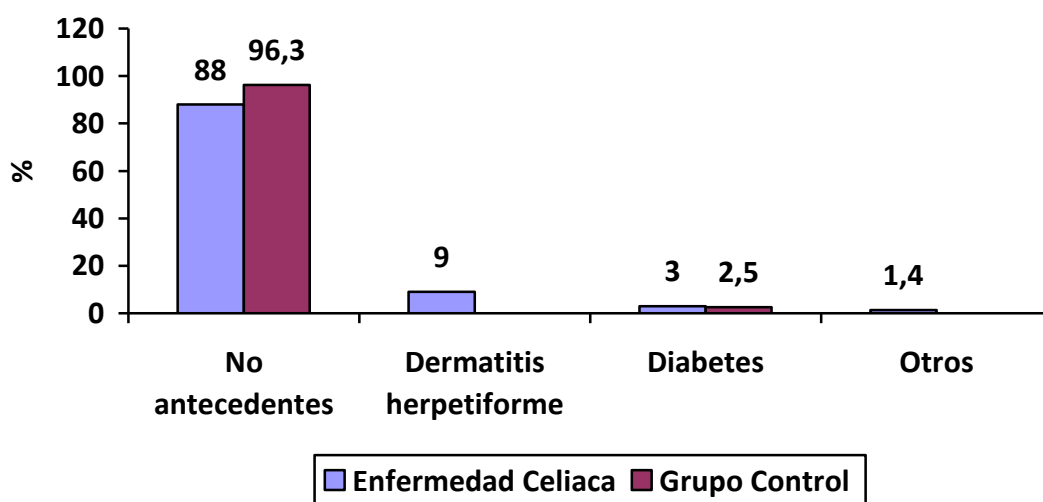


Figura 7. Antecedentes generales

No existieron diferencias estadísticamente significativas que relacionaran a los pacientes con dermatitis herpetiforme con la presencia de alteraciones en el esmalte tanto en el grupo celiaco como en el control, obteniendo que 3 de los 9 pacientes celiacos tenían defectos del esmalte ( $X^2=8,825$ ,  $p=0,842$ ,  $V$  de Cramer= $0,249$ ). Ninguno de los pacientes diabéticos de ambos grupos presentó defectos en el esmalte.

## **Ingesta de flúor**

En el grupo con EC, 31,3% habían tomado diferentes compuestos con flúor y 68,7% no habían tomado flúor.

En el grupo control, el número de pacientes que tomaba flúor era de 27,8% y el porcentaje de pacientes que no fue de 72,2%.

En ambos grupos fue mayor el número de pacientes que no ingerían flúor, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo ( $X^2=0,252$ ,  $p=0,615$ ).

## **Edad de diagnóstico de la EC**

En cuanto a la edad de diagnóstico de la enfermedad se observó que la mayoría de pacientes habían sido diagnosticados en los primeros años de vida, este dato será relevante a la hora de relacionar el periodo de calcificación de los dientes y el gluten en la dieta con los defectos del esmalte y con los grupos dentales más afectados coincidiendo con el periodo de la odontogénesis.

<b>Edad de diagnóstico</b>	<b>n=100</b>	<b>%</b>
Antes del primer año	15	15
Entre 1 y 2 años	38	38
Entre 3 y 5 años	20	20
Entre 6 y 10 años	23	23
Entre 11 y 20 años	4	4

Tabla 1. Edad de diagnóstico de la enfermedad

## **Nivel de placa**

Se observó en el grupo de enfermos celíacos que el 24,2% de los pacientes tenían grado 0; el 34,3% grado I de placa; el 34,3% grado 2 y el 7,1% de los pacientes grado 3.



En el grupo control encontramos 52,5% de pacientes con grado 0 de placa bacteriana, el 33,8% de los pacientes grado 1; 13,8% grado 2 y 0% de pacientes grado 3.

Sí existieron diferencias significativas entre los niveles de placa del grupo celiaco y del grupo control ( $t=4,885$ ,  $p<0001$ ), la media del nivel de placa del grupo celiaco fue de 1,24 y la media del grupo control de 0,61, presentando mayor higiene y menor índice de placa bacteriana el grupo control.

### Número de dientes afectados

En el grupo celiaco encontramos 47% de los pacientes sin alteraciones del esmalte y 53% con alteraciones en el esmalte dental (Figura 8).

En el grupo control el 57,5% de los pacientes no tenían alteraciones del esmalte y el 42,5 % de los pacientes tenían alteraciones (Figura 8).

Aunque el grupo celiaco presentó mayor número de pacientes con defectos en el esmalte dental que el grupo control, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $X^2=0,364$ ;  $p=0,546$  y V de Cramer=0,045).

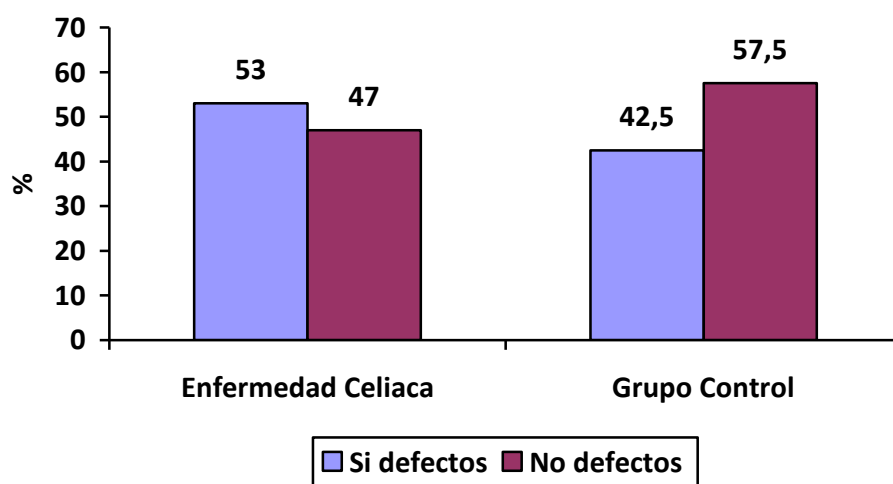


Figura 8. Alteraciones en el esmalte EC vs Grupo control

La diferencia entre ambos grupos de los defectos específicos e inespecíficos se puede ver en la figura 9, considerando defectos específicos a las lesiones de esmalte simétricas, que afectan a los mismos dientes de ambas hemiarquadas, las otras lesiones fueron consideradas inespecíficas. Los resultados indicaron que no había relación estadísticamente significativa entre estos defectos y los grupos de estudio ( $X^2=0,732$ ;  $p=0,392$  y  $V$  de Cramer= $0,095$ ), aunque se observó en el grupo celiaco un mayor número de pacientes con defectos específicos, distribuidos simétrica y cronológicamente.

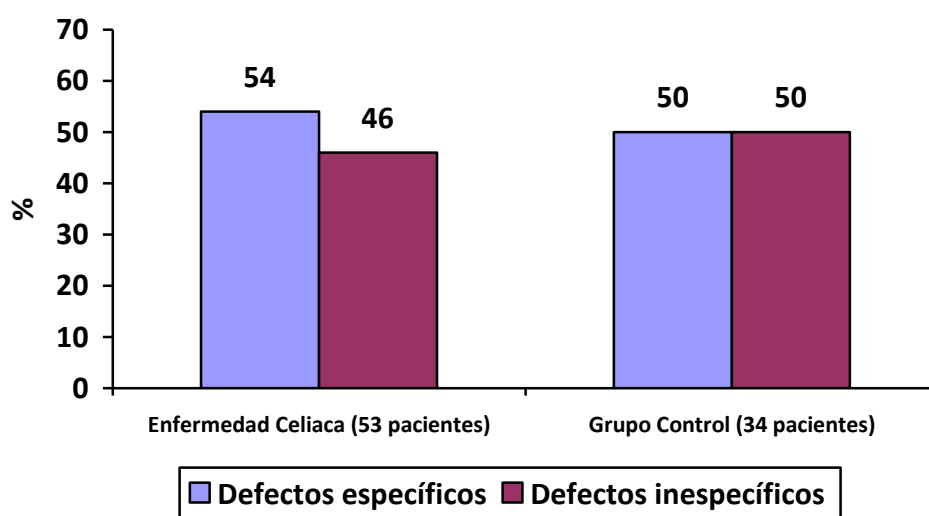


Figura 9. Defectos específicos vs defectos inespecíficos.

Del grupo de 100 pacientes celiacos, se presentaron un total 156 dientes afectados, siendo la media de 1,56 dientes, con un rango de 0 a 8 dientes afectados.

En el grupo control encontramos un total de 97 dientes afectados. La media de dientes en el grupo control fue de 1,21 dientes (rango 0-8 dientes afectados).

Los resultados indicaron que el grupo celiaco y el control diferían significativamente en el número de dientes afectados, presentando el grupo celiaco mayor número de dientes afectados, siendo  $t= 2,338$  y  $p=0,021$ .

En la tabla 2 se puede observar el número de dientes afectados en ambos grupos

nº de dientes	Enfermedad Celiaca		Grupo Control	
	n= 100	%	n= 80	%
0	47	47	46	57,5
1	13	13	11	13,8
2	16	16	11	13,8
3	8	8	2	2,5
4	4	4	5	6,3
5	1	1	0	0
6	4	4	1	1,3
7	2	2	0	0
8	5	5	4	5

Tabla 2. Número de dientes afectados en ambos grupos.

### Antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

En la tabla 3 se observa el porcentaje de pacientes celíacos que presentaron los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.

	Nº pacientes	%	X <sup>2</sup>	p
<b>DQ2</b>	42	42	1,057	0,304
<b>DR3</b>	38	38	2,679	0,102
<b>DR5</b>	33	33	0,304	0,582
<b>DR7</b>	18	18	0,161	0,688
<b>DQ8</b>	7	7	6,253	0,012

Tabla 3. Distribución de los antígenos de histocompatibilidad en los pacientes celíacos.

En relación a la presencia de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, se comprobó que la presencia de los antígenos DQ2 y DR3, fue la más frecuente en los pacientes celíacos, apareciendo en un 42% y 38% respectivamente; aunque el resultado no fue estadísticamente significativo, DR3 ( $X^2 = 2,679$   $p = 0,102$ ) y DQ2 ( $X^2 = 1,057$ ,  $p = 0,304$ ), los siguientes fueron el antígeno DR5 ( $X^2 = 0,304$ ,  $p = 0,582$ ) y DR7 ( $X^2 = 0,161$ ,  $p = 0,688$ ), y por último el antígeno DQ8 presente en un 7% de los pacientes ( $X^2 = 6,253$ ,  $p = 0,012$ ) ( tabla 3).

Respecto a la relación entre los antígenos y los defectos del esmalte se observó en la tabla 4, que los pacientes celíacos que presentaron los antígenos DR3 y DQ2 tenían mayor riesgo de presentar alteraciones en el esmalte, de 53 pacientes con defectos en el esmalte, 30 eran portadores de estos antígenos. Los resultados fueron estadísticamente significativos en el caso de los pacientes celíacos portadores del antígeno DQ8, lo que significó que los pacientes portadores de este antígeno presentaron menos alteraciones del esmalte; este antígeno parece que protegía frente a las alteraciones del esmalte.

Antígenos	defectos sistemáticos	defectos inespecíficos	X2	p
	n= 28	n= 25		
DR3	9	5	0,164	0,102
DQ2	9	7	0,102	0,304
DR7	4	2	0,40	0,688
DR5	5	5	0,55	0,582
DQ8	1	6	0,12	0,012

Tabla 4. Número de pacientes con defectos en el esmalte en relación con los antígenos HLA asociados con la EC.

### **Grupos dentales afectados**

Se distribuyeron los defectos del esmalte en los diferentes grupos dentales: incisivos, caninos, premolares y molares. Un mismo paciente podría tener varios grupos dentales afectados a la vez ( tabla 5 ).

<b>Grupo Dental</b>	<b>EC</b>		<b>control</b>		<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
	Nºpacient	%	Nºpacient	%		
Incisivos	25	53,2	19	55,9	0,069	0,537
Caninos	6	12,8	6	17	0,068	0,542
Premolares	11	22,9	6	17	0,161	0,148
Molares	27	60,2	16	47,1	0,061	0,586

Tabla 5. Localización de los defectos por grupos dentales

Aunque no existían diferencias estadísticamente significativas, se observó una mayor afectación del grupo incisivo y molar coincidiendo el periodo de calcificación de estos dientes (son los primeros en calcificarse) con el diagnóstico y retirada del gluten de la dieta de estos pacientes.

Nuestros resultados mostraron un mayor porcentaje de afectación del grupo molar e incisivo. No existían diferencias estadísticamente significativas que refirieron una mayor afectación de los grupos dentales en los pacientes con EC respecto al grupo control: en el grupo incisivo ( $X^2=0,381$ ,  $p= 0,537$  y V de Cramer=0,069), grupo canino ( $X^2=0,372$ ,  $p=0,542$  y V de Cramer=0,068), grupo premolar ( $X^2=2,091$ ,  $p=0,148$  y V de Cramer=0,16 ) y grupo molar ( $X^2=0,297$ ,  $p=0,586$  y V de Cramer=0,061).

### **Arcada afecta**

Tanto en el grupo celiaco como en el control encontramos resultados similares en cuanto a la afectación de la arcada dental, presentando un 32,6% de los pacientes afectada la arcada superior, 26,1% la arcada inferior y el 41,3% de los pacientes presentan ambas arcadas afectadas ( $X=0,02$ ,  $p=0,999$  y V de Cramer=0,04).

### **Localización**

La distribución de los defectos en la corona clínica de los dientes, fue en tres tercios: incisal, medio y cervical y cara oclusal pudiendo los defectos afectar a ninguno, uno, dos o incluso a toda la corona dentaria.

En la figura 10 se observa la localización de los defectos del esmalte en la corona dental de los dientes afectados.

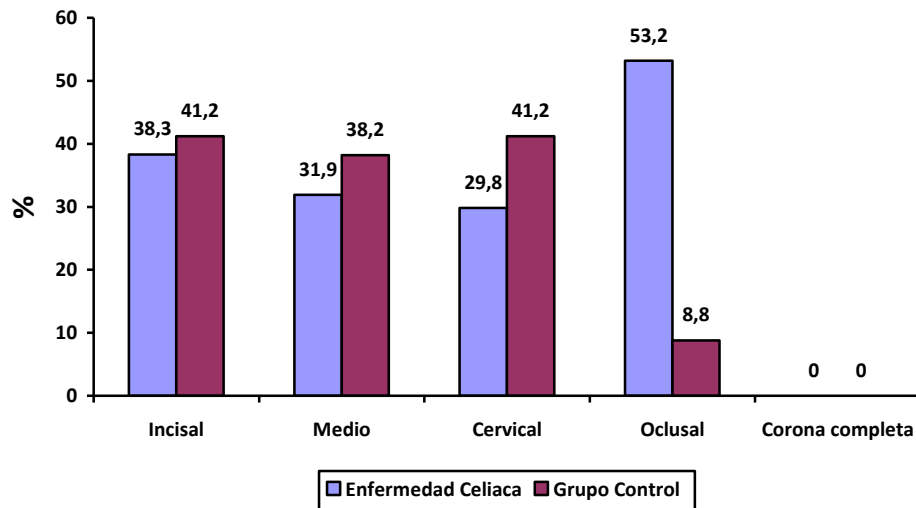


Figura 10. Distribución coronal de la lesión del esmalte.

Los resultados mostraron diferencias significativas en lo referente a la localización por tercios coronales de los defectos, el grupo celiaco tenía mayor afectación de la cara oclusal que el grupo control, ( $X^2=17,170$ ,  $p<0,001$ , V de Cramer=0,460); mientras que el grupo control tenía una mayor afectación del tercio cervical de los dientes frente al grupo celiaco ( $X^2=1,763$ ,  $p=0,184$ , V de Cramer=0,148), esta diferencia fue importante aunque no resultó ser estadísticamente significativa, al igual que los resultados del tercio medio ( $X^2= 0,66$ ,  $p= 0,555$ , V de Cramer= 0,365) e incisal ( $X^2= 0,794$ ,  $p= 0,356$ , V de Cramer= 0,296).

### Grado de la lesión

La distribución por grados de afectación del esmalte se observa en la figura 10, valorándose las lesiones en grados del O al IV según la clasificación establecida por Aine y cols. (27).

Los resultados indicaron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y el grado de lesiones ( $X^2=2,208$ ,  $p=0,698$  y  $V$  de Cramer=0,111)

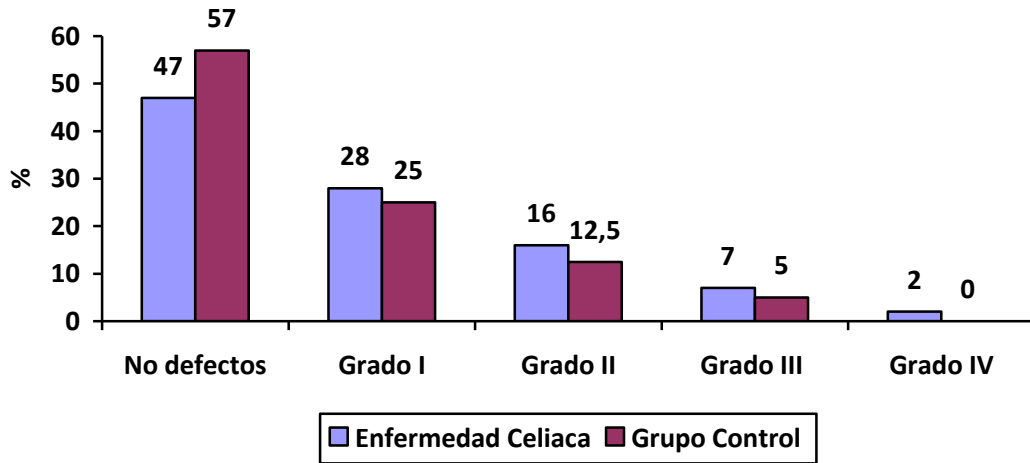


Figura 11. Grados de la lesión.

### Grado de tinción

El 55,5% de los pacientes celíacos no presentaron tinción dental, resultado parecido al del grupo control donde el 44,5% tampoco presentaron tinción. El grado I de tinción fue el más frecuente tanto en el grupo celíaco (59,1%), como en el control (40,9%). Los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $X^2= 5,498$ ,  $p= 0,139$  y  $V$  de Cramer= 0,175).

## **DISCUSIÓN**

Los 100 pacientes con EC fueron diagnosticados mediante biopsia de la mucosa intestinal. En algún estudio previo (70) referido a la dentición de los pacientes con EC, el diagnóstico se basó únicamente en la sintomatología clínica, mientras que en otros (9, 19, 13) también fue establecido mediante biopsia intestinal. Es importante determinar como fue realizado el diagnóstico de la EC para validar los resultados; ya que la biopsia es considerada el método diagnóstico de confirmación de esta enfermedad. Por ello, en algún estudio (70) sin confirmación de la EC mediante biopsia intestinal, presuponen que las manifestaciones orales podían deberse a otra entidad clínica de curso similar a la EC.

Los estudios previos (67, 68) sobre las alteraciones del esmalte y la EC, a excepción de los realizados por Aine y cols. (9, 19) y por Aguirre y cols. (13), fueron llevados a cabo con grupos de pacientes muy reducidos resultando muy difícil por ello extrapolar conclusiones y comparar resultados.

### **Edad y Sexo**

Por sexos, la distribución H/M fue de un 39% de hombres y un 61% de mujeres en el total de los pacientes con EC, porcentaje similar al obtenido por Aguirre y cols. (13), Wierink y cols (15) y Aine (9) en su estudio de la población celiaca adulta, pero contrasta con el realizado sobre niños (19), donde la relación hombre-mujer era de 1:1.

### **Lesiones del esmalte asociadas a antecedentes generales**

En la revisión de la literatura existen artículos que relacionan la EC con algunas enfermedades sistémicas sobre todo de tipo autoinmunes (42), las más destacadas son la dermatitis herpetiforme (DH) (46) y la diabetes (44).

La DH es la enfermedad más claramente asociada a la EC. Otley y cols. (46) realizaron un estudio donde 2/3 de los pacientes con DH presentaban a su vez EC. Otro estudio realizado por Aine y cols. (31), encontró que la mayoría de pacientes celiacos presentaban simultáneamente DH. En nuestro trabajo encontramos 9 pacientes celiacos con DH, un número bajo de pacientes al compararlo con los estudios realizados por



Aine y cols. (31) y Otley y cols (46) donde el número de pacientes era mayor, sin embargo nuestros resultados se asemejan a los obtenidos por Aguirre y cols. (13).

De los 9 pacientes con DH, 3 presentaban lesiones en el esmalte. En lo referente a la asociación de los enfermos celíacos con defectos en el esmalte con la dermatitis herpetiforme, no existieron diferencias estadísticamente significativas que indicaron una mayor prevalencia de alteraciones del esmalte en pacientes con ambas enfermedades asociadas. Nuestros resultados son similares a los obtenidos en el estudio del País Vasco (13), donde tampoco encontraron diferencias significativas entre esta enfermedad y la mayor prevalencia de defectos en el esmalte; aunque obtuvieron que 11 de los 17 pacientes celíacos con DH presentaban defectos en el esmalte, lo cual pudo indicar una mayor susceptibilidad a lesiones ectodérmicas. Sin embargo, Aine y cols. (31), realizaron un estudio con resultados estadísticamente significativos, donde un 53% de los pacientes celíacos con dermatitis herpetiforme presentaban defectos en el esmalte dental.

La diabetes insulín dependiente es la alteración endocrina más frecuentemente asociada a la EC, debido a la presencia en ambas enfermedades de los mismos antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (44). En el presente estudio sólo encontraron 3 pacientes celíacos con diabetes, resultados muy parecidos a los encontrados por Aguirre y cols. (13), donde 4 pacientes eran diabéticos. Ninguno de los 3 pacientes diabéticos presentó alteraciones en el esmalte, por lo tanto al igual que los resultados del estudio en el País Vasco (13), no encontramos mayor prevalencia de defectos en el esmalte en pacientes celíacos diabéticos.

### **Edad de diagnóstico de la enfermedad**

La edad de diagnóstico tiene un papel muy importante en la patogénesis de las lesiones dentales. El diagnóstico de EC se realizó antes de los dos años de vida en un 43% de los pacientes; en el estudio del País Vasco (13) esta cifra aumentó al 64%. El diagnóstico temprano de la enfermedad posibilitó asociar a estos pacientes una dieta sin gluten, originando la remisión de los síntomas clínicos y la prevención de alteraciones metabólicas. Esto podría explicar la mayor afectación de determinados dientes y la ausencia de lesiones en otros cuya formación es en edades más avanzadas. En Finlandia

la EC es diagnosticada en edades más avanzadas, motivo por el cual existe mayor prevalencia de defectos del esmalte encontrados en el estudio realizado por Aine y cols. donde encontró un 96% de afectación dental (9). Los pacientes celíacos estudiados por Aine y cols. (9), habían estado expuestos al gluten durante un periodo de tiempo mayor, por eso obtuvieron tasas mucho más elevadas al resto de estudios realizados en otros países. Un estudio publicado por Majorana y cols. (6) también encontró relación significativa en la edad de diagnóstico y los defectos del esmalte. Bucci y cols. (73) en 2006, al igual que Rasmusson y cols. en 2001 (4), no encontraron datos estadísticamente significativos respecto a la temprana edad de diagnóstico con los defectos del esmalte.

La edad temprana de diagnóstico también puede ser la explicación de la mayor afectación en ciertos grupos dentales (incisivos y molares), dado que la mineralización de la corona del primer molar se completa a los 6 meses de vida, durante este periodo la mayoría de los niños aún no han sido diagnosticados de EC, y el gluten no ha sido retirado de la dieta (2).

### **Asociación con los Antígenos del Complejo Mayor de histocompatibilidad (CMH)**

Diferentes estudios (10, 11, 19), han comprobado la relación entre los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad más frecuentes en los pacientes celíacos y las alteraciones del esmalte, en nuestro estudio esta asociación fue estadísticamente significativa en el caso del antígeno DQ8.

El trabajo realizado por Aguirre y cols. (13) mostró resultados parecidos a los nuestros, obteniendo que en más de la mitad de sus pacientes eran portadores del antígeno DR3; este hallazgo sugiere un mayor riesgo de presentar alteraciones del esmalte. Aine (74) también encontró una asociación entre los antígenos DR3 y los defectos del esmalte, al igual que Mariani y cols. (11), que observaron la presencia del antígeno DR3 en 72,2% de sus casos. Maki y cols. (10), a su vez, encontraron defectos en el esmalte de familiares sanos de enfermos celíacos que presentaban el antígeno DR3.

Los antígenos DQ8 y DR7 parecen ser factores protectores frente a las alteraciones del esmalte (10). Nuestros resultados fueron estadísticamente significativos respecto al antígeno DQ8, los pacientes portadores de éste presentaron menos defectos del esmalte. Mariani y cols. (11) también advierten que estos antígenos podían constituir un factor protector frente a las alteraciones del esmalte, al igual que el estudio realizado en el País Vasco (13).

En el norte de Europa el antígeno DR3 es el más predominante, sin embargo en España e Italia los más estacados son el DR3 y la asociación entre DR5 y DR7 (19), esta observación puede ayudar a entender la menor prevalencia de defectos del esmalte en nuestra población que en la de los países del norte de Europa.

### **Clasificación de los defectos**

No existe ninguna clasificación de los defectos del esmalte en personas con EC que haya sido consensuada. Generalmente las clasificaciones han sido realizadas basándose en la cronología, morfología y/o etiología de los defectos.

Murray y Saw (64) en 1979 postularon la necesidad de crear una clasificación basada únicamente en la apariencia clínica de las lesiones. Su criterio para la clasificación se basaba en el color y diámetro de éstos. Sin embargo sólo en un grado de los siete que comprendía esta clasificación se hacía referencia a las hipoplasias, y como es un defecto muy frecuente en el grupo de pacientes celíacos, se descartó.

En 1982, la Comisión de Salud Oral, Investigación y Epidemiología (65) presentó un índice clasificando los defectos según su tipología, demarcación y localización. Esta clasificación presentaba ocho grados según el tipo, cuatro grados según el número y siete grados según la localización. Teniendo en cuenta que los defectos de los pacientes con EC son numerosos y no aislados, esta clasificación resultaba demasiado complicada.

En 1986 Aine (19) realizó el estudio más importante llevado a cabo sobre los defectos del esmalte en niños con EC. Elaboró una clasificación que ofrecía una mayor

flexibilidad de agrupación de los defectos. Definió cuatro grados; uno para los defectos del color y los otros tres para hipoplasias en sus grados leve, moderado y severo.

En nuestro trabajo se decidió utilizar la clasificación de Aine (19) por su sencillez, claridad de interpretación y porque los estudios más importantes realizados (9, 13, 19, 56, 57) se han basado en la misma, incluyendo el realizado en el País Vasco por Aguirre y cols. (13) primer estudio realizado en España, pudiendo de esta forma comparar nuestros resultados con un mejor criterio.

### **Dientes con alteraciones del esmalte**

En el presente estudio encontró en un 53 % de pacientes con EC tuvieron algún tipo de alteración del esmalte en los dientes. De estos enfermos, el 54% presentaban defectos sistemáticos y el 46% inespecíficos; mientras que en el grupo control, el 50 % presentaban defectos inespecíficos y 50% defectos sistemáticos. Se observó en el grupo celiaco un mayor número de pacientes con defectos sistemáticos, distribuidos simétrica y cronológicamente, siendo éste un dato no estadísticamente significativo.

Andersson-Wenckert y cols. (53) obtuvieron un 74% de alteraciones de la mineralización en el grupo celiaco y un 68% en el grupo control ( $p>0.05$ ), este estudio mostró que la EC “per se” no causa un mayor número de defectos en el esmalte, al igual que Rasmusson (68), donde no encontró una asociación clara entre los defectos del esmalte y la EC.

El estudio realizado en el País Vasco, por Aguirre y cols. (13), obtuvo datos parecidos a los nuestros, resultando estadísticamente significativos. Otro trabajo realizado en España en 2008 (2), encontró al 83% de los pacientes celiacos con defectos en el esmalte frente a un 53,3% del grupo control, resultados similares a los de Majorana y cols. (6), Bucci y cols. (73), Wierink y cols. (15), Farmakis y cols. (17), Privolou y cols. (20) y Rea y cols. (18), donde el grupo celiaco presentaba un mayor número de defectos del esmalte que el grupo control ( $p<0.05$ ).

Se observaron diferentes porcentajes, Shmerling y cols. (69) encontraron valores de sólo 3,6% de hipoplasias en niños con EC. En sentido opuesto Aine y cols. (19) en

estudios tanto en niños como en adultos, demostró que el 96% de la población infantil celiaca tenía alteraciones del esmalte y en la adulta el 83% presentaba lesiones en el esmalte dental (9).

Las diferencias entre estos resultados sugieren que en el estudio de Aine y cols. (9), se realizó una selección previa de los pacientes, excluyéndose del estudio a aquellos que eran portadores de prótesis o que tenían más de cuatro dientes exodonciados. Además, en el estudio realizado por Shmerling y cols. (69) se utilizó otra clasificación que no tenía en cuenta los defectos de color ni las hipoplasias de grado leve.

### **Simetría de las lesiones**

En lo referente a la simetría de las lesiones, 47 de los pacientes con EC tenían defectos simétricos lo que suponía el 59,6% de los defectos afectando a más de un diente con un periodo de desarrollo simultáneo. En el grupo control los defectos específicos e inespecíficos estuvieron igualados al 50%, siendo un resultado no estadísticamente significativo y muy similar al obtenido por Aguirre y cols (13), aunque éstos si obtuvieron resultados estadísticamente significativos, también fueron resultados significativos los encontrados por Campisi y cols. (5).

Es posible comparar estos resultados con los obtenidos por Aine (9) en adultos donde el 83% de los pacientes tenían defectos simétricos y cronológicamente distribuidos. Ortega Paez y cols. (2), también obtuvieron porcentajes elevados de defectos sistemáticos en el grupo celiaco frente al grupo control (73 % vs 23 %).

### **Grupos dentales afectados**

En el momento de clasificar los defectos se advirtió que el grupo molar era el más afectado (60,2%), seguido del incisivo (53,2%), de los premolares (22,9 %) y del canino (12,8%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la localización respecto al grupo control.

La EC predispone sobre todo a las alteraciones del grupo molar e incisivo en base a la cronología de la odontogénesis (9). Hay que tener en cuenta que el grupo

incisivo y molar son los primeros en calcificarse, y esta calcificación comienza en el momento del nacimiento, cuando el gluten es incorporado a la dieta del niño, como consecuencia de la malabsorción inducida por la dieta se produce un defecto en la calcificación. Esto explicaría la menor afectación de los dientes con una calcificación más tardía, cuando la enfermedad ha sido diagnosticada y el gluten retirado de la dieta (14).

Las cifras anteriores coinciden con las de estudios previos a pesar de que estos trabajos no distinguieron en grupos dentarios. Así, Rasmussen y Espelid (68) hicieron referencia a la gran prevalencia de los defectos en incisivos y molares. Atanassov y cols. (23) no observaron la afectación de caninos y premolares en esta enfermedad. Para Aine (19) los incisivos centrales estaban afectados siempre en niños con EC, señalando que los caninos y premolares también podían verse afectados, aunque con menor frecuencia. Nuestro estudio obtiene un mayor número de premolares afectados que el resto de trabajos publicados. Aguirre y cols. (13), obtuvieron resultados estadísticamente significativos con respecto al grupo incisivo como más afectado al igual que Bucci y cols. (73). Y Wierink y cols. (15).

Nuestros resultados son muy parecidos a los obtenidos Ortega Paez y cols. en 2008 (2), siendo el grupo molar el más afectado, seguido del grupo incisivo con un porcentaje alto de afectación y por último el grupo canino con una afectación muy baja.

### **Localización de las lesiones**

En cuanto a la distribución de los defectos por tercios de la corona solo encontramos los datos de dos estudios, ambos realizados en España; el primero en el País Vasco (13) y el segundo en Granada en el 2008 (2). Nuestro trabajo reflejó que el tercio oclusal es con un 53,2% el más afectado, seguido del incisal (38,3%), medio (31,9%) y por último el tercio cervical (29,8%); no existiendo casos donde se vio afectada toda la corona dentaria.

Nuestros datos mostraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la mayor afectación de la cara oclusal, esto difiere de los observados por Ortega Paez y

cols. (2) donde el tercio incisal fue el más afectado, al igual que en el País Vasco (13), ( $p < 0.05$ ), y donde encontraron 4 casos de coronas completas afectas en pacientes celíacos ( $p < 0.05$ ). Aguirre y cols. (13), demostraron que el tercio incisal era el más afectado con el curso de la enfermedad en relación con la odontogénesis.

### **Graduación de las alteraciones del esmalte**

En cuanto al grado de lesión del esmalte del diente afecto, encontramos un 28% de los pacientes con defectos grado I, un 16% grado II, un 7 % grado III y un 2% grado IV.

Nuestros resultados son similares el estudio realizado por Campisi y cols (5). y por Aguirre y cols. (13) donde las lesiones de grado I eran las más numerosas, mientras que en el estudio realizado por Aine (9) y por Wierink (15), las lesiones grado II eran las más numerosas.

## CONCLUSIONES

- 1- Existió un discreto mayor número de pacientes con defectos en el esmalte en el grupo celiaco que en el grupo control, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.
- 2- Los pacientes celiacos presentaron una mayor afectación del grupo incisivo y molar, esto pudo estar relacionado con la edad de diagnóstico de la EC y la retirada del gluten de la dieta, coincidiendo con el periodo de calcificación de estos grupos dentales.
- 3- Los pacientes celiacos portadores de los antígenos DR3 y DQ2 presentaron mayor número de defectos en el esmalte, no siendo un resultado estadísticamente significativo, podemos pensar que estos pacientes presentan mayor riesgo de tener alteraciones en el esmalte. Los pacientes portadores del antígeno DQ8 presentan menor número de alteraciones en el esmalte, este resultado estadísticamente significativo, induce a pensar que el antígeno DQ8 es protector frente a las alteraciones del esmalte.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sedghizadeh P, Shuler C, Allen C. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2002;94:474-478.
2. Ortega Paez E, Junco Lafuente P, Baca García P, Maldonado Lozano J. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2008;106:74-78.
3. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology* 2006;22: 674-679.
4. Rasmusson C, Eriksson M. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2001;11:179-183.
5. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D. *Aliment Pharmacol and Therapeutics* 2007;26:1529-1536.
6. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2010;20:119-124.
7. Bhatnagar S, Tandon N. Diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology and Pathology* 2006;73:703-709.
8. Black GV. *Operative Dentistry. The pathology of hard Tisúes of teeth*, Chicago: medico-dental Publishing Company, 1908.
9. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *Journal of Oral Pathology* 1990;19:241-245.
10. Maki M, Aine L, Lipsanen. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet* 1991;337:763-764.
11. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G. Coeliac disease, enamel deffects and HLA TYping. *Acta Paediatric* 1994 ;83:1272-1275.
- 12 . Mearin ML, Koninckx CR, Biemond I, Polanco I, Pena AS. Influence of genetic factor on the serum levels of antigliadin antibodies in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutr.* 1984 ;3 :373-377.
13. Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 1997;84:646-650.

14. Selva-O'callaghan A, Casellas F. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 2006;11:328-331.
15. Wierink C, Van Diermen D, Aartman I, Heymans H. Dental enamel defects in children with celiac disease. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2007;17:163-168.
16. Casellas F, López Vivancos J. Perceived health status in celiac disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2005; 97:794-804.
17. Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. Enamel defects in children with celiac disease. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2005;6:129-132
18. Rea F, Serpico R, Pluvio R, Busciolano M. Dental enamel hypoplasias in a group of celiac disease patients. *Minerva Stomatol* 1997;10:517-524.
19. Aine L. Dental enamel defects in children with celiac disease. *Protocol of Finnish Dental Society* 1986;82: suppl 3: 1-71.
20. Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L. A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without celiac disease. *European Journal of Paediatric Dentistry* 2004;5:102-106.
21. Meeuwisse GW. Round Table discussion of Diagnostic criteria in celiac disease. *Acta Paediatrica Scandinava* 1970;59: 461.
22. Aine K. Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of celiac disease. *British Dental Journal* 1994;8:253-254.
23. Atanassov N, Targova S, Kovaceva J. Enamel hypoplasia in children with celiac disease. *Stomatology* 1983;65:77-81.
24. Rossi M, Maurano F, Luongo D. Immunomodulatory strategies for celiac disease. *International Rev Immunology* 2005;24:479-499.
25. Langman MJJ. Can epidemiology help us to prevent celiac disease?. *Gastroenterology* 1986;90:489.
26. Weinstein WM. Latente celiac sprue. *Gastroenterology* 1974;66:489-493.
27. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestation of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;8:383-389.
28. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstetric Invest* 2001;51:3-7.

29. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;40:1-19.
30. Ribes C. Enfermedad celiaca: 20 años después. Enfermedades asociadas. *Acta Pediatra Española* 1990;48:149-150.
31. Aine L, Maki M, Reunada T. Coeliac-type dental enamel defect in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Dermatológica* 1992 ;72:25-27.
32. Pinto I, Medina C, Manzanares J, Moreno JM, Luque I, Urruzono P. Fiabilidad de los marcadores de la enfermedad celiaca. *An Esp Pediatr* 1991;35:368-9.
33. Working Group of European Society of Pediatric gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911.
34. Giacci C, Iovino P, Amoruso D. Grown –up coeliac children : the effects of only a few years on a gluten-free diet in childhood. *Aliment, Pharmacology and Therapy* 2005;21:421-429.
35. Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989;97:265-271.
36. Swinson CM, Coles EC, Slavin G, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983;1:111-115.
37. Isaacson Pg, O'Connor NT, Spencer J y cols. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. *Lancet* 1985;2: 688-691.
38. Spencer J, Cerf-Bensussan N, Jarry A et al. Enteropathy-associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) is recognized by a monoclonal antibody (HML-1) that defines a membrane molecule on human mucosal lymphocytes. *American Journal of Pathology* 1988;132:1-5.
39. O'farrelly C, Feighery C, O'Brianin DS et al. Humoral response to wheat protein in patients with celiac disease and enteropathy associated T cell Lymphoma. *British Medical Journal* 1986;293:908-910.
40. Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, Schreiber DS. Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology* 1978;75:307-316.
41. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;1:234-242.
42. Keuning JJ, Peña AS, Van Leeuwen A, y cols. HLA-DW associated with coeliac disease. *Lancet* 1976;1:506.
43. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Maki M. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *European Journal of Oral Science* 1998;106:899-906.

44. Patinen P, Aine L, Collin P. Oral findings in coeliac disease and Sjögren's syndrome. *Oral Diseases* 2004;10:330-334.
45. Mulder CJJ, Tytgat GNC. Coeliac disease and related disorders. *Nether Journal of Medicine* 1987;31:286-299.
46. Otley C, Hall RP. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990; 8: 759-69.
47. Katz SL, Hall RP, Lawley TJ, Strober W: Dermatitis herpetiformis: the skin and the gut. *Ann Intern Med* 1980;93:857-74.
48. Hagander B, Brandt I, Sjolund K, Berg No, Norden A. Hepatic injury in adult celiac disease. *Lancet* 1977;2:270-272.
49. Eamon MM, Quigley MD, Rowen K, Zetterman MD. Hapatobiliary complications of malabsorption and malnutrition. *Seminars in liver disease* 1988;8:223-228.
50. Uribarrena R, Bengoechea O, Fortún MT, Borda F, Guerra A. Enfermedad celiaca y cirrosis biliar primaria: una asociación llamativa. *Gastroenterología y Hepatología* 1989: 392-395.
51. Jokinen J, Peters U, Maki M. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1998;26:23-26.
52. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angio F, Santarelli A. Oral aphtous ulcers and dental enamel defects in children with celiac disease. *Acta Paediatric* 2006;96:2003-2007.
53. Andersson-Wenckert I, Blomsquist HK, fredikzon B. Oral health in celiac disease and cow's milk protein intolerance. *Sweden Dental Journal* 1984;8:9-14.
54. Srinivasan U, Weir DG, Feighery C. Emergence of classic enteropathy after longstanding gluten sensitive oral ulceration. *British Medical Journal* 1998;316:206-207.
55. Pastorel L, De Benedittis M, Petruzzi M, TatoD. Importante of oral signs in the diagnosis of atypical forms of celiac disease, *Resentí Prog Med* 2004;95:482-490.
56. Swinson CM, Slavin G, Coles EC y cols. Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983;1:111-115.
57. Loga RFA, Rifkind EA, Turner ID y cols. Mortality in CD. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-271.
58. Mulder CJJ, Tytgat GNJ. Coeliac disease and related disorders. *Nether Journal of Medicine* 1987;31:286-299.
59. Quigley EMM, Carmichel HA, Watkinson G. Adult celiac disease, pernicious anemia and IgA deficiency. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1986;8:277-81.

60. Nikiforuk G, fraser D. The etiology of enamel hipoplasias: A unifying concept. *Journal Pediatric* 1981;98:888-893.
61. Orban B,. Growth and movement of the tooth germs and teeth. *American Dental Association Journal* 1988;15:1004-16.
62. Pisanty S, Garfunkel A. Familial hypopatathyroidism with candidiasis and mental retardation. *Oral Surgery* 1977;44:374.
63. Pinborg JJ. Aetiology of developmental enamel defects not related to fluorosis. *International Dental Journal* 1982;32:123-134.
64. Murray JJ, Shaw L. Classification and prevalence of enamel opacities in the human deciduous and permanent dentitions. *Arch Oral Biology* 1979;24:7-13.
65. Comission on Oral Health. Research and Epidemiology: An epidemiological index of developmental defects of dental enamel. *International Dental Journal* 1982;32:159-167.
66. Small BW; Murray JJ. Enamel opacities: prevalence, classifications and aetiological considerations. *Journal Dent* 1978;6:33-42.
67. Smith DMH, Miller J. gastro-enteritis, celiac disease and enamel hypoplasia. *British Dental Journal* 1979;147:91-95.
68. Rasmusson P, Espelid I. Coeliac disease and dental malformation. *Journal Dental Child* 1980;47:190-192.
69. Schmerling DH, Sacher M, Widmer B, Ben Zur ED. Incidence of dental caries in celiac children. *Arch Dis Child* 1980;55: 80-81.
70. Fulstow ED. Incidence of dental caries in celiac children. *Arch Dis Child* 1979;54. 166.
71. Knychalska-Karwan Z, pawlicki R, Jakob-Dolezal K, Karwan T. Les dents temporaries chez lénfants atteint de la maladie coeliaque. *Revue d´odonto-stomatologie* 1983;12:137-141.
72. Giammaria G, Ciavarelli Macozzi L, Giammaria AF. Hypoplasia of enamel : a usefull marker in the diagnosis of celiac disease in its subclinical form. *Minerva Stomatol* 1996;45:341-344.
73. Bucci P, Carile F, Sangianatoni A, Dángio F. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatrica* 2006;95:203-207.
- 74 . Aine L. Coeliac-type permanent tooth enamel defects. *Ann Med* 1996;1:9-12.

