

Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos



Miranda Díaz M., Alonso Romero L., De Castro Ochoa M., Millán Jiménez A.
Sección de Gastroenterología Pediátrica
Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y Neonatología
Hospital Universitario de Valme - Sevilla

Resumen: La definición y criterios diagnósticos de la enfermedad celíaca (**EC**) han sido revisados recientemente por la sociedad europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas (**ESPGHAN**) tras dos décadas sin ser modificados. Establece dos grandes grupos de pacientes, sintomáticos y asintomáticos o de riesgo, con diferente estrategia diagnóstica. Delimita el valor diagnóstico de las diferentes pruebas serológicas y de los marcadores genéticos. Además posibilita por primera vez que en algunos casos bien definidos pueda, a criterio del gastroenterólogo pediátrico, obviarse la biopsia intestinal.

Palabras clave: enfermedad celíaca, criterios diagnósticos, biopsia intestinal, niños.

Abstract: The definition and diagnostic criteria for celiac disease (**CD**) have been reviewed recently by the European Society of Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (**ESPGHAN**) after two decades without being modified. Establishes two groups of patients, symptomatic and asymptomatic or risk, with different diagnostic strategy. Delimits the diagnostic value of different serological and genetic markers. It also allows for the first time in some well-defined cases may, at the discretion of the pediatric gastroenterologist, intestinal biopsy obviated.

Key words: celiac disease, diagnostic criteria, intestinal biopsy, children.

Recibido: 25-09-2012 Aceptado: 22-10-2012

Vox Paediatrica 2012; XIX(2):28-33

Introducción

Los avances y precisión en las pruebas inmunológicas, así como el conocimiento de la implicación y predisposición genética en la enfermedad celíaca (EC) han permitido a la sociedad europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas (ESPGHAN) revisar los criterios diagnósticos de esta enfermedad¹. Durante más de 20 años habían prevalecido la definición y los criterios diagnósticos previos. En este artículo revisamos los cambios introducidos y los algoritmos diagnósticos publicados.

Definición

La enfermedad celíaca queda definida como un trastorno inmunitario sistémico mediado por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos y caracterizado por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del consumo de gluten, anticuerpos específicos, haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía¹.

Con esta definición se modifica el concepto previo de rara enteropatía y pasa a ser considerada una patología común, más amplia y extendida, con manifes-

taciones multiorgánicas. Además se potencia el papel de la asociación genética que permite o no desarrollar la enfermedad. Algunos de los anticuerpos utilizados para el diagnóstico dejan de ser cuestionados, sobre todo en su especificidad, y son considerados fiables y accesibles.

Diagnóstico

En el trabajo publicado por la ESPGHAN se valoran y reconsideran los cuatro pilares o herramientas diagnósticas clásicas: clínica, anticuerpos, genética y anatomía patológica.

Clínica

Claramente establece dos grandes grupos de pacientes en los que hay que establecer o descartar el diagnóstico de EC: sintomáticos (**Tabla I**) y asintomáticos o de riesgo (**Tabla II**).

Los pacientes sintomáticos representan la punta del “iceberg” de la EC. Por tanto será necesaria la búsqueda de síntomas que nos hagan sospecharla, conocer los grupos de riesgo y las enfermedades que pueden estar asociadas².

En el niño pequeño la clínica más frecuente es la diarrea crónica, falta de apetito, dolor abdominal recurrente, irritabilidad, apatía y tristeza. Los signos más frecuentes son la malnutrición, la distensión abdominal, la hipotrofia muscular, el retraso pondero-estatural, la anemia ferropénica y la hipoproteinemia.

En el niño mayor y el adolescente puede no manifestarse con síntomas digestivos y presentarse como anemia ferropénica, estreñimiento, dolor abdominal, menarquia retrasada, irregularidades menstruales, cefaleas, artralgias y hábito intestinal irregular. Los signos más frecuentes son talla baja, aftas orales, hipoplasia del esmalte, distensión abdominal, debilidad muscular, artritis, osteopenia y queratosis folicular. La dermatitis herpetiforme, expresión cutánea de la EC, podemos encontrarla más a menudo en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes³.

Es importante tener en cuenta las formas monosintomáticas por su mayor frecuencia de presentación. La dispepsia con mala respuesta al tratamiento empírico con procinéticos o que se asocia a aftas bucales, astenia, cambios de humor o irritabilidad. El síndrome de intestino irritable, especialmente cuando predomina la diarrea como síntoma principal. El dolor abdominal crónico y recurrente. Síntomas extradietéticos como pérdida de peso, dolores articulares, historia de fracturas, infertilidad, abortos recurrentes, astenia, ansiedad y depresión. Existen, además, otras situaciones que hacen necesario descartar la EC como malnutrición, edemas periféricos, talla baja, neuropatía periférica, disminución del tiempo de protrombina, déficit de ácido fólico y vitamina B12 e hipertransaminasemia entre otros².

Los pacientes asintomáticos o de riesgo incluyen los familiares de enfermos celíacos de primer grado, prevalencia de EC del 5-15%, y los pacientes de enfermedades asociadas a EC como diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, déficit selectivo de IgA, enfermedad inflamatoria intestinal, algunos trastornos neurológicos y cromosopatías como el síndrome de Down¹.

Anticuerpos

Establece dos grupos en función de su especificidad¹:

– Anticuerpos con gran especificidad:

Anticuerpos anti endomisio (EMA): su evaluación requiere la utilización de microscopio y está sujeto a la variabilidad interobservador. A pesar de estas limitaciones la especificidad de estos anticuerpos, en manos de laboratorios expertos, está entre el 98 y el 100%. Por este motivo son considerados los anticuerpos de referencia.

Anticuerpos anti transglutaminasa tipo 2 (anti-TG2): su especificidad está condicionada por el título detectado. Altos niveles suelen ser específicos de EC pero títulos bajos se han detectado también en otras enfermedades autoinmunes, infección, tumores, enfermedades cardíacas o hepáticas y psoriasis. De ahí que deba confirmarse con la determinación de EMA.

– Anticuerpos relativamente específicos:

Anticuerpos anti péptidos de gliadina deaminada (anti-DGP): aunque su sensibilidad es mayor que la de **EMA** o **anti-TG2** en pacientes menores de dos años su baja especificidad por encima de esta edad no ayuda en el diagnóstico. Por lo tanto no parece recomendable su utilización en la aproximación diagnóstica en mayores de dos años de edad⁴.

Para una correcta valoración de los resultados obtenidos al determinar el nivel de anticuerpos es necesario tener en cuenta las siguientes premisas:

- **Nivel de inmunoglobulina A (IgA):** valores inferiores a 0,2 gr/L obligan a considerar el resultado y solicitar anticuerpos del tipo inmunoglobulina G (IgG).
- **Administración de inmunosupresores o corticoides** que puedan condicionar la respuesta inmunológica.
- **Contenido de gluten en la dieta**, ya que un bajo aporte puede ocasionar falsos negativos

Genética

La susceptibilidad genética para el desarrollo de la EC está fuertemente asociada a genes del complejo mayor de histocompatibilidad, HLA tipo II, codificados en el cromosoma 6. Así más del 95% de los pacientes celíacos expresan el heterodímero, cis o trans, del HLA-DQ2 y el resto el heterodímero HLA-DQ8. Los pacientes homocigotos para el HLA-DQ2 presentan al menos cinco veces más riesgo de desarrollar la EC que los heterocigotos^{1,3}.

No obstante es necesario aclarar que la EC es una enfermedad multigenética y, por lo tanto, la expresión de **HLA-DQ2/HLA-DQ8** es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Así del 30% al 40% de la población caucásica presenta el HLA-DQ2 y sólo el 1% desarrolla EC. Diversos estudios han cuantificado la especificidad de la combinación de HLA-DQ2/HLA-DQ8 y ésta varía ampliamente en función de la población estudiada del 12% al 68% (media 54%)³.

Por lo tanto el estudio genético tiene un alto valor predictivo negativo, de tal forma que la ausencia de HLA-DQ2/HLA-DQ8 permite excluir la EC con un 99% de certeza. Su utilización permitirá:

- Excluir del diagnóstico a otros miembros de la familia susceptibles de padecer la enfermedad,
- Estudiar a pacientes con alta sospecha clínica, serología negativa y biopsia sólo con cambios infiltrativos,
- Mejorar el diagnóstico de pacientes que rechazan la realización de biopsia,
- Asesorar a aquellos que no tienen un diagnóstico inicial correcto pero realizan una dieta sin gluten y se plantea la reintroducción del mismo.

Anatomía patológica

La biopsia intestinal, pieza angular del diagnóstico de enfermedad celíaca hasta ahora, sigue teniendo un papel fundamental pero en casos seleccionados puede no ser necesaria para el diagnóstico de certeza. En este sentido se confiere al experto en gastroenterología pediátrica el papel decisivo en la elección de las pruebas diagnósticas a realizar y la emisión de un diagnóstico de certeza.

En relación con la valoración anatomopatológica de las muestras de mucosa intestinal obtenidas hay que tener en cuenta algunos aspectos:

- La severidad de las lesiones es variable y es necesario recordar que no son específicas de EC.
- La afectación de la mucosa intestinal puede ser parcheada y a veces sólo afecta al bulbo duodenal. Por lo tanto podemos obtener la muestra de una zona sin lesión y establecer un diagnóstico erróneo. Por este motivo la ESPGHAN recomienda tomar al menos cinco biopsias: una del bulbo y cuatro de entre la 2ª y 3ª porción duodenal.
- La valoración de la muestra de tejido obtenida depende tanto de la preparación tras su obtención como del especialista en anatomía patológica que la estudia e interpreta.
- **El informe anatomopatológico debe recoger:** orientación y grado de atrofia vellositaria, profundidad de las criptas, relación vellosidad/cripta, número de linfocitos intraepiteliales observados y establecer el nivel de afectación por la clasificación de Marsh:

normal (0), infiltrativa (1), hiperplásica (2), atrofia parcial (3a), atrofia subtotal (3b) y atrofia total (3c). De esta forma se pretende evitar informes parciales que puedan interpretarse erróneamente^{1,3}.

Aproximación Diagnóstica

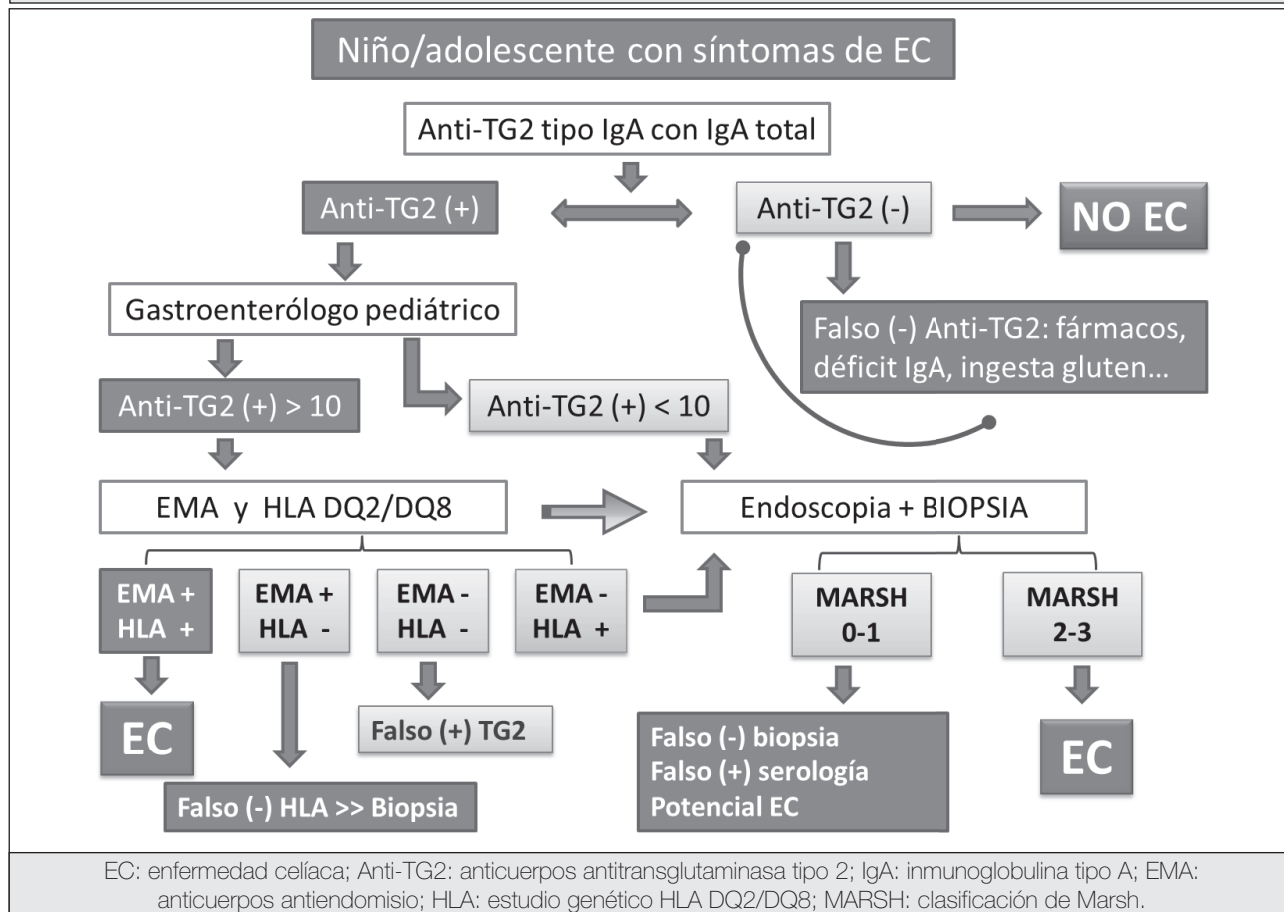
El estudio que la ESPGHAN recomienda realizar en cada paciente varía en función del grupo de sospecha diagnóstica en el que se encuentre¹:

- Pacientes sintomáticos (**Tabla I y Algoritmo 1**): en ellos debe solicitarse en primer lugar los anticuerpos **anti-TG2** de tipo IgA con obtención del nivel de IgA total en suero. Los **anti-DGP** pueden usarse inicialmente o conjuntamente cuando otros anticuerpos son negativos o el paciente es menor de dos años de edad. Cuando existe deficiencia primaria o secundaria de IgA deben determinarse los títulos de anti-TG2, anti-DGP y/o EMA de tipo IgG.

Tabla I.: Pacientes con signos y síntomas sugestivos de enfermedad celíaca

- ◆ Diarrea crónica o intermitente
- ◆ Fallo de medro
- ◆ Pérdida de peso
- ◆ Estancamiento ponderal
- ◆ Pubertad retrasada
- ◆ Amenorrea
- ◆ Anemia ferropénica
- ◆ Náuseas o vómitos persistentes
- ◆ Dolor abdominal crónico
- ◆ Distensión abdominal
- ◆ Estreñimiento crónico
- ◆ Fatiga crónica
- ◆ Aftas bucales recurrentes
- ◆ Dermatitis herpetiformes
- ◆ Fracturas óseas con traumatismos mínimos osteopenia/osteoporosis
- ◆ Alteración bioquímica hepática

- » Si los anticuerpos son negativos en un paciente con niveles adecuados de IgA y sin otras inmunodeficiencias, ingesta de inmunosupresores y adecuada ingesta de gluten es muy poco probable que los síntomas que presenta se deban a la EC. No obstante en aquellos casos en los que se exista una alta sospecha debe completarse el estudio con la determinación de HLA DQ2/DQ8 y obtención de biopsia intestinal.
- » Si los anticuerpos son positivos debe remitirse al especialista en gastroenterología pediátrica para completar el diagnóstico. Éste valorará la determi-

Algoritmo diagnóstico 1: pacientes pediátricos con síntomas de enfermedad celíaca


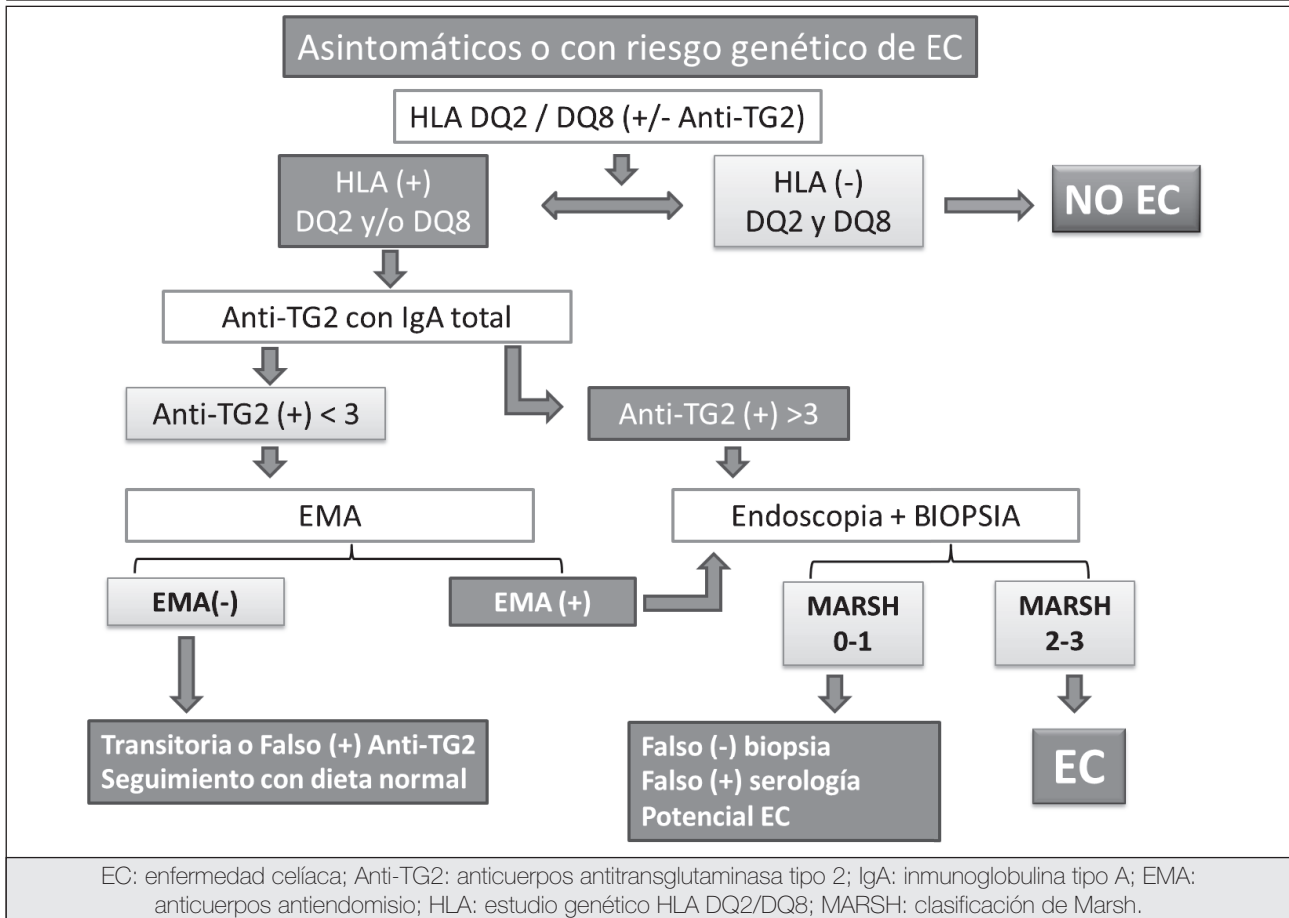
nación de títulos de EMA, estudio HLA DQ2/DQ8 y biopsia intestinal. En aquellos pacientes con síntomas y signos compatibles con EC, niveles de veces anti-TG2 superiores en más de 10 los niveles basales la correlación con atrofia vellositaria (March 3) es muy elevada. Así un reciente estudio establece que anti-TG2 superiores en más de 7 veces los niveles de corte para ser considerado positivos se correlacionan con atrofia vellositaria superior o igual a March 2 en el 100% de los casos⁵. Por este motivo el gastroenterólogo pediátrico puede decidir completar el estudio, en estos casos seleccionados, con la determinación de EMA y estudio HLA DQ2/DQ8 y obviar la biopsia intestinal si ambas pruebas apoyan el diagnóstico de EC.

- Pacientes asintomáticos o pertenecientes a grupos de riesgo (**Tabla II y Algoritmo 2**): en ellos debe realizarse en primer lugar el estudio genético HLA DQ2/DQ8.
 - » Si el estudio genético es negativo se puede excluir el diagnóstico de EC y no son necesarios más estudios
 - » Si el estudio HLA DQ2/DQ8 es positivo, bien homocigoto bien heterocigoto, se debe determinar los niveles de anti-TG2 y de IgA total para su validación.

Tabla II.: Pacientes asintomáticos o pertenecientes a grupos de riesgo

- ◆ Diabetes mellitus tipo 1
 - ◆ Síndrome de Down
 - ◆ Enfermedad tiroidea autoinmune
 - ◆ Síndrome de Turner
 - ◆ Síndrome de Williams
 - ◆ Déficit selectivo de inmunoglobulina tipo A
 - ◆ Hepatitis autoinmune
 - ◆ Familiares de primer grado con enfermedad celíaca
- ◆ Si los niveles de anti-TG2 son negativos se deben repetir a lo largo del seguimiento al menos en otra ocasión.
 - ◆ Si presenta niveles de anti-TG2 fluctuantes o inferiores en tres veces los basales debe realizarse EMA y si estos son positivos obtener biopsia intestinal. Si los EMA son negativos es recomendable el seguimiento clínico y serológico del paciente.
 - ◆ Si los niveles de anti-TG2 son superiores en tres veces a los basales debe obtenerse biopsia intestinal.

Algoritmo 2: *pacientes pediátricos asintomáticos o pertenecientes a grupos de riesgo*



Formas Clínicas

Además de la EC típica o claramente definida por la clínica y las pruebas diagnósticas se establecen los siguientes tipos¹:

- **Silente:** pacientes con serología y estudio genético HLA DQ2/DQ8 positivos, biopsia intestinal compatible pero sin síntomas compatibles
- **Latente:** pacientes con estudio genético HLA DQ2/DQ8 compatible pero sin enteropatía y que en algún momento de su vida han presentado enteropatía dependiente del consumo de gluten. Estos pacientes pueden o no tener síntomas y/o serología compatible.
- **Potencial:** pacientes con serología y estudio genético HLA DQ2/DQ8 compatibles pero sin lesión en la mucosa intestinal obtenida por biopsia. Estos pacientes pueden tener o no síntomas y pueden o no desarrollar enteropatía en un futuro.

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de certeza el régimen terapéutico consiste en una dieta estricta sin gluten que deberá mantener a lo largo de la vida, con lo que se consigue la desaparición de los síntomas clínicos, de la alteración funcional y la normalización de la

mucosa intestinal. Además se evitan las posibles complicaciones tardías derivadas del consumo de gluten en un paciente celíaco. Se excluirá de la dieta cualquier producto que contenga trigo, avena, cebada, centeno, triticale y todos sus derivados^{1,2,3}.

Se destacará la importancia al paciente y a su familia de que la ingesta de pequeñas cantidades de gluten puede producir lesiones intestinales aunque no haya repercusión clínica. En general se recomendará evitar el consumo de productos en el que no se pueda comprobar el contenido en gluten. Los alimentos naturales, no manufacturados y no pertenecientes a la familia de los cereales, son seguros: *frutas, hortalizas, carnes, pescados, tubérculos, leche, huevos, etc.* Es recomendable que la familia elabore un listado de productos manufacturados que no contengan gluten y que les permita en cualquier circunstancia, viajes o compras sin el listado de alimentos presente, adquirir o consumir sin transgresión de la dieta^{1,2}.

Seguimiento

El objetivo del seguimiento se basa en conocer la evolución de los síntomas, asegurarnos del correcto cumplimiento de la dieta y del estado nutricional del niño.

Cuando la serología ha sido positiva, los controles se realizarán con determinaciones de anti-TG2. Cuando la clínica persiste, recidiva, o encontramos un nuevo aumento en el título de anticuerpos, la situación más frecuente que hay que descartar es la presencia de transgresiones mínimas de gluten^{1,2}.

Generalmente al año de instaurar la dieta sin gluten se produce, en la mayoría de los casos, la normalización de los valores iniciales de anticuerpos. No es necesario, si el diagnóstico inicial era correcto y la evolución clínica y serológica normales, realizar nueva obtención de biopsia digestiva¹.

La provocación con gluten está indicada si existen dudas sobre el correcto diagnóstico inicial, y debe realizarse previamente el estudio genético HLA DQ2/DQ8. En caso de que éste sea negativo no está aconsejada la toma de biopsia. Además no debe realizarse la provocación con gluten antes de los 5 años o durante la adolescencia momento en el que debe preservarse el incremento en la velocidad de crecimiento. El consumo de gluten durante la provocación debe ser alrededor de 15 gr/día. Si se produce un incremento en los títulos de anticuerpos y expresividad clínica o histológica debe considerarse como recaída y por lo tanto confirmación diagnóstica de EC. Si por el contrario no se obtiene, durante dos años de seguimiento, aumento de los títulos de anticuerpos o síntomas o cambios histológicos compatibles debe considerarse la provocación fallida. No obstante es recomendable el seguimiento clínico y serológico de estos pacientes pues la recaída, aunque improbable puede suceder más tarde^{1,3}.

Comentario

Estos nuevos criterios diagnósticos de la ESPGHAN para EC responden a las evidencias clínicas que muchos gastroenterólogos pediátricos habían expresado en numerosos trabajos. La correlación entre el nivel de anticuerpos y lesión histológica o la posibilidad de utilizar el estudio genético como herramienta diagnóstica inicial quedan recogidos en dicho documento. No obstante ha generado algunas dudas en cuanto al diagnóstico de certeza sin la realización de biopsia intestinal en algunos supuestos. Es obvio que podría producirse un aumento en el número de diagnósticos en niños que realmente no son celíacos al no utilizarse con rigor las recomendaciones diagnósticas. Es decir, sólo aquellos

pacientes sintomáticos con niveles de anti-TG2 superiores en más de 10 los niveles basales, EMA positivos y estudio genético compatible podrían beneficiarse de un diagnóstico de certeza sin realización de biopsia intestinal. Esta posibilidad, en manos sólo del gastroenterólogo pediátrico, es sólo una opción diagnóstica que no excluye la toma de biopsia intestinal si así lo considera el gastroenterólogo pediátrico en cada caso.

En este trabajo nos hemos centrado en los nuevos criterios diagnósticos para la EC pero su conocimiento abarca muchos más aspectos: dietéticos, evolutivos, complicaciones, asociaciones con otras enfermedades, etc., muchos de ellos recogidos en publicaciones recientes⁽⁶⁾ cuya lectura recomendamos.

Bibliografía

1. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo, M.L. Mearin, A. Phillips, R. Shamir, R. Troncone, K. Giersiepen, D. Branski, C. Catassi, M. Leigeman, M. Mäki, C. Ribes-Koninckx, A. Ventura, and K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *JPGN* 2012;54: 136–160.
2. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. SANIDAD 2008. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. NIPO: 351-08-086-X.
3. Update on celiac disease- etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. S.A. Scanon, J.A Murray. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:297-311.
4. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, Uhlig HH, Stern M, Hauer A, et al. *JPGN* 2012;55:21-25
5. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and Histological finding in Celiac Disease. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, et al. *JPGN* 2012;55:44-49.
6. Enfermedad Celíaca. C. Coronel Rodríguez, M.C. Guisado Rasco. *Pediatr Integral* 2011; XV(2): 109-125.