

Patrón clínico y sensibilidad de la serología frente a la histología en niños celíacos HLA DQ2/DQ8

Autores Andrea Nogales, Dianora Navarro, Karolina López, Katuska Belandria, Adalis Rossell, Viviana Materán, Sandra Neri, Eddy Candelario

Afiliaciones Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, "Dra. Georgette Daoud". Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. IVSS. Caracas-Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2015;69:(2):45-49. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Andrea Nogales

Correo-e: nogalesandrea@hotmail.com

Resumen

Introducción: En áreas tropicales donde el diagnóstico diferencial para enfermedad celíaca está presente, la determinación de HLA DQ2/DQ8 es útil para confirmar la existencia de la enfermedad en pacientes sintomáticos o no con serología negativa y lesión mucosal o anticuerpo positivo y mucosa normal, con la limitante del costo elevado. **Objetivo:** conocer el patrón clínico en niños celíacos con determinación HLA DQ2/DQ8 e investigar la sensibilidad de la serología frente a la histología en el despistaje diagnóstico de la enfermedad.

Pacientes y método: estudio prospectivo y transversal, que incluyó 18 niños celíacos con determinación de DQ2/DQ8. Se registró: edad, sexo, clínica, serología, biopsia y genética.

Resultados: edad promedio 3,39 años (8 meses -13 años), 55,55% hembras. Patrón clínico clásico en 12/18 (66,67%), atípico 3/18 (16,67%), latente 2/18 (11,11%), potencial 1/18 (5,55%). En total 12/18 pacientes (66,67%) con serología positiva. A la histología: 2/18 mucosa normal (11,11%) y 16/18 alterada (88,89%), de ellos, 4 Marsh I, 5 Marsh II, 7 Marsh III. En todos los niños con serología positiva se observó lesión intestinal, 25% con atrofia de vellosidades. Con serología negativa, 4 con atrofia vellositaria (2/4 con déficit de Ig A) y 2 mucosa normal. Se encontró una sensibilidad de la serología para el diagnóstico en 75%, especificidad 100%.

Exactitud diagnóstica en 77,77% de la serología frente a la histología. **Conclusiones:** la serología resultó con una sensibilidad aceptable para el despistaje diagnóstico de celíaca y la determinación de HLA DQ2/DQ8 fue de utilidad en la caracterización del patrón clínico y la detección de la enfermedad un grupo de pacientes.

Palabras clave: enfermedad celíaca, HLA DQ2/DQ8, atrofia vellositaria, serología, criterios de Marsh.

PATTERNS IN CLINICAL PRESENTATIONS, SEROLOGY SENSITIVITY IN FRONT OF HISTOLOGY IN THE CHILDREN CELIACS HLA DQ2/DQ8

Summary

Introduction: In tropical areas where the differential diagnosis for celiac disease is present, the determination of HLA DQ2/DQ8 is useful to confirm the existence of the disease in symptomatic patients or HIV negative and positive mucosal injury and mucosal antibody or normal with limiting the high cost. **Objective:** To determine the clinical pattern in celiac children with HLA determination DQ2/DQ8 and investigate the sensitivity of the serology screening histology in the diagnosis of disease.

Patients and methods : Prospective, cross-sectional, which included 18 children with celiac DQ2/ DQ8 determination. Was recorded: age, sex, serology, biopsy and genetics. **Results:** mean age 3.39 years (8m-13), 55.55% females. Classic clinical pattern in 12/18 (66.67%), atypical 3/18 (16.67%), latent 2/18 (11.11%), potential 1/18 (5.55%). In total 12/18 patients (66.67%) with positive serology. A histology: 2/18 normal mucosa (11.11%) and 16/18 altered (88.89%), of whom 4 Marsh I, 5 Marsh II, 7 Marsh III. In all children with positive serology bowel injury was observed, 25% villus atrophy. With negative serology, 4 with villous atrophy (2/4 with IgA deficiency) and 2 normal mucosa. We found a sensitivity of serology for diagnosis in

75%, specificity 100%. 77.77% diagnostic accuracy of serology against histology. **Conclusions:** resulted serology with acceptable sensitivity for the screening and diagnosis of celiac HLA determining DQ2/DQ8 was useful in characterizing the clinical pattern and disease detection a group of patients in characterizing the clinical pattern and detection of the disease a group of patients.

Key words: celiac disease, HLA DQ2/DQ8, villous atrophy, serology, Marsh criteria.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se define como una enfermedad sistémica con enteropatía mediada inmunológicamente, causada por una sensibilidad permanente a las proteínas del gluten contenidas en el trigo y productos relacionados encontrados en la cebada y el centeno. Se produce en individuos genéticamente susceptibles que tienen los antígenos de leucocitarios (HLA) y los genotipos DQ2 y/o DQ8.¹⁻⁵

Se han descrito diferentes formas de presentación clínica, y gráficamente la han denominado el fenómeno del tempaño (iceberg), descrito por Logan 1991, donde se asume que existe un número importante de casos no diagnosticados (WGO). La presentación clínica de la enfermedad celíaca (EC) puede ser altamente heterogénea y la identificación del paciente requiere de la caracterización de síntomas y signos clínicos a cualquier nivel de atención médica y conduce a la solicitud de pruebas diagnósticas.¹ La sintomatología se relaciona con la edad.⁶ Conocer los diferentes patrones clínicos de la EC es importante, ya que las formas oligosintomáticas o atípicas son más frecuentes que la clásica, en especial cuando el niño va creciendo y estas manifestaciones gastrointestinales son leves o intermitentes.^{4,7}

La EC tipo Clásica, se presenta como un síndrome de malabsorción con diarrea crónica, distensión abdominal, irritabilidad y malnutrición, muy frecuente en niños pequeños, generalmente presenta anticuerpos séricos positivos y grado variable de atrofia de la vellosidad intestinal. Las dificultades diagnósticas se expresan en las formas con poco sintomáticas digestivas o extradigestivas, son descritas como Atípicas, presentes en escolares, adolescentes y adultos.²⁻⁴

Los criterios diagnósticos y el desarrollo de marcadores serológicos más sensibles y específicos de la EC, permiten la identificación de otras formas clínicas, como la silente, sin síntomas y con lesión intestinal; la enfermedad latente, en individuos que con anterioridad presentaron síntomas clásicos

y cuando son evaluados presentan mucosa intestinal normal recibiendo gluten en la dieta, con o sin anticuerpos positivos y la enfermedad potencial, que hace referencia a individuos que nunca han tenido alteraciones histológicas pero por sus características genéticas (HLA-DQ2/DQ8) o inmunológicas presentan un riesgo "potencial" de desarrollar la EC.^{2-5,8}

Un problema fundamental en áreas tropicales, es el diagnóstico diferencial de entidades clínicas que presentan sintomatología y alteraciones histológicas similares a la EC, por lo que determinación de HLA DQ2/DQ8 es útil para confirmar la existencia de la enfermedad en pacientes sintomáticos o no, con serología negativa y lesión mucosal o anticuerpo positivo y mucosa normal, con la limitante del costo elevado. El objetivo de este estudio fue conocer el patrón clínico en niños celíacos con determinación HLA DQ2/DQ8 e investigar la sensibilidad de la serología frente a la histología en el despistaje diagnóstico de la enfermedad.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal donde se incluyeron 18 niños que fueron atendidos en la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño con diagnóstico de enfermedad celíaca, en el periodo comprendido desde enero 2012 a enero 2013, a los cuales se le determinó el HLA DQ2/DQ8. Las variables que se registraron fueron: edad, sexo, clínica, serología, biopsia y genética.

Los pacientes fueron agrupados en los patrones clínicos de la EC como se muestra en el **Cuadro 1**, tomando referencia de la literatura.^{2-3,5,9} Los cambios en la mucosa duodenal (muestras tomadas en la tercera porción de duodeno) fueron descritos por el patólogo según la clasificación de Marsh, desde mucosa de aspecto normal hasta el aplanamiento de la mucosa con deposición de colágeno (Tipo 0, I, II, III, IV).

Cuadro 1 Formas clínicas de presentación de enfermedad celíaca, serología, histología y genética.

CLÍNICA	SÍNTOMAS	SEROLOGÍA	HISTOLOGÍA	GENÉTICA
Clásica	Intestinales y extra-intestinales	Positivo	Cambios histológicos	Positiva
Atípica (Oligosintomática)	Intestinales y extra-intestinales	Positivo	Cambios histológicos	Positiva
Silente	Asintomático	Positivo	Cambios histológicos	Positiva
Latente	Asintomático	Positivo (a veces negativo)	Normal	Positiva
Potencial	Asintomático	Negativo (a veces positivos)	Normal	Positiva

El estudio genético de HLA DQ2/DQ8 fue realizado en el Instituto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela y en el Departamento de Genética, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Los resultados se procesaron con medidas de resumen, frecuencia y porcentajes. Se utilizó la prueba diagnóstica de sensibilidad y especificidad, y exactitud diagnóstica en el diagnóstico de la enfermedad con la serología y su precisión o relación con los hallazgos histológicos.

Resultados

Un total de 18 pacientes estudiados con estudio genético positivo para EC, en el **Cuadro 2**, se resumen las características clínicas y resultados de la serología, histología y genética de los pacientes estudiados. La distribución según el género, el 55.55% fueron femenino y 44.45% masculino. La edad promedio de los niños fue 3.39 años, con un rango de 8 meses y 13 años. El grupo conformado por lactantes fue el más afectado 50%, seguido de los preescolares con 22.22%, en el **Cuadro 2**, se muestra la relación edad y género.

Cuadro 2 Distribución por edad y género de niños celíacos HLA DQ2-DQ8 positivo

Edad (años)	Masculino (N)	Femenino (N)	Total (N)	Total (%)
< 2	4	5	9	50
3-5	2	2	4	22.22
6-8	1	2	3	16.66
9-11	0	1	1	5.55
12-14	1	0	1	5.55
Total	8	10	18	100

El patrón clínico clásico se reporto en 12/18 (66,67%), manifestado por diarrea crónica, distensión abdominal y déficit ponderal. De ellos 7 eran lactantes, 3 preescolares y un escolar de 10 años. Uno de los lactantes adicionalmente presento edema generalizado, que posterior a diferentes evaluaciones se diagnóstica una Poliserositis y la biopsia de piel con signos sugestivos de lupus eritematoso, actualmente con dermatitis herpetiforme.

La clínica atípica en 3/18 (16,67%), detectada en 3 preescolares, una niña con dolor abdominal y hepatoesplenomegalia, los otros dos con talla baja y uno de ellos con alopecia. Con respecto a los dos pacientes con clínica latente, 2/18 (11,11%), ambos en edad preescolar, 4 y 5 años, una con antecedente de irritabilidad, desnutrición y vómitos cuando lactante y el otro con clínica previa de diarrea y distensión abdominal. Estos dos pacientes, en estudio por anemia crónica. Uno de los cuales, el anticuerpo antitransglutaminasa fue negativa y la histología normal, y el otro serología positiva y cambios leves en la mucosa. Con patrón clínico de potencial 1/18 (5,55%), se trata de una adolescente, asintomática, hermana de uno de los pacientes con clínica clásica.

La serología positiva fue reportada en solo 12/18 (66,67%) niños. Niveles elevados de anticuerpos IgA antitransglutaminasa se reportaron en 8/12 pacientes, de estos, 3 con atrofia completa, Marsh III, 5 con atrofia vellositaria parcial e hiperplasia de las criptas, Marsh II.

En 6/12 se encontraron varios marcadores serológicos positivos. La Ig A anti gliadina en 4/12, antiendomiso positivo en 3/12 y anti reticulina 2/12. La Ig G anti gliadina positiva fue reportada en 11/12, dos de ellos con déficit de Ig A sérica y los otros marcadores negativos.

A la histología: 2/18 con mucosa normal (11,11%) correspondieron a uno de los niños con enfermedad latente y la potencial. La mucosa con cambios histológicos en 16/18 (88,89%). En total, 4 niños con Marsh I, 5 Marsh II, 7 Marsh III. Al relacionar los resultados de la histología con la serología se encontró que todos los niños con serología positiva presentaron lesión intestinal, 25% con atrofia de vellosidades. Con serología negativa, 4 con atrofia vellositaria (2/4 con déficit de Ig A) y 2 mucosa normal. Se encontró una sensibilidad de la serología para el diagnóstico en 75%, especificidad 100%. Exactitud diagnóstica en 77,77% de la serología frente a la histología, **Cuadro 3**.

Cuadro 3 Patrones clínicas, serología, histología y en niños celíacos HLA DQ2/DQ8

CLÍNICA N=18	SÍNTOMAS N= (%)	SEROLOGÍA N=18		HISTOLOGÍA (Marsh)	GENÉTICA	
		Positiva	Negativa		DQ2+	DQ8+
Clásica N=12	12 (100%) Gastrointestinales	9	3	Marsh I: 1 Marsh II: 6 Marsh III: 5	10	2
Atípica N=3	3 (100%) Extra-intestinales	2	1	Marsh I: 2 Marsh III: 1	3	-
Latente N=2	2 (100%) Asintomático	1	1	Marsh 0: 1 Marsh I: 1	-	2
Potencial N=1	1 (100%) Asintomático	-	1	Marsh 0: 1	-	1

Discusión

El diagnóstico de EC es revisado periódicamente por las dis-

tintas Sociedades, y continúa basándose en la conjunción de criterios que están bien establecidos y se consideran pilares fundamentales: clínica, anticuerpos, genética y anatomía pa-

tológica.¹⁰⁻¹² En Venezuela existen diferentes causas de enteropatías y la identificación de la EC se encuentra entre ellas.

Este trabajo, se planteó como parte del objetivo, conocer como era el patrón clínico de niños con diagnóstico certero de EC por estudio genético y se encontró que el 66,67% presentó el cuadro clásico de EC, con sintomatología gastrointestinal, el 75% de ellos con serología positiva y todos con lesión mucosal. Estos resultados muestran que en este medio la EC clásica, no constituye mayores dificultades en el diagnóstico, según lo referido en la literatura, comprenden aquel grupo de la población con EC que se encuentra en el extremo superior del tempano. Se ha mencionado que la incidencia de la EC clásica se ha mantenido estable, y es la más frecuente en niños pequeños.¹³

Desde el punto de vista epidemiológico, la EC tiene la prevalencia más alta en países europeos.¹⁴ Los estudios serológicos demuestran que la mayoría de los pacientes celíacos se presentan con formas oligosintomáticas, latentes y potencial, estos alcanzan aproximadamente 50% de todos los pacientes diagnosticados.¹⁵ En esta serie, estos patrones clínicos se observaron en el 16,67%, 11,11% y 5,55% respectivamente. En su conjunto un 33,33% de los casos. El análisis conlleva a pensar que existe un grupo de niños no diagnosticados: el hallazgo tiene valor, en especial cuando no existe la implementación firme de la realización del despistaje de la enfermedad en Venezuela.

Por otra parte, se ha estimado una relación entre formas celíacas sintomáticas y asintomáticas de 1:7 en la población pediátrica.¹⁶ Descubrir de manera eficiente la parte del tempano sumergido, incluye la vigilancia de enfermedades asociadas con un alto riesgo de desarrollar EC como diabetes tipo 1, enfermedades autoinmunes, tiroiditis autoinmune, déficit de la inmunoglobulina A (IgA), Síndrome de Down, Síndrome de Turner y antecedentes familiares de enfermedad celíaca, entre otras entidades.^{13,15,17}

El grupo italiano liderado por D'Archivio¹⁸ en Roma, analizó la casuística de 20 años, y concluye que la incidencia de las formas atípicas y silentes de enfermedad celíaca han aumentado después de la mayor disponibilidad de las pruebas serológicas, lo que ha permitido el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno. Considerando esa conclusión, en este trabajo, en el 33,33% de los casos se reportó serología negativa, y se encontró una sensibilidad de la serología para el diagnóstico en 75% con una especificidad 100%.

Existen factores que influyen en los resultados de la serología, el déficit de Ig A y el grado de lesión de la mucosa como lo observado en dos niños estudiados. El déficit selectivo de IgA sérica es más frecuente en EC que en la población general.^{8,11} La serología IgA antitransglutaminasa tisular es la única prueba preferida para la detección de EC en niños mayores de 2 años, con un alto grado de recomendación, como enfoque alternativo es incluir tanto IgA e IgG en las pruebas como péptido IgG-gliadina desamidada (DGPS).¹⁹ Adicionalmente la detección de EC con una sola prueba positiva para antitransglutaminasa o antiendomiso IgA tiene un valor predictivo positivo para confirmación con biopsia, es decir que tenga atrofia de las vellosidades es de aproximadamente el

75% -80%.²⁰ Otros autores plantean puntos de cortes mayores a 100 U/L en antitransglutaminasa para aumentar la sensibilidad hasta 98%.²¹ Se puede hacer la justificación, que los diferentes kits comerciales y la experticia en los laboratorios también pueden influir en los resultados.

El hallazgo en este estudio fue una exactitud diagnóstica en 77,77% de la serología frente a la histología. Se conoce que existe una relación entre la respuesta inmune y la lesión intestinal, por lo que puede haber una limitación de los exámenes serológicos en EC leve. Se ha demostrado que la sensibilidad de la serología depende de la gravedad de la lesión duodenal, y es del 90-100% cuando existe una atrofia vellositaria total o subtotal, del 60-70% cuando la atrofia es parcial y del 20-30% cuando no hay atrofia.^{8,10,22} El análisis en este sentido, no aclara la interrogante de cuándo realizar la biopsia. En la guía de recomendaciones del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG), se recomienda que ante un paciente con alta sospecha y serología negativa se pueda hacer la biopsia.¹⁹

Finalmente, el estudio genético ha sido validado como estrategia diagnóstica en especial en aquella población con mayor incidencia de EC. En este trabajo, permitió la identificación de una paciente con potencial a desarrollar la enfermedad, tal como se ha recomendado en familiares de primer grado.^{5,9,23-25} En conclusión, la serología resultó con una sensibilidad aceptable para el despistaje diagnóstico de celíaca y la determinación de HLA DQ2/DQ8 fue de utilidad en la caracterización del patrón clínico y la detección de la enfermedad un grupo de pacientes.

Clasificación

Área: pediatría

Tipo: clínico

Tema: enfermedad celíaca

Patrocinio: Este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o privado.

Referencias bibliográficas

1. Baptista M. Doença celíaca: uma visão contemporânea. *Pediatrics (São Paulo)* 2006;28(4):262-71.
2. Newton K, Singer S. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Semin Immunopathol.* 2012 34:479-496.
3. Fasano A. Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. *Gastroenterology* 2005;128:S68-S73.
4. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:214-9.
5. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspect and treatment. *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol* 2010;7:204-213.
6. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA Jr. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-rela-

ted issues among children and adolescents with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;16(3).

7. Albañil Ballesteros R, Pérez López B. "Guías Conjuntas de Actuación Pediatría Primaria-Especializada en Patología Di-gestiva". Madrid: 2012

8. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, et al. The Diagnostic Accuracy of serologic test for Celiac Disease: a Systematic Review. *Gastroenterology*, 2005;128:S38-46

9. Bai JC, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, et al. WGO-OMGE Practice Guidelines. *World Gastroenterology News*. 2005;10:1-8.

10. Fernández F, Rosinach M, Santaolalla R. Enfermedad Celíaca: ¿Un Modelo De Enfermedad Inflamatoria Intestinal? Diagnóstico De La Enfermedad Celíaca. *Gh Continuada* 2006;5(6)269-271.

11. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac sprue. *Gastroenterology*. 2001;120:1522-5.

12. Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin M, Phillips J, Shamir R, Troncone R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54:136-160.

13. McGowan K, Castiglione A, Butzner D. The Changing Face of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological Testing. *Pediatrics* 2009;124(6):1572-157.

14. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of ce-lic disease among children in Finland. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(25):2517-2524.

15. Admou B, Essaadouni A, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa M, et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:637187.

16. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicent antigen screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996;412 (suppl):29-35.

17. Landaeta N, Fernández A, Rodríguez M, Pimentel Z, Medina M, Ross E, Merino G, Medina M. Enfermedad celiaca en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. *Revista GEN* 2008;62(2):96-99

18. D'archivio Jf, Leffler Da, Bai Jc, Biagi F, Fasano A, Et Al. The Oslo Definitions For Celiac Disease And Related Terms. *Gut*. 2013;62:43-52.

19. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-676; doi: 10.1038/ajg

20. Hoffenberg E. Should All Children Be Screened For Celiac Disease?. *Gastroenterology* 2005;128:S98-S103.

21. Barker Cc, Mitton C, Jevon G, Et Al. Can Tissue Transglu-taminase Antibody Titers Replace Smallbowel Biopsy To Diagnose Celiac Disease In Select Pediatric Populations? *Pediatrics*. 2005;115:1341-6.

22. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, et al. Low prevalence of antigliadin and antiendomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1507-10.

23. Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in the average-risk and at-risk Western Euro-

pean populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S57-67.

24. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L. Prevalence of celiac di-sease in the general population of Northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398-402.

