

Lo que debemos saber para el diagnóstico de la enfermedad celíaca en el 2020

Autor Antoinette Khoury, Anadina Salvatierra

Afiliación Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Centro Policlínico Valencia. Valencia, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 74(3): 108-112.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 18/03/2020

Fecha de revisión: 12/04/2020

Fecha de Aprobación: 25/05/2020

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico permanente, de base inmunológica causado por la ingesta de gluten y otras prolaminas, que afecta solo a individuos genéticamente susceptibles. Para el diagnóstico, las pruebas serológicas son de alta sensibilidad y especificidad como son los anticuerpos específicos anti transglutaminasa tisular (ATG2t), los anticuerpos anti endomisio (EMA) y los anticuerpos antipeptidos de gliadina deaminada (AGD), pruebas de HLA (haplotipos de DQ2 y/o DQ8) y la histopatología, pero ninguno de forma individual hace diagnóstico confiable. La IgA ATG2t es la prueba única de elección a cualquier edad. La exclusión en la dieta de la ingesta de gluten es el único tratamiento hasta ahora, de por vida.

Palabras clave: Enfermedad celíaca, marcadores serológicos celíaca, diagnóstico de enfermedad celíaca.

WHAT WE NEED TO KNOW FOR THE DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE IN 2020

Summary

Celiac disease (CD) is a permanent, immune-based systemic disorder caused by the ingestion of gluten and other prolamines that affects only genetically susceptible individuals. For diagnosis, serological tests are highly sensitive and specific, such as specific antibodies anti transglutaminase tissue (ATG2t), the anti endomysial (EMA) and the antibodies anti-peptide of gliadin deaminated (AGD), HLA testing (haplotypes of DQ2 and / or DQ8) and histopathology, but none individually makes reliable diagnosis. IgA ATG2t is the only test of choice at any age. Exclusion from the diet of gluten intake is the only treatment so far, for life.

Key words: Celiac disease, celiac serological markers, diagnosis of celiac disease.

Introducción

La enfermedad celíaca es un trastorno sistémico permanente de base inmunológica, causada por la ingesta de gluten y otras prolaminas afines (secalinas, hordeínas y posiblemente aveninas) que afecta a individuos genéticamente susceptibles (Sistema HLA)⁽¹⁾.

Los anticuerpos específicos son los autoanticuerpos anti-transglutaminasa tisular (ATG2t), los anticuerpos anti-endomisio (EMA) y los anticuerpos anti-peptidos de gliadina deaminada (AGD)⁽²⁾.

- La enfermedad celíaca (EC) está subdiagnosticada debido a la presentación heterogénea de signos y síntomas clínicos.
- Para diagnosticarla se aplican diferentes enfoques: historia médica, examen clínico, serología (Ac. específicos para EC), pruebas de HLA (haplotipos HLA-DQ2 y/o DQ8), e histopatología (enteropatía), pero ninguno de ellos se ha considerado en forma individual suficiente para hacer un diagnóstico confiable.
- Por primera vez, las guías ESPGHAN 2012 permitieron el diagnóstico basado en serología, omitiendo la necesidad de histopatología en casos seleccionados, pero la evidencia se ha obtenido principalmente de estudios retrospectivos^(2,3).

Los criterios han sido habitualmente los establecidos por la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) desde 1969. Estos criterios diagnósticos han ido evolucionando desde la necesidad de varias biopsias intestinales y gracias al desarrollo de pruebas serológicas de alta sensibilidad y especificidad, se ha considerado la enteropatía como un elemento diagnóstico más, sin la necesidad en algunas circunstancias de biopsia intestinal. La revisión actualizada en 2019 de los criterios 2012 aporta nueva evidencia sobre algunos aspectos, como el papel del HLA, el diagnóstico de los pacientes asintomáticos y la eficacia de los marcadores serológicos. El pediatra de Atención Primaria

es fundamental para la búsqueda activa de casos y realizar un primer estudio serológico. El diagnóstico debe ser confirmado por un pediatra gastroenterólogo.⁽¹⁾

En opinión de expertos, si durante el proceso diagnóstico el paciente ha retirado el gluten, se recomienda realizar una dieta normal con gluten, de al menos 3 rebanadas de pan al día durante 1 a 3 meses, y luego repetir los Ac ATG^(1,4).

Cuando sospechar EC en adultos

- Pacientes adultos con síntomas, signos o evidencia de laboratorio que sugieran malabsorción: prueba con serología para EC.
- Pacientes con elevación inexplicable de los niveles séricos de aminotransferasas: excluir la EC.
- Pacientes con diabetes tipo 1: Realice pruebas periódicas de detección de EC⁽⁵⁾.

Criterios diagnósticos para enfermedad celiaca

La evolución de los criterios diagnósticos para enfermedad celiaca se muestra en la tabla 1.

Síntomas y signos

Los síntomas y signos clínicos relacionados con la EC (Tabla 2) son los que en su momento hacen sospechar la existencia de la enfermedad y obligan a descartarla.

La información disponible sobre la presentación clínica de la EC ha experimentado un cambio drástico con el desarrollo de pruebas serológicas de alta sensibilidad y especificidad. Se han identificado nuevos pacientes con síntomas digestivos leves, síntomas considerados como no clásicos (síntomas extradigestivos) o casos asintomáticos, así como situaciones asociadas a un aumento de riesgo de la EC, lo que ha llevado a un cambio en las formas clínicas diagnosticadas, con un aumento de las no clásicas y asintomáticas. La EC ha pasado de considerarse una enfermedad pediátrica a una enfermedad diagnosticada en todas las edades de la vida⁽⁷⁾.

Los síntomas más específicos (aunque no los más habituales) de la enfermedad celiaca son los clásicos de malabsorción: fallo de crecimiento, pérdida de peso y diarrea crónica. Esto le confiere un valor predictivo positivo de un 100% para lesión intestinal frente a un valor algo menor si se tratase de cualquier otro síntoma⁽⁸⁾. Los síntomas de intestino irritable con predominio de diarrea, el estreñimiento crónico, la anemia ferropénica o la hipoplasia del esmalte dental implican un riesgo incrementado de enfermedad celiaca. Otros síntomas digestivos, como dolor y distensión abdominal o dispepsia pueden estar presentes, pero son más inespecíficos⁽³⁾.

Diferentes grupos de expertos mantienen la recomendación de la búsqueda activa de casos establecida por ESPGHAN, dada la falta de evidencia sobre la evolución de los pacientes asintomáticos no diagnosticados^(9,10).

Estudio serológico (anticuerpos):

Todas las pruebas serológicas deben realizarse consumiendo gluten.

Tabla 1. Evolución de los criterios Epsghan para el diagnóstico de EC.

Criterios 1969	Criterios 1990	Criterios 2012	Criterios 2020
Son imprescindibles 3 BI para establecer el diagnóstico	Es imprescindible al menos 1 BI para establecer el diagnóstico	En pacientes sintomáticos con ATTG > 10 x LSN, AAE (+) en 2da muestra y HLA DQ2 / DQ8 podría establecer diagnóstico omitiendo primera BI.	- En algunos pacientes sintomáticos que cumplen los criterios específicos para establecer diagnóstico de EC omitiendo la primera BI - No es necesario el estudio HLA para el diagnóstico sin BI - En los déficit de IgA y en pacientes asintomáticos con DM1 es obligatoria la BI.
La prueba de provocación es obligatoria en todos los casos	La prueba de provocación es obligatoria en todos los casos en niños menores de 2 años y cuando existen dudas en el diagnóstico	La prueba de provocación es sólo obligatoria cuando existen dudas en el diagnóstico	
Tiempo de confirmación diagnóstica según los criterios aplicados			
En todos los casos el diagnóstico se confirma tras 5 a 6 años de seguimiento	En la mayoría de los casos el diagnóstico se confirma tras 5 a 6 años de seguimiento	En la mayoría de los casos el diagnóstico queda confirmado tras 1 a 3 meses de seguimiento	En la mayoría de los casos el diagnóstico queda confirmado tras 1 a 3 meses de seguimiento

Fuente: ESPGHAN 2012⁽³⁾; Meeuwisse⁽⁵⁾; ESPGHAN 1990⁽⁶⁾; ESPGHAN 2020⁽³⁾.

EMA: anticuerpos antiendomiso; AATG: anticuerpos antitransglutaminasa; BI: biopsia intestinal; DM1: diabetes mellitus 1; EC: enfermedad celiaca; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LSN: límite superior de la normalidad.

Tabla 2. Cuándo pensar en enfermedad celíaca

En niños y adolescentes que presenten los siguientes síntomas de etiología en principio no específica:

Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta.
Diarrea crónica e intermitente
Retraso puberal, amenorrea
Anemia por déficit de hierro
Náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, estreñimiento crónico,
Dermatitis herpetiforme
Alteración en la prueba de función hepática
Fatiga crónica
Aftosis bucal recurrente
Fracturas óseas ante traumatismos banales / osteopenia / osteoporosis

En niños y adolescentes que pertenecen a alguno de los siguientes grupos de riesgo:

Familiares en 1er grado de individuos con EC
Diabetes mellitus tipo 1
Síndrome de Down
Enfermedad tiroidea autoinmune
Déficit selectivo de IgA
Enf. hepática autoinmune
Síndrome de Turner
Síndrome de Williams

Adaptado de EPSGHAN 2020

La serología sigue siendo el estudio de primera línea en pacientes con sospecha de EC, por la alta precisión de los test utilizados en la determinación de los anticuerpos.

El anticuerpo IgA ATG2 (IgA- transglutaminasa 2 tisular) es la prueba única de elección a cualquier edad. Debe medirse la IgA sérica al momento de la prueba serológica, para determinar si el nivel de IgA es suficiente, ya que su déficit puede dar falsos negativos.

Si no existe déficit de IgA.

Valorar en sangre anticuerpos IgA antitransglutaminasa.

No valorar a la vez otros anticuerpos, ya que restarían especificidad, pudiendo dar lugar a falsos positivos. Especialmente en edades inferiores a los 4 años, se ha comprobado que la elevación transitoria de anticuerpos antigliadina y antipéptidos de gliadina deaminada es relativamente común⁽¹⁾.

Si existe déficit de IgA.

Valorar en sangre anticuerpos de clase IgG (ya sean antitransglutaminasa, antiendomiso o antipéptidos de gliadina deaminada)⁽¹⁾.

- Si se sospecha EC, se recomienda realizar pruebas de IgA sérica e IgA ATG como detección inicial. La evidencia actual indica que agregar pruebas de IgG AGD, IgA AGD o IgA antigliadina (AG) a las pruebas de IgA ATG, rara vez mejora la sensibilidad en los pacientes con IgA sérica normal.
- Se debe realizar una prueba basada en IgG (AGD, EMA o ATG) como segundo paso en pacientes con concentraciones bajas de IgA sérica.
- No se recomiendan las pruebas de anticuerpos EMA, AGD o AG (IgG e IgA) como cribado inicial en la práctica clínica.
- Si IgA ATG es ≥ 10 veces el límite superior de lo normal (10xULN) y la familia está de acuerdo, se puede aplicar el diagnóstico sin biopsia, siempre que los anticuerpos endomisiales (IgA EMA) resulten positivos en una segunda muestra de sangre⁽³⁾.

Estudio histológico (biopsia)

Cuando se sospecha EC, deben tomarse las biopsias del duodeno aun cuando la apariencia endoscópica sea normal⁽³⁾.

En los casos en los que el diagnóstico requiera de la realización de una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias intestinales para su evaluación, se recomienda tomar al menos 1 muestra del bulbo y al menos 4 muestras del duodeno distal y se considera que la mucosa está dañada cuando el ratio vellosidad:cripta es inferior a 2, lo que corresponde a las lesiones Marsh tipo 2 (hiperplasia de criptas) y Marsh tipo 3 (atrofia de vellosidades)⁽³⁾.

La elevación de los linfocitos intraepiteliales en ausencia de daño estructural en la mucosa (lesión Marsh tipo 1) no es suficiente para diagnosticar la enfermedad celíaca y deben excluirse otras causas en este grupo de edad (alergia alimentaria, sensibilidad al gluten no celíaca, infecciones, virus, Giardia, Cryptosporidium, *Helicobacter pylori*, fármacos, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, etc), si existe lesión Marsh tipo I, anticuerpos específicos en sangre positivos con HLA de riesgo, con la certeza de una dieta con gluten antes de la serología y un estudio histológico analizado adecuadamente, puede plantearse la posibilidad de una enfermedad celíaca potencial que puede evolucionar a una EC activa si mantiene el consumo de gluten^(3,11).

La enteropatía celíaca (con cambios de Marsh 2 o 3) está casi siempre presente en pacientes con niveles muy altos de autoanticuerpos celíacos en suero⁽¹²⁾.

La biopsia es un componente esencial en la evaluación diagnóstica del adulto con sospecha de EC y es recomendado para confirmar el diagnóstico. Deben tomarse al menos 4 biopsias de las 2da porción del duodeno⁽¹³⁾.

La infección por *Helicobacter pylori* está frecuentemente asociada con histología Marsh 1, la erradicación puede normalizar el conteo en duodeno de los LIE⁽¹³⁾.

Si la EC es altamente sospechosa aun cuando la serología sea negativa, debe realizarse biopsia duodenal⁽¹³⁾.

Para este llamado enfoque sin biopsia, se tienen que cumplir todos los siguientes criterios: Síntomas sugestivos de EC (particularmente malabsorción).

1. Niveles séricos ≥ 10 veces del límite superior de la normalidad (LSN) de anticuerpos IgA TG2
2. Anticuerpos endomisiales positivos (IgA EMA) en una segunda muestra de suero.
3. Alelos de riesgo HLA celíacos positivos DQ2 y / o DQ8
4. Las biopsias duodenales omitidas solo deben considerarse en pacientes cuyos padres entiendan el diagnóstico y estén comprometidos con una dieta libre de gluten. El diagnóstico y seguimiento de la EC debe ser realizado por un gastroenterólogo pediatra con amplio conocimiento de la EC.

No hay evidencia de que el diagnóstico de enfermedad celíaca sin biopsia, conlleve el riesgo de no detectar alguna otra patología importante que habría sido descubierta al realizar la endoscopia⁽³⁾.

Es importante que el patólogo informe:

- Si la muestra es suficiente.
- Si está bien orientada para valorar la altura de las vellosidades.
- Porcentaje de linfocitos intraepiteliales (LIE) en relación a células epiteliales.
- Si existe hiperplasia de criptas (presencia de mitosis).
- Grado de atrofia vellositaria (1)

Estudio genético

El estudio genético HLA no es necesario para reforzar un diagnóstico que ya está bien establecido en base a los resultados de las demás pruebas. Destaca sobre todo su elevado valor predictivo negativo, que descarta la enfermedad casi con plena certeza cuando no existe ninguna de las variantes proteicas HLA asociadas (DQ2, DQ8 o uno de los alelos de la proteína DQ2: DQA1*05 o DQB1*02)⁽³⁾.

Recomendamos que no se requiere la tipificación de HLA en pacientes que califican para EC con resultados positivos IgA ATG con biopsia o IgA ATG con IgA EMA (+). Si un paciente da negativo para HLA DQ2 y DQ8, el riesgo de EC es muy bajo, mientras que un resultado positivo no confirma el diagnóstico⁽³⁾.

Evite el uso rutinario de las pruebas HLA-DQ2 / DQ8 en el diagnóstico inicial de EC. Incluya los resultados de dichas pruebas con la precaución de que los pacientes en riesgo deben someterse a pruebas serológicas de EC sin cambiar su dieta.

Utilice la prueba HLA-DQ2 / DQ8 para descartar la EC en situaciones clínicas seleccionadas, que incluyen:

- (a) histología Marsh 1-2 en pacientes seronegativos
- (b) evaluación de los pacientes a los que no se les realizó la prueba de EC antes del inicio de una dieta sin gluten (DLG)
- (c) resultados discrepantes de serología e histología específicas para celíacos.

Que es lo nuevo

Para las pruebas iniciales, la combinación de anticuerpos de clase IgA sérica IgA antitransglutaminasa 2 tisular (IgA ATG2t) es más precisa que otras combinaciones de pruebas.

El enfoque de no biopsia para el diagnóstico de EC es seguro en niños con valores altos de IgA ATG (≥ 10 veces el límite superior de lo normal) con pruebas apropiadas y anticuerpos endomisiales positivos (IgA EMA) en una segunda muestra de suero.

Los niños con IgA ATG positivo, pero títulos más bajos (< 10 veces el límite superior de lo normal) deben someterse a biopsias para disminuir el riesgo de diagnóstico falso positivo.

Tratamiento

El tratamiento consiste en eliminar de por vida y de forma estricta el gluten de la dieta, consiguiéndose con ello la normalización clínica, la negativización de autoanticuerpos y la recuperación histológica de la mucosa intestinal⁽¹⁾.

Referencias

- 1 Riechmann ER, Villasante GC, Pacual MC, et al. Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, hepatology and Nutrition (EPSGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92(2):1:1-9.
- 2 Isabel Polanco Allué. Enfermedad Celíaca: Presente y futuro. 1era edición, 2103. Editorial Ergon. p.1-162.
- 3 Husby S, Koletzko S, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac disease 2020. *JPGN* 2020;70(1):141-156.
- 4 Ribes Koninckx C, Donat Aliaga E, Bolonio García M. Nuevos criterios diagnósticos en el niño y en el adolescente. *Enfermedad Celíaca: Presente y futuro*, 1era edición, 2013. Editorial Ergon. 2:5-11.
- 5 Celiac Disease Clinical Practice Guidelines (2019) European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. Medscape - Jul 29, 2019.
- 6 Walker-Smith A, Guandalini S, Schmitz, J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European

- Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990;65:909-911.
- 7 Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. Gastroenterol Clin North Am 2019;48:1-18.
 - 8 Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. Gastroenterology 2017;153: 924-935.
 - 9 Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. United European Gastroenterol 2015;3:106-120.
 - 10 Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for celiac disease: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2017;31:1258-1268.
 - 11 Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, Johnson MW, Robert M, Srivastava A, et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. World J Gastroenterol 2015;21:2593-2604.
 - 12 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Koninckx CR, et al. ESPGHAN guidelines for diagnosing coeliac disease 2019. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition January 2020;70(1):141-156.
 - 13 Nuevas guías para el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Pediatr Integral, 2019; XXIII 8:392-405.