

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente

Polanco Allué I

Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Isabel Polanco Allué, ipolanco.hulp@salud.madrid.org

Palabras clave en inglés: *biopsy; celiac diseases: diagnosis; autoantibodies: diagnostic use.*

Palabras clave en español: *biopsia; enfermedad celíaca: diagnóstico; anticuerpos: uso diagnóstico.*

Fecha de publicación en Internet: 7 de septiembre de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:52.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Polanco Allué I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. Evid Pediatr. 2011;7:52.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:52>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente

Polanco Allué I

Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Isabel Polanco Allué, ipolanco.hulp@salud.madrid.org

CURRENT STATE OF DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso autoinmune y multisistémico que ocurre en individuos genéticamente predisuestos y consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo (gliadina), del centeno (secalina), de la cebada (hordeína) y del triticale (híbrido de trigo y centeno). Estudios recientes sugieren que la avena en estado puro (no contaminada por harina de trigo) no parece influir en la patogénesis de la enfermedad. La causa de la EC es multifactorial y a su desarrollo contribuyen factores genéticos (HLA DQ2 y DQ8), ambientales (gluten) e inmunológicos.

El contacto de la mucosa intestinal con el gluten conduce a la aparición de un daño en la mucosa cuyo espectro oscila desde casos en los que únicamente se aprecia un aumento de la población de linfocitos intraepiteliales (enteritis linfocítica) hasta formas avanzadas de atrofia vellositaria¹⁻³. Cualquiera de las formas histológicas de la enfermedad, incluso las más leves, pueden cursar con diversos estados carenciales, incluyendo anemia, osteopenia u osteoporosis y un amplio abanico de síntomas digestivos y extradigestivos⁴. Todas estas manifestaciones, así como las alteraciones serológicas e histológicas, des-

TABLA 1. ÍNTOMAS, SIGNOS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS QUE OBLIGAN A CONSIDERAR EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA

Clínica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
Niño pequeño	Diarrea crónica Falta de apetito Vómitos Dolor abdominal recurrente Laxitud Irritabilidad Apatía Introversión Tristeza	Malnutrición Distensión abdominal Hipotrofia muscular Retraso ponderoestatural Anemia ferropénica Hipoproteinemia
Niño mayor y adolescente	Frecuentemente asintomáticos Estreñimiento Dolor abdominal Menarquia retrasada Irregularidades menstruales Cefalea Artralgias Hábito intestinal irregular	Anemia ferropénica Talla baja Aftas orales Hipoplasia del esmalte Distensión abdominal Debilidad muscular Artritis, osteopenia Queratosis folicular
Adulto	Diarrea crónica Dispepsia Dolor abdominal recidivante Pérdida de peso Síntomas que simulan síndrome de intestino irritable Vómitos recidivantes sin causa aparente Estreñimiento Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales) Parestesias, tetania Infertilidad, abortos recurrentes Irritabilidad Astenia Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia	Malnutrición con o sin pérdida de peso Edemas periféricos Talla baja Neuropatía periférica Miopatía proximal Anemia ferropénica sin explicación Hipoesplenismo Osteopenia u osteoporosis (especialmente en el adulto joven) Aftas bucales recidivantes Descenso de albúmina sérica Disminución del tiempo de protrombina Deficiencia de ácido fólico o vitamina B ₁₂ (no explicada). Hipertransaminasemia inexplicada

aparecen al retirar el gluten de la dieta y reaparecen al introducirlo de nuevo en la alimentación. El único tratamiento eficaz de la enfermedad celíaca es una dieta estricta sin gluten de modo indefinido.

La EC afecta tanto a niños como a adultos y la relación mujer/varón es de 2:1. Está presente tanto en Europa y los países poblados por personas de ascendencia europea, como en Oriente Medio, Asia, Sudamérica y Norte de África. Puede llegar a afectar hasta al 1% de la población en países occidentales y hasta al 5% de la población nativa del África subsahariana⁵. Sin embargo, se considera que la epidemiología de la EC tiene las características de un iceberg, ya que esta prevalencia puede ser mucho mayor, debido a que un porcentaje importante de casos permanece sin detectar⁶. Hoy día se considera que las formas silentes son más frecuentes que las sintomáticas, constituyendo su diagnóstico un reto para el sistema sanitario.

La historia clínica y el examen físico constituyen la piedra angular para orientar el diagnóstico en el ámbito de la Atención Primaria^{7,8} y deben sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación de la enfermedad, incluyendo las formas atípicas, paucisintomáticas o monosintomáticas, sin

TABLA 2. GRUPOS DE RIESGO

Familiares de primer grado (5-15% [10-30% si son DQ2 o DQ8 +])

Pacientes con enfermedades asociadas:

- A) Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:
- Diabetes mellitus tipo I (5-6%)
 - Tiroiditis autoinmune (5%)
 - Déficit selectivo de IgA (4%)
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Síndrome de Sjögren
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Enfermedad de Addison
 - Nefropatía por IgA
 - Hepatitis crónica autoinmune
 - Cirrosis biliar primaria
 - Artritis reumatoide
 - Psoriasis, vitiligo y alopecia areata
- B) Trastornos neurológicos y psiquiátricos:
- Encefalopatía progresiva
 - Síndromes cerebelosos
 - Demencia con atrofia cerebral
 - Leucoencefalopatía
 - Epilepsia y calcificaciones
 - Esquizofrenia
- C) Otras asociaciones:
- Síndrome de Down (12%)
 - Síndrome de Williams
 - Síndrome de Turner
 - Fibrosis quística
 - Enfermedad de Hartnup
 - Cistinuria
 - Colitis microscópica
 - Cardiomiopatía
 - Fibromialgia
 - Síndrome de fatiga crónica

duda las más frecuentes en la actualidad (tabla 1). La pertenencia a grupos de riesgo (tabla 2), ya sea por presentar alguna enfermedad que se pueda asociar con la enfermedad celíaca, o bien por que el paciente tenga familiares afectados, también debe de alertar al pediatra y médico de Atención Primaria.

Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de EC, siempre que su interpretación sea correcta (edad, ingesta de gluten, tratamiento con fármacos inmunosupresores, etc.). Ayudan a seleccionar a los individuos con mayor probabilidad de presentarla, siendo particularmente útiles en aquellos sin síntomas gastrointestinales, en pacientes con enfermedades asociadas a la EC y para su búsqueda en familiares de primer grado de enfermos diagnosticados⁹⁻¹¹. Debe considerarse, no obstante, que la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico, siendo necesario en ocasiones recurrir a pruebas más complejas (estudio genético) cuando la sospecha diagnóstica es elevada¹².

Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA (AAtTG) se han mostrado como los marcadores más útiles, baratos y rentables en el cribado de la enfermedad, debiendo solicitarse sistemáticamente, junto con los niveles plasmáticos de IgA sérica total, ante la sospecha clínica de EC. No es excepcional encontrar un déficit de IgA en la población de celíacos, lo que podría condicionar un falso negativo en la determinación de anticuerpos. En tal situación, pueden analizarse los AAtTG de clase IgG y, solo en caso negativo, validar definitivamente la serología como negativa.

Recientemente se ha publicado un interesante estudio realizado en 5000 escolares italianos, comunicando que la EC se podría detectar mediante una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA en saliva¹³. Aunque se trata de una prueba simple e inocua de cribado (que podría permitir un diagnóstico precoz de la enfermedad con las ventajas indudables que conllevaría su aplicación), se necesitan más estudios que confirmen la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos salivales¹⁴. En todo caso, tienen igualmente la limitación de no ser detectables en pacientes con déficit aislado de IgA.

Los anticuerpos antigliadina (AGA) fueron los primeros en utilizarse. Se emplean preferentemente los de clase IgA y su eficacia para el cribado de EC es mayor en niños que en adultos. Son sensibles, pero muy poco específicos, por lo que en el momento actual no está indicado su uso en el cribado de EC. Más interés podría tener la determinación de anticuerpos para péptido de gliadina deamidado (DGP), aunque su especificidad no es superior a los AAtTG ni a los anticuerpos antiendomisio (EMA)¹⁵.

También se utiliza la detección de EMA de clase IgA. Su sensibilidad y su especificidad son variables según la edad. Tienen el inconveniente de la laboriosidad de su determinación y que su interpretación es subjetiva. Sin embargo, niveles superiores a diez veces el valor límite de la normalidad pueden considerarse altamente específicos de EC incluso cuando los AAtTG son

negativos (Symposium Gastroenterology: New Diagnostic criteria for Coeliac disease. The ESPGHAN Working Group for CD diagnosis. 43rd Annual meeting of ESPGHAN, 9-12 June 2010, Istanbul).

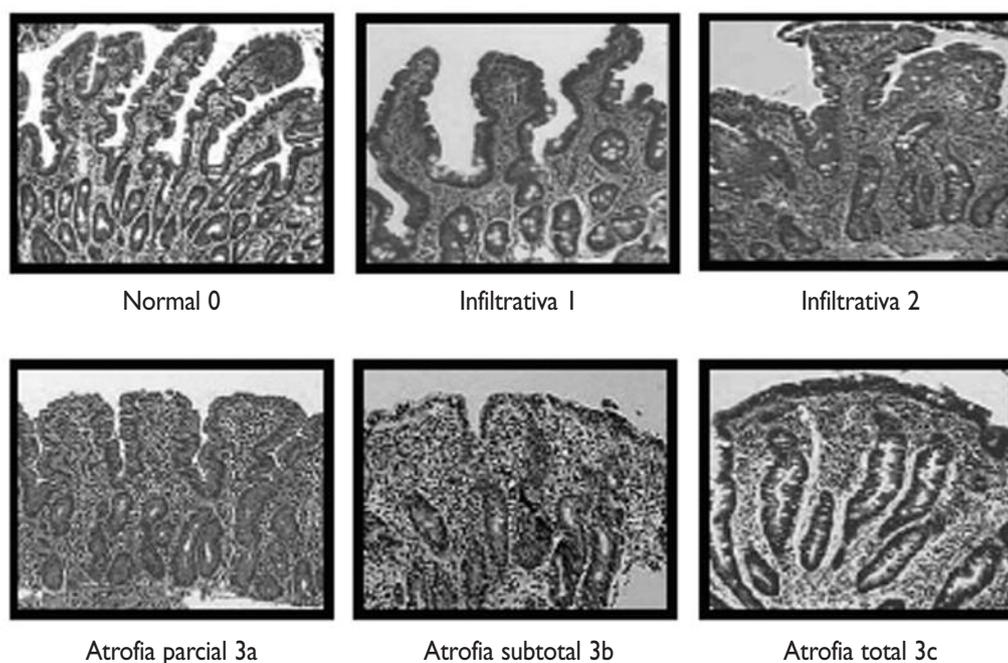
En la práctica, el resultado de la serología determina la conducta a seguir, debiéndose considerar las siguientes situaciones⁹⁻¹¹:

- La sensibilidad de la serología es muy elevada (próxima al 100%), especialmente en personas con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por lo tanto, y únicamente en casos muy concretos y en atención especializada, ante la presencia de síntomas muy sugestivos con serología francamente positiva (AAtTG = niveles superiores a 100 UA, diez veces el valor límite de la normalidad, verificados por EMA) y susceptibilidad genética demostrada (individuos HLA DQ2 o DQ8 positivos) se podría retirar el gluten de la dieta sin necesidad de realizar una biopsia intestinal. Las respuestas clínica y serológica favorables permitirían confirmar definitivamente el diagnóstico (Symposium Gastroenterology: New Diagnostic criteria for Coeliac disease. The ESPGHAN Working Group for CD diagnosis. 43rd Annual Meeting of ESPGHAN, 9-12 June 2010, Istanbul).
- En el resto de los casos, es decir, siempre que existan dudas diagnósticas en cualquier sentido, la biopsia intestinal (realizada en medio especializado) sigue constituyendo el criterio diagnóstico definitivo. En caso de alteraciones morfológicas compatibles, se procederá a retirar el gluten de la dieta.

- Recientes evidencias sugieren que la serología negativa no permite excluir con seguridad el padecimiento de la enfermedad. Ello resulta particularmente cierto en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas (Marsh 1 y 2). Por otro lado, el hecho de presentar alteraciones morfológicas poco relevantes (enteritis linfocítica, sin atrofia vellositaria) no excluye que el paciente presente síntomas y signos de enfermedad clínicamente evidentes (astenia, flatulencia, anemia, osteopenia, etc.). Por este motivo, ante la presencia de síntomas sospechosos con serología negativa, especialmente en grupos de riesgo, debe considerarse la posibilidad de derivar el caso para proseguir su evaluación en un medio especializado.
- Los estudios genéticos (HLA-DQ2/DQ8) son útiles en el manejo de la enfermedad celíaca¹², dado que casi la totalidad de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos. El 90% de los pacientes con EC son HLA-DQ2 positivos, mientras que solo lo expresan un 20-30% de los individuos de la población general. El resto de pacientes celíacos poseen variantes alélicas que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2 (6% del total) o un solo alelo del HLA-DQ2. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable. El estudio genético tiene, por tanto, un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la EC con un 99% de certeza.

Aunque la necesidad de practicarla en todos los casos está en revisión^{15,16}, la prueba de oro para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la práctica de una biopsia del duodeno

FIGURA 1. Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado



proximal o del yeyuno (procedimiento más habitual en niños). Siempre debe llevarse a cabo antes de proceder a la retirada del gluten de la dieta (es necesario disponer de un estudio de coagulación previo, ya que algunos pacientes pueden tener un déficit de protrombina secundario a la malabsorción de vitamina K).

Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, se aconseja la toma de, al menos, cuatro muestras para el análisis histológico². El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión (clasificación de Marsh¹⁷). El espectro de lesiones histológicas que presentan estos pacientes es amplio y oscila desde formas de enteritis linfocíticas, donde únicamente se encuentra un incremento de la población de linfocitos intraepiteliales (> 25%, Marsh 1), hasta formas de atrofia grave de la mucosa (Marsh 3). Es importante disponer de inmunotinciones, para llevar a cabo el conteo de linfocitos intraepiteliales, cuando las tinciones con hematoxilina-eosina no son concluyentes. Solo de este modo pueden diagnosticarse con razonable seguridad las formas de enteritis linfocítica (> 25 linfocitos/100 células epiteliales).

Cualquiera de las formas histológicas mencionadas es compatible con la enfermedad, pero ninguna de ellas es específica. De ahí la importancia del estudio serológico y del estudio genético (en caso de serología negativa y alta sospecha clínica), para reforzar el diagnóstico y la necesidad de verificar la mejoría clínica tras la supresión de gluten de la dieta. En cuanto a la prueba de provocación con gluten, únicamente se realizará cuando existan dudas sobre la certeza del diagnóstico.

En la clasificación de Marsh¹⁷ de las lesiones del intestino delgado (figura 1), los criterios anatomopatológicos son los siguientes: Marsh 0 (mucosa preinfiltrativa); Marsh 1 (incremento en el número de linfocitos intraepiteliales); Marsh 2 (hiperplasia de criptas); Marsh 3 (atrofia vellositaria parcial 3a, subtotal 3b, total 3c); Marsh 4 (hipoplasia).

La diversidad y diferente sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de la EC hacen que, actualmente, estén en una revisión global, buscando especialmente nuevas estrategias diagnósticas no invasivas.

El único tratamiento eficaz de la enfermedad celíaca es una dieta estricta sin gluten durante toda la vida^{18,19}. Con ello se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las dos semanas, la normalización serológica entre los 6 y los 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los dos años de iniciado el tratamiento.

En los últimos años se están investigando otras posibles estrategias de utilidad terapéutica, distintas a la dieta sin gluten²⁰. Sin embargo, antes de su aplicación clínica deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten.

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el cre-

cimiento en los niños y vigilar el cumplimiento de la dieta. La determinación de AAtTG es de utilidad para el control del seguimiento correcto de la dieta, cuando la serología ha sido positiva. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de marcadores séricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Eng J Med.* 2007;357:1731-3a.
2. Polanco I y Grupo de Trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.
3. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. En: SEGHNPAEP (ed.). Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergon; 2010. p. 37-46.
4. Polanco I, Mearin ML. Enfermedad celíaca. En: Argüelles F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A (eds.). Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPA. Madrid: Ergon; 2011. p. 284-91.
5. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1217-25.
6. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003;52:960-5.
7. Polanco I, Roldán B, Arranz M. Documento técnico protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Madrid: Dirección General Salud Pública y Alimentación; 2006.
8. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE et al. Detection of Celiac Disease in Primary Care: A Multicenter Case-Finding Study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1454-60.
9. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006;131:1981-2002.
10. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S38-46.
11. Polanco I, Román E. Marcadores serológicos en la Enfermedad Celíaca. *An Pediatr Contin.* 2006;4:176-9.
12. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:190-5.
13. Bonamico M, Nenna R, Montuori M, Luparia RP, Turchetti A, Mennini M et al. First salivary screening of celiac disease by detection of ant-transglutaminase autoantibody radioim-

- munoassay in 5000 Italian primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:17-20.
14. Cuestas Montañés E, Ortega Páez E. La enfermedad celíaca se podría detectar con una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en la saliva. *Evid Pediatr.* 2011;7:56.
 15. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol.* 2011;30:185-96.
 16. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterology Nutr.* 2005;40:1-19.
 17. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992;102:330-54.
 18. Case S. The gluten-free diet: How to provide effective education and resources. *Gastroenterology.* 2005;128:S128-34.
 19. Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca. Isabel Polanco (Dirección y Coordinación). Ed: ICM. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. 2008.
 20. Polanco I, Arranz E. Nuevos avances en el tratamiento de la Enfermedad Celíaca. *An Pediatr Contin.* 2006;4:46-9.