

GUÍA ESPGHAN 2012 PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: ¿SON NECESARIOS NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS?

LUIS ORTIGOSA, M.D.¹

RESUMEN

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enteropatía de base autoinmune que se manifiesta en sujetos genéticamente susceptibles, caracterizándose por una respuesta inmunológica a la ingesta del gluten de trigo y otras prolaminas relacionadas del centeno y cebada. Las manifestaciones clínicas son diversas, pudiendo presentarse con formas sintomáticas digestivas “clásicas”, en niños fundamentalmente, y con formas digestivas o extradigestivas en personas de todas las edades. Al momento actual se está cuestionando por parte de numerosos grupos que el patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad siga siendo la biopsia intestinal, teniendo en cuenta los avances en el conocimiento del espectro clínico de presentación de la EC, la alta sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos (anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antiendomiso) y el alto valor predictivo negativo de los antígenos HLA DQ2 y DQ8.

Palabras claves: Enfermedad celíaca, Nuevos criterios diagnósticos, Niños

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enteropatía de base autoinmune que se manifiesta en sujetos genéticamente susceptibles, caracterizándose por una respuesta inmunológica a la ingesta del gluten de trigo y otras prolaminas relacionadas del centeno y cebada.

Las manifestaciones clínicas son diversas, pudiendo presentarse con formas sintomáticas digestivas “clásicas”, en niños fundamentalmente, y con formas digestivas o extradigestivas en personas de todas las edades. Las manifestaciones atípicas y extradigestivas

¹Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria. Tenerife. Canarias. España. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Miembro de la Sociedades Española, Europea y Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP, ESPGHAN, LASPGHAN)

Recibido para publicación: septiembre 15, 2012
Aceptado para publicación: noviembre 15, 2012

SUMMARY

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy base that manifests in genetically susceptible individuals, characterized by an immune response to the intake of wheat gluten and other related prolamins from rye and barley. The clinical manifestations are varied and can present with digestive symptomatic forms "classic", mainly in children, and gastrointestinal or extraintestinal forms in people of all ages. At the present time is being questioned by many groups that the gold standard for diagnosis of the disease remains the intestinal biopsy, taking into account advances in knowledge of the clinical spectrum of presentation of CD, the high sensitivity and specificity serological markers (transglutaminase and endomysial antibodies) and negative predictive value of HLA DQ2 and DQ8.

Key words: Celiac disease, New diagnostic criteria, Children

contribuyen cada vez más a dificultar y retrasar el diagnóstico de EC.

En el momento actual, y en contra de lo que se ha venido pensando hasta hace pocas décadas, la EC ha dejado de considerarse una enfermedad exclusiva de la infancia, para ser diagnosticada cada vez con mayor frecuencia en la edad adulta, incluyendo a la población mayor de 60 años. Si no existe una alta sospecha diagnóstica, tanto por parte de los médicos de atención primaria como por los especialistas en aparato digestivo para realizar un diagnóstico precoz de la EC, pueden pasar muchos años desde los primeros síntomas hasta completar el diagnóstico definitivo de la enfermedad. Este retraso en el diagnóstico puede conducir a las personas celíacas sin diagnosticar al riesgo de presentar complicaciones a medio y largo plazo.

La biopsia intestinal se ha considerado el “patrón oro” para la confirmación de la Enfermedad Celíaca (EC) en las guías de práctica clínica de la EC.

Los criterios diagnósticos de la EC en niños y adolescentes han ido variando en las últimas décadas, desde la necesidad de realizar tres biopsias intestinales secuenciales, establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica en 1969, pasando por la revisión de dichos criterios diagnósticos veinte años más tarde, en los que se recomendó la realización de una sola biopsia, hasta llegar el momento actual en que se está cuestionando por parte de numerosos grupos que el patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad siga siendo la biopsia intestinal, teniendo en cuenta los avances en el conocimiento del espectro clínico de presentación de la EC, la alta sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos (anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antiendomiso) y el alto valor predictivo negativo de los antígenos HLA DQ2 y DQ8.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ESPGHAN PARA LA ENFERMEDAD CELÍACA: DESDE LAS TRES BIOPSIAS INTESTINALES HASTA EL MOMENTO ACTUAL

En el año 1969, en una reunión de expertos de la entonces Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN), celebrada en la ciudad suiza de Interlaken, se establecieron unos criterios para el diagnóstico de la EC, basados en manifestaciones clínicas e histológicas, con objeto de diferenciar la EC de otras enfermedades infantiles que cursaban con diarrea crónica y síntomas que podían confundirse con la EC¹.

Estos Criterios Diagnósticos para la EC fueron aceptados universalmente, y requerían la realización de al menos tres biopsias intestinales secuenciales: 1) Una primera biopsia, en el momento del diagnóstico, mientras el niño mantenía una dieta con gluten, en la que debía demostrarse una atrofia severa de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, y con evidencia de datos clínicos y analíticos de malabsorción; 2) Una segunda biopsia, tras haber retirado el gluten de la dieta, en la que se debía haberse producido una recuperación histológica de la mucosa, con normalización de las vellosidades intestinales, junto con una mejoría clínica evidente, y 3) Una tercera biopsia, tras haber realizado una sobrecarga controlada con gluten, necesiéndose demostrar una recaída histológica del intestino.

El proceso para establecer definitivamente el diagnóstico de EC siguiendo esos criterios requería

varios años, la realización de sucesivas biopsias intestinales y la retirada y posterior sobrecarga con gluten en la dieta. Además, el criterio fundamental para el diagnóstico precisaba que en el estudio histopatológico de la mucosa intestinal se evidenciase la existencia de una lesión grave, con una atrofia total o subtotal de vellosidades.

Estos criterios diagnósticos, basados fundamentalmente en el estudio de los cambios de la mucosa intestinal en períodos en los que se intervenía en la dieta de los pacientes celíacos (retirando y sobrecargando la misma con gluten) fueron mantenidos hasta que la propia Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) los modificó en el año 1989, proponiendo una reducción en el número de biopsias necesarias para establecer el diagnóstico de EC².

Pero durante estos últimos veinte años se producido importantes descubrimientos que han aportado nuevos datos para conocer mejor la etiopatogenia e inmunogenética de la EC, haciendo que el mismo concepto de EC haya ido variando, contemplando en la actualidad las siguientes características:

- La EC es una enfermedad multiorgánica, mediada por el sistema inmune, que se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles (HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8), aunque existen otros genes no-HLA implicados en la patogenia de la enfermedad
- Como consecuencia de la interacción entre estos genes de susceptibilidad y el gluten se genera una respuesta inmune anómala que tiene un componente innato y otro adaptativo, mediado por linfocitos TCD4+ específicos de la lámina propia del intestino³
- Es un trastorno que se puede manifestar en cualquier edad de la vida, como consecuencia de una reacción inmunológica desencadenada por la ingesta de gluten (como principal factor disparador medioambiental, aunque existen otros factores implicados, además de las prolaminas tóxicas del trigo, centeno y cebada). Esta sensibilidad al gluten tiene un carácter permanente
- El espectro clínico de presentación de la EC es muy amplio, pudiendo manifestarse tanto en niños y adolescentes como en personas adultas, y oscila entre personas con manifestaciones clínicas evidentes con sintomatología casi exclusivamente gastrointestinal,

hasta individuos que nunca han sentido la necesidad de acudir al médico o que presentan signos y síntomas extradigestivos y afectación de aparatos y sistemas distintos del aparato digestivo (anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme, abortos de repetición, niños con talla corta) y que pueden ser identificados gracias a un alto índice de sospecha clínica y la utilización de marcadores serológicos con alta especificidad y sensibilidad (anticuerpos antitransglutaminasa tisular y anticuerpo antiendomiso)

- Contrariamente a lo que se creía hasta hace poco, se puede considerar que la Enfermedad Celíaca es un trastorno sistémico más que una enfermedad localizada exclusivamente en el tubo digestivo, de manera que los individuos genéticamente susceptibles pueden desarrollar lesiones autoinmunes en el intestino, hígado, páncreas, tiroides, articulaciones, útero, corazón y otros órganos⁴

En el paciente celíaco en actividad se produce una lesión intestinal, con distintos grados de afectación, que se recupera tras la instauración de una dieta estricta sin gluten, que debe mantenerse a lo largo de toda la vida

Todos estos avances científicos han ido haciendo que los criterios diagnósticos revisados por la ESPGHAN en 1989 requiriesen una nueva revisión, haciéndose cada vez más evidente la necesidad de introducir cambios en los mismos y en la propia definición de EC.

A lo largo de los últimos diez años se han venido publicando numerosos artículos en los que se demuestra que pacientes con un cuadro clínico consistente con EC, con títulos altos de anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antiendomiso, y HLA DQ2 y/o DQ8 positivos presentan invariablemente una lesión histológica característica de EC⁵⁻¹⁴. Por tanto en esos pacientes, el estudio histopatológico de la mucosa intestinal no aporta ningún dato nuevo para la confirmación de la sospecha diagnóstica de EC, y se sugiere por parte de esos autores que podría ser evitada una prueba invasiva como la biopsia intestinal, con una reducción de los costes económicos en el proceso diagnóstico, así como una simplificación en el mismo, y una mayor rapidez en la instauración de la dieta sin gluten.

¿SON NECESARIOS UNOS NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ENFERMEDAD CELÍACA EN EL SIGLO XXI?

Ante la evidencia científica de la necesidad de introducir cambios en los criterios diagnósticos y en la propia definición de la EC, la ESPGHAN encargó a un grupo de trabajo la revisión de los mismos. Este grupo de expertos ha sido coordinado por S Husby, e integrado por D Branski, C Catassi, S Koletzko, I Korponay-Szabo, M Maki, L Mearin, A Phillips, C Ribes, R Shamir, R Troncone, A Ventura y P Zimmer. Las discusiones y propuestas de este grupo de expertos fueron debatidas en los dos últimos Congresos de la ESPGHAN en 2010 y 2011, haciéndose recomendaciones de nuevos algoritmos diagnósticos basados en la evidencia, tanto para niños y adolescentes con signos y síntomas consistentes con EC, como para niños y adolescentes sin sintomatología sugestiva de EC pero que están siendo estudiados por pertenecer a grupos de riesgo para desarrollar la enfermedad celíaca^{15,16}.

Entre las conclusiones de este grupo de trabajo está incluida una modificación de la clásica definición de la EC como una “enteropatía sensible al gluten”, para introducir los modernos conceptos de variabilidad clínica, marcadores serológicos y susceptibilidad genética. La definición de EC en el siglo XXI se refiere a “un trastorno sistémico mediado por el sistema inmune, inducido por el gluten y otras prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles, y caracterizada por la presencia de manifestaciones clínicas variables, anticuerpos celíacos específicos, haplotipos DQ2 y DQ8, y enteropatía”.

Estas nuevas recomendaciones fueron publicadas en la edición de Enero de 2012 del Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN)¹⁷.

Simultáneamente, y en un artículo publicado en ese mismo número de JPGN, se comunican los resultados de una encuesta realizada a miembros de la ESPGHAN sobre los criterios diagnósticos para EC: el 90% solicitan una revisión y modificación de dichos criterios, el 44% no creen justificada la biopsia intestinal en niños con clínica sugestiva de EC, HLA DQ2 y/o DQ8 positivos y títulos de Ac antitransglutaminasa IgA o Ac antiendomiso positivos

y un 30% no creen necesaria la biopsia en niños asintomáticos y con marcadores serológicos y genéticos positivos. Solo creen indicada la sobrecarga con gluten cuando el diagnóstico es dudoso¹⁸.

Esta guía basada en la evidencia ofrece la opción de evitar las biopsias en casos específicos con síntomas sugestivos de enfermedad celíaca sin aumentar el riesgo de falsos diagnósticos, pero para ello se requieren unos requisitos como son la alta calidad de las pruebas específicas para EC, la titulación de los niveles de anticuerpos específicos, el tipaje HLA de los cuatro alelos de predisposición genética y dar una información completa a los padres/paciente sobre el procedimiento a seguir.

ASPECTOS CLÍNICOS: ¿A QUIÉN ESTUDIAR?

Siguiendo estas nuevas recomendaciones, se debe ofrecer estudiar a todos los niños y adolescentes con los siguientes signos y síntomas, que no hayan podido ser justificados por otra causa:

Diarrea crónica o intermitente
Retraso del crecimiento, pérdida de peso, *stunted* crecimiento
Trastornos menstruales: retraso en la pubertad, amenorrea
Anemia ferropénica
Náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, estreñimiento crónico
Dermatitis herpetiforme
Hipertransaminasemia
Fatiga crónica
Estomatitis aftosa de repetición
Fracturas por traumatismos leves / osteopenia/osteoporosis

Igualmente se puede ofrecer estudio a niños y adolescentes con las siguientes condiciones (grupos de riesgo):

Familiares en primer grado
Diabetes Mellitus tipo I
Síndrome de Down
Tiroiditis autoinmune
Déficit selectivo de IgA
Hepatitis autoinmune
Síndrome de Turner
Síndrome de Williams

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Es importante señalar que estos cambios en los criterios diagnósticos de la EC deben ser cuidadosamente interpretados en Unidades de Gastroenterología expertas en el diagnóstico de EC, para evitar errores diagnósticos, tanto de pacientes celíacos en los que no se realice adecuadamente el diagnóstico de EC por una incorrecta interpretación de los resultados clínicos, analíticos y genéticos, como en otros casos de niños o adolescentes no celíacos en los que, sin un diagnóstico de certeza de EC, se inicie una dieta sin gluten, que no necesitan. Sigue siendo un error frecuente por parte de algunos médicos, el recomendar la retirada del gluten de la dieta de personas con sospecha de enfermedad celíaca, antes de completar todo el proceso diagnóstico de la EC.

Hay que tener en cuenta que el manejo diagnóstico de la enfermedad celíaca no termina en el momento en el que se anuncia a los padres de un niño que su hijo es celíaco. En ese momento comienza una nueva experiencia en esa familia: saber afrontar con éxito la adherencia a una estricta dieta sin gluten, en un mundo en el que gran parte de nuestra alimentación está relacionada con el trigo y otros cereales tóxicos para las personas celíacas. Se necesita, por tanto, un control periódico, con visitas programadas en las que se resuelvan dudas acerca de la dieta, se comente y se actualice con los padres y el propio paciente celíaco los avances en futuras terapias alternativas a la dieta sin gluten, se monitorice la correcta adherencia a la dieta sin gluten, y se vigile la aparición de complicaciones y enfermedades asociadas, entre otras actuaciones¹⁹.

Pero también debemos tener presentes que en determinadas circunstancias el diagnóstico final de la EC no es tan sencillo: como en aquellas situaciones de pacientes con síntomas clínicos evidentes, con marcadores positivos y biopsia normal, o incluso situaciones en las que con datos clínicos consistentes, con biopsia intestinal patológica y marcadores positivos, sin embargo, presentan un estudio genético HLA DQ2/DQ8 no compatible. Evidentemente todas estas situaciones clínicas exigen un estudio detallado e individualizado en cada caso, y probablemente podrán necesitar no solo una, sino varias biopsias intestinales hasta llegar al diagnóstico final de EC.

Por ello, para el diagnóstico de la EC cada vez es más importante el flujo de información entre clínicos (gastroenterólogos pediátricos y de adultos), bioquímicos, inmunólogos, genetistas y patólogos expertos en la interpretación de la lesión histológica.

Una adecuada coordinación entre los médicos de atención primaria y especializada contribuirá a mejorar la calidad de vida de estos pacientes y evitará las consecuencias que, a medio y largo plazo, conlleva los errores en el diagnóstico o la no adherencia a una correcta dieta sin gluten de los niños y adolescentes celíacos.

No creemos, por tanto, que en el año 2012, y con los conocimientos aprendidos en las últimas décadas sobre la etiopatogenia e inmunogenética de la EC, se deba mantener como una posición dogmática e inamovible que el “estándar de oro” para el diagnóstico de la EC siga siendo la biopsia intestinal, sino que debemos manejar todo el panel de datos disponibles (clínicos, analíticos e histológicos), y poder realizar en determinados casos el diagnóstico correcto de EC sin necesidad de biopsia intestinal.

Queremos concluir esta revisión con una frase de Villanacci con la que coincidimos plenamente: “...el auténtico estándar de oro en el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca no es la histología, sino el gastroenterólogo, que es el único que conoce al paciente, establece los distintas pruebas y el momento de realización de las mismas, y el único que puede interpretar en conjunto el resultado de todos los datos disponibles: clínicos, serológicos, histológicos y genéticos...”²⁰.

REFERENCIAS

- Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. European Society for Paediatric Gastroenterology. Meeting in Interlaken, Sept 18, 1969. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-463
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911
- Arranz E, Bernardo D. Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca. En *Enfermedad Celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca*. Arranz E, Garrote JA editores. Ergon ediciones: Madrid 2009. 169-199
- Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: What are the prevalence, incidence and progression of Celiac Disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S47-S51
- Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in selected pediatric populations?. *Pediatrics* 2005; 115: 1341-1346
- Hill PG, Holmes GKT. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:572-577
- Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen S. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 256-260
- Auricchio R, Granata V, Borrelli M, Troncone R on behalf of the Italian Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP). Italian paediatricians' approach to coeliac disease diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:1-3
- Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4775-4780
- Ortigosa L, González M, Castro V et al. How many intestinal biopsies are necessary to confirm the diagnosis of celiac disease: three, two, one... or none? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (S2): E73-E74
- Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, Koskinen LL, Saavalainen P, Koskinen O et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr* 2010; 157: 373-380
- Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 28-32
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691-693
- Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of celiac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 140-146
- Koletzko S on behalf of Working Group Celiac Disease. Evidence Based Guidelines: a suggested algorithm for the diagnostic workup upon symptomatic and at risk children. 43^o Annual ESPGHAN meeting. Istanbul, 10 June 2010 (Mesa de Trabajo, datos no publicados)
- Husby S on behalf of the Working Group on Celiac Disease. New ESPGHAN guidelines for the diagnosis of celiac disease in children and in adolescence: an evidence-based approach. 44^o Annual ESPGHAN meeting. Sorrento, 26 May 2011 (Mesa de Trabajo, datos no publicados)
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160
- Ribes-Koninckx C, Mearin M, Korponay-Szabó I, Shamir R, Husby S, Ventura A et al. Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 Criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 15-19
- Ortigosa L. Cambios en los criterios diagnósticos de la enfermedad celíaca. Guía ESPGHAN basada en la evidencia. *Can Pediatr* 2011; 35: 173-174
- Villanacci V. Gold standard in celiac disease diagnosis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 664