

Mesa Redonda: Enfermedad celíaca en el siglo XXI

Diagnóstico de la enfermedad celíaca

I. POLANCO ALLUÉ, M. MARTÍN ESTEBAN

¹Profesora Titular de Pediatría. Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición. ²Jefe de la Sección de Alergología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma. Madrid

Una anamnesis detallada, unida a un examen físico cuidadoso, permite establecer el diagnóstico de sospecha en aquellos casos que cursan con sintomatología convencional. Sin embargo, el conocimiento de diferentes formas clínicas de enfermedad celíaca (clásica, atípica, silente, latente, potencial, etc.), ha venido a demostrar que un diagnóstico, clínico o funcional, de la enfermedad celíaca, es una utopía.

Por ello, el diagnóstico de certeza de enfermedad celíaca en los niños no puede establecerse por datos clínicos ni analíticos exclusivamente. Es imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal y el estudio histológico de una muestra de mucosa obtenida a nivel del duodeno yeyunal. El hallazgo histológico específico, aunque no patognomónico, es una atrofia vellositaria severa (atrofia subtotal) con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales (Fig. 1).

CLÍNICA

La sintomatología clásica incluye diarrea malabsortiva, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos y permite sospechar el diagnóstico con facilidad. No obstante, nunca se iniciará la exclusión de gluten de la dieta sin realizar previamente una biopsia intestinal.

Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento, pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con presencia de

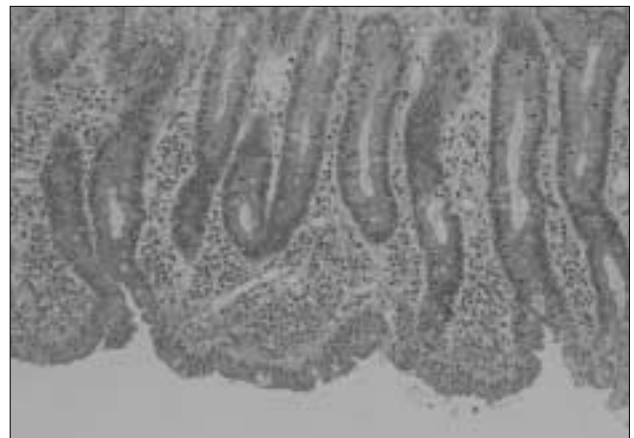


Figura 1. Atrofia subtotal vellositaria intestinal en la enfermedad celíaca.

hemorragias cutáneas o digestivas (por defecto de síntesis de vitamina K y otros factores K dependientes a nivel intestinal), tetania hipocalcémica y edemas por hipoalbuminemia. Puede producirse también una severa deshidratación hipotónica, gran distensión abdominal por marcada hipopotasemia y malnutrición extrema. Al estado de crisis celíaca puede llegarse si no se realizan un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Formas sin manifestaciones digestivas

Cada vez con mayor frecuencia se diagnostican casos en los que las manifestaciones digestivas están ausentes u ocupan un segundo plano (Tabla I). A veces, su presentación en niños mayores es en forma de estreñimiento, asociado o no

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN LA EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS EN LA EC

Síntomas	Signos
<i>Presentación clásica</i>	
Diarrea crónica	Distensión abdominal
Anorexia	Pérdida de masa muscular glútea
Distensión abdominal	Malnutrición/falla para crecer
Pérdida de peso	Palidez
Vómitos	Irritabilidad
Irritabilidad/letargia	Retraso psicomotor
	Hematomas
	Raquitismo
<i>Presentación en niños mayores</i>	
Asintomático	Glositis, aftas orales
Ausencia de diarrea	Estatura corta
Hiporexia	Anemia por deficiencia de hierro
Anorexia	Osteopenia
Falla para crecer	Diátesis hemorrágica
Retraso puberal	Artritis/Artralgias
Irregularidades menstruales	Hipoplasia del esmalte dental
Heces pastosas	Calcificaciones cerebrales
Artritis/Artralgias	
Dolor abdominal	
Estreñimiento	
<i>Presentación en la edad adulta</i>	
Ansiedad/depresión	Glositis, úlceras aftosas
Diarrea crónica	Malnutrición
Anorexia	Hemorragias espontáneas
Dolor abdominal	Edema periférico
Infertilidad	Anemia megaloblástica
Parestesias	Calambres/tetania
Diuresis nocturna	Acropaquias
Dolor óseo	Miopatía proximal
Degeneración cerebroespinal	Neuropatía periférica
	Erupciones cutáneas
	Hipoesplenismo

a dolor abdominal de tipo cólico, de distensión abdominal o aparición brusca de edemas, generalmente coincidiendo con algún factor precipitante (infección, cirugía, etc.). El retraso de talla o de la pubertad puede también ser un dato evocador. Otra forma aislada de presentación, sobre todo en el adulto, es una anemia ferropénica, debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. La infertilidad, tanto en el varón como en la mujer, los abortos de repetición, dolo-

res óseos, osteoporosis y fracturas son otros signos y síntomas a tener en cuenta. En celíacos no tratados se ha descrito hipoplasia del esmalte dentario. También se ha referido la tríada epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y enfermedad celíaca, que responde al tratamiento con dieta exenta de gluten.

Formas silentes

La enfermedad puede cursar durante varios años de modo asintomático, como se ha comprobado en familiares de primer grado de pacientes celíacos. Por ello, es necesario un atento seguimiento clínico de estas familias, incluyendo marcadores serológicos (anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular) e incluso biopsia intestinal, si fuera necesario.

Formas latentes

El término enfermedad celíaca latente debe reservarse para aquellos individuos que, consumiendo gluten, con o sin síntomas, tienen una biopsia yeyunal normal o con sólo un aumento de linfocitos intraepiteliales. En su evolución, deberán presentar atrofia de vellosidades intestinales, con normalización anatómica tras la retirada del gluten de la dieta y reaparición de la lesión al reintroducirlo. Suelen ser familiares en primer grado de pacientes celíacos y, dado el alto riesgo de desarrollar la enfermedad, deben ser controlados periódicamente.

MARCADORES SEROLÓGICOS

La descripción y observación de las nuevas formas clínicas oligo o monosintomáticas está en estrecha relación con el desarrollo de los marcadores serológicos o anticuerpos circulantes en pacientes con EC y dirigidos frente a distintos antígenos.

Los anticuerpos antigliadina (AAG) se determinan mediante técnicas de ELISA, que son técnicamente fáciles, reproducibles y baratas. Los AAG de clase IgG son sensibles, pero muy poco específicos, con un alto porcentaje (30-50%) de falsos positivos. Los de clase IgA son muy sensibles (superior al 90%) con una especificidad variable según la población a la que se aplique; puede ser superior al 85-90% en pacientes con patología digestiva. En general exis-

te una gran variabilidad en la eficacia de los AAG, dependiendo de los tests utilizados y de los autores.

Los anticuerpos antiendomiso (AAE) se detectan en la muscularis mucosa del esófago de mono o sobre cordón umbilical por métodos de inmunofluorescencia; su presencia se relaciona más estrechamente con el daño de la mucosa, en los pacientes celíacos, que los AAG. La sensibilidad y especificidad de los AAE son superiores al 90%; la especificidad es discretamente inferior en adultos en comparación con los pacientes pediátricos. Su sensibilidad varía según los grupos de población y la edad, siendo menos sensibles que los AAG en niños menores de 2 años y en los adolescentes, y similar o superior a los AAG en los otros grupos de edad.

La reciente puesta a punto de un método enzimático para la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG) ha extendido su uso en la práctica clínica ya que combinan la alta eficacia de los AAE - sensibilidad y especificidad > 90 % con las ventajas metodológicas de los AAG (ELISA).

Tanto los anticuerpos tisulares, AAE y tTG, como los AAG disminuyen hasta niveles por debajo del valor de referencia al excluir el gluten de la dieta; sin embargo, ocasionalmente, pueden persistir AAE positivos a títulos bajos, siendo los AAG negativos lo que podría ser indicativo de un proceso inflamatorio persistente a nivel del intestino delgado. Los tTG tienen un comportamiento similar a los AAE.

Por ello estos marcadores son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones mínimas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectada mediante una elevación de los AAG y, en menor medida, a través de los AAE y de los tTG. En aquellos pacientes sometidos a provocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios de estos marcadores se asocia con una recaída histológica, permitiendo establecer la indicación de la biopsia postprovocación.

La determinación de otros marcadores como los anticuerpos antirreticulina o antiyeyunales no tiene ningún interés práctico.

En general, los marcadores serológicos son de gran utilidad como indicadores de EC, en aquellos pacientes con formas subclínicas de la enfermedad, pero no pueden ser utilizados como único criterio diagnóstico.

CRONOLOGÍA DE LAS BIOPSIAS INTESTINALES

Los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN, 1970) incluían la realización de al menos 3 biopsias intestinales, siendo imprescindible que en el momento de la primera biopsia el paciente esté consumiendo gluten.

En el momento actual nadie pone en duda la necesidad de la primera biopsia intestinal, que se realizará en el momento de realizar el diagnóstico de sospecha y antes de iniciar la dieta sin gluten, siempre que el estado general del niño lo permita y previa normalidad del estudio de coagulación. Los criterios para el diagnóstico de la enfermedad celíaca revisados en 1990 sólo aconsejan una segunda biopsia intestinal de control de normalidad, después de una dieta sin gluten en aquellos casos en que el paciente estuviera asintomático cuando se realizó la primera biopsia intestinal o cuando la respuesta clínica a la supresión de gluten de la dieta haya sido dudosa y cuando el diagnóstico de sospecha se haya realizado antes de los dos años de edad. También en aquellos pacientes a los que se retiró el gluten de la dieta sin biopsia intestinal previa. En todos los demás pacientes, la remisión clínica con desaparición de los síntomas tras establecerse la dieta sin gluten constituiría el segundo y último paso en el diagnóstico de la enfermedad.

Sin embargo, la razón principal por la que es necesario realizar la segunda biopsia de intestino delgado tras un período de dieta sin gluten es la de *asegurar la normalización histológica de la mucosa intestinal*.

La segunda biopsia se realizará no antes de cumplida la edad cronológica de 6 años de vida (para evitar que la reintroducción del gluten en la dieta favorezca la presentación de hipoplasia del esmalte dentario), y después de al menos 2 años de seguir una dieta sin gluten.

Una vez evidenciada la normalización de la mucosa intestinal durante el período anterior, la conveniencia o no de realizar una provocación con gluten, seguida de nueva biopsia intestinal, deberá valorarse individualmente.

Algunos autores han señalado que la determinación de los niveles séricos de los anticuerpos anti gliadina, antiendomiso y transglutaminasa tisular, solos o combinados, podrían sustituir la biopsia del intestino delgado como una prueba para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de dichos marca-

dores inmunológicos varían mucho de unos centros a otros. Pueden observarse falsos negativos en pacientes con déficit de IgA o, por el contrario, falsos positivos en enfermedades gastrointestinales distintas de la enfermedad celíaca, tales como síndromes postgastroenteritis, giardiasis, enfermedad de Crohn, e intolerancia a las proteínas alimentarias, así como en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celíaca que no presenten alteraciones intestinales. Está bien documentado el valor de estos marcadores inmunológicos como apoyo al diagnóstico de sospecha de enfermedad celíaca, para indicar el momento en que debe realizarse la biopsia intestinal, durante la prueba de provocación con gluten o para vigilar el cumplimiento de la dieta exenta de gluten, aunque no sustituyen en modo alguno la biopsia intestinal seriada como procedimiento diagnóstico de certeza.

Nuestra opinión es que la propuesta de modificar los criterios diagnósticos clásicos de la enfermedad celíaca puede conducir, por una parte, a diagnosticar la enfermedad en individuos no celíacos manteniendo un régimen dietético innecesario de por vida o, lo que es más peligroso, descartar la existencia de enfermedad celíaca latente en individuos genéticamente predispuestos cuya primera biopsia intestinal realizada consumiendo gluten haya sido normal. Por lo tanto, pensamos que las tres biopsias intestinales siguen siendo necesarias para el diagnóstico de certeza en aquellos casos en que existan dudas diagnósticas, hasta que se disponga de manera sistemática de marcadores tan fiables como la biopsia.

En cualquier caso, cuando se realice la prueba de provocación con gluten, el paciente deberá estar clínicamente controlado y bajo control médico.

La prueba de provocación con gluten no será necesaria cuando por la historia clínica, primera y segunda biopsias intestinales compatibles (antes y después de una dieta sin gluten), riesgo genético comprobado (HLA de clase II, DR3 y DQ2 [DQA1*0501, DQB1*0201]) y los antecedentes de un familiar de primer grado con diagnóstico de certeza de enfer-

medad celíaca, no existan dudas diagnósticas razonables en un determinado paciente. Además, la provocación con gluten está contraindicada en aquellos individuos que padezcan de modo concomitante enfermedades autoinmunes o procesos crónicos severos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McNeish AS, Harms HK, Rey J, et al. The diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1979; **54**: 783-6.
2. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; **59**: 461-3.
3. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in coeliac disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2000; **30**: 232-40.
4. Polanco I. Enfermedad celíaca. En: Chantar C, Rodés J (eds.). Actualidades en gastroenterología y hepatología, Vol. 1. Barcelona: JR Prous, 1986. p. 1-37.
5. Polanco I. Enfermedad celíaca. En: Crespo M (ed.). Madrid: Ed SANED, 1993. p. 171-93.
6. Polanco I. Enfermedad celíaca. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
7. Polanco I, Martín Esteban M, Larrauri J. Relación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediatría* 2001; **21**: 43-54.
8. Polanco I, Prieto G, Carrasco S, Lama R. Coeliac disease and associated diseases in childhood. En: Mearin ML, Mulder CJJ (eds.). Coeliac disease. 40 years gluten-free. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1991. p. 123-9.
9. Polanco I, Larrauri J. Does transient gluten intolerance exist? En: Kumar PJ, Walker-Smith JA (eds.). Coeliac disease: one hundred years. Middlesex: Leeds University Press 1990. p. 226-30.
10. Polanco I, Mearin ML, Krasilnikoff PA. ¿Cuántas biopsias son necesarias para diagnosticar la enfermedad celíaca: una, dos o tres? *Pediatría* 1995; **4**: 71-5.
11. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev Immunol* 2002; **2**: 647-55.
12. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of ESPGAN. *Arch Dis Child* 1990; **65**: 909-11.