

# Enfermedad celíaca

DIAGNÓSTICO

AVANCES pág. 257

CLÍNICA pág. 262

TRATAMIENTO pág. 272

FERNANDO FERNÁNDEZ-BAÑARES,  
MERCÈ ROSINACH,  
REBECA SANTAOLALLA  
Servicio de Digestivo. Hospital  
Mútua Terrassa. Terrassa.  
Barcelona. España.

## Diagnóstico de la enfermedad celíaca

### Puntos clave

La biopsia de duodeno distal sigue siendo el “patrón oro” en el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en un proceso de búsqueda sistemática de la enfermedad en grupos de riesgo bien definidos.

Las estrategias de búsqueda de la enfermedad utilizan los estudios serológicos y genéticos de la enfermedad.

La serología de celiaquía (anticuerpos antiendomiso y/o antitransglutaminasa tisular), seguida de biopsia intestinal cuando es positiva, permite detectar el 90-100% de los pacientes con lesiones tipo Marsh IIIb y IIIc (atrofia vellositaria total y subtotal).

La realización del estudio genético (*HLA-DQ2* y/o *DQ8*) a los sujetos pertenecientes a grupos de riesgo de enfermedad celíaca, seguido de biopsia intestinal cuando es positivo, permite detectar todas las formas del espectro de la enfermedad celíaca (Marsh I a III), aun siendo negativa la serología.

La enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades genéticamente determinadas más prevalentes en la población occidental. Diferentes estudios epidemiológicos han estimado una prevalencia de 1 caso por cada 100 a 250 personas de la población general<sup>1,2</sup>. El descubrimiento e introducción en la práctica clínica de test serológicos sensibles y específicos ha permitido incrementar el diagnóstico de casos monosintomáticos o asintomáticos en poblaciones de riesgo bien definidas. Recientemente, se ha sugerido que el estudio genético, mediante la determinación de los haplotipos *HLA-DQ2* y *HLA-DQ8*, es útil para identificar a la población con riesgo de celiaquía.

### Criterios diagnósticos de enfermedad celíaca

El diagnóstico de EC está basado en criterios bien establecidos y que han sido revisados recientemente (Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición [ESPGAN] y American Gastroenterological Association [AGA])<sup>3,4</sup>. El principal requisito es el hallazgo de la lesión de intestino delgado, característica en el examen anatomopatológico. El segundo requisito es la inducción de la remisión clínica con una dieta sin gluten. Por otro lado, la desaparición de los anticuerpos séricos (antiendomiso y antitransglutaminasa), si eran positivos en el momento del diagnóstico, en paralelo con la respuesta clínica a la dieta sin gluten, es un argumento definitivo para establecer el diagnóstico de EC. Sin embargo, cuando los anticuerpos son negativos al inicio, es necesario demostrar una mejoría clara de la morfología de la mucosa en una biopsia de intestino delgado tomada entre 6 y 12 meses después del inicio de la dieta sin gluten.

### Biopsia de intestino delgado

La biopsia de duodeno distal, tomada durante una gastroscopia estándar, continúa siendo el “patrón oro” para el diagnóstico de la EC. Su valor diagnóstico es extremadamente bueno con valores predictivos positivo y negativo muy elevados, aunque la dedicación y experiencia del patólogo puede ser determinante, especialmente en los casos de enteritis linfocítica<sup>5</sup>.

Han de tomarse, al menos, 4 biopsias de segunda porción duodenal o más allá, mediante pinza de fórceps grande, para disponer de especímenes de suficiente tamaño y que las alteraciones parcheadas puedan ser diagnosticadas. A pesar de ello, pueden existir falsos negativos, por lo que, si la sospecha clínica es alta se recomienda repetir las biopsias duodenales (mayor número de muestras o más distales). No se debe iniciar una dieta sin gluten hasta no completar el proceso diagnóstico.

### Clasificación de Marsh de las lesiones celíacas y diagnóstico diferencial

El tipo de lesión histopatológica se describe de acuerdo con los criterios de Marsh<sup>6</sup>, revisados recientemente por Rostami et al<sup>7</sup>, lesiones “infiltrativas” con linfocitosis intraepitelial se definen como Marsh tipo I, lesiones “infiltrativo/hiperplásicas” se definen como Marsh II, y la “atrofia vellositaria parcial, subtotal, total” como Marsh IIIa,b,c (fig. 1). Se asume que existe linfocitosis intraepitelial cuando hay más de 25-30 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales<sup>8</sup>. En general, se considera EC cuando se encuentra atrofia vellositaria (lesión

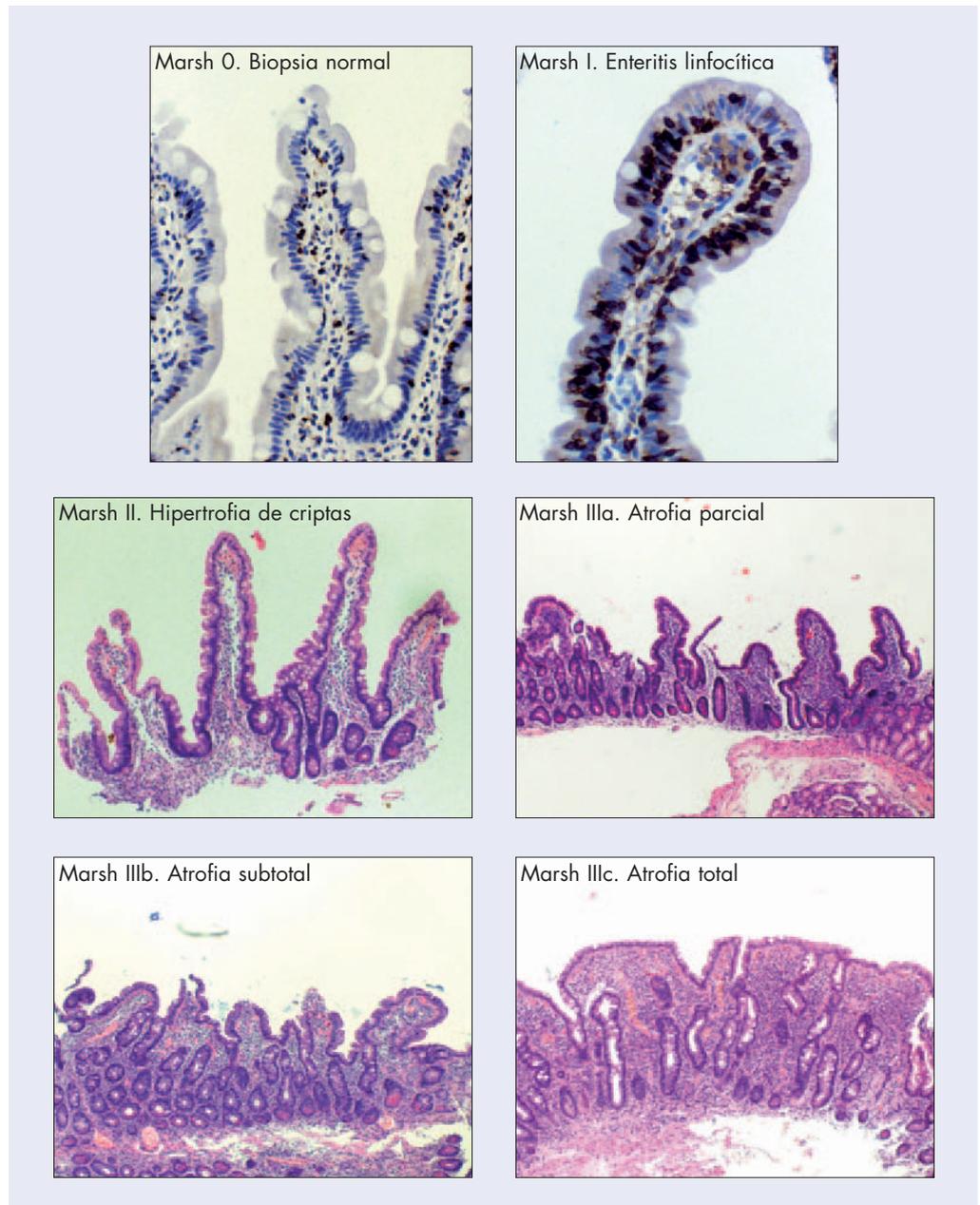
## Lectura rápida



La enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades genéticamente determinadas más prevalentes en la población occidental.

El descubrimiento e introducción en la práctica clínica de test serológicos sensibles y específicos ha permitido incrementar el diagnóstico de casos monosintomáticos o asintomáticos en poblaciones de riesgo bien definidas.

El principal requisito para hacer el diagnóstico de la EC es el hallazgo de la lesión de intestino delgado característica en el examen anatomopatológico. El segundo requisito es la inducción de la remisión clínica con una dieta sin gluten. Por otro lado, la desaparición de los anticuerpos séricos (antiendomiso y antitransglutaminasa), si eran positivos en el momento del diagnóstico, en paralelo con la respuesta clínica a la dieta sin gluten, es un argumento definitivo para establecer el diagnóstico de EC.



**Figura 1.** Clasificación histopatológica de la enfermedad celíaca según Marsh.

(Imágenes cedidas gentilmente por el Dr Antonio Salas del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Mútua de Terrassa.)

Marsh III), y las lesiones tipo Marsh I o II se consideran formas leves o menores de enteropatía sensible al gluten, aunque es posible que este concepto deba replantearse en los próximos años y considerar a todos estos casos como EC. Es necesario excluir otras posibles causas de atrofia vellositaria o enteritis linfocítica, tales como infección por *Giardia lamblia*, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn, enteropatía del sida, sobrecrecimiento bacteriano, enteritis eosinofílica, linfoma intestinal, esprue tropical, a/hipo-gammaglobulinemia, amiloidosis, linfangiectasia intestinal, enteritis por radiación, hipertiroidismo, enteropatía autoinmune, gastroenteritis infecciosa, así como causas de infiltración inflamatoria del duodeno

como duodenitis péptica<sup>9</sup>. La infección gástrica por *Helicobacter pylori* y la ingesta crónica de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden ocasionar también la enteritis linfocítica.

## Predisposición genética a la enfermedad celíaca

Los genes que predisponen a presentar EC son, en parte, conocidos. En las poblaciones europeas de origen caucásico, alrededor del 90% de los pacientes celíacos son portadores de los alelos *HLA-DQA1\*05-DQB1\*02* que codi-

fican el heterodímero *HLA-DQ2*, mientras que este gen se presenta en la población general en un 20-30% de los sujetos<sup>10,11</sup>. El resto de pacientes celíacos presentan *HLA-DQ8* (codificado por *DQA1\*03-DQB1\*0302*) y únicamente un porcentaje pequeño de pacientes (menos del 2-4%) pueden expresar otros genes o tan sólo un alelo de los 2 que conforman el haplotipo *HLA-DQ2* (principalmente, *DQB1\*02*)<sup>10,11</sup>. Por tanto, la ausencia tanto de *HLA-DQ2* como de *HLA-DQ8* posee un elevado valor predictivo negativo para EC.

## Métodos de cribado de enfermedad celíaca

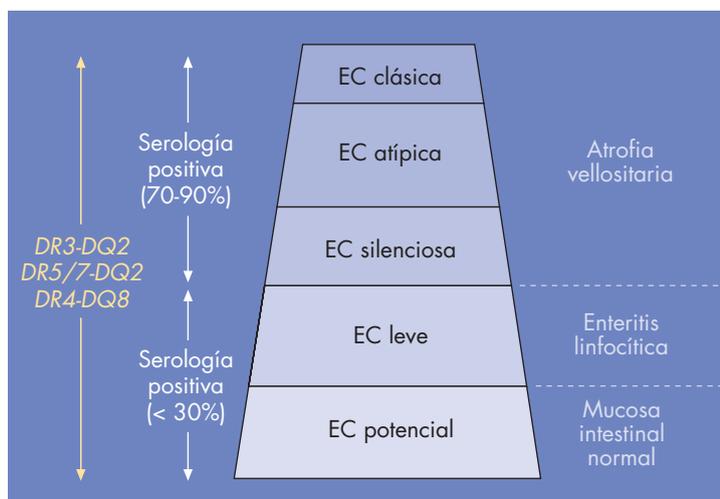
La introducción en la práctica clínica de test serológicos sensibles y específicos (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa tisular inmunoglobulina A [IgA]) ha facilitado el inicio de programas de evaluación sistemática, que han permitido identificar un porcentaje importante de celíacos silenciosos o poco sintomáticos. Estos estudios muestran que la EC no se halla limitada a la población pediátrica, ya que el inicio de la enfermedad puede aparecer en la edad adulta.

El uso sistemático de los anticuerpos antiendomiso se halla limitado por la necesidad de utilizar esófago de una especie en peligro de extinción (como el mono) o cordón umbilical humano como sustratos para el análisis de inmunofluorescencia, la necesidad de personal experto y de protocolos de laboratorio prolongados, poca sensibilidad en sujetos con déficit de IgA (ya que se detectan anticuerpos IgA), y la interpretación subjetiva de los resultados con una variabilidad inaceptable entre laboratorios (aunque la sensibilidad y la especificidad en laboratorios expertos es superior al 95%)<sup>12,13</sup>. Por todo ello, se ha hecho un esfuerzo importante para desarrollar un ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* "técnica de radioinmunoanálisis") para detectar anticuerpos antitransglutaminasa, utilizando la transglutaminasa de cobaya o la recombinante humana. Estudios recientes han demostrado que los test que usan antígeno recombinante humano tienen menos falsos positivos y falsos

negativos que los que utilizan el antígeno de cobaya, con una elevada sensibilidad y especificidad, similares a las observadas con los anticuerpos antiendomiso. Sin embargo, existen diferencias entre los diferentes kits comerciales que utilizan el antígeno humano con respecto a la especificidad (85-100%)<sup>13,14</sup>. Debido a la facilidad de su uso, potencial de automatización, objetividad de interpretación y requisitos de aprendizaje reducidos, existe la tendencia a utilizar el test de ELISA IgA-antitransglutaminasa humana como alternativa al test de inmunofluorescencia indirecta IgA-antiendomiso.

Los test serológicos, no obstante, parecen tener limitaciones para detectar pacientes con 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/subtotal (Marsh IIIc y IIIb), del 60-70% cuando la atrofia es parcial (Marsh IIIa) y del 20-30% cuando no hay atrofia (Marsh I y II)<sup>15-17</sup>. En este sentido, es necesario poner en marcha otras estrategias diagnósticas que permitan profundizar en el "iceberg celíaco" (fig. 2).

Recientemente, se ha sugerido utilizar la tipificación de los haplotipos *HLA-DQ2* y *HLA-DQ8* para identificar a los individuos de los grupos de riesgo susceptibles de tener la enfermedad. Como ya se ha mencionado con anterioridad, la ausencia tanto de *HLA-DQ2* como de *HLA-DQ8* hace que la probabilidad de presentar EC sea escasa. La toma de biopsias en los individuos *DQ2/DQ8* positivos permite identificar a los pacientes con enfermedad celíaca seronegativa y, por tanto, profundizar en el "iceberg celíaco". En este sentido, se detecta todo el espectro de EC desde las lesiones tipo Marsh I hasta las Marsh III, sea o no positiva la serología de EC.



**Figura 2.** Iceberg celíaco. Sensibilidad de la serología en función de la gravedad de la lesión intestinal. EC: enfermedad celíaca.

## Lectura rápida



La biopsia de duodeno distal, tomada durante una fibrogastroscoopia estándar, continúa siendo el "patrón oro" para el diagnóstico de la EC. Su valor diagnóstico es extremadamente bueno con valores predictivos positivo y negativo muy elevados.

La ausencia de los haplotipos *HLA-DQ2* y *HLA-DQ8* posee un elevado valor predictivo negativo para EC.

Se utiliza el test de ELISA IgA-antitransglutaminasa humana como alternativa al test de inmunofluorescencia indirecta IgA-antiendomiso, debido a que presenta una sensibilidad y especificidad similares, a la facilidad de su uso, potencial de automatización, objetividad de interpretación y requisitos de aprendizaje reducidos.

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/subtotal (Marsh IIIc y IIIb), del 60-70% cuando la atrofia es parcial (Marsh IIIa) y del 20-30% cuando no hay atrofia (Marsh I y II).

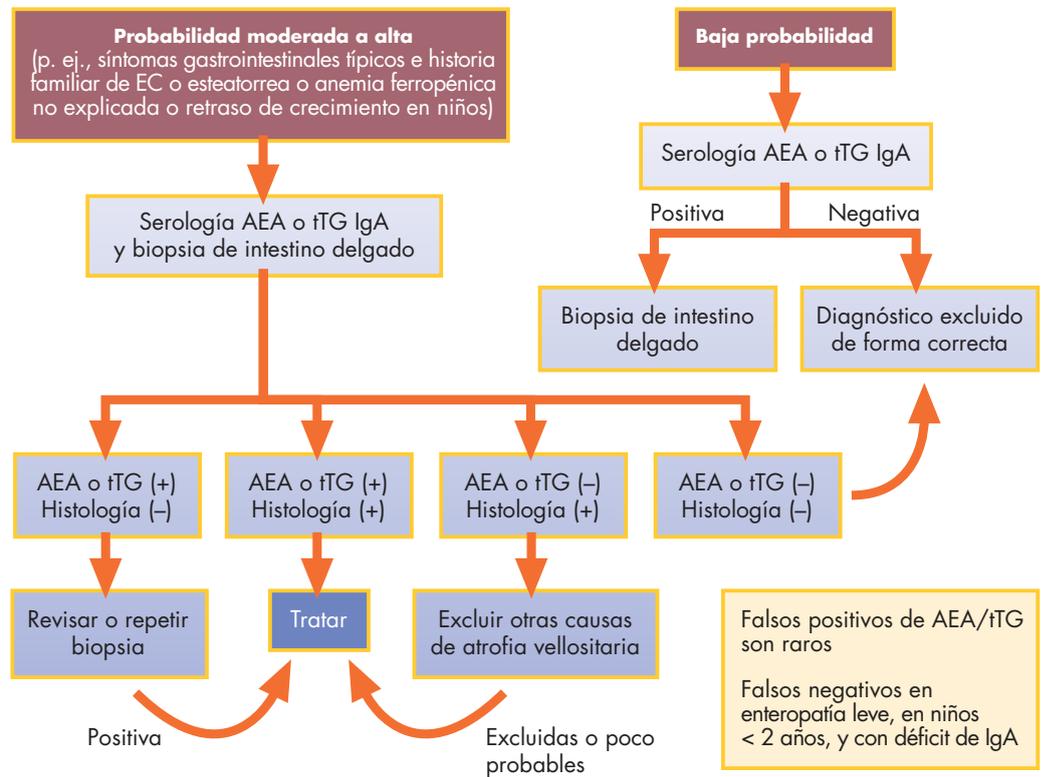


## Lectura rápida



La toma de biopsias en los individuos *DQ2/DQ8* positivos, pertenecientes a un grupo de riesgo de EC, permite identificar a los pacientes con celiaquía seronegativa y, por tanto, profundizar en el "iceberg celíaco". En este sentido, se detecta todo el espectro de EC, desde las lesiones tipo Marsh I hasta las Marsh III, sea o no positiva la serología de EC. La estrategia más aceptada para investigar la porción sumergida del 'iceberg celíaco' es el cribado de grupos de riesgo reconocidos mediante un proceso de búsqueda sistemática de EC en éstos.

La estrategia de cribado mediante estudio genético, seguida de biopsia intestinal en caso de positividad de éste, ha sido validada, recientemente, en el grupo de riesgo de familiares de primer grado de pacientes con EC. En estos sujetos, esta estrategia de cribado diagnosticó más del doble de casos que el cribado con serología, fundamentalmente pacientes con enteritis linfocítica (Marsh I).



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca, basado en la serología y la biopsia intestinal. (Modificado de Farrell et al<sup>19</sup>.) AEA: anticuerpos antiendomiso; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

## Cribado en grupos de riesgo de celiaquía

La estrategia más aceptada para investigar la porción sumergida del "iceberg celíaco" es el cribado de grupos de riesgo reconocidos mediante un proceso de búsqueda sistemática de EC en éstos. Como se menciona en el apartado previo, estos grupos de riesgo están formados por los familiares de primer grado de pacientes con EC, por pacientes que presentan síntomas atípicos de la enfermedad y por los que presentan otras enfermedades que se considera que están asociadas a EC. Un estudio reciente, realizado en una unidad de medicina primaria en Reino Unido, sugiere que esta estrategia es coste-efectiva. Mediante la investigación serológica sistemática en todos los pacientes con anemia, fatiga, síntomas de intestino irritable, enfermedades tiroideas, diabetes mellitus tipo 1 o historia familiar de EC, se cuadruplicó el número de diagnósticos de EC durante un período de un año<sup>18</sup>. En la figura 3 se describe el algoritmo diagnóstico de la EC de acuerdo con una correcta utilización e interpretación de los resultados de la serología y la adecuada indicación de la biopsia intestinal.

La estrategia de estudio genético seguida de biopsia intestinal en caso de positividad de és-

te ha sido validada, recientemente, en el grupo de riesgo de familiares de primer grado de pacientes con EC<sup>19,20</sup>. En estos sujetos, esta estrategia de cribado diagnosticó más del doble de casos que el cribado con serología, fundamentalmente pacientes con enteritis linfocítica (Marsh I), muchos de ellos con sintomatología clínica previamente no apreciada (véase capítulo previo). El cribado mediante estudio genético ha sido también útil en el diagnóstico de pacientes con diarrea crónica acuosa de características funcionales con serología de celiaquía negativa. En 2 estudios recientes<sup>21,22</sup>, un 10-13% de estos pacientes presentaron una enteritis linfocítica sensible al gluten con desaparición de la diarrea a largo plazo tras iniciar una dieta sin gluten.

## Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología

1. ● Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of coeliac disease in the average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S57-67.

2. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:398-402.
3. ● American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac sprue. *Gastroenterology.* 2001;120:1522-5.
4. ● Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1990;65:909-11.
5. ●● Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S19-S24.
6. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology.* 1992;102:330-54.
7. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. The relationship between antiendomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:439-42.
8. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?. *J Clin Pathol.* 2002;55:393-5.
9. ●● Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1185-94.
10. Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, et al. HLA-DQ2 negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol.* 1998;59:169-75.
11. ●● Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: Results from the european genetics cluster on celiac disease. *Human Immunol.* 2003;64:469-77.
12. Murray JA, Herlein J, Mitros F, Goeken J. Serologic testing for celiac disease in the United States: results of a multilaboratory comparison study. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7:584-7.
13. ● Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology.* 2005;128:S25-S32.
14. Wong RCW, Wilson RJ, Steele RH, et al. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits. *J Clin Pathol.* 2002;55:488-94.
15. ●● Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:888-94.
16. ● 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.
17. ●● Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:S38-S46.
18. ●● Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ.* 1999;318:164-7.
19. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3237-46.
20. ●● Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut.* 2006 May 18; [Epub ahead of print].
21. ● Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2001;121:1329-38.
22. Fernández-Bañares F, Esteve M, Alsina M, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Gastroenterology.* 2006;130 (4 Suppl 2):A318.

## Bibliografía recomendada

**Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S19-S24.**

*Excelente revisión de las claves diagnósticas de la enfermedad celíaca haciendo énfasis en los errores diagnósticos y en la importancia de las lesiones tipo Marsh I.*

**Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1185-94.**

*Excelente revisión de las claves diagnósticas de la enfermedad celíaca desde el punto de vista del patólogo. Especial hincapié en el diagnóstico diferencial de la atrofia vellositaria.*

**Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: Results from the european genetics cluster on celiac disease. *Human Immunol.* 2003;64:469-77.**

*Estudio multicéntrico europeo en pacientes con enfermedad celíaca y HLA-DQ2 negativo. Se concluye que la probabilidad de enfermedad celíaca es escasa cuando los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 no están presentes.*

**Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:S38-S46.**

*La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomysio y antitransglutaminasa IgA es muy elevada para el diagnóstico de celiaquía, tanto en edad pediátrica como en adultos. Sin embargo, la sensibilidad de estas serologías es más baja en pacientes con lesiones histológicas leves.*

**Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut.* 2006 May 18; [Epub ahead of print].**

*Estudio que utiliza una estrategia diagnóstica, basada en el genotipo HLA-DQ2, para descubrir todo el espectro de la enteropatía sensible al gluten en familiares de primer grado de pacientes celíacos. De forma notable, la forma de presentación clínica y el porcentaje de pacientes sintomáticos fue similar entre los individuos con lesiones tipo Marsh I y III.*