



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Vocalía Nacional de
Analistas Clínicos

Diagnóstico de la enfermedad celíaca

DOCUMENTO TÉCNICO

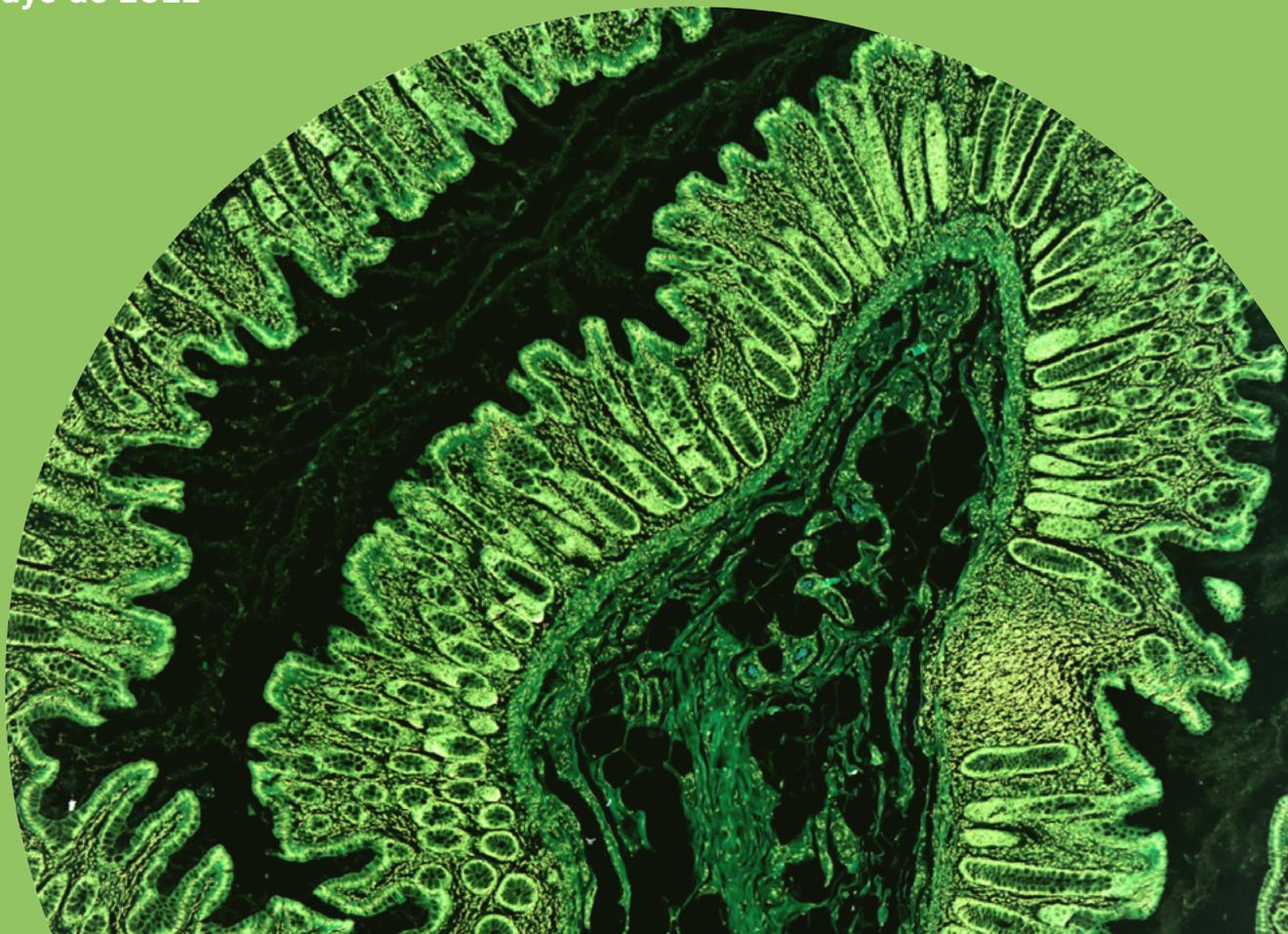
Inmaculada Alarcón Torres

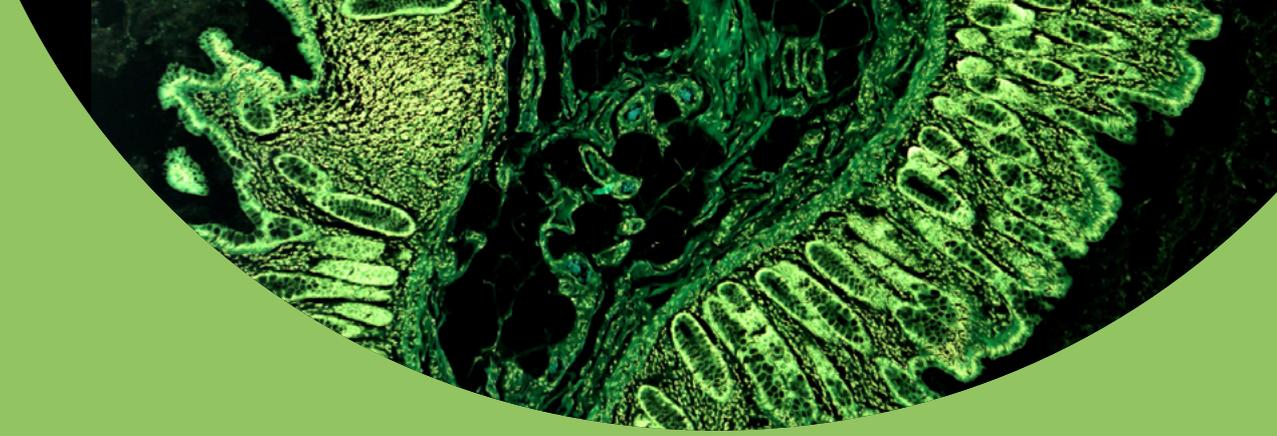
Especialista en Análisis Clínicos e Inmunología Clínica

Marta García Collía

Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica

27 de Mayo de 2021





Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Vocalía Nacional de
Analistas Clínicos

Índice de contenidos

Introducción.....	4
1. EPIDEMIOLOGÍA, PREVALENCIA Y GRUPOS DE RIESGO	5
2. CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS	6
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	8
4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	9
5. TRATAMIENTO	12
6. MONITORIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DIETA SIN GLUTEN	13
7. CONCLUSIONES.....	14
Bibliografía	15

Diagnóstico de la enfermedad celíaca

Inmaculada Alarcón Torres
Especialista en Análisis Clínicos e Inmunología Clínica

Marta García Collía
Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso originado por la intolerancia permanente al gluten, se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos, dando lugar a la lesión de la mucosa del intestino delgado, aunque pueden presentarse otras manifestaciones sistémicas no digestivas y cuando el órgano diana es la piel, da lugar a la dermatitis herpetiforme (DH). El agente causal es el gluten, constituido por un grupo de proteínas presentes exclusivamente en determinados cereales, como el trigo, el centeno, la cebada y la avena.

Se trata de un proceso inflamatorio crónico que puede aparecer a cualquier edad, y que cada vez es más frecuente su detección en edad adulta, e incluso en pacientes de edad avanzada.

En cuanto a los factores genéticos, la EC sólo aparece en muy raras ocasiones en ausencia de un determinado tipo de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA). Por ello, en los últimos años, la identificación de los factores genéticos ha sido uno de los principales objetivos de la investigación en la EC y en la actualidad, el estudio del HLA tiene un papel importante en la práctica clínica de la enfermedad. La EC es una enfermedad controlable mediante una dieta adecuada sin gluten (DSG), salvo en algunos casos con complicaciones irreversibles.

La EC es el resultado de una compleja interrelación entre la activación de la respuesta inmune celular mediada por las células linfocíticas T, que da lugar a un proceso inflamatorio, y de la respuesta humoral mediada por las células linfocíticas B, productoras de autoanticuerpos, en personas genéticamente predispuestas (factores intrínsecos) ante la exposición al gluten (factores extrínsecos o ambientales). Por tanto, en el estudio de la EC debemos considerar cuatro piezas fundamentales que son la clínica, el estudio genético que determina el haplotipo de riesgo HLA-DQ2/DQ8, el análisis histológico de la biopsia del intestino delgado y marcadores serológicos (MS) que detectan anticuerpos específicos de EC. (Figura 1)

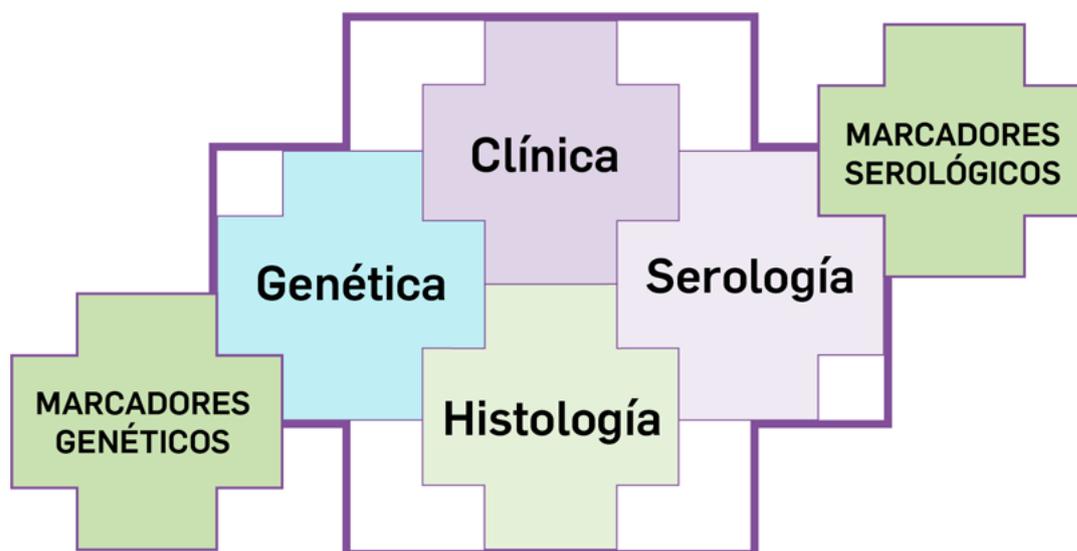


Figura 1

En el laboratorio se manejan los MS y el estudio del HLA, sin embargo, no debemos olvidar que estas cuatro piezas forman un engranaje entre ellas y que los MS por sí solos, tienen una utilidad limitada. Por tanto, debemos conocer el significado de los conceptos histológicos y clínicos para realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad, siendo la biopsia intestinal considerada hasta ahora como el criterio definitivo o patrón oro (*gold standard*).

En el año 1997, se identificó la enzima transglutaminasa (tTG) como autoantígeno de la EC y este hecho ha marcado un antes y un después en el manejo de la EC.

Existen otras patologías relacionadas con el gluten cuya presentación clínica es muy similar a la EC, sin embargo, la respuesta inmune, los mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento difieren de la EC. En este grupo se encuentra la alergia al gluten y la sensibilidad al gluten no celíaca. (1, 2, 3)

1. Epidemiología, prevalencia y grupos de riesgo

La EC es una enfermedad infradiagnosticada. Se cree que hay hasta un 85 % de pacientes sin diagnosticar, sobre todo en pacientes con formas atípicas, latentes o silentes de la enfermedad.

La prevalencia mundial de la EC está entre un 0.5-1 % de la población general. Aunque, tiene una mayor prevalencia en niños y adolescentes con familiares de primer grado con EC (10 % - 20 %), en DM1 (3 % - 12 %), en pacientes con síndrome de Down (5 % - 12 %), en enfermedad tiroidea autoinmune (hasta el 7%), síndrome de Turner (2 % - 5 %), síndrome de Williams (9%), deficiencia de IgA (2 % - 8 %) y la enfermedad autoinmune hepática (12 % - 13 %). Es más frecuente en mujeres y en gemelos monocigóticos hasta en el 75%. Además, se asocia a otras enfermedades autoinmunes, en general. La sensibilidad clínica y las técnicas diagnósticas han mejorado considerablemente en los últimos años, aumentando así su prevalencia. Así como, el conocimiento de la enfermedad y de sus múltiples presentaciones clínicas ha hecho que haya aumentado la frecuencia de su diagnóstico. (3, 4)

El agente causante es el gluten, que determina la atrofia de las vellosidades de la mucosa intestinal y por tanto, la malabsorción. El gluten se encuentra en la fracción proteica alcohol soluble de los cereales trigo, centeno y cebada, que contienen gliadina, secalina y ordeína. Estos cereales son ricos en los aminoácidos glutamina (Q) y prolina (P), mientras que la avena es rica en glutamina y bajo en prolina. Otros cereales como el arroz y el maíz no contienen glutamina (Q) y prolina (P), o contienen muy bajas proporciones. La glutamina actúa directamente como desencadenante de la enfermedad. (5)

2. Características inmunológicas

La EC es una enfermedad típicamente inmunológica cuya característica es la activación de las células T (CD4+) y genéticamente restringida a los péptidos de la gliadina (prolaminas) modificados por la enzima transglutaminasa (tTG) y presentados por el heterodímero codificado por los alelos HLA-DQ2/DQ8.

La interacción entre los factores genéticos y ambientales da lugar a una pérdida de tolerancia de estas proteínas, a desarrollar las lesiones intestinales con presencia de linfocitosis intraepitelial, destrucción de los enterocitos, remodelación de la mucosa y presencia de auto-anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular (TG2). El modelo patogénico que se acepta supone alteraciones en la digestión y el transporte del gluten a través del epitelio intestinal.

La enzima tTG cataliza el paso de glutamina a ácido glutámico en la gliadina mediante una deamidación de los péptidos, formándose la gliadina deaminada que es un péptido más inmunogénico, capaz de unirse a las moléculas de HLA-DQ2 y ser presentados a las células T, resultando de ello, una activación de las células T CD4+, dando lugar a la inflamación de la mucosa. Estos péptidos deamidados de la gliadina son potentes activadores de los linfocitos T y desencadenan, a su vez, la liberación de citoquinas como IFN, TNF- α y IL, dando lugar a la producción de autoanticuerpos por estimulación de los linfocitos B y la posterior lesión y

destrucción de la mucosa intestinal. La producción de autoanticuerpos contra la transglutaminasa y la reversibilidad de la lesión inflamatoria está en función del gluten de la dieta. (6,7)

La secuencia patogénica de la EC es característica apareciendo, primeramente, la lesión inmunológica, después aparecen los marcadores serológicos, a continuación, los síntomas clínicos y por último, aparecerá la lesión anatomopatológica. (Figura 2)

Evolución patogénica de la enfermedad celíaca

I. Alarcon Torres

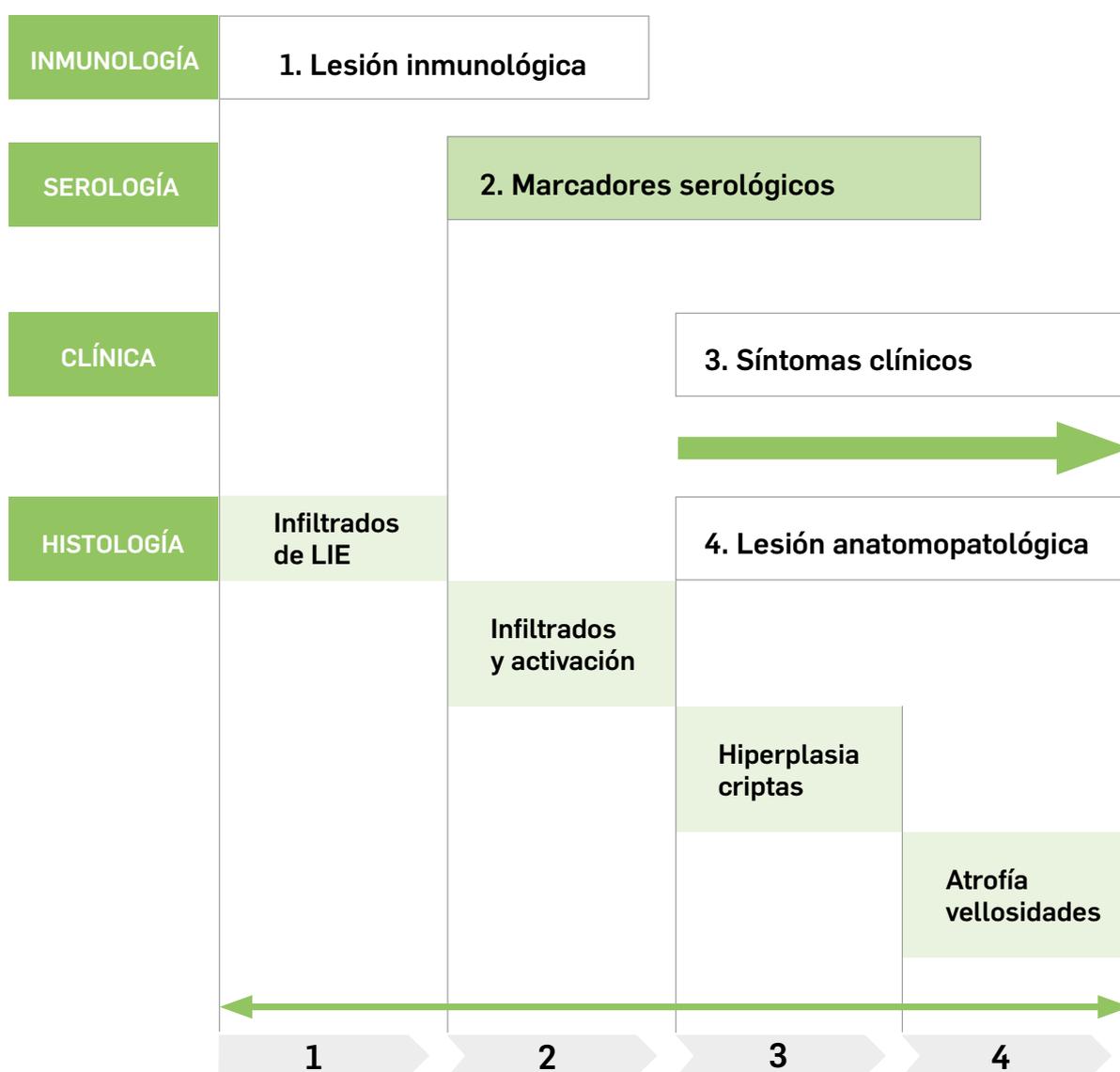


Figura 2

3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas son muy diversos, siendo considerada una enfermedad multiorgánica, incluso hay casos en que puede no aparecer ningún tipo de manifestación gastrointestinal, lo que puede complicar su diagnóstico. (4)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la EC vienen detalladas en la tabla 1.

INFANCIA	ADOLESCENCIA	ADULTO
Diarreas fétidas, abundantes y grasosas	Anemia ferropénica	Diarrea malabsortiva
Náuseas, vómitos	Dolor abdominal Diarrea malabsortiva	Apatía, irritabilidad, depresión
Anorexia y astenia	Estreñimiento y meteorismo	Colon irritable, estreñimiento
Distensión abdominal	Hepatitis	Astenia e inapetencia
Defectos del esmalte dental	Estomatitis aftosa	Hipertransaminemia
Pelo frágil	Queilitis angular	Pérdida de peso
Hipotrofia muscular: nalgas, muslos y brazos	Dermatitis atópica	Dermatitis herpetiforme
Fallo de crecimiento Retraso pondoestatural	Cefaleas, epilepsia	Anemia ferropénica
Introversión, Irritabilidad	Estatura corta Retraso puberal	Osteoporosis, fracturas, artritis, artralgiás
Dislexia, autismo	Menarquia tardía	Abortos, infertilidad, menopausia precoz, recién nacidos debajo peso
Dependencia, hiperactividad	Artritis crónica juvenil	Cáncer digestivo, linfoma
Leucopenia, coagulopatías, trombocitosis	Frecuentemente asintomática	Epilepsia, ataxia, neuropatías periféricas

Tabla 1

La EC tiene distintas formas de presentación, la forma clásica y las formas atípicas. En las formas clásicas hay un predominio de síntomas gastrointestinales y es más frecuente en la infancia, mientras que las formas atípicas se dan más en adultos que en la infancia y predominan las manifestaciones extradigestivas, como la alteración de la función hepática, infertilidad o tiroiditis, entre otras. Por ello, podemos encontrar pacientes con EC con síntomas diversos como estreñimiento, obesidad, trastornos del sueño, anemia, dolores óseos, osteoporosis, cefalea, depresión o trastornos del carácter.

Las principales modalidades de presentación de la EC de acuerdo con las definiciones de la reunión del Consenso de Oslo son las siguientes: EC asintomática, EC clásica, EC no clásica, EC subclínica, EC sintomática y EC potencial. (2,3,8).

4. Diagnóstico de la enfermedad celíaca

El modelo de la EC se describe con distintos tipos de presentación de la enfermedad, puede ser EC activa, EC silente y EC latente. LA EC activa presenta la sintomatología clásica, aunque pueden existir casos sin malabsorción o incluso con síntomas inespecíficos. LA EC silente presenta autoanticuerpos tTG tipo IgA, con lesiones histológicas típicas y genotipos específicos HLA-DQ de EC en individuos asintomáticos, y la EC latente se presenta en aquellos individuos genéticamente susceptibles sin manifestaciones clínicas ni histológicas.

La capacidad del diagnóstico dependerá de disponer de los MS sensibles y específicos necesarios que nos permitirán detectar la enfermedad en la mayor parte de los casos que sea posible. La utilidad de los MS de la EC son clave para el diagnóstico de la enfermedad. Tienen como objetivo ayudar en la selección previa de aquellos pacientes con sintomatología o con alta probabilidad de padecer EC que deberá ser confirmada por biopsia. Por ello, se realizarán la determinación de los MS en caso de diagnóstico asistencial con sospecha clínica, diagnóstico diferencial con otras patologías, seguimiento de la DSG, identificación de casos en población de riesgo y en los estudios de prevalencia en población general. Los MS son de utilidad para la confirmación de EC, el cribado de sujetos con riesgo de padecer la EC y para la identificación de aquellos sujetos en los que estaría justificada la biopsia. Para ello, necesitamos MS con alta sensibilidad para detectar la mayoría de los casos y alta especificidad para evitar realizar biopsias innecesarias.

La disponibilidad actual de MS de elevada sensibilidad y especificidad, así como la posibilidad de estudiar los genes del sistema HLA (HLA-DQ2), que se comportan como marcadores de susceptibilidad de la enfermedad nos ha permitido identificar formas no típicas de la enfermedad hasta estos últimos años no conocidas, aumentar de forma precoz el diagnóstico entre familiares y grupos de riesgo, y también, aumentar el diagnóstico entre pacientes de otras enfermedades asociadas a la EC.

Por tanto, la función de los MS es identificar a pacientes con alta probabilidad de padecer una determinada enfermedad debido a un cuadro clínico o por pertenecer a un grupo de riesgo.

El diagnóstico de la EC se realiza mediante MS como son los anticuerpos anti-endomisio (EMA) y los anticuerpos anti-transglutaminasa (anti-tTG). También, mediante los estudios genéticos de los alelos HLA-DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201) y HLA-DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302). Así como, la biopsia intestinal y el inmunotipaje de los linfocitos intraepiteliales (LIE). Hasta ahora, el criterio diagnóstico definitivo de la EC o patrón de oro (*gold standard*) es el hallazgo de lesión histológica con atrofia de las vellosidades en la biopsia intestinal. (4)

Sin embargo, actualmente según las recomendaciones de la ESPGHAN, la evaluación histológica se puede omitir en aquellos pacientes sintomáticos con altos niveles de anticuerpos anti-tTG2 IgA, 10 veces superior al rango de normalidad establecido y confirmado por la positividad de los EMA, con HLA-DQ2 y/o heterodímero HLA-DQ8 positivos. De forma que, en estos casos, se admite el diagnóstico de EC sin realizar la biopsia. (4,9)

Los métodos de detección utilizados son:

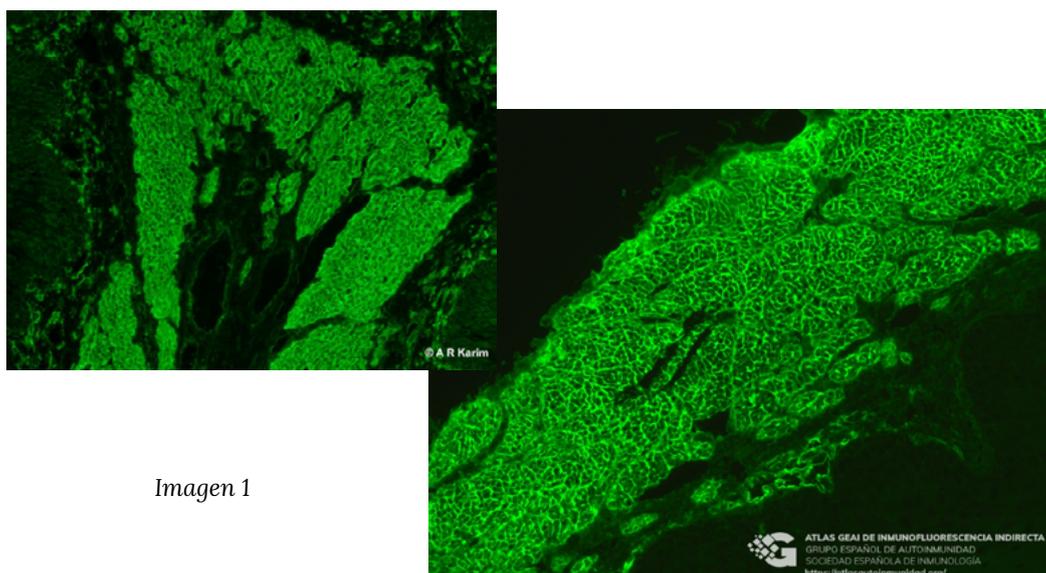
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI): Anticuerpos anti-endomisio (EMA)
- Enzimoimmunoanálisis (ELISA): Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG)

Sin embargo, los MS presentan limitaciones ya que si el resultado es negativo NO se descarta la enfermedad celíaca y la presencia de marcadores negativos en un momento dado NO descarta que pueda aparecer en un futuro. Si se obtiene un resultado positivo se deberá confirmar la determinación de anticuerpos anti-tTG-A, realizar los EMA y la biopsia intestinal. En caso de un déficit de IgA, la determinación de anti-tTG-IgA NO es válida y se deben determinar los anticuerpos anti-tTG de tipo IgG. (1,4)

Hay que tener en cuenta que, aunque la determinación serológica de los marcadores es un buen método para el diagnóstico de la EC, ante una sospecha clínica se deberá realizar, además, el estudio genético y la biopsia intestinal para confirmar o descartar el diagnóstico antes de iniciar una DSG.

4.1 Anticuerpos anti-endomisio (EMA)

Estos anticuerpos son de tipo IgA y IgG y van dirigidos contra fibras de reticulina del tejido conectivo alrededor del músculo liso del esófago de mono. El antígeno correspondiente es la enzima transglutaminasa tisular, proteína del tejido conectivo localizada en las microfibrillas del tracto gastrointestinal.



Su detección se realiza mediante la técnica de IFI, presentando un patrón de tinción de fluorescencia característico, en nido de abeja. Aunque esta técnica es manual, tiene un alto coste y su interpretación es subjetiva, se considera como el patrón oro o *gold standard*.

El sustrato utilizado es el tejido de esófago distal de mono, lo que presenta ciertos problemas éticos por la utilización de animales protegidos y alto coste ecológico.

Este marcador tiene una alta sensibilidad y especificidad, (SE=85-99 % y ES=90-100 %), así como un alto valor predictivo del positivo (VPP del 97 %) y un valor predictivo del negativo (VPN del 98 %), por lo que se utiliza para la confirmación de resultados y seguimiento de la dieta sin gluten (DSG), aunque habitualmente se utiliza más frecuentemente la determinación de los anticuerpos anti-tTG por sus ventajas metodológicas. (1,4)

4.2 Anticuerpos anti-transglutamasa tisular (Anti-tTG)

La enzima tTG pertenece a un grupo de enzimas dependientes del calcio, constituida por 8 diferentes isoenzimas descritas en función de su localización en los tejidos. La transglutaminasa tisular 2 (tTG2) se localiza en el intestino y es la forma más relevante en el contexto autoinmune de la EC. En la piel se localiza la transglutaminasa tisular 3 (tTG3) que es el antígeno diana en el caso de la DH. (1,4)

Los anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular 2 (tTG2) de tipo IgA son un marcador relevante de la EC ya que son producidos por los linfocitos B de la mucosa intestinal de los pacientes con EC. La tTG2 se ha descrito como el principal antígeno de los anticuerpos anti-tTG, que interviene en la deaminación de la gliadina y se localiza en las fibras que rodean el músculo liso y células endoteliales.

El método de detección de estos anticuerpos, de tipo IgA e IgG (Ua/mL), se realiza mediante técnicas de ELISA y el antígeno utilizado puede ser distintos tipos de tTG, tales como la procedente de hígado de cobaya (pg-tTG), que presenta una menor especificidad, la tTG nativa humana (h-tTG) o la recombinante humana (rh-tTG) que es la que ha permitido mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba. Son de utilidad en diagnóstico de la enfermedad celiaca, sobre todo en formas leves y en el seguimiento de la DSG. Con este tipo de antígeno (rh-tTG) se ha logrado un marcador con una alta sensibilidad y especificidad, (SE=93-100 % y ES=95-100 %), así como un alto valor predictivo del positivo (VPP del 97-99 %) y un valor predictivo del negativo (VPN del 97 %).

Características de los MS (Tabla 2)



AC ANTI-ENDOMISIO	AC-ANTI-tTG
IFI	ELISA
Semicuantitativa	Cuantitativa
Subjetiva, depende del observador	Objetiva
Difícil automatización	Automatizada
No permite el cribado masivo	Idónea para el cribado

4.3. Anticuerpos anti-péptidos de gliadina deaminada (anti-DGP)

Son anticuerpos dirigidos frente a péptidos producidos por la digestión de la gliadina y deaminados por la TTG 2. Se determinan por técnicas ELISA. Tanto los IgG como los IgA presentan una sensibilidad diagnóstica del 80-95 % y una especificidad del 80-90 %. En casos de déficit selectivo de IgA, pueden ser útiles los de clase IgG, aunque no hay evidencia de una mayor eficacia comparados con los anti-TG2 IgG o los EMA IgG. En niños menores de 2 años puede ser el primer marcador en positivizarse.

5. Tratamiento

En los últimos años se han buscado otras terapias alternativas a la DSG, dirigidos hacia diferentes dianas como la modificación del gluten para obtener un gluten no inmunogénico, terapias cuya función es la degradación del gluten en la luz intestinal, u optimizar la tolerancia al gluten, modular la permeabilidad intestinal o regular la respuesta inmune implicada en el proceso de la EC. Se han investigado terapias relacionadas con la modificación del gluten, con granos de trigo modificados genéticamente, o la detoxificación del gluten mediante las proteasas orales. (1,10)

Sin embargo, en la actualidad, el único tratamiento para la EC es mediante el seguimiento estricto de una dieta exenta en gluten (DSG) durante toda la vida. Esta dieta ocasiona una alteración en los hábitos alimentarios del paciente, da lugar a una supuesta disminución de la calidad de vida del paciente, además de alteración y dificultad de tipo social y económica. Por ello, son frecuentes las transgresiones dietéticas, voluntarias o involuntarias, que conllevan el mantenimiento del daño de la mucosa intestinal, de ahí la importancia de realizar un correcto seguimiento de la enfermedad.

Es muy importante no iniciar la DSG sin haber realizado una confirmación del diagnóstico de EC. El inicio de la dieta ante la sospecha de una posible EC sin haber sido confirmada

mediante una biopsia intestinal o mediante los criterios clínicos establecidos en las guías de práctica clínica, puede dar lugar a un retraso o a enmascarar el correcto diagnóstico de una posible EC.

Una vez confirmado el diagnóstico se eliminarán de la dieta todos los productos que lleven gluten como son: trigo, avena, cebada, centeno, espelta y todos los productos derivados de estos. Se podrán tomar aquellos alimentos exentos de gluten como, carne, pescado, huevos, leche, cereales como el arroz y maíz, legumbres, frutas, verduras, hortalizas y azúcar.

La ingestión, aun involuntariamente, de pequeñas proporciones de gluten, puede dar lugar a lesiones en la mucosa, aunque no vayan acompañadas de sintomatología clínica. Por ello, es importante no consumir aquellos productos a granel o artesanos que no estén perfectamente etiquetados y se evitará cocinar alimentos sin gluten con aceites donde previamente se hayan frito alimentos con gluten. Es importante evitar la contaminación con gluten de los alimentos destinados a los pacientes celiacos. (1)

6. Monitorización de los pacientes con dieta sin gluten

La determinación de los anticuerpos anti-tTG IgA es la forma más efectiva de realizar el seguimiento de los pacientes que siguen una DSG para la confirmación del correcto cumplimiento de dicha dieta.

Si los resultados de los anticuerpos anti-tTG IgA son positivos persistentemente en pacientes con DSG puede deberse a dos situaciones diferentes:

- por incumplimiento de la dieta por parte del paciente con conocimiento de ello o involuntariamente, lo que requerirá una revisión exhaustiva de la dieta.
- por una posible forma de EC refractaria, que es la manifestación clínicamente asociada a un posible linfoma o prelinfoma.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que el hallazgo de marcadores séricos negativos no indica una adherencia completa a la dieta y no se correlaciona con la completa recuperación de la mucosa intestinal.

Si se da el caso de encontrar los marcadores séricos negativos tras la DSG, pero los síntomas clínicos gastrointestinales persisten, se debería sospechar que puede existir otra patología concomitante como insuficiencia pancreática, síndrome de intestino irritable, infección bacteriana, otro tipo de intolerancia alimentaria, o tumor.

Los objetivos principales del seguimiento del paciente celiaco incluyen la confirmación del diagnóstico mediante la evaluación de la respuesta a una DSG estricta, monitorización de la adherencia a la DSG, y la detección precoz de enfermedades asociadas y/o complicaciones. (1)

7. Conclusiones

- El diagnóstico de la EC se debe realizar mediante el estudio conjunto de los síntomas clínicos, los datos genéticos, los marcadores serológicos, el estudio histológico y la respuesta a la DSG.
- Los MS de EC son la prueba de elección para la detección de la enfermedad. Se recomienda realizar la determinación de los anticuerpos anti-tTG-IgA con antígeno tTG2, como estudio inicial recomendado por su alta sensibilidad y especificidad y sus ventajas metodológicas.
- Los MS son de gran utilidad para el diagnóstico e indicadores de EC en pacientes con formas subclínicas de la enfermedad, pero no deben utilizarse como único criterio diagnóstico.
- Se debe realizar la determinación de la IgA sérica al determinar los MS y solo está indicada realizar una prueba basada en IgG, si la IgA total es baja o indetectable.
- Ante MS negativos y una evidente sospecha clínica, no se excluye la enfermedad, por lo que se precisará la realización del estudio genético HLA (con alto valor del VPN) y/o la biopsia intestinal.
- Ante MS positivos sin evidencia clínica, habría que considerar la realización del estudio genético HLA (con alto valor del VPN) y/o la biopsia intestinal.
- Siguiendo las normas de la ESPGHAN 2012 y 2020, si la concentración de los anticuerpos anti-tTGA-IgA es ≥ 10 veces el límite superior de lo normal ($10 \times \text{LSN}$) se puede aplicar el diagnóstico de EC sin la realización de la biopsia, siempre que los anticuerpos endomisio (EMA-IgA) sean positivos en una segunda muestra de sangre, en pacientes pediátricos y adolescentes. En este caso, se podrá establecer el diagnóstico de EC sin realizar la biopsia intestinal. (1,4,9)

Bibliografía

1. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). España, 2018. NIPO: 731-18-022-0.
2. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10:13.
3. Moreno ML, Sousa C. Actualización de conocimientos en la enfermedad celíaca y otras patologías relacionadas con el gluten. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(1):34-44.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo R, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, K. Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Vutura A, and Zimmer KP, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan; 54(1):136-60.
5. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Dig Dis.* 2015;33(2):141-6.
6. Arranz E, Montalvillo E. Aspectos inmunológicos de la enfermedad celíaca. *Salud i Ciencia.* 2014; 20(7):738-46.
7. Escudero-Hernández C, Garrote JA, Arranz E. Patogenia de la Enfermedad Celíaca. En Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores: *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el Gluten y Evolución de los Alimentos sin Gluten.*
8. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62: 43-52.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo R, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Mai Nielsen S, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156.
10. Vaquero L Rodríguez L León F Jorquera F Vivas S. New coeliac disease treatments and their complications. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41(3):191-204.



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Diagnóstico de la enfermedad celíaca

DOCUMENTO TÉCNICO

Vocalía Nacional de
Analistas Clínicos

C/ Villanueva, 11, 3ª planta - 28001 Madrid | T. (+34) 91 431 25 60 | congral@redfarma.org
www.portalfarma.com



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Vocalía Nacional de
Analistas Clínicos

Pruebas diagnósticas de la enfermedad celíaca

Inmaculada Alarcón Torres

Especialista en Análisis Clínicos e Inmunología Clínica

Marta García Collía

Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica

27 de Mayo de 2021



Pruebas diagnósticas de la enfermedad celíaca

Inmaculada Alarcón Torres
Especialista en Análisis Clínicos e Inmunología Clínica

Marta García Collía
Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica

Definición

La Enfermedad Celíaca (EC) es una alteración de la respuesta inmune celular, mediada por las células T y de la respuesta humoral, mediada por las células B productoras de autoanticuerpos, en personas genéticamente predispuestas (factores intrínsecos) ante la exposición al gluten (factores extrínsecos o ambientales). En el estudio de la EC debemos considerar cuatro piezas fundamentales: clínica, genética, histología y marcadores serológicos.

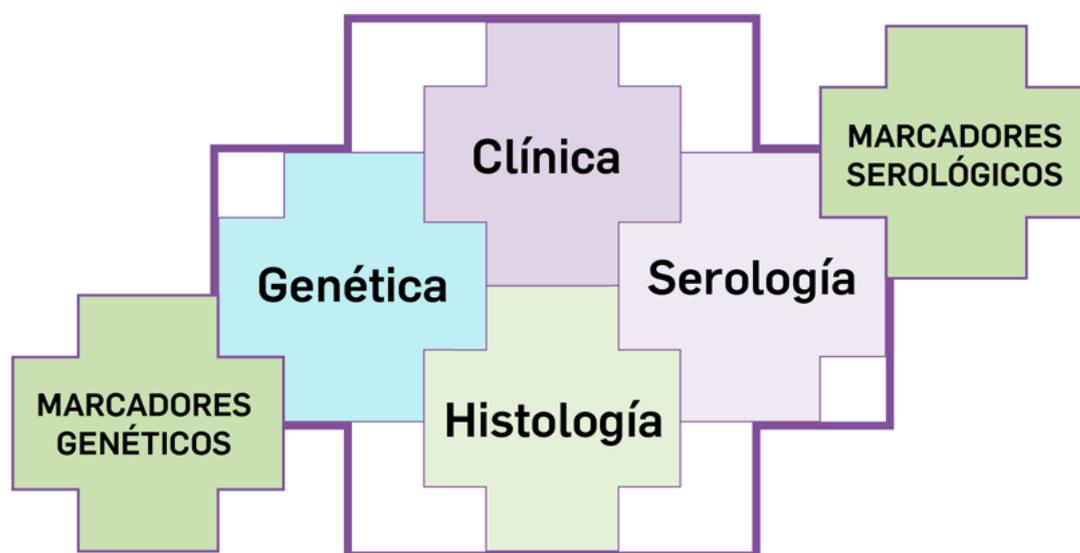
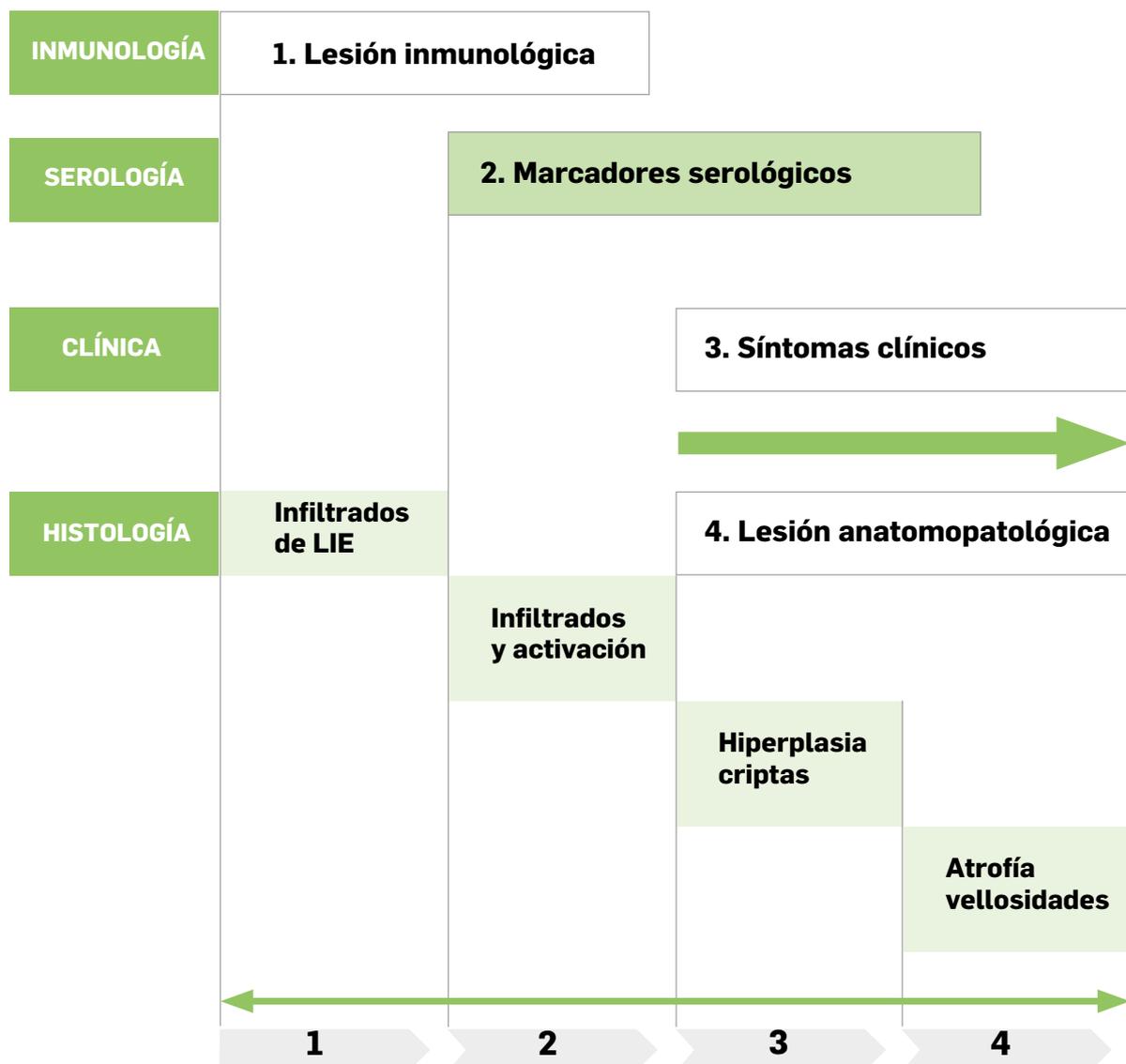


Figura 1

Secuencia patogénica de la EC

La lesión inmunológica aparece en primer lugar, los síntomas clínicos pueden aparecer posteriormente a los marcadores serológicos y previamente a la lesión histopatológica.



Población de riesgo

- Familiares de primer grado
- Diabetes Mellitus tipo 1
- Retraso de crecimiento o talla baja
- Síndrome de Down
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- Asociación a otras enfermedades autoinmunes

Manifestaciones clínicas de los pacientes

INFANCIA	ADOLESCENCIA	ADULTO
Diarreas fétidas, abundantes y grasosas	Anemia ferropénica	Diarrea malabsortiva
Náuseas, vómitos	Dolor abdominal Diarrea malabsortiva	Apatía, irritabilidad, depresión
Anorexia y astenia	Estreñimiento y meteorismo	Colon irritable, estreñimiento
Distensión abdominal	Hepatitis	Astenia e inapetencia
Defectos del esmalte dental	Estomatitis aftosa	Hipertransaminemia
Pelo frágil	Queilitis angular	Pérdida de peso
Hipotrofia muscular: nalgas, muslos y brazos	Dermatitis atópica	Dermatitis herpetiforme
Fallo de crecimiento Retraso pondoestatural	Cefaleas, epilepsia	Anemia ferropénica
Introversión, Irritabilidad	Estatura corta Retraso puberal	Osteoporosis, fracturas, artritis, artralgias
Dislexia, autismo	Menarquia tardía	Abortos, infertilidad, menopausia precoz, recién nacidos debajo peso
Dependencia, hiperactividad	Artritis crónica juvenil	Cáncer digestivo, linfoma
Leucopenia, coagulopatías, trombocitosis	Frecuentemente asintomática	Epilepsia, ataxia, neuropatías periféricas

Diagnóstico de la enfermedad celíaca

- Serología autoinmune: Ac. anti-endomisio (EMA) y Ac. anti-transglutaminasa (tTG)
- Estudio genético: Alelos HLA-DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201) y Alelos HLA-DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302)
- Biopsia intestinal (BI) e Inmunotipaje de los linfocitos intraepiteliales (LIE)

Utilidad de los marcadores de EC

- Diagnóstico diferencial o asistencial de EC
- Seguimiento de la dieta sin gluten (DSG)
- Identificación de pacientes de la población de riesgo
- Estudios de prevalencia en población general

Métodos de detección

- Enzimoimmunoanálisis: Ac anti-transglutaminasa tisular (tTG)
- Inmunofluorescencia indirecta: Ac anti-endomisio

Ac. Anti-tran glutamisa tisular (Anti-tTg)

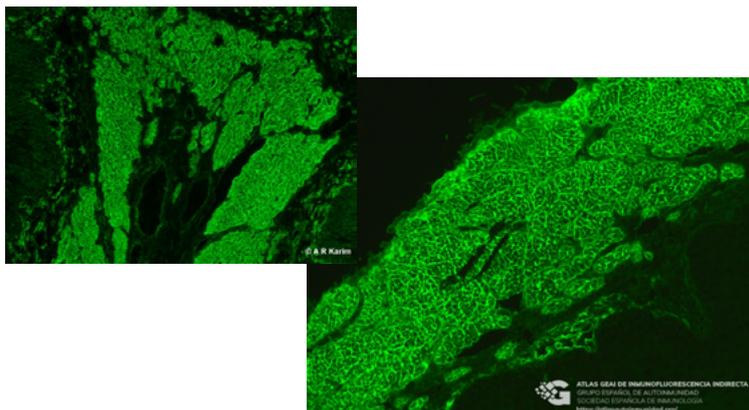
- El anticuerpo IgA anti-transglutaminasa tisular 2 (tTG2) es un marcador relevante de la enfermedad celíaca.
- La transglutaminasa tisular (tTG) es una enzima descrita como principal antígeno de los ac. anti tTG, es un enzima dependiente del Ca
- Interviene en la deaminación de la gliadina
- Se localiza en las fibras que rodean el músculo liso y células endoteliales
- **El método de detección** es el ELISA, de IgA e IgG (Ua/mL)

Antígeno: Transglutaminasa nativa humana y la recombinante humana han permitido mejorar la sensibilidad y especificidad

- Utilidad en diagnóstico de la enfermedad celíaca y seguimiento de la DSG

■ **Ac. Anti-endomisio** (imagen 1)

- Son de tipo IgA y IgG, van dirigidos contra fibras de reticulina del tejido conectivo que rodea al músculo liso del esófago de mono
- El antígeno es la enzima transglutaminasa tisular, proteína del tejido conectivo localizada en las microfibrillas del tracto gastrointestinal
- Detección por IFI: Presenta un patrón de tinción característico
- Manual, caro y subjetivo. Es el Patrón ORO
- Sustrato sobre tejido de esófago distal de mono
- Problemas éticos por la utilización de animales protegidos y alto coste ecológico
- Sustrato de cordón umbilical, tejido rico en fibras de reticulina (endomisio) permite una técnica más accesible y menos costosa
- Cribado de pacientes para biopsia y seguimiento de la dieta sin gluten (DSG)



■ **AC ANTI-ENDOMISIO**

- IFI
- Semicuantitativa
- Subjetiva, depende del observador
- Difícil automatización
- No permite el cribado masivo

■ **AC-ANTI-tTG**

- ELISA
- Cuantitativa
- Objetiva
- Automatizada
- Idónea para el cribado

Sensibilidad y especificidad de las técnicas

AutoAc	SE	ES	VPP	VPN
Anti-endomisio	85-99 %	95-100 %	97 %	98 %
Anti-tTG IgA/ rh	93-100 %	95-100 %	97-99 %	93-97 %

Se necesita disponer de marcadores serológicos (MS) con alta sensibilidad para detectar la mayoría de los casos y alta especificidad para evitar realizar BI innecesarias.

Tratamiento

→ Dieta exenta de gluten (DSG)

Conclusiones

- Los MS de EC son de gran utilidad para el diagnóstico e indicadores de EC en pacientes con formas subclínicas de la enfermedad, pero NO deben utilizarse como único criterio diagnóstico.
- Los MS de EC son la prueba de elección para la detección de la enfermedad y los ac. anti-transglutaminasa IgA con antígeno tTG2 es el estudio inicial recomendado por su alta sensibilidad y especificidad y las ventajas metodológicas.
- Es obligada la detección de IgA sérica al determinar los MS y solo si la IgA total es baja o indetectable, la determinación de anti-tTG-IgA NO es válida y se determinará la anti-tTG-IgG.
- Ante marcadores negativos y una evidente sospecha clínica no se excluye la enfermedad, por lo que se precisara la realización del tipaje HLA (con alto valor del VPN) y/o la biopsia intestinal.
- Ante marcadores positivos sin evidencia clínica, habría que considerar la realización del tipaje HLA (con alto valor del VPN) y/o la biopsia intestinal.
- Siguiendo las normas de la ESPGHAN 2012 y 2020, si la concentración de los anticuerpos anti-tTGA-IgA es ≥ 10 veces el límite superior de lo normal ($10 \times \text{LSN}$) se puede aplicar el diagnóstico de no biopsia, siempre que los anticuerpos endomisio (EMA-IgA) sean positivos en una segunda muestra de sangre, lo que permitirá el diagnóstico de EC sin realizar la biopsia intestinal en pacientes pediátricos y adolescentes.

Bibliografía

1. S. Husby, S. Koletzko, .R. Korponay-Szabo', M.L. Mearin, A. Phillips, R. Shamir, R. Troncone, K. Giersiepen, D. Branski, C. Catassi, M. Leigeman, M. Maki, C. Ribes-Koninckx, A. Ventura, and K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. *JPGN* 2012;54: 136–160.

2. S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabó, K. Kurppa, M.L. Mearin, C. Ribes-Koninckx, R. Shamir, R. Troncone, R. Auricchio, G. Castillejo, R. Christensen, J. Dolinsek, P. Gillett, A. Hróbjartsson, T. Koltai, M. Maki, S. Mai Nielsen, A. Popp, K. Størdal, K. Werkstetter, M. Wessels. *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Pruebas diagnósticas para la enfermedad celíaca

Vocalía Nacional de
Analistas Clínicos

C/ Villanueva, 11, 3ª planta - 28001 Madrid | T. (+34) 91 431 25 60 | congral@redfarma.org
www.portalfarma.com