

RETIRADA DE GLUTEN SIN DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE ENFERMEDAD CELÍACA

Atención Hospitalaria: Pepa Barrio Torres (H. U. de Fuenlabrada, Fuenlabrada), Marta Herreros Saenz (H. U. del Tajo, Aranjuez), Carmen Miranda Cid (H.G. U. Gregorio Marañón, Madrid), Enriqueta Román Riechmann (H. U. Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda)

Atención Primaria: Encarna Lancho Monreal (C.S. Sánchez Morate), Juan Rodríguez Delgado (C.S. Alpedrete)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	1
DIAGNÓSTICO.....	2
APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD CELIACA QUE HA INICIADO UNA DIETA SIN GLUTEN.....	5
BIBLIOGRAFÍA	7

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico de carácter inmunológico, desencadenado por el consumo de gluten y de otras prolaminas relacionadas, que se da en sujetos genéticamente predispuestos (sistema HLA). Cursa con una combinación variable de síntomas clínicos, marcadores serológicos específicos, haplotipo HLA-DQ2/DQ8 y enteropatía. El tratamiento consiste en eliminar de por vida y de forma estricta el gluten de la dieta, consiguiéndose con ello la normalización clínica, la negativización de autoanticuerpos y la recuperación histológica de la mucosa intestinal.

El pediatra de Atención Primaria (AP) es fundamental para plantear la sospecha diagnóstica y realizar un primer estudio serológico. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) recomienda que el diagnóstico sea siempre establecido por un pediatra gastroenterólogo, habida cuenta de que implica una indicación de dieta sin gluten de por vida y, en la mayoría de los casos, la confirmación se realiza en un breve periodo de tiempo; todo ello con objeto de evitar tanto el sobre como el infradiagnóstico, con las consecuencias que ambos tienen. Ello implica por parte de Atención Primaria mantener la dieta con gluten hasta la confirmación del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

1. Criterios de sospecha clínica y grupos de riesgo

El diagnóstico se basa en una doble estrategia: un alto nivel de sospecha clínica ante síntomas sugestivos y la búsqueda activa en grupos de riesgo. Los profesionales deberían conocer en detalle los signos y síntomas de sospecha (Figura 1), siendo conscientes de que cada vez se diagnostican más casos que no cumplen el patrón clásico de síntomas digestivos altamente sugestivo de malabsorción. Un alto nivel de sospecha clínica, sobre todo en AP, puede contribuir a reducir el considerable número de casos que aún quedan sin diagnosticar.

La búsqueda activa en los pacientes que forman parte de los grupos de riesgo (**Figura 1**) es el otro pilar del diagnóstico. Mención especial a los familiares directos de pacientes con EC (padres, hijos o hermanos), que tienen un protocolo propio de manejo, y a los pacientes con déficit de IgA. Si existe déficit de IgA, el estudio debe hacerse con anticuerpos tipo IgG y, de ser positivos, requerirá la realización de una biopsia intestinal (BI).

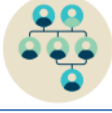
Síntomas gastrointestinales: 	• Diarrea crónica o intermitente / Estreñimiento crónico/ Dolor abdominal crónico • Distensión abdominal • Náuseas o vómitos de repetición
Síntomas extraintestinales: 	• Fallo de medro/ pérdida de peso/ estancamiento en el crecimiento/ talla corta • Anemia crónica por déficit de hierro • Retraso puberal, amenorrea • Aftosis bucal recurrente • Fatiga crónica, irritabilidad • Fracturas óseas ante traumatismos banales / osteopenia/ osteoporosis • Neuropatía • Artritis, artralgias • Dermatitis herpetiforme • Defectos del esmalte dental • Alteración en las pruebas de función hepática
En niños y adolescentes que pertenecen a alguno de los siguientes grupos de riesgo: 	• Familiares en 1er grado de individuos con EC • Enfermedades autoinmunes: Diabetes mellitus tipo I. Enfermedad tiroidea autoinmune, Enfermedad hepática autoinmune • Síndrome de Down • Síndrome de Turner • Síndrome de Williams-Beuren • Déficit de IgA

Figura 1 Síntomas y signos de sospecha. Grupos de Riesgo (Fuente: ESPGHAN. Nuevas guías para el diagnóstico de la enfermedad celiaca en la población pediátrica. 2020)

2. Métodos diagnósticos

Estudio serológico

La precisión de los test utilizados para la determinación de anticuerpos ha hecho que la serología sea la primera línea de investigación en pacientes con sospecha de EC.

El estudio serológico debe efectuarse mientras el paciente consume gluten, ya que el nivel de anticuerpos disminuye tras iniciar una dieta sin o baja en gluten.

- **Anticuerpos antitransglutaminasa (AATG IgA):** Son los que deben determinarse en primer lugar. Los títulos elevados superiores a 10 veces el límite superior de normalidad (LSN) predicen la existencia de lesión de las vellosidades intestinales.

- **Anticuerpos antiendomiso (AAE IgA):** Tiene una precisión diagnóstica muy elevada. El inconveniente radica en que se realizan mediante inmunofluorescencia indirecta, técnica semicuantitativa y subjetiva.
- **Anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina (AAPDG IgG):** Son útiles para el estudio de la EC en pacientes con déficit selectivo de IgA.
- **Test de lectura rápida:** Se realizan mediante inmunocromatografía, por lo que no son cuantitativos. Detectan AATG, AAPDG, AAG o combinaciones de varios. La experiencia es aún limitada y los resultados deben confirmarse mediante serología estándar.

Estudio genético

La EC se asocia a un HLA específico de riesgo localizado en la región HLA de clase II. Más del 90% de pacientes con EC son portadores de una o 2 copias de HLA DQ2.5. Aquellos pacientes que no portan DQ2 son DQ8. La interpretación del HLA debería ser realizada por pediatras gastroenterólogos.

Biopsia intestinal

La BI ha dejado de ser imprescindible para el diagnóstico de EC, aunque sigue siendo un pilar fundamental. Se recomienda al menos 4 biopsias a nivel duodenal y una en bulbo. Es necesario emplear métodos estandarizados para la correcta orientación y corte de la biopsia duodenal. Se emplea la clasificación de Marsh modificada por Oberhuber para categorizar las distintas lesiones histológicas. Para el diagnóstico de EC se requiere la presencia de lesión Marsh 2 o 3, aunque ninguna lesión es patognomónica.

3. Actitud a seguir en Atención Primaria ante la sospecha clínica y en grupos de riesgo

Ante signos o síntomas compatibles, en AP se debe solicitar la determinación de IgA sérica junto a los AATG IgA, siempre sin retirar el gluten de la dieta. Si los AATG IgA son negativos, se deben descartar posibles causas de falsos negativos como el déficit de IgA, la escasa o nula ingesta de gluten o la medicación inmunosupresora. Si son positivos, o ante la sospecha de falso negativo, se debe remitir al paciente a una Unidad de Gastroenterología Pediátrica (UGP). No obstante, conviene recordar que la EC puede manifestarse en cualquier momento de la vida y, por tanto, unos anticuerpos negativos en un momento puntual no excluyen para siempre la enfermedad.

La determinación de IgA y de AATG Ig A también debe hacerse a los pacientes que pertenecen a grupos de riesgo. En el caso de niños con familiaridad de primer grado de EC, habrá que remitir a una UGP para estudio HLA y estratificación del riesgo y así establecer la necesidad de controles serológicos posteriores.

4. Criterios diagnósticos

Se basan en las últimas recomendaciones de las Guías ESPGHAN 2020:

- Se puede realizar el diagnóstico de EC sin necesidad de realizar biopsia intestinal en niños con síntomas sugestivos de EC y AATG IgA más de 10 veces el LSN de cada laboratorio (determinación por ELISA). En una segunda muestra se debe confirmar la presencia de AAE IgA positivos.
- Es posible aplicar el mismo protocolo de diagnóstico sin BI en niños asintomáticos, pero siempre de forma individualizada y consensuada con los padres y el paciente, si éste tiene la edad adecuada.
- En los casos de niños con DM1 es obligatorio realizar BI para confirmar el diagnóstico. Lo mismo sucede en pacientes con AATG IgA menos de 10 veces LSN o con déficit de IgA con resultado positivo en un test IgG, puesto que la evidencia científica en estos casos es insuficiente.
- El estudio HLA solo estaría indicado en casos dudosos y para cribado de población de riesgo.

El procedimiento que seguir ante un niño con sospecha clínica de EC o en situación de riesgo a padecerla se expone en el siguiente algoritmo (**Figura 2**).

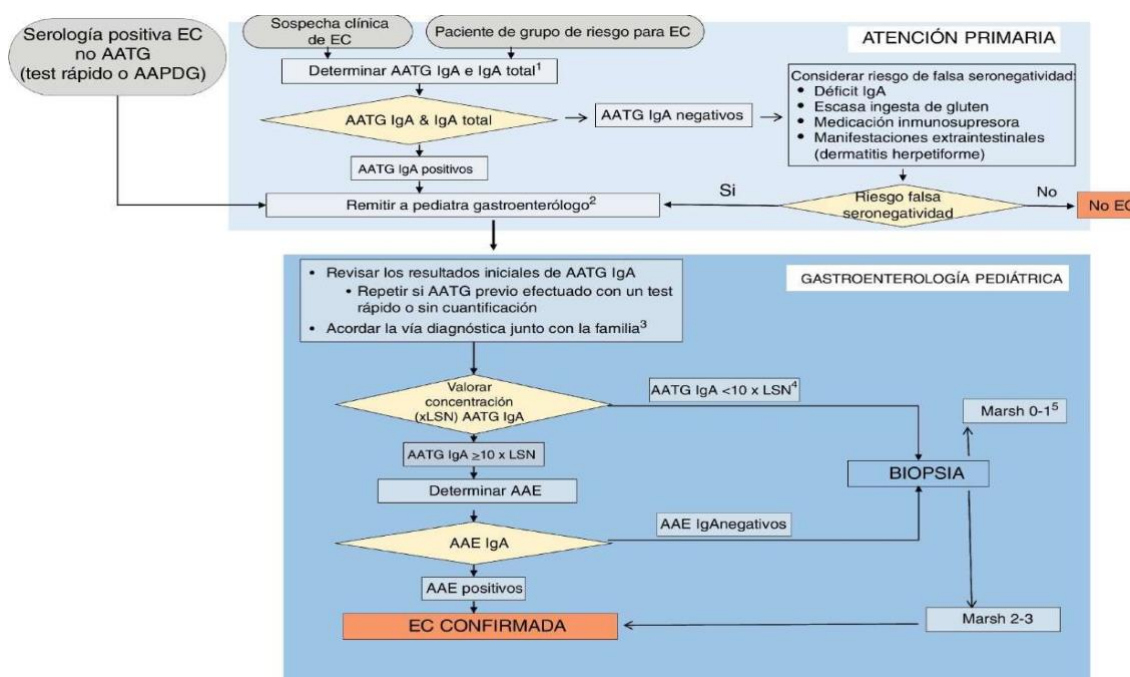


Figura 2 Algoritmo diagnóstico.

1. Déficit de IgA: valores por debajo de los que el laboratorio determine para la edad o <0,2g/l en mayores de 3 años.
2. Evitar que la familia inicie una dieta baja o sin gluten antes de ser valorado en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica. 3. Confirmar el mensaje de que, independientemente de cómo se haga el diagnóstico, el tratamiento con dieta sin gluten es de por vida. 4. Si AATG IgA positivos pero con valores bajos, confirmar ingesta suficiente de gluten. Valorar repetirlos añadiendo los AAE. 5. Considerar: a) revisión de la biopsia; b) resultado AATG falso positivo y determinar AAE (si positivo=EC potencial); c) estudios adicionales (HLA, depósitos de transglutaminasa, citometría, etc.); d) plantear seguimiento y repetir estudios asegurando ingesta normal de gluten; e) valorar la importancia de los síntomas. (Fuente: Aplicación racional de los nuevos criterios de ESPGHAN 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.2020)

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD CELIACA QUE HA INICIADO UNA DIETA SIN GLUTEN

No se debería iniciar una dieta sin gluten (DSG) antes de realizar el estudio diagnóstico completo.

Se denomina “diagnóstico incierto” si inicia una DSG antes de confirmación diagnóstica o tras un diagnóstico incorrecto, sin cumplir criterios según las guías ESPGHAN 2022.

En las UGPs, hay que considerar situaciones en las que se ha iniciado DSG en paciente pediátrico sin completar diagnóstico:

- Síntomas de EC y AATG IgA < 10 LSN sin realizar BI.
- Síntomas de EC y AATG IgA ≥ 10 LSN sin determinación de AAE IgA en una segunda analítica de confirmación y sin realizar BI.
- Síntomas de EC y positividad de otros anticuerpos de EC (no AATG IgA ni AAE IgA), ej: solo AAPDG IgG, sin realizar BI.
- Síntomas digestivos relacionados con el gluten y sin realización de serología específica de EC.
- Estudio genético HLA DQ2/8 positivo sin serología específica positiva.

En estas situaciones, aunque no hay una guía basada en la evidencia sobre cómo actuar, en base a opinión de expertos expuesta en la reunión ESPGHAN 2024 se sugiere tener en cuenta el tiempo que lleva el niño con DSG: Si menos de 3 meses es probable que si tenía serología positiva se mantenga positiva, siendo la actitud diagnóstica igual que en un niño que no ha iniciado DSG, siguiendo para el diagnóstico el protocolo ESPGHAN, aunque individualizando según los casos.

Cuando la DSG se inició hace más de 3 meses, es necesario realizar serología de EC (AATG IgA):

- Si **serología positiva**: se seguirá protocolo diagnóstico ESPGHAN, individualizando según los casos (según título de anticuerpos y tiempo de exclusión)
- Si **serología es negativa**: es necesario realizar estudio genético HLA DQ2/8:
 - Si **estudio genético negativo** es poco probable que se trate de una EC. Se reintroducirá el gluten en su alimentación y se vigilará evolutivamente al paciente. Si ese paciente tiene síntomas claramente relacionados con el gluten y mantiene serologías negativas, habría que pensar en otras posibilidades diagnósticas como sensibilidad al gluten/trigo no celíaca, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, etc.
 - Si **estudio genético positivo**, es necesario realizar una prueba de exposición al gluten (provocación) para llegar al diagnóstico.

¿Cómo realizar la provocación oral (PO) con gluten?

Las guías ESPGHAN recomiendan NO realizar la PO en periodos críticos de crecimiento (<5 años o pubertad), pero algunas recomendaciones más recientes indican que se puede realizar siempre y cuando se lleve un seguimiento muy estricto del paciente.

Se debe realizar la PO de forma reglada, asegurando una ingesta diaria de 10-15 gr de gluten (una rebanada de pan = 3-5 gr de gluten). Dado el riesgo genético HLA DQ2/8 positivo, se recomienda el primer control clínico y analítico a los 1-3 meses tras inicio de PO, para minimizar la exposición al gluten, con controles sucesivos cada 3-6 meses hasta el año y después revisión anual.

En la evolución se pueden dar diferentes situaciones:

- 1) Positivización de la serología con/sin síntomas, valorar de forma individualizada la necesidad de confirmar el diagnóstico con BI.
- 2) No síntomas y persistencia de serología negativa al año, se indicará dieta con cantidad libre de gluten. Si tras 2 años de exposición al gluten los AATG IgA se mantienen negativos y el paciente está asintomático, la probabilidad de desarrollar EC es escasa, aun así, se continuará monitorizando al paciente por la posibilidad de desarrollo más tardío de la enfermedad tras la exposición al gluten.
- 3) Si el paciente y/o familia rechazan realizar la exposición al gluten y prefieren seguir con una DSG, es importante hacer seguimiento clínico y nutricional, valorando de forma individualizada la necesidad de insistir en confirmar diagnóstico de forma adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donat E, Ester Donat, María Roca, Ricardo Torres y Carmen Ribes-Koninckx y colaboradores del Grupo de Trabajo de Enfermedad Celiaca de la SEGHP. Protocolo de despistaje de enfermedad celiaca en población pediátrica con familiar de primer grado afecto. 2020. Disponible en: <https://www.seghnp.org/documentos/protocolo-de-despistaje-de-enfermedad-celiaca-en-poblacion-pediatrica-con-familiar-en>.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. JPN 2020;70: 141–157.
3. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al. ESPGHAN Position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;75:369-86.
4. Román Riechman E, Castillejo de Villasante G, Cilleruelo Pascual ML, Donat Aliaga E, Polanco Allué I, Sánchez-Valverde F, Ribes Koninckx C. et al. Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. An Pediatr (Barc). 2020;92(2):110.e1-110.e9.
5. Román E, Barrio J, Cilleruelo ML, Torres R, Almazán V, Coronel C, et al. Aplicación racional de las recomendaciones ESPGHAN 2022 de seguimiento del paciente celíaco pediátrico: documento de consenso de sociedades científicas (SEGHP, AEPap, SEPEAP, SEEC, AEG, SEMFYC, SEMG y SEMERGEN). An Pediatr (Barc). 2024;101:267-77.
6. Singh, A., Kleinhenz, J., Brill, H., Fahey, L., Silvester, J. A., Sparks, B., et al. (2023). A Clinician's Guide to Gluten Challenge. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 77(6), 698–702.