



ARTÍCULO ESPECIAL

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



Enriqueta Román Riechmann^{a,*}, Gemma Castillejo de Villasante^b,
M. Luz Cilleruelo Pascual^a, Ester Donat Aliaga^c, Isabel Polanco Allué^d,
Félix Sánchez-Valverde^e y Carmen Ribes Koninckx^c

^a Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^b Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, España

^c Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^e Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 15 de octubre de 2019; aceptado el 5 de diciembre de 2019

Disponible en Internet el 16 de enero de 2020

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Diagnóstico;
Recomendaciones;
Serología;
HLA;
Biopsia intestinal;
ESPGHAN

Resumen La enfermedad celíaca es un proceso sistémico de carácter inmunológico, desencadenado por el consumo de gluten, que se da en sujetos genéticamente predispuestos. Se expresa con una gran variedad de síntomas clínicos, marcadores serológicos específicos, haplotipo HLA-DQ2/DQ8 y enteropatía. El tratamiento consiste en eliminar de por vida el gluten de la dieta, por lo que es fundamental un diagnóstico adecuado. Los criterios seguidos para ello han sido habitualmente los establecidos por la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) desde 1969. Estos criterios han ido evolucionando desde la necesidad de varias biopsias intestinales para el diagnóstico a, gracias al desarrollo de pruebas serológicas de alta sensibilidad y especificidad, considerar la enteropatía como un elemento más en este diagnóstico y posibilitar en determinadas circunstancias realizarlo sin necesidad de biopsia intestinal. La revisión actualizada en 2019 de los criterios 2012 aporta nueva evidencia sobre algunos aspectos, como el papel del HLA, el diagnóstico de los pacientes asintomáticos y la eficacia de los marcadores serológicos. Estos aspectos se revisan en detalle, con el objetivo de facilitar la aplicación de los nuevos criterios 2020 de una forma racional en todos los niveles

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enriqueta.roman@salud.madrid.org (E. Román Riechmann).

asistenciales. En este sentido el pediatra de Atención Primaria es fundamental para la búsqueda activa de casos y realizar un primer estudio serológico, recomendándose que el diagnóstico sea siempre establecido por un pediatra gastroenterólogo.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Coeliac disease;
Diagnosis;
Recommendations;
Serology;
HLA;
Intestinal biopsy;
ESPGHAN

Rational application of the new European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 criteria for the diagnosis of coeliac disease

Abstract Coeliac disease is a systemic immune-mediated disorder triggered by the ingestion of gluten, which is given in genetically predisposed subjects. It manifests with a wide variety of clinical symptoms, specific serological markers, HLA-DQ2/DQ8 haplotype and enteropathy. The criteria followed for this have usually been those established by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) since 1969. These criteria have advanced from the need of several intestinal biopsies to, thanks to the development of serological tests of high sensitivity and specificity, considering the enteropathy as one more element in this diagnosis and makes it possible to perform a diagnosis without the need of an intestinal biopsy in certain circumstances. The updated review of the 2012 criteria in 2019 provides new evidence on some aspects, such as the role of HLA, the diagnosis of asymptomatic patients, and the effectiveness of the serological markers. These aspects are reviewed in detail, with the aim of facilitating the rational application of the new 2020 criteria at all care levels. In this sense, Paediatric Primary Care is fundamental in the search for active cases and to perform a first serological study, being recommended that the diagnosis is always established by a Paediatric Gastroenterologist.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Definición de la enfermedad

Según la reciente definición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)¹, la enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico de carácter inmunológico, desencadenado por el consumo de gluten y de otras prolaminas relacionadas (secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) 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.

Evolución de los criterios para el diagnóstico

En 1969, ESPGHAN estableció por primera vez unos criterios estrictos para el diagnóstico de EC en población pediátrica: los llamados criterios de Interlaken² (tabla 1). Establecían como obligatorio la demostración de atrofia de las vellosidades intestinales en una primera biopsia intestinal (BI) consumiendo gluten, normalización histológica tras la retirada del gluten y reaparición de la lesión tras su

reintroducción (prueba de provocación) para diferenciar la EC de otras causas de enteropatía.

La aplicación de estos criterios junto con el hallazgo a principio de los años 80 de un marcador de EC activa, los anticuerpos antigliadina (AAG)³, propició su revisión, estableciéndose los nuevos «Criterios ESPGHAN 1990 para el diagnóstico de la EC»⁴. Estos criterios permitían, en niños mayores con síntomas sugestivos de EC, establecer el diagnóstico tras una única BI consumiendo gluten con lesiones histológicas características (aunque no específicas) y respuesta clínica a la exclusión del gluten de la dieta. La prueba de provocación se reservaba para menores de 2 años en el momento de la primera BI, diagnóstico realizado sin BI y ante cualquier duda diagnóstica.

A mitad de los años 80 se objetivaron los anticuerpos anti-endomisio (AAE)⁵ y en 1997 se identificó la transglutaminasa tisular (TG) como el autoantígeno en la EC y posteriormente la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2 (AATG) circulantes. Ambos tipos de anticuerpos mostraban una sensibilidad y especificidad similares y una mayor eficacia que los AAG como marcador de EC activa⁶.

El siglo XXI: un nuevo escenario

Los criterios ESPGHAN 1990 siguieron en vigor hasta que numerosos estudios demostraron la excelente correlación entre niveles elevados de AATG y grado de atrofia vellositaria^{6,7} y el valor de los AAE como predictores de

Tabla 1 Evolución de los criterios ESPGHAN para el diagnóstico de la EC

Criterios 1969	Criterios 1990	Criterios 2012	Criterios 2020
<ul style="list-style-type: none"> • Son imprescindibles 3 BI para establecer el diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Es imprescindible al menos una primera BI para establecer el diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes sintomáticos con AATG > 10 × LSN, AAE positivos (en una segunda muestra) y HLA DQ2/DQ8 podría establecerse el diagnóstico omitiendo la primera BI 	<ul style="list-style-type: none"> • En algunos pacientes asintomáticos que cumplan los criterios específicos podría establecerse el diagnóstico de EC omitiendo la primera BI • No es necesario el estudio HLA para el diagnóstico sin BI • En los déficits de IgA y en pacientes asintomáticos con DM1 es obligatoria la BI
<ul style="list-style-type: none"> • La prueba de provocación es obligatoria en todos los casos 	<ul style="list-style-type: none"> • La prueba de provocación es obligatoria en todos los niños menores de 2 años y cuando existen dudas en el diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • La prueba de provocación solo es obligatoria cuando existen dudas en el diagnóstico 	
Tiempo de confirmación diagnóstica según los criterios aplicados			
<ul style="list-style-type: none"> • En todos los casos el diagnóstico se confirma tras 5-6 años de seguimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • En la mayoría de los casos el diagnóstico se confirma tras 5-6 años de seguimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • En la mayoría de los casos el diagnóstico queda confirmado tras 1-3 meses de seguimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • En la mayoría de los casos el diagnóstico queda confirmado tras 1-3 meses de seguimiento

AAE: anticuerpos antiendomiso; AATG: anticuerpos antitransglutaminasa; BI: biopsia intestinal; DM1: diabetes mellitus 1; EC: enfermedad celíaca; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LSN: límite superior de la normalidad. Fuente: ESPGHAN 2012¹; Meeuwisse²; ESPGHAN 1990⁴; ESPGHAN 2020¹³.

lesión⁸. Se cuestionó la evaluación histológica convencional como patrón oro para el diagnóstico de EC^{8,9} y la necesidad de prueba de provocación en menores de 2 años, dado que la mayoría de estos con atrofia vellositaria y AAE positivos recaían al realizarla⁹.

Como consecuencia de la evidencia acumulada, se publicaron en 2012 las nuevas «*ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach*»¹, con una innovadora definición de EC que considera la enteropatía como un elemento más del diagnóstico, no como un criterio indispensable. Se plantea la posibilidad de diagnóstico sin BI en determinados casos (clínica sugestiva, AATG positivos a títulos altos, AAE positivos en una segunda muestra y HLA compatible). Tras confirmarse en los años siguientes que el diagnóstico sin biopsia era seguro en esos casos¹⁰⁻¹², la revisión actualizada en 2020 de los criterios 2012 aporta nueva evidencia sobre algunos aspectos, como el papel del HLA, el diagnóstico de los asintomáticos y la eficacia de los marcadores serológicos¹³. Estos aspectos se revisan a continuación en detalle, con el objetivo de facilitar la aplicación de los nuevos criterios 2020 de una forma racional, tanto en Atención Primaria como Hospitalaria.

Papel de la clínica

Los síntomas y signos clínicos relacionados con la EC (tabla 2) son los que en su momento hacen sospechar la existencia de la enfermedad y obligan a descartarla.

La información disponible sobre la presentación clínica de la EC ha experimentado un cambio drástico con el

desarrollo de pruebas serológicas de alta sensibilidad y especificidad. Se han identificado nuevos pacientes con síntomas digestivos leves, síntomas considerados como no clásicos (síntomas extradi digestivos) o casos asintomáticos, así como situaciones asociadas a un aumento de riesgo de la EC, lo que ha llevado a un cambio en las formas clínicas diagnosticadas, con un aumento de las no clásicas y asintomáticas. La EC ha pasado de considerarse una enfermedad pediátrica a ser una enfermedad diagnosticada en todas las edades de la vida¹⁴.

Respecto a la especificidad de la clínica, en un reciente estudio sobre una cohorte de pacientes con serología positiva para EC, el cuadro de malabsorción (diarrea crónica, pérdida de peso, fallo de medro y anemia), añadido a unos altos niveles de anticuerpos específicos (AATG > 10 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y AAE positivos), confería un valor predictivo positivo de un 100% para lesión intestinal frente a un valor algo menor si se trataba de cualquier otro síntoma¹².

También es obligado estudiar la enfermedad en determinadas situaciones con un aumento de riesgo para la misma, como son las enfermedades autoinmunes, algunas cromosomopatías, déficit de IgA y la familiaridad de primer grado (tabla 2)¹³.

Por otra parte, todavía es un tema controvertido la indicación de cribado en población general, ya que la EC no cumple los criterios establecidos para ello por la OMS. Diferentes grupos de expertos mantienen la recomendación de la búsqueda activa de casos establecida por ESPGHAN, dada la falta de evidencia sobre la evolución de los pacientes asintomáticos no diagnosticados^{15,16}.

Tabla 2 Cuándo valorar el diagnóstico de EC

En niños y adolescentes que presenten los siguientes síntomas de etiología en principio no filiada
<i>Síntomas gastrointestinales</i>
Diarrea crónica o intermitente
Distensión abdominal
Náuseas o vómitos de repetición
Dolor abdominal crónico
Estreñimiento crónico
<i>Síntomas extraintestinales</i>
Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento
Anemia por déficit de hierro
Alteración en las pruebas de función hepática
Aftosis bucal recurrente
Talla corta
Retraso puberal, amenorrea
Dermatitis herpetiforme
Fatiga crónica, irritabilidad
Fracturas óseas ante traumatismos banales/osteopenia/osteoporosis
Neuropatía
Artritis, artralgias
Defectos del esmalte dental
En niños y adolescentes que pertenecen a alguno de los siguientes grupos de riesgo
<i>Familiares en 1.º grado de individuos con EC</i>
<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>
<i>Enfermedad tiroidea autoinmune</i>
<i>Enfermedad hepática autoinmune</i>
<i>Síndrome de Down</i>
<i>Síndrome de Turner</i>
<i>Síndrome de Williams</i>

EC: enfermedad celíaca.

Fuente: Adaptado de ESPGHAN 2020¹³.

Papel de la serología

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

Anticuerpos antitransglutaminasa

Los AATG IgA son los que deben determinarse en primer lugar en el diagnóstico de la EC por su elevada sensibilidad y especificidad, añadido a su disponibilidad y su realización por un método automatizado y objetivo (enzimoinmunoanálisis). En un metaanálisis reciente¹⁶ estos valores fueron del 92,8% (IC 95%, 90,3-94,8%) y 97,9% (IC 95%, 96,4-98,8%) respectivamente. Los títulos elevados de AATG IgA, superiores a 10 veces el LSN, predicen la existencia de lesión de las vellosidades intestinales con gran especificidad¹⁷. En algunas ocasiones se han descrito valores falsos positivos, habitualmente a títulos bajos, por reacción cruzada con anticuerpos en otras situaciones clínicas, como enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones¹⁸.

Anticuerpos antiendomiso

Los AAE reaccionan con el endomiso, tejido conectivo perivascular entre las fibras musculares lisas. Actúan frente a la transglutaminasa en tejidos como el esófago de mono y el cordón umbilical, utilizados como sustratos en los test desarrollados para su determinación. La precisión diagnóstica de los AAE IgA es muy elevada¹⁹, por una alta sensibilidad y especificidad¹³. Su mayor inconveniente radica en que se realizan mediante inmunofluorescencia indirecta, técnica semicuantitativa y subjetiva, más cara, que precisa de personal experto y de más tiempo que la determinación de AATG.

Anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina

Los péptidos de gliadina son desamidados por la transglutaminasa tisular, produciéndose un aumento importante de su inmunogenicidad, por lo que se han desarrollado métodos que detectan anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina (AAPDG), que han sustituido a los antiguos AAG. Tienen la ventaja de determinarse mediante técnica objetiva de enzimoimmunoanálisis. La sensibilidad y especificidad de los AAPDG IgA e IgG es del 87,8% (IC 95%, 85,6-89,9%) y 94,1% (IC 95%, 92,5-95,5%), respectivamente¹⁶. Los AAPDG IgG son útiles para el estudio de la EC en pacientes con déficit selectivo de IgA²⁰. Sin embargo, no han conseguido superar a los AATG IgA y la positividad aislada de estos anticuerpos da lugar a resultados falsos positivos que aumentan el número de endoscopias innecesarias²¹⁻²³.

Test de lectura rápida

Se realizan mediante inmunocromatografía, por lo que no son cuantitativos. Utilizan unas gotas de sangre capilar que difunden sobre un soporte sólido, apareciendo una línea en la ventana del test si es positivo. Detectan AATG, AAPDG, AAG o combinaciones de varios. Han sido utilizados como cribado no invasivo de la EC con buena correlación con la serología estándar, siempre que la lectura sea realizada por personal entrenado. La sensibilidad y especificidad de estos test es del 94,0% (IC 95%, 89,9-96,5%) y 94,4% (IC 95%, 90,9-96,5%) respectivamente, aunque la experiencia es aún limitada para poder ser usados en la práctica clínica habitual y los resultados deben confirmarse siempre mediante serología estándar²⁴.

Limitaciones de los test serológicos

Aunque la determinación de los AATG IgA no está estandarizada, la mayoría de los test comerciales muestran una elevada precisión, sobre todo a títulos altos²⁵. Sin embargo, se han observado variaciones entre diferentes test y entre laboratorios usando el mismo test en niveles de AATG leves-moderados¹². Los laboratorios deben extremar las medidas internas de control de calidad, con cálculo adecuado de la curva de calibración que incluya el valor de 10 veces el LSN¹³.

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. En opinión de expertos, si durante el proceso diagnóstico el paciente ha retirado el gluten, se recomienda realizar una dieta normal, de al menos 3 rebanadas de pan al día durante 1 a 3 meses, y repetir los AATG²⁶.

Con la primera determinación de AATG IgA debe realizarse siempre una cuantificación de IgA sérica total, ya que, en caso de déficit selectivo de IgA, deben usarse los AATG IgG, AAE IgG o AAPDG IgG^{1,13}. A diferencia de los AATG IgA, no hay estudios que hayan valorado que niveles de AATG IgG pueden predecir con fiabilidad la existencia de lesión intestinal. Por tanto, en estos niños, la realización de BI es obligatoria para confirmar el diagnóstico¹³. Otras causas de falsos negativos son el tratamiento con inmunosupresores y la dermatitis herpetiforme, frecuentemente seronegativa. También la determinación en muestras de sangre hemolizada puede dar lugar a un falso descenso de niveles de anticuerpos²⁷.

Tampoco hay estudios suficientes que relacionen los títulos elevados de AATG con la existencia de lesión intestinal en niños con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Además, se han descrito títulos elevados de AATG en la fase de inicio de la DM1 y negativización espontánea posterior de títulos moderados^{28,29}, por lo que en estos pacientes recomendamos la realización de BI para confirmar el diagnóstico de EC.

Papel del estudio genético

La EC se asocia a un HLA específico de riesgo localizado en la región HLA de clase II, cuyos alelos codifican moléculas implicadas en la presentación de péptidos de gluten a los linfocitos T específicos, participando así en la cascada inmunológica del proceso de pérdida de tolerancia al gluten. Más del 90% de pacientes con EC son portadores de una o 2 copias de HLA DQ2.5 codificado por el gen DQA1*05 (cadena alfa) y el gen DQB1*02 (cadena beta). Ser portador de HLA-DQ2.2 (DQA1*02-DQB1*02) de forma aislada confiere mucho menor riesgo, ya que, aunque es homólogo al DQ2.5, tiene menor estabilidad en la unión peptídica. Aquellos pacientes que no portan DQ2 son DQ8, codificado por DQA1*0301-DQB1*0302¹. Existen diversas combinaciones de los 2 alelos relacionados con estos genes que infieren en el individuo un determinado riesgo de tener EC³⁰. El HLA de clase II representa el 40% del riesgo genético, mientras que otras zonas del genoma solo han demostrado una influencia menor del 10%³¹. La complejidad en la interpretación del HLA ha llevado a lo largo de los últimos años a diversos esfuerzos en la unificación de la nomenclatura³² (Anexo: Propuesta de informe de HLA clase II).

Los HLA de riesgo son relativamente frecuentes en algunas poblaciones, lo que se asocia a mayor tasa de incidencia de EC si en esa población el consumo de trigo y gramíneas es habitual, como es el caso de la población española³⁰. En este sentido la tipificación HLA es de baja utilidad para el diagnóstico, dado su bajo valor predictivo positivo. Sin embargo, su alto valor predictivo negativo le confiere gran utilidad para descartar EC en casos de dudas diagnósticas, así como para establecer el riesgo de desarrollar EC en grupos de mayor prevalencia^{12,19,33,34}.

Estudios recientes han documentado que prácticamente el 100% de casos con un título de AATG superior a 10 veces el LSN, AAE positivos y lesión histológica son DQ2/DQ8, por lo cual el estudio HLA no sería imprescindible para confirmar el diagnóstico sin BI^{12,19}, ya que solo los individuos DQ2/DQ8 pueden producir estos anticuerpos³⁵.

Por todo lo anterior, se puede establecer que la interpretación del HLA y su riesgo es una herramienta más en el manejo de la EC y debería ser realizada por pediatras especialistas en Gastroenterología Pediátrica con experiencia clínica en EC^{1,13}, por lo que no recomendamos el estudio HLA como prueba inicial de cribado en Atención Primaria.

Papel de la biopsia intestinal

La BI ha dejado de ser imprescindible para el diagnóstico de todos los casos de EC¹, pero es indiscutible que sigue siendo un pilar fundamental.

Existen ciertas dificultades en su interpretación histológica y, como consecuencia, resultados discordantes entre patólogos. Para optimizar el estudio de la mucosa intestinal, se recomienda la toma de múltiples biopsias mediante endoscopia, obteniendo al menos 4 biopsias a nivel duodenal y una en bulbo, ya que, en ocasiones, esta localización es la única con lesión^{1,13}.

Es necesario emplear métodos estandarizados para la correcta orientación y corte de la biopsia duodenal. Se considera diagnóstico de EC una relación inferior a 2 entre la altura de la vellosidad y la profundidad de la cripta, al menos en una de las BI³⁶. Generalmente, se emplea la clasificación de Marsh modificada por Oberhuber³⁷ para categorizar las distintas lesiones histológicas (tabla 3). Para el diagnóstico de EC se requiere la presencia de lesión Marsh 2 o 3, aunque ninguna lesión es patognomónica.

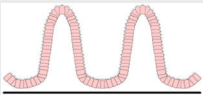

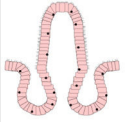
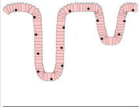
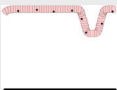
Es importante que en el informe del patólogo conste:

- Si la muestra es suficiente.
- Si está bien orientada para valorar la altura de las vellosidades.
- Porcentaje de linfocitos intraepiteliales (LIE) en relación a células epiteliales.
- Si existe hiperplasia de criptas (presencia de mitosis).
- Grado de atrofia vellositaria.

El hallazgo de lesión Marsh 1 (recuento superior a 25 LIE por 100 células epiteliales) no es suficiente para confirmar el diagnóstico de EC, ya que esta lesión puede ser debida a otras etiologías como alergia alimentaria, infecciones (virus, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Helicobacter pylori*), fármacos, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.³⁸. También puede observarse en la EC potencial (pacientes con lesión intestinal leve Marsh 0 o 1 y AATG y AAE positivos, junto a HLA de riesgo), en los que es controvertido recomendar una dieta exenta de gluten³⁹. En estos casos puede ser de ayuda el patrón citométrico de subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales (aumento de células T CD3+ TCR gamma delta acompañadas de una disminución de las células NK-like) o la presencia de depósitos de anticuerpos frente a transglutaminasa tisular a nivel intestinal^{13,39}.

A pesar de todo esto, en ocasiones, se encuentran discordancias entre los resultados de los AATG y la histopatología.

Tabla 3 Clasificación de Marsh-Oberhuber

Tipo 0 Preinfiltrativa		No se diferencia histológicamente de una mucosa normal	
Tipo 1 Infiltrativa		Aumento LIE con arquitectura vellositaria conservada	
Tipo 2 Hiperplásica		Hiperplasia críptica y aumento de LIE	
Tipo 3 Destructiva		Atrofia vellositaria con hiperplasia críptica y aumento de LIE	Subdivisión establecida por Oberhuber, en función del grado de atrofia vellositaria: - 3a AV parcial - 3b AV subtotal - 3c AV total
Tipo 4 Hipoplásica		Lesión atrófica irreversible de la mucosa	No responde a la dieta exenta de gluten, tras el establecimiento de un clon de células T maligno en el tracto intestinal

AV: atrofia vellositaria; LIE: linfocitos intraepiteliales.

Fuente: Oberhuber et al.³⁷.

En estos casos se recomienda reevaluar la biopsia mediante nuevos cortes de la pieza o con una segunda opinión de un patólogo experto¹³.

Criterios European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012

Teniendo en cuenta la excelente correlación de los AATG IgA y los AAE IgA con la presencia de lesión intestinal, las Guías ESPGHAN 2012¹ contemplaron la posibilidad de efectuar el diagnóstico de EC sin necesidad de BI solo y exclusivamente en pacientes con:

- Sintomatología sugestiva.
- Títulos de AATG IgA superiores a 10 veces el LSN.
- AAE IgA positivos como test de mayor especificidad, efectuados en una muestra posterior, para confirmar y minimizar la posibilidad de error de la técnica o del etiquetado en la determinación de los AATG.
- HLA-DQ compatible (DQ2 y/o DQ8).

La precisión de este modelo se confirmó en 2 amplios estudios publicados en 2017^{12,19}. Aplicado en la práctica

clínica habitual se evitan al menos un 35% de las BI, fundamentalmente en niños con edad inferior a 5 años, habitualmente los más sintomáticos⁴⁰.

En los últimos años se ha valorado el papel de la serología y los criterios ESPGHAN 2012 en otros escenarios diagnósticos diferentes al del paciente sintomático. Se ha observado que niveles de AATG IgA superiores a 10 veces el LSN también predicen la existencia de lesión intestinal en pacientes asintomáticos, aunque el valor predictivo positivo puede ser menor que en pacientes sintomáticos^{12,13}.

Actualización criterios 2020

Por todo lo anterior, las Guías 2020¹³:

- Confirman que los AATG IgA deben determinarse en primer lugar en el estudio de la EC junto con la cuantificación de IgA sérica. Si existe déficit de IgA, en un segundo paso hay que estudiar los anticuerpos isotipo IgG.
- Plantean la posibilidad de realizar el diagnóstico de EC en pacientes asintomáticos sin necesidad de realizar una BI, siguiendo los mismos pasos que en los casos sintomáticos. No obstante, al ser menor el valor predictivo positivo de los niveles altos de AATG, la decisión de no realizar la

Tabla 4 Pilares de las recomendaciones ESPGHAN 2012 y ESPGHAN 2020 para el diagnóstico de la EC en niños y adolescentes

- Se debe sospechar la EC en niños que presenten alguno de los signos, síntomas o situación de riesgo referidos en la [tabla 2](#)
- El primer eslabón en el proceso diagnóstico debe ser la determinación de niveles séricos de IgA total y de anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) IgA.
- En ausencia de anticuerpos de EC (AATG o AAE), el diagnóstico en niños es muy improbable
- Se podría establecer el diagnóstico de EC sin BI en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC con AATG IgA > 10 × LSN, confirmados por AAE (en una 2.^a muestra) en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica
- Se podría aplicar el mismo protocolo de diagnóstico sin BI a niños asintomáticos, pero cada caso debe ser evaluado de forma individual en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica
- En los casos de déficit de IgA o niños con DM1 asintomáticos es obligatorio realizar la BI para confirmar el diagnóstico
- Los individuos no DQ2/DQ8 tienen muy poca probabilidad de desarrollar una EC. El estudio HLA no es imprescindible para el diagnóstico sin biopsia en los casos con AATG IgA > 10 × LSN, confirmados por AAE. Estaría indicado para cribado de población de riesgo y en casos dudosos

AAE: anticuerpos antiendomiso; AATG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2; BI: biopsia intestinal; DM1: diabetes mellitus 1; EC: enfermedad celíaca; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LSN: límite superior de la normalidad.

Fuente: ESPGHAN 2012¹ y ESPGHAN 2020¹³.

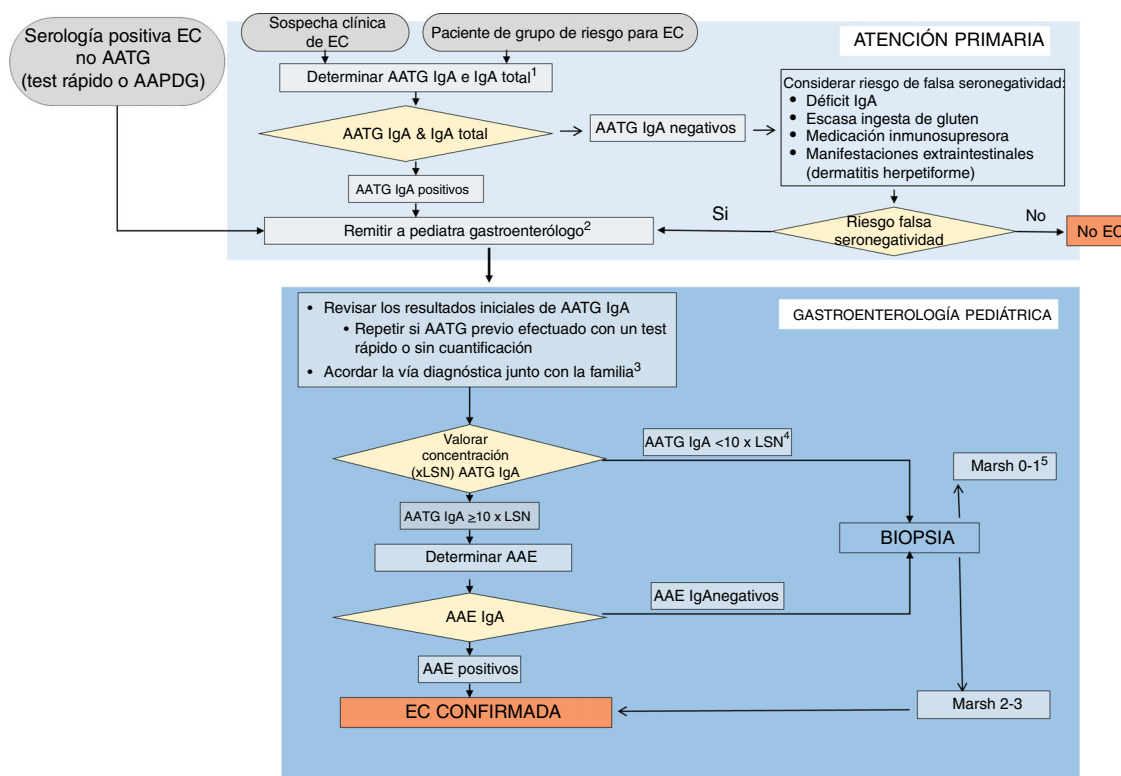


Figura 1 Algoritmo diagnóstico.

AAE: anticuerpos antiendomiso; AAPDG: anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina; AATG: anticuerpos antitransglutaminasa; EC: enfermedad celíaca; LSN: límite superior de la normalidad.

¹ Déficit de IgA: valores por debajo de los que el laboratorio determine para la edad o < 0,2 g/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: Adaptado de ESPGHAN 2020¹³.

Tabla 5 Consecuencias de errores en el diagnóstico de EC

Infradiagnóstico (mantenimiento de dieta con gluten)	Sobrediagnóstico (restricción innecesaria de gluten)
<ul style="list-style-type: none"> – <i>Afectación de la calidad de vida por persistencia de sintomatología</i> – <i>Riesgo de alteración del crecimiento y desarrollo</i> – <i>Complicaciones a largo plazo</i> <ul style="list-style-type: none"> – Problemas de esterilidad/osteopenia – Neoplasias gastrointestinales – Enfermedades autoinmunes 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Afectación de la calidad de vida de pacientes y familia</i> – <i>Repercusión económica</i> – <i>Riesgo de dieta desequilibrada: posible déficit de vitaminas y oligoelementos</i> – <i>Riesgo de estreñimiento y sobrepeso</i>

EC: enfermedad celíaca.

Fuente: Lerner et al.⁴¹.

BI debe ser evaluada de forma individualizada y consensuada con los padres y el paciente, si este tiene la edad adecuada.

- No consideran la posibilidad de diagnóstico de EC sin BI en los pacientes con DM1 asintomáticos, puesto que la evidencia científica en este grupo de pacientes no es suficiente.
- Mantienen la necesidad de diagnóstico con BI en los casos de déficit de IgA, por la falta de datos sobre el valor predictivo de lesión intestinal de los anticuerpos IgG.
- Establecen que el estudio de HLA no es necesario en aquellos pacientes en los que hay que realizar biopsia o los AATG son más de 10 veces el LSN. Estaría indicado solo para cribado de población de riesgo y en casos dudosos.

Escenario actual

La evolución de los criterios diagnósticos ESPGHAN de EC a lo largo de 50 años ha llevado a las actuales recomendaciones expuestas como 7 pilares (tabla 4). El proceso a realizar ante toda sospecha diagnóstica o situación de riesgo se expone en un algoritmo (fig. 1). El pediatra de Atención Primaria es fundamental para plantear esa sospecha diagnóstica y realizar un primer estudio serológico. ESPGHAN recomienda que el diagnóstico sea siempre establecido por un pediatra gastroenterólogo^{1,13}, habida cuenta de que dicho diagnóstico implica una indicación de dieta sin gluten de por vida y, en la mayoría de los casos, la confirmación diagnóstica 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 (tabla 5)⁴¹. Ello implica por parte de Atención Primaria mantener la dieta con gluten hasta la confirmación del diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.001>.

Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al., ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition guidelines for the diagnosis for coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–60.
2. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand.* 1970;59:461–3.
3. Ribes-Koninckx C, Giliams JP, Polanco I, Peña AS. IgA antigliadin antibodies in celiac and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3:676–82.
4. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990;65:909–11.
5. Rossi TM, Sibini CH, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1993;123:262–4.
6. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics.* 2005;115:1341–6.
7. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:140–6.
8. 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;157:373–80.
9. Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabó IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, et al., ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:15–9.
10. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Coeliac disease: The new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;56:251–6.
11. Donat E, Ramos JM, Sánchez-Valverde F, Moreno A, Martínez MJ, Leis R, et al., SEGHPN Working Group on Coeliac Disease. ESPGHAN 2012 guidelines for coeliac disease diagnosis: Validation through a retrospective Spanish multicentric Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:284–91.

12. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al., ProCeDE study group. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017;153:924–35.
13. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearín ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:141–56.
14. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48:1–18.
15. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:106–20.
16. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for celiac disease: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;31:1258–68.
17. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:572–7.
18. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;159:217–23.
19. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, et al. Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterology*. 2017;153:410–9.
20. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem*. 2010;56:464–8.
21. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, Lewis SK, Green PHR, Leffler DA, et al. Diagnostic yield of isolated deamidated gliadin peptide antibody elevation for celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1272–6.
22. Gould MJ, Brill H, Marcon MA, Munn NJ, Walsh CM. In screening for celiac disease deamidated gliadin rarely predicts disease when tissue transglutaminase is normal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:20–5.
23. Bishop J, Reed P, Austin P, Hurst M, Ameratunga R, Craigie A, et al. Prospective Evaluation of the ESPGHAN guidelines for diagnosis of celiac disease in New Zealand children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:749–54.
24. Singh P, Arora A, Strand TA, Leofler DA, Mäki M, Kelly CP, et al. Diagnostic accuracy of point of care tests for diagnosing celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:535–42.
25. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, Hoffman I, Hiele M, Bossuyt X. Defining thresholds of antibody levels improves diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:398–403.
26. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease-changing utility of serology and histologic measures: Expert review. *Gastroenterology*. 2019;156:885–9.
27. Wolf J, Haendel N, Remmler J, Kutzner CE, Kaiser T, Mothes T. Hemolysis and IgA-antibodies against tissue transglutaminase: When are antibody test results no longer reliable? *J Clin Lab Anal*. 2018;32:e22360.
28. Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, Mozer-Glassberg Y, Shalitin S, Phillip M, et al. Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1314–20.
29. Castellana S, Piccinno E, Oliva M, Cristofori F, Vendemiale M, Ortolani F, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 2015;38:760–6.
30. Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110:421–6.
31. Romanos J, Rosén A, Kumar V, Trynka G, Franke L, Szperl A, et al., PreventCD Group. Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut*. 2014;63:415–22.
32. Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, et al. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110:458–61.
33. Paul SP, Chopra J, Vaina CL, Mallikarjuna A, Basude D. HLA-DQ2/DQ8 typing for non-biopsy diagnosis of coeliac disease: is it necessary? *Arch Dis Child*. 2019;104:1119–20, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-317297>.
34. Sciurti M, Fornaroli F, Gaiani F, Bonaguri C, Leandro G, Di Mario F, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89 Suppl. 9:17–21.
35. Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med*. 2013;11:188.
36. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lähdeaho ML, Popp A, Laurika K, et al. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One*. 2013;8:e76163.
37. 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.
38. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, Johnson MW, Robert M, Srivastava A, et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World J Gastroenterol*. 2015;21:2593–604.
39. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:913–21.
40. Benelli E, Carrato V, Martellosi S, Ronfani L, Not T, Ventura A. Coeliac disease in the ERA of the new ESPGHAN and BSPGHAN guidelines: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2016;101:172–6.
41. Lerner BA, Green PHR, Lebwohl B. Going against the grains: gluten-free diets in patients without celiac disease — worthwhile or not? *Dig Dis Sci*. 2019;64:1740–7.