

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

¿Se acerca el final de la biopsia en la enfermedad celíaca?

Martínez-Ojinaga Nodal E

Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Miembro del Grupo Europeo para el Estudio de la Enfermedad Celíaca PreventCD. Madrid. España.

Correspondencia: Eva Martínez-Ojinaga Nodal, ojinaganodal@yahoo.es

Fecha de recepción: 22 de noviembre de 2017 • Fecha de aceptación: 24 de noviembre de 2017

Fecha de publicación del artículo: 29 de noviembre de 2017

Evid Pediatr. 2017;13:49.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Martínez-Ojinaga Nodal E. ¿Se acerca el final de la biopsia en la enfermedad celíaca? Evid Pediatr. 2017;13:49.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2017;13:49>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

¿Se acerca el final de la biopsia en la enfermedad celíaca?

Martínez-Ojinaga Nodal E

Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Miembro del Grupo Europeo para el Estudio de la Enfermedad Celíaca PreventCD. Madrid. España.

Correspondencia: Eva Martínez-Ojinaga Nodal, ojinaganodal@yahoo.es

La enfermedad celíaca (EC) es una alteración sistémica de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas en individuos genéticamente predispuestos, que consiste en una combinación variable de manifestaciones clínicas gluten-dependientes, presencia de autoanticuerpos específicos, genética de riesgo HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía¹.

La cascada patogénica se inicia en el intestino delgado, con un aumento de la permeabilidad intestinal a la gliadina del gluten y pérdida de tolerancia, generando una respuesta inmunológica innata y adaptativa de tipo humoral y celular, que se desencadena por un elemento externo, el gluten, tras ser deamidado por la transglutaminasa tisular de tipo 2 (TG2), que constituye el principal autoantígeno en la EC^{2,3}.

Gracias a las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) publicadas en el año 2012¹, es posible, en edad pediátrica, realizar el diagnóstico sin biopsia, siempre que exista sintomatología evidente atribuible a EC activa, junto con marcadores anti-transglutaminasa (ATG2) claramente positivos (> 10 veces el límite de normalidad) y antiendomiso (EMA) también positivo en una segunda determinación, junta a un genotipo HLA de riesgo (DQ2 o DQ8). Estas guías ponen de manifiesto dos aspectos importantes: el carácter sistémico de la enfermedad, donde la enteropatía es considerada un elemento más del diagnóstico, y la genética HLA de riesgo como factor necesario.

Sin embargo, su desarrollo y aplicabilidad no hubiera sido posible sin las herramientas serológicas actuales: ATG2 y EMA de tipo IgA, ambas contra el mismo antígeno (TG2). Puesto que la enteropatía ya no se considera imprescindible, los últimos avances se están dirigiendo a desarrollar y mejorar técnicas no invasivas y combinaciones de marcadores serológicos para el diagnóstico de la enfermedad.

Los anticuerpos contra la gliadina de tipo IgA (AGA) poseen una sensibilidad (S) elevada, pero también son detectados en individuos sanos y en individuos con otro tipo de enteropatía no celíaca. Sus títulos se correlacionan con la ingesta de gluten y se considera que su presencia forma parte de la respuesta inmunológica de la mucosa. Al aparecer los demás anticuerpos (EMA y ATG2) su uso es minoritario, quedando relegado a los niños menores de 2 años, en los que un 10% pueden no haber desarrollado ATG2 o EMA en el momento de la sospecha diagnóstica⁴.

La determinación de EMA es la prueba más específica (97-100%), con un valor predictivo positivo (VPP) de 98-100% para el diagnóstico de EC. Sin embargo, tiene una serie de inconvenientes técnicos que dificultan su realización en masa, como son el procesamiento manual y el que su interpretación es subjetiva. Al conseguir la detección de TG2 por ELISA, mucho más sencillo y con casi igual especificidad (E), su utilidad fundamental consiste en suplir los posibles falsos negativos de los ATG2^{4,5} y confirmar en segunda muestra la positividad de ATG2 para evitar la biopsia según los nuevos criterios.

Los ATG2 actualmente son el marcador de elección porque si bien son algo menos específicos (S del 91-95% y E del 95-97%) que los EMA, son fácilmente realizables de forma rápida. Desde hace años se relaciona el título de ATG2 con el grado de daño histológico en la EC⁶, incluso que los títulos de anticuerpos son directamente proporcionales al tipo de lesión vellositaria. Los pacientes con ATG2 > 100 U/ml tienen al menos un grado de lesión Marsh 2, y posteriormente han aparecido estudios tanto prospectivos⁷ como retrospectivos⁸⁻¹⁰, en los que la correlación es del 100% entre el título de ATG y el diagnóstico de EC confirmado por biopsia, de ahí que la ESPGHAN estableciese un límite mayor de 10 veces el valor de referencia para poder omitir la biopsia intestinal.

Posteriormente, se observó la elevada afinidad de los linfocitos T restringidos por HLA-DQ2/8 por los péptidos ya deamidados por la TG2, reacción que no ocurre en individuos sanos, y se implementó la técnica de análisis de péptidos deamidados de la gliadina (PDG), inicialmente detectados por ELISA, con una sensibilidad (S) entre 70-95% y especificidad (E) de 80-94% para los de tipo IgG. Son útiles en los casos en los que el rendimiento de los ATG2 puede ser menor, como menores de 2 años y déficit IgA, pero el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba de forma aislada es bajo (30%), por lo que no se recomienda si no se determinan en combinación con ATG2 o EMA¹¹. Además, la ESPGHAN no contempla por el momento la positividad para anticuerpos PDG. En la última década se han comercializado unos kits rápidos en sangre capilar basados en la detección de PDG que son útiles como cribado inicial, que cuentan con elevada S y E, y con excelente VPN¹². Aun así, no son equiparables a los ATG 2 y EMA¹³, por lo que en caso positivo (o negativo con sospecha clínica fuerte) debería confirmarse con serología convencional.

Este año se han publicado dos estudios destacados con el objeto de evaluar la eficacia de la serología y la pertinencia de las nuevas guías de la ESPGHAN. El primero valora la eficacia de los marcadores ATG2 en solitario con títulos > 10 veces el valor de referencia como método diagnóstico fiable y que permite obviar la biopsia siempre que exista sintomatología¹⁴, aportando como objeción a las nuevas guías de la ESPGHAN el carácter prescindible del HLA, y el presente estudio de carácter prospectivo, valorado en el presente número de Evidencias en Pediatría, comparando marcadores ATG2 y la detección combinada de ATG2 y PDG¹⁵. En este último también refieren excelentes valores predictivos positivos y negativos para la detección combinada, aunque sin cubrir los posibles huecos que dejan los niveles intermedios a la hora de precisar biopsia en casos de EC seronegativa¹⁶, enfermedades asociadas y grupos de riesgo, y pacientes asintomáticos. Además, la fiabilidad de estos resultados se aplica a valores mínimos de prevalencia de 4%, por lo que no serían extrapolables a prevalencias bajas de la enfermedad en población general, como es el caso de nuestro medio, ni aceptables en pacientes asintomáticos, como concluyen los revisores del estudio¹⁷.

Esta es una de las razones por las que la biopsia intestinal continúa considerándose el patrón oro para el diagnóstico en adultos o fuera de Europa¹⁸, tanto para niños como para adultos^{19,20}.

BIBLIOGRAFÍA

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
- Kumar J, Kumar M, Pandey R, Chauhan NS. Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. *J Food Sci.* 2017;82:270-7.
- Koning F. Celiac disease: quantity matters. *Semin Immunopathol.* 2012;34:541-9.
- Maglio M, Tosco A, Paparo F, Auricchio R, Granata V, Colicchio B, et al. Serum and intestinal celiac disease-associated antibodies in children with celiac disease younger than 2 years of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:43-8.
- Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:229-41.
- 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.
- Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FHJ, Ten Kate FJW, Houwen RHJ. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4399-403.
- Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:256-60.
- Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:44-9.
- Singh P, Kurray L, Agnihotri A, Das P, Verma AK, Sreenivas V, et al. Titers of anti-tissue transglutaminase antibody correlate well with severity of villous abnormalities in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:212-7.
- Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G, Hiele M, Vandeputte N, Hoffman I, et al. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1537-46.
- Polanco I, Koester Weber T, Martínez-Ojinaga E, Molina M, Sarria J. Efficacy of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for the detection of celiac disease in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109:743-8.
- Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:73-81.
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology.* 2017;153:924-35.
- 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.
- Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggieri E, et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis.* 2016;48:1018-22.
- Molina Arias M, Pérez-Moneo Agapito B. ¿Se podría diagnosticar la enfermedad celíaca solo con serología? *Evid Pediatr.* 2017;13:56.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:656-76.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:1-19.
- Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, Lyon M, Butzner JD. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:760-7.