



**Sábado 2 de febrero de 2013**  
**Mesa redonda:**  
**Cuestiones a debate: "Dividencias"**

**Moderador:**

Miguel Ángel Fernández-Cuesta Valcarve  
Pediatra de Atención Primaria. CS Juan de la Cierva.  
Getafe, Madrid.

- **Enfermedad celiaca ¿luces o sombras?**  
Eduardo Arranz Sanz  
Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid.
- **¿Quo vadis Pediatría? Disease mongering**  
M.ª Elisa Morell Sixto  
Médico de Familia. EAP San Blas. Parla, Madrid.
- **El lado oscuro de los diagnósticos: las etiquetas**  
Carmen Martínez González  
Pediatra. Magíster en Bioética. EAP San Blas. Parla, Madrid.

Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

**¿Cómo citar este artículo?**

Arranz Sanz E. Enfermedad celiaca, ¿luces o sombras?  
En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2013.  
Madrid: Exlibris Ediciones; 2013. p. 79-84.

## Enfermedad celiaca, ¿luces o sombras?

Eduardo Arranz Sanz

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad  
de Valladolid-CSIC. Valladolid.  
[earranz@med.uva.es](mailto:earranz@med.uva.es)

### RESUMEN

La enfermedad celiaca (EC) es la intolerancia alimentaria más frecuente en nuestro medio y se manifiesta por una enteropatía del intestino delgado proximal. Su prevalencia estimada se acerca al 1% de la población, aunque solo un 10-15% ha sido diagnosticado. Del resto, muchos se encuentran bien, pero hay un grupo importante que podría presentar problemas crónicos y otras complicaciones (síntomas gastrointestinales, cansancio, anemia, osteopenia, etc.) Estas personas con "mala salud crónica" pueden ser sometidas a pruebas de laboratorio y visitas a distintos especialistas sin alcanzar un diagnóstico definitivo. El único tratamiento efectivo es la dieta sin gluten (DSG). La ECT tiene una etiología multifactorial, el principal factor desencadenante es el gluten de trigo y proteínas similares presentes en otros cereales; y la predisposición genética está asociada a genes de la región HLA-DQ del cromosoma 6. La interacción entre factores genéticos y ambientales en la mucosa intestinal desencadena la activación de una respuesta inmune específica mediada por linfocitos T CD4+ que reconocen fragmentos de gluten asociados a moléculas HLA-DQ2 o DQ8 en la membrana de células presentadoras de antígeno, con alteración de los mecanismos de regulación de la inmunidad local y pérdida de la tolerancia oral a estas proteínas. Como consecuencia se desencadena una lesión inflamatoria del intestino, caracterizada por remodelación tisular de la mucosa (linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de criptas y pérdida de vellosidades), que determina un déficit en la absorción y utilización de nutrientes, y

cuya repercusión clínica y funcional es variable dependiendo del grado y extensión de la lesión intestinal.

## FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

La EC es una enfermedad multifactorial que puede aparecer en cualquier etapa de la vida. Está fuertemente asociada con genes HLA (locus CELIAC1, cromosoma 6p21); la mayoría de los pacientes muestran una variante de la molécula HLA-DQ2 codificada por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02, y el resto son DQ8 (DQA1\*03, DQB1\*0302), o son portadores de algún alelo aislado del DQ2<sup>1,2</sup>. Estos genes muestran un efecto dosis mediado por su función en la presentación de péptidos, más eficaz en los homocigotos HLA-DQ2. Aunque el 30% de la población general es portadora de DQ2, solo 1% desarrolla EC<sup>3</sup>. Estudios realizados en el genoma completo han identificado otras regiones que incluyen genes de susceptibilidad, muchos de ellos relacionados con la función inmune<sup>4</sup>, y que podrían ser compartidos con otras enfermedades crónicas de base inmunológica, como la diabetes mellitus<sup>5</sup>.

En estudios de genoma completo, se han identificado 14 regiones con genes candidatos, muchos de ellos relacionados con el sistema inmune, como los localizados en los cromosomas 2 (2p33); 5 (5q31-33), 15 (15q11-13) y 19 (19p13.1), y se han añadido otras 13 regiones con genes de susceptibilidad, que podrían estar implicados en el desarrollo de linfocitos T, la coestimulación entre linfocitos T y B, y mediadores solubles como citocinas y quimiocinas, entre otros<sup>6,7</sup>. Sin embargo, falta por realizar estudios biológicos para identificar los genes causales en esas regiones, y las vías implicadas en la patogenia de la EC. Se ha sugerido que, en cada paciente, distintas combinaciones de las variantes de genes implicadas en la respuesta inmune podrían determinar el curso y/o la expresión de la enfermedad.

El **gluten** de trigo, principal factor desencadenante de la EC, es una mezcla heterogénea de proteínas, entre ellas las gliadinas y las gluteninas, que contienen fragmentos nocivos para los celíacos, presentes también en otros cereales, como la cebada (hordeinas) y el centeno (se-

calinas). Estas proteínas reciben el nombre genérico de prolaminas por compartir una secuencia de aminoácidos muy similar y un alto contenido de los aminoácidos glutamina y prolina. Las gliadinas son las más estudiadas y contienen los péptidos llamados *inmunogénicos* (como los de la región 57-75 de la  $\alpha$ -gliadina), que activan respuestas inmunes específicas mediadas por linfocitos T del intestino o sangre periférica en la mayoría de los pacientes, por lo que se llaman también inmuno-dominantes<sup>8</sup>. Además, se han identificado otros péptidos denominados *tóxicos* (como los fragmentos p31-49 o 31-43 de la  $\alpha$ -gliadina), que no son reconocidos por los linfocitos T, y que pueden inducir daño intestinal en cultivo de biopsias de duodeno al activar mecanismos de la inmunidad innata<sup>9</sup>. Sin embargo, no todos los cereales contienen la misma proporción de péptidos, ni la misma cantidad relativa de gluten, lo que podría explicar las variaciones en su capacidad patogénica.

Además de las prolaminas, otros factores podrían determinar la evolución o no de la EC hacia formas clínicamente manifiestas durante la infancia. Se han relacionado estos factores contribuyentes con la estación del año del nacimiento, y el riesgo de infecciones en la época invernal<sup>10</sup>, o la aparición de gastroenteritis aguda por rotavirus<sup>11</sup>, que pueden aumentar la permeabilidad intestinal y el paso de antígenos a través del epitelio. Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal pueden tener también un papel en la patogenia de la EC<sup>12</sup>. La lactancia materna previene frente a las infecciones, pero además reduce el riesgo de EC cuando coincide con la primera introducción del gluten<sup>13</sup>. Sin embargo, se desconoce aún si proporciona una verdadera protección a largo plazo, o solo retrasa la aparición de los síntomas. La lactancia podría modular el proceso de exposición del lactante a la flora intestinal, prevenir la inflamación intestinal, y disminuir el paso de péptidos de gluten potencialmente dañinos.

## DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO E HISTOLÓGICO

El diagnóstico de la EC se basa en los hallazgos anatómopatológicos de la biopsia intestinal cuando el paciente toma una dieta que contiene gluten, y la normalización

clínica e histológica tras una dieta de exclusión<sup>14,15</sup>. En relación con la ingestión de gluten, se ha observado todo un espectro de cambios histopatológicos e inmunológicos en el intestino. Los individuos con enteropatía mínima y síntomas asociados al gluten; o con alteraciones inmunológicas similares a las de los pacientes celiacos, pero sin histología o clínica definida; suponen un reto para el diagnóstico de EC. Por esta razón, en los últimos años, ha habido un gran interés en la identificación de pruebas serológicas que permitan la detección de individuos con expresión mínima o atípica de la enfermedad<sup>16</sup>.

A la hora de abordar el diagnóstico de la EC hay que decidir antes **qué pruebas utilizar y a quién realizar estas pruebas**. Se considera inviable someter a cribado a las personas con predisposición genética, ya que supondría analizar hasta un 40% de la población. Más razonable es seleccionar a los grupos de mayor riesgo, como las personas con síntomas típicos de EC, anemia, autoinmunidad o familiares directos de pacientes, que tienen >10% de posibilidades de desarrollar la EC, o personas con otras alteraciones asociadas, hipertransaminasemia, ataxia e hipoplasia del esmalte dental, etc. Otro grupo de interés son las mujeres con problemas de fertilidad y abortos espontáneos o retraso intrauterino, o neonatos de bajo peso, siempre que la causa de dichas alteraciones no haya sido aclarada.

Se recomienda cautela a la hora de interpretar la evolución de una persona en DSG. Hay pacientes que no recaen cuando reintroducen el gluten en su alimentación, y hay personas no celíacas que experimentan mejoría con la DSG. Hay que tener en cuenta que el gluten tiene un efecto directo sobre la motilidad intestinal, por lo que su retirada puede llevar a una sensación de mejoría sin necesidad de ser celíaco<sup>17</sup>. Además, un cambio en la alimentación lleva asociado un cambio en la flora intestinal, que también afecta a los estados de salud y enfermedad.

En relación con las pruebas serológicas: 1) estas pruebas ayudan en la selección de pacientes a los que debe hacerse biopsia de confirmación, pero la serología negativa no excluye el diagnóstico; 2) no hay concordancia absoluta entre los niveles de anticuerpos (antitransglutamina-

sa [ATG], antiendomio [AEm], etc.) y su utilidad mejora si se estudian varios en paralelo; 3) aunque los títulos altos de anticuerpos en los grupos de riesgo son casi diagnósticos, la realización de una biopsia es recomendable para valorar la evolución histológica en el seguimiento, y 4) la sospecha clínica intensa debe llevar a la biopsia, aunque la serología sea negativa (en especial, si los marcadores genéticos son positivos).

En la mayoría de las situaciones clínicas habituales, el valor predictivo positivo (VPP) de las pruebas serológicas (depende de la prevalencia de EC en la población de estudio) es muy bajo y no deben utilizarse de forma aislada para el diagnóstico definitivo. Sin embargo, la toma de una biopsia en grupos de riesgo con serología positiva permitiría el diagnóstico de todos los pacientes con EC. En los casos con serología negativa, se recomienda hacer biopsia si tienen clínica compatible y grado de sospecha alta, aunque la serología sea negativa. Aquí, los marcadores genéticos de riesgo (DQ2/DQ8) pueden ser muy útiles. Las pruebas serológicas son también útiles para valorar la respuesta al tratamiento y el grado de adherencia a la DSG. La biopsia podría ser necesaria, incluso en casos con serología muy positiva, por su utilidad para el seguimiento. Se recomienda hacer pruebas serológicas 12 meses después de comenzar la DSG. La valoración de la remisión debe hacerse conjuntamente según la respuesta clínica, serológica e histológica.

En los pacientes adultos no son infrecuentes las formas leves de lesión histológica. Cuando asocia una serología positiva y clínica compatible, la DSG estaría indicada como prueba terapéutica. Solo con clínica compatible, sería obligado hacer un estudio genético. Cuando la genética es positiva, la prueba terapéutica con DSG estaría también indicada. En estos casos, sería conveniente confirmar la mejoría histológica mediante una segunda biopsia intestinal tras un periodo prudencial en DSG estricta.

Por el momento, los únicos **marcadores genéticos de riesgo de EC** con utilidad clínica son los alelos HLA-DQB1\*02 y \*0302, y DQA1\*05, que deben ser considerados siempre en el contexto de la expresión clínica

y la evolución de la lesión intestinal. La identificación aislada de estos alelos no permite el diagnóstico de la EC, pero es muy útil en las siguientes situaciones: 1) ayuda diagnóstica ante la sospecha clínica en casos difíciles (biopsia o serología dudosa, EC latente con serología positiva pero biopsia normal, o pacientes que retiran el gluten antes de confirmar el diagnóstico, y 2) selección de individuos con mayor susceptibilidad entre grupos de riesgo (familiares de pacientes, déficit de IgA, síndrome de Down, dermatitis herpetiforme, o enfermedades de carácter autoinmune, como diabetes tipo 1 o tiroiditis autoinmune).

Las personas de grupos de riesgo con genética positiva de EC deben ser sometidos a seguimiento clínico y analítico periódico, ya que una serología negativa no implica disminución del riesgo. El valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas genéticas es elevado, por lo que la ausencia de estos alelos en el hijo o hermano de un paciente permite descartar la EC. Pero una fuerte sospecha clínica puede llevar directamente a la biopsia intestinal, con independencia del resultado de estas pruebas.

Teniendo en cuenta la dificultad de los estudios anatomopatológicos en la biopsia, y la disponibilidad de mejores pruebas serológicas, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) ha publicado recientemente una **actualización de los criterios diagnósticos**<sup>18</sup>, cuyos resultados de implantación deberán ser evaluados de forma prospectiva en cada centro. Estos nuevos criterios diagnósticos incluyen una serie de consideraciones y recomendaciones:

1. Se puede prescindir de la biopsia en los pacientes sintomáticos con valores de anticuerpos >10 veces el límite máximo del rango de normalidad, siempre y cuando tengan marcadores genéticos de riesgo (DQ2 o DQ8), y los valores de anticuerpos puedan ser confirmados mediante anticuerpos AEm.
2. En niños y adolescentes asintomáticos pero de grupos de riesgo (como familiares), se recomienda

estudiar los marcadores genéticos de riesgo (DQ2 o DQ8) como primera prueba de cribado.

3. Las lesiones intestinales tipo Marsh II y III se consideran compatibles con la EC, y en el caso de lesión Marsh I, se recomienda confirmar con otras pruebas (citometría), para caracterizar linfocitos intraepiteliales.
4. La prueba de provocación con gluten solo está indicada en casos dudosos, como los pacientes sin marcadores genéticos de riesgo, valores poco elevados de anticuerpos, o una lesión tipo Marsh I (situaciones que podrían observarse en <40% de los niños diagnosticados con >2 años).

Además, se especifican **qué pruebas deben ser utilizadas** en el protocolo de diagnóstico de la EC, que son las siguientes: 1) cuantificación en suero de anticuerpos: IgA-AEm; IgA antitransglutaminasa tisular (tTG); IgA e IgG anti-péptidos deamidados de gliadina (DGP); 2) tipaje HLA (estudio de marcadores genéticos de riesgo): variantes genéticas (alelos) HLA-DQA1\*0501 DQB1\*02 (DQ2), HLA-DQA1\*0302, DQB1\*0301 (DQ8) que dan lugar a las proteínas HLA-DQ2 y-DQ8; 3) análisis anatomopatológico de biopsias de intestino delgado (duodeno): obtención de cuatro a seis muestras por endoscopia y clasificación de la lesión según los criterios de Marsh-Oberhuber. Estudios de morfometría, histoquímica y citometría de flujo.

En cuanto a los **individuos a investigar**, la guía propone dos estrategias para el diagnóstico: **Grupo 1:** niños y adolescentes, con síntomas y signos sugerentes de EC (diarrea, alteración de crecimiento, pérdida de peso, retraso puberal, amenorrea, anemia por déficit de hierro, náuseas o vómitos, dolor o distensión abdominal, estreñimiento, fatiga crónica, aftas bucales, dermatitis herpetiforme, osteoporosis, alteraciones en la función hepática); y **Grupo 2:** niños y adolescentes asintomáticos, pertenecientes a grupos de riesgo (que tienen >10% de posibilidades de desarrollar EC): diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, tiroiditis autoinmune, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiencia aislada de IgA,

enfermedad hepática autoinmune, familiares de primer grado de pacientes con EC.

Sin embargo, no todos están de acuerdo en eliminar la biopsia intestinal, dada la subjetividad a la hora de interpretar los resultados de los anticuerpos AEm, o el hecho de que la biopsia, además de los estudios de morfometría para confirmar o no la lesión, puede aportar información adicional, de utilidad para el diagnóstico, aún en ausencia de lesión atrófica (estudios de depósitos de anticuerpos IgA anti-tTG, recuento y caracterización de LIE por citometría). Alrededor del 10% de los pacientes adultos muestran anticuerpos séricos negativos y pasarán inadvertidos con estos nuevos criterios diagnósticos. Se sabe también que la sensibilidad de la serología es muy baja cuando la lesión intestinal es leve, aunque solo 10% de los casos con lesión Marsh I se relacionan con el gluten y la mayoría tienen niveles de anticuerpos negativos. Además, cuando la lesión es moderada, suele haber discordancias en la clasificación de la lesión por los anatomopatólogos<sup>14,15</sup>. Los nuevos criterios tampoco tendrían en cuenta el efecto de la DSG, que puede aportar información relevante en los casos dudosos.

## INTRODUCCIÓN DEL GLUTEN TEMPRANA Y TARDÍA

En condiciones normales, la respuesta inmune frente a proteínas de la dieta en el intestino delgado lleva al desarrollo de tolerancia frente a estos antígenos<sup>19</sup>. Para el desencadenamiento de la EC se requiere la pérdida de la tolerancia al gluten y la activación de células T CD4+ específicas de gluten en la lámina propia mucosa<sup>20</sup>. Aunque la asociación entre el momento de introducción del gluten y el riesgo de EC no está confirmada, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN se basa en el estudio de Norris<sup>21</sup> para aconsejar una introducción de gluten entre los cuatro y los siete meses de edad, utilizando pequeñas cantidades que se irán aumentando gradualmente durante la lactancia. En la actualidad, se están realizando estudios (prospectivos, de intervención) para clarificar el papel de la nutrición infantil sobre el riesgo de EC, como Prevent CD Family Study<sup>22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:843-51.
2. Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998;59:169-75.
3. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:516-25.
4. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007;39:827-9.
5. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2767-77.
6. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010;42:295-302.
7. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011;43:1193-201.
8. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med*. 2000;6:337-42.
9. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate res-

- ponse to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*. 2003;362:30-7.
10. Lewy H, Meirson H, Laron Z. Seasonality of birth month of children with celiac disease differs from that in the general population and between sexes and is linked to family history and environmental factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:181-5.
  11. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2333-40.
  12. Sánchez E, Laparra JM, Sanz Y. Discerning the role of bacteroides fragilis in celiac disease pathogenesis. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78:6507-15.
  13. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006;91:39-43.
  14. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
  15. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94.
  16. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009;136:816-23.
  17. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:508-14.
  18. 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.
  19. Tsuji NM, Kosaka A. Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol*. 2008;29:532-40.
  20. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in celiac disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:858-70.
  21. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293:2343-51.
  22. Hogen Esch CE, Rosén A, Auricchio R, Romanos J, Chmielewska A, Putter H, et al. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1424-30.