

2017



Documento de consenso de **ENFERMEDAD CELÍACA**

Documento de consenso de
ENFERMEDAD CELÍACA
2017



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

ÍNDICE



Objetivo	P.6
Metodología de trabajo	P. 8
Extracto de nuevas recomendaciones	P. 11
Definición y formas clinicas	P. 13
Serología en el proceso diagnostico de la EC	P. 19
Biopsia de Duodeno	P. 25
Tratamiento y seguimiento	P. 29
Controles	P. 34
Anexos	
BIOPSIA I	P. 39
BIOPSIA II (check list)	P. 40
Bibliografía	P. 41

OBJETIVO

Unificar criterios diagnósticos y terapéuticos para el equipo de salud que atiende pacientes celíacos, atento a la evolución de los criterios y a las modificaciones en la calificación de alimentos libres de gluten.

Justificación

La Enfermedad Celíaca es una enfermedad crónica, inmunomediada, sistémica, precipitada por la ingestión de proteínas tóxicas del trigo, avena, cebada y centeno, comúnmente llamadas gluten, que afectan al intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos.

Se considera que la prevalencia en la población general es del 1%. Es más frecuente en las mujeres y puede presentarse a cualquier edad. Su espectro clínico es muy variado pudiendo afectar diferentes órganos. Las complicaciones más severas comprenden la talla baja, osteoporosis, tumores digestivos y otras.

En el año 2011 el Programa Nacional de Detección y Control de la Enfermedad Celíaca, mediante Resolución Ministerial 561/11 publicó una Guía de Práctica Clínica sobre Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca en el Primer Nivel de Atención.

Atento al tiempo transcurrido, y a las numerosas publicaciones y guías internacionales difundidas en este período, se considera imperiosa la discusión y actualización de dichas guías. Se propone en consecuencia la elaboración, con el apoyo de muchos de los más prestigiosos especialistas del ámbito nacional, de un documento que, avalado por el Ministerio de Salud de la Nación pudiera servir de referencia para unificar criterios en las pautas de diagnóstico y terapéutica actuales.

Ésto a modo de recomendaciones preliminares, lo cual no sustituirá un posterior exhaustivo análisis y actualización de la Guía correspondiente.

Población destinataria

Este documento está destinado a todo el equipo de salud que trabaja en el tema, en los distintos niveles de complejidad.

Expertos participantes del consenso

APPELLIDO Y NOMBRE	PROFESIÓN	INSTITUCIÓN	PROVINCIA
Oropeza, Gabriela	Gastroenteróloga	SAP	Córdoba
Sprang, Mónica	Gastroenteróloga	Ministerio de Salud Pública	Misiones
Martín, Teresita	Gastroenteróloga	SAP	Chaco
Astudillo, Analía	Gastroenteróloga	SAGE	Mendoza
Wagener, Marta	Gastroenteróloga	SAP	Santa Fe
Maidana, Juan Pablo	Gastroenterólogo	FAGE	Tucumán
Litwin, Nestor	Bioquímico	Com. Asesor del Prog.	CABA
Toca, María del Carmen	Gastroenteróloga	SAP / Com. Asesor del Prog.	CABA
Cueto Rua, Eduardo	Gastroenterólogo	Htal. Sor Ludovica	Bs. As.
Mauriño, Eduardo	Gastroenterólogo	Htal. Udaondo	CABA
Sugai, Emilia	Bioquímica	Htal. Udaondo	CABA
González, Andrea	Prof. Dra. en Nutrición	Htal. Udaondo	CABA
Pico, Mercedes	Lic. Nutrición	Htal. Garrahan	CABA
García de Davila, María Teresa	Patóloga	Soc. Arg. Patología	CABA
Cabane, Ana	Patóloga	Htal. Udaondo	CABA
Ortiz, Gonzalo	Gastroenterólogo	Htal. Posadas	Bs. As.
Guzman, Luciana	Gastroenteróloga	SAP / Htal. Sor Ludovica	Bs. As.
Niveloni, Sonia	Gastroenteróloga	SAGE	CABA
Busetto, Josefina	Lic. Tecn. Alimentos	NAL- ANMAT	
Slootmans, Daiana	Lic. Nutrición	INAL- AMMAT	
Mora, Mabel	Gastroenteróloga	P. N. Detec. Ctról. Enfermedad Celíaca	
Tanenholz, Silvio	Médico pediatra	P. N. Detec. Ctról. Enfermedad Celíaca	
Luedicke, Nora	Médica pediatra	P. N. Detec. Ctról. Enfermedad Celíaca	
Arauz, Ma. Jimena	Lic. Nutrición	P. N. Detec. Ctról. Enfermedad Celíaca	
Vidal, Marina	Médica	Dir. Nac. Promoción de la Salud y Ctról. de Enfermedades No Transmisibles	

SAP: Sociedad Argentina de Pediatría.

SAGE: Sociedad Argentina de Gastroenterología.

METODOLOGÍA DE TRABAJO



Desde el Programa Nacional de Detección y Control de la Enfermedad Celíaca se convocó y se coordinó el Consenso de Expertos para la actualización y ampliación de la Guía de Práctica Clínica en Diagnóstico y Tratamiento de la EC en el Primer Nivel de Atención.

Se convocó a expertos y representantes de diferentes Sociedades Científicas (Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Patología) y se los dividió en grupos según la temática.

Se efectuaron tres reuniones presenciales en la Ciudad de Buenos Aires. En la primera reunión se armaron los equipos de trabajo y se definieron las preguntas a responder. Cada grupo continuó elaborando respuestas e interactuando vía e-mail.

TEMA	COORDINADOR		
Definición - Formas Clínicas	Dra. Mabel Mora	Participación de todos los expertos	
Serología en el diagnóstico	Dr. Gonzalo J. Ortiz	Dr. Néstor Litwin	
		Dra. Carmen Toca	
Dra. Gabriela Oropeza			
Dr. Eduardo Mauriño			
Dra. Emilia Sugai			
Dra. Mónica Sprang			
Dr. Eduardo Cueto Rúa			
Biopsia - Histopatología - Clasificación		Dra. Mabel Mora	Dra. María Teresa García de Davila
			Dra. Sonia Niveloni
			Dra. Ana Cabane
Tratamiento - Seguimiento	Dra. Graciela T. Martín	Dra. Andrea González	
		Lic. Mercedes Pico	
		Dra. Marta Wagener	
		Dra. Analía Astudillo	
		Dr. Juan P. Maidana	
		Dra. Luciana Guzmán	
		Lic. Josefina Busetto	
		Lic. Daiana Slootmans	

Cuestionario de preguntas respondidas por el consenso

Formas clínicas y definición:

- ¿Cuál es la definición actual de enfermedad celíaca?
- Clasificación actual de formas clínicas.

Serología en el proceso diagnóstico de la enfermedad celíaca:

- ¿Cuál es eficiencia diagnóstica de los diferentes test serológicos? ¿Hay diferencias en los resultados de la sensibilidad/especificidad en diferentes subgrupos?
- ¿Cuál es el test serológico más apropiado como primera opción para el diagnóstico de la EC?
- ¿En qué situaciones se debe solicitar estudio genético?
- ¿Con que frecuencia se debe pedir serología en los grupos de riesgo asintomático?
- ¿En niños y en adultos investigados para EC se puede efectuar el diagnóstico definitivo sin efectuar biopsia de intestino?

Biopsia de duodeno:

- ¿Cuál es el número de muestras de biopsia recomendado?
- ¿Cuál es la clasificación histológica recomendada?
- ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales?

Tratamiento y seguimiento:

- ¿Cuáles son los alimentos permitidos?
- ¿Cuándo se debe introducir el gluten en la dieta de los niños?
- Pautas para la manipulación segura de alimentos libres de gluten (sin TACC) en el hogar.
- ¿Cuál es la frecuencia adecuada de controles?
- ¿Quiénes deben controlar a los pacientes?
- ¿Cuáles son los signos y síntomas a evaluar en el seguimiento?
- ¿En qué casos se recomienda nueva biopsia?
- ¿Qué debe evaluar el nutricionista?
- ¿Cuál es el método serológico recomendado para el seguimiento?
- ¿Cuál es la frecuencia adecuada del control serológico?
- ¿Cuál es el método adecuado para evaluar la adherencia a la DLG?

En las reuniones presenciales cada coordinador de grupo presentó las recomendaciones elaboradas y su justificación. Las recomendaciones de cada grupo fueron analizadas, discutidas y eventualmente reformuladas por consenso con todos los expertos.

EXTRACTO DE LAS NUEVAS RECOMENDACIONES

Formas Clínicas - Clasificación

Hasta el momento actual no existe un acuerdo en la literatura sobre la clasificación de las formas clínicas de la EC. Por este motivo se ha propuesto en virtud de las publicaciones existentes y por consenso del grupo de expertos una nueva clasificación clínica.

Serología

Combinación serológica inicial más recomendada para el diagnóstico de acuerdo a disponibilidad

1. a-tTG IgA y IgA total
2. a-tTG IgA y DPG IgG
3. a-tTG IgA

Anticuerpos antigliadina IgA e IgG clásicos NO son recomendados para el diagnóstico de la EC.

Estudio genético

La utilización de HLA DQ2 / DQ8 en diagnóstico de enfermedad celiaca debe ser RESORTE DEL ESPECIALISTA. NO debe ser usado rutinariamente en el diagnóstico inicial de enfermedad celiaca. Puede ser útil para excluir la enfermedad en casos de diagnóstico dudoso.

Biopsia de duodeno

Por consenso, en nuestro medio se debe confirmar el diagnóstico definitivo de Enfermedad Celiaca mediante la biopsia intestinal tanto en niños como en adultos. Los expertos no consideran que en el momento actual estemos en condiciones de certificar diagnóstico sin biopsia.

Se adopta, también por consenso, la clasificación de Marsh Oberhuber modificada para el informe de la misma.

Se adjunta al consenso una “check list” de recomendaciones para el análisis e informe de la biopsia.

Tratamiento

Si bien hay una gran cantidad de alimentos que por su composición son naturalmente “libres de gluten” (sin TACC), éstos pueden contaminarse durante el proceso de industrialización, en cualquiera de sus etapas, a través de superficies, aire, equipos, entre otros. Por tal motivo, es recomendable que se consuman únicamente aquellos alimentos industrializados que estén autorizados expresamente como libres de gluten (sin TACC) e incluidos en el Listado Integrado de Alimentos Libres de Gluten publicado por la ANMAT.

Seguimiento

Evaluación Clínica, nutricional inicial y capacitación dietética deben ser realizadas por Gastroenterólogo y Nutricionista entrenados.

Se recomienda referenciar al paciente a su médico de cabecera con la suficiente información del diagnóstico y tratamiento.

Se define como método serológico para el seguimiento la determinación cuantitativa de anti-tTG IgA.

Conflictos de interés

Todos los participantes han presentado declaración de conflicto de intereses.

DEFINICIÓN Y FORMAS CLÍNICAS



¿Cuál es la definición actual de enfermedad celíaca?

Es una enfermedad crónica, inmunomediada, sistémica, precipitada por la ingestión de proteínas tóxicas del trigo, avena, cebada y centeno, comúnmente llamadas gluten, que afectan al intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos. ^(1,7)

Formas clínicas, clasificación actual. Síntomas

El espectro clínico variado de la enfermedad y el desconocimiento de los métodos de laboratorio más apropiados pueden ocasionar un diagnóstico tardío o la ausencia del mismo y complicaciones a largo plazo tales como osteoporosis y riesgo aumentado de fractura, alteraciones ginecológicas, retraso de crecimiento y pubertad, y un aumento del riesgo de malignidad intestinal en pacientes no tratados. ^(2,3)

Es por esta razón que la detección temprana y el tratamiento oportuno revisten fundamental importancia para evitar complicaciones secundarias de esta patología.

Formas clínicas

Hasta el momento actual no existe un acuerdo en la literatura sobre la clasificación de las formas clínicas de la EC. Por este motivo se ha propuesto en virtud de las publicaciones existentes y por consenso del grupo de expertos reunidos para la redacción de este documento de consenso la siguiente clasificación. ^(4,5,6,7)

Debe tenerse en cuenta que la serología debe ser específica y la toma de biopsias suficiente en segunda duodenal y bulbo y correctamente interpretadas.

EC		SÍNTOMAS	ANTICUERPOS	HLA DQ2/8	BIOPSIA MARSH $\geq 3a$
Sintomática clásica		++	+	+	+
Sintomática no clásica	Con síntomas digestivos inespecíficos	+	+	+	+
	Con síntomas extradigestivos	+	+	+	+
Asintomática		-	+	+	+
Potencial		+/-	+	+	-
Refractaria		++	+/-	+	+

Sintomática clásica

La forma clásica de presentación es más frecuente en niños menores de 2 años que en los adultos e incluye síntomas relacionados predominantemente con la lesión intestinal severa que se produce. Los pacientes celíacos con esta forma de presentación, pueden consultar por diarrea crónica: aumento del número de deposiciones y/o disminución de la consistencia, que provoca malabsorción de nutrientes, pérdidas de grasa y proteínas por materia fecal. La lesión intestinal conduce a déficit de vitaminas, minerales y micronutrientes como Calcio Fe y Zinc. Por lesión de microvellosidades un déficit de lactasa con intolerancia a la lactosa y diarrea osmótica. Esto se manifiesta clínicamente con los siguientes hallazgos al examen físico: distensión abdominal; pérdida de peso; baja talla; signos carenciales como piel seca, cabellos opacos y secos, queilitis, lengua depapilada e irritabilidad. En los niños es frecuente que presenten hiporexia.

Los niños que presentan esta sintomatología, son de alta sospecha de padecer EC, pero en este grupo etáreo debemos previamente haber descartado causas parasitarias (giardia lamblia, strongyloides), sobrecrecimiento bacteriano o alergia a la proteína de leche de vaca o inmunodeficiencias. ^(6, 8, 9)

Síntomas destacados

Diarrea Crónica y/o malabsortiva
Distensión Abdominal
Pérdida de Peso
Desnutrición

Dentro de la forma clásica, existe una presentación grave que es la llamada crisis celíaca caracterizada por una diarrea muy severa, hipoproteïnemia, hipoalbuminemia, hiporexia, edemas de miembros inferiores, hipocalcemia y/o tetania e hipokalemia con repercusión electrocardiográfica. Este cuadro requiere internación y corrección hidroelectrolítica, aporte de minerales y micronutrientes (zinc y vitaminas). Muy frecuentemente, se requiere una alimentación enteral con fórmulas especiales que sean sin lactosa y con caseína, o a base de hidrolizado proteico y con grasas en un 50% como triglicéridos de cadena media. ^(2, 6, 8, 9, 10, 11)

Forma clínica NO clásica

En los últimos años se han publicado varios estudios que demuestran cambios en la forma de presentación clínica de la EC producto de las determinaciones serológicas que permitió conocer un espectro clínico mas amplio de la enfermedad.

El comienzo suele ser más tardío y con síntomas más leves e intermitentes. En este caso, la diarrea suele ser menos frecuente, es mayor la edad en la cual se realiza el diagnóstico y el compromiso nutricional es de menor jerarquía. ^(1, 2, 3, 11, 13)

Como ha quedado establecido en la definición de la enfermedad, la EC no es sólo una enteropatía, sino una enfermedad sistémica que puede manifestarse con uno o varios de los siguientes síntomas extraintestinales:

- Anemia ferropénica inexplicable y/o que no responde al tratamiento con hierro, en 6–12 %. ^(14, 1, 2)
- Talla baja (hallada como único síntoma en un 10% de los casos) o Talla que no corresponde al carril genético. ^(16, 17)
- Defectos en el esmalte dentario y aftas recurrentes en el 10% hasta en el 40 % de los casos. ⁽¹⁸⁾
- Otros hallazgos en pacientes celíacos son: anorexia, epilepsia con calcificaciones cerebrales, retardo en la pubertad, trastornos ginecológicos, infertilidad, embarazos con recién nacidos de bajo peso, trastornos del metabolismo cálcico, osteoporosis, debilidad o fatiga, trastornos psiquiátricos, especialmente depresión. ^(1, 2, 11, 15, 19, 20)

Síntomas destacados

SINTOMÁTICA NO CLÁSICA CON SÍNTOMAS DIGESTIVOS INESPECÍFICOS

- Diarrea esporádica
- Epigastralgia
- Reflujo gastroesofágico
- Vómitos
- Pérdida del apetito
- Dolor abdominal
- Constipación

Alteración del hepatograma:
Transaminasas elevadas

SINTOMÁTICA NO CLÁSICA CON SÍNTOMAS EXTRA DIGESTIVOS

- Palidez Anemia
- Aftas orales
- Baja estatura
- Trastornos del esmalte dental
- Caída de cabello, uñas quebradizas
- Abortos a repetición, Menarca tardía, menopausia precoz
- Parestesias, tetania, calambres
- Osteoporosis y Fracturas óseas con traumas mínimos
- Cefalea, depresión
- Convulsiones con calcificaciones occipitales
- Ataxia

Forma asintomática

Esta forma clínica corresponde a individuos que no presentan signos o síntomas y que han sido identificados a través de estudios de rastreo (serología específica) realizados en grupos de riesgo, en la población general o por hallazgos endoscópicos. Este comportamiento es más frecuente en familiares de celíacos de primer orden, en quienes la enfermedad puede cursar durante años como asintomática. ^(1, 2, 6, 12, 13)

En varios estudios epidemiológicos, se ha demostrado que esta forma clínica es más frecuente que la forma sintomática, tanto en niños mayores de 2 años, como en adolescentes y adultos. ^(2, 12, 13) Si bien no hay síntomas que lleven al paciente a la consulta, luego de la mejoría serológica e histológica, muchos de estos pacientes refieren mejor estado general, y suelen presentar mejor escolaridad, lo que reflejaría que no todos son realmente asintomáticos.

Se consideran **grupos de riesgo** para padecer la enfermedad a los familiares de primer grado de pacientes celíacos: padres hermanos e hijos de pacientes con diagnóstico de EC (5-15%). También corresponden a esta forma clínica los pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas ya que se ha demostrado que las enfermedades autoinmunes aparecen con más frecuencia en los pacientes diagnosticados durante la adultez, lo que podría relacionarse a un mayor tiempo de exposición al gluten. Estas incluyen: Diabetes Melitus Tipo I, Tiroiditis de Hashimoto, Hepatitis autoinmune, Síndrome de Sjögren, Nefropatía con depósitos IgA, Miocardiopatías y enfermedades genéticas como Síndrome de Down o de Turner.

Frecuentemente estos pacientes que integran los grupos de riesgo son asintomáticos para la enfermedad celíaca. ^(1, 2, 6, 13)

La mayoría de los pacientes asintomáticos provienen de:

- Los grupos de riesgo
- Screening poblacional
- Hallazgo endoscópico

Potencial

Pueden ser asintomáticos o presentar sintomatología inespecífica, presentan anticuerpos positivos, genética compatible y biopsia normal.

Refractaria

El diagnóstico de la enfermedad celíaca refractaria se realiza cuando los síntomas persisten o recurren a pesar de realizar una dieta estricta libre de gluten por al menos 12 meses con persistencia de atrofia de las vellosidades. Esto puede ocurrir en la presentación inicial (primaria), o después de que ya hubiera una respuesta inicial a una dieta libre de gluten (secundaria). ^(1, 21)

La enfermedad celíaca refractaria debe considerarse especialmente en pacientes de más de 50 años de edad.

- Inicialmente debe evaluarse si el diagnóstico de E Celíaca es correcto, se requiere contar con determinación del HLA, especialmente si el paciente es seronegativo.
- En segundo lugar se debe revisar la dieta cuidadosamente y por nutricionista experto.
- Ante la persistencia de atrofia vellositaria y buen cumplimiento de la dieta deben considerarse otros diagnósticos diferenciales como inmunodeficiencias, enteropatías autoinmunes, enteritis viral, giardiasis, sobredesarrollo bacteriano, sprue colágeno etc.

Hay dos subtipos de enfermedad celíaca refractaria:

- Tipo I, con linfocitos intraepiteliales normales
- Tipo II, con expansión clonal de linfocitos intraepiteliales y un fenotipo aberrante con déficit, de los marcadores de superficie CD3, CD4 y CD8 con preservada expresión intracitoplasmática de CD3 en más del 50% de LIES evaluados por Inmunohistoquímica o más del 20% por citometría de flujo y aumento de receptores $\gamma\delta$ por PCR.

Se considera que la enfermedad de tipo II es una forma de linfoma intraepitelial de bajo grado, que se manifiesta con una malabsorción severa que no responde a una dieta libre de gluten. Esta es la forma más grave y se asocia con una alta tasa de mortalidad. ^(21, 22, 23, 24)

SEROLOGÍA EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO DE LA EC



Consideraciones Generales: Los test serológicos para el diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC) detectan dos tipos de anticuerpos: los autoanticuerpos y aquellos dirigidos a la gliadina.

1) AUTOANTICUERPOS: antitransglutaminasa y antiendomiso.

El anticuerpo antitransglutaminasa tisular de tipo IgA (a-tTG) que utiliza como antígeno transglutaminasa recombinante humana (tTG) es universalmente aceptado como el indicador serológico más importante en el diagnóstico de EC. Con una sensibilidad del 93% (91- 95%) y una especificidad del 96% (95- 97%).⁽²⁵⁾

El anticuerpo antitransglutaminasa tisular IgA es determinado por técnicas inmunoquímicas. (ELISA, quimioluminiscencia) Es barato, con alta especificidad y sensibilidad y accesible de realizar en la mayoría de laboratorios.

Se recomienda que sea acompañado por la medición de IgA sérica total para descartar el déficit selectivo de IgA. Si no se dispone de IgA sérica, realizar a-tTG IgA y si es negativa con alta sospecha clínica se deberá solicitar anticuerpos de clase IgG, preferentemente antipéptidos desaminados de gliadina (DPG) IgG.^(13, 26)

Todo paciente cuyo valor de a- tTG IgA sea mayor al valor de corte indicado por el fabricante debe ser consultado o derivado al especialista.

Los sujetos que presentan síntomas sugestivos de EC y títulos elevados de anticuerpos a-tTG (> 10 veces su VN), tienen alta probabilidad de presentar atrofia vellositaria severa (alta especificidad).

Un título positivo bajo de a-tTG IgA, (menos de 3 veces el valor normal), sin síntomas evidentes, debe ser reconfirmado en un plazo próximo (no mayor de 6 meses) y manteniendo el gluten en la dieta. Se sugiere agregar otro marcador, como ser anti endomiso (IgA-EMA) (si se realiza en forma confiable) o anti péptidos desaminados de gliadina (a-DGP) IgG.

En los pacientes con títulos bajos de a-tTG IgA deben tenerse presente las siguientes consideraciones:

- a- Un título bajo puede deberse a que la respuesta inmune está en sus comienzos.
- b- Un paciente en particular puede ser bajo respondedor, con lo que sus anticuerpos nunca excederán un valor bajo o medio.
- c- Existe una pequeña proporción de pacientes en los que los anticuerpos circulantes nunca se positivizan, por una variedad de causas (celíacos seronegativos).
- d- Que el paciente está ingiriendo muy bajas cantidades de gluten, por diversas razones, y no lo manifieste en la consulta médica.

Un título positivo bajo de a-tTG IgA, en paciente sintomático, debe ser derivado para realizar biopsia endoscópica.

En niños menores de 2 años la sensibilidad de la a-tTG IgA así como también del EMA puede ser ligeramente menor. En casos de alta sospecha clínica con a-tTG IgA negativa se recomienda efectuar Anti-endomisio (EMA) IgA o a-DGP IgG. ^(25, 27)

ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA IGA (a-tTG IgA) son universalmente recomendados para comenzar el estudio diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Anticuerpos antiendomiso (EMA) IgA

Son detectados por Inmunofluorescencia Indirecta. Es un método costoso y operador dependiente, y debería ser realizado en laboratorios experimentados en el método.

Por todas estas características no se lo utiliza como primera herramienta diagnóstica, sino cuando es necesario confirmar resultados del test a-tTG IgA.

Presenta alta especificidad de 98-100% con una moderada sensibilidad del 80 a 98%.

2) ANTICUERPOS DIRIGIDOS A LA GLIADINA

Anticuerpos dirigidos a Péptidos de la Gliadina Desaminados (a-DGP): Es un test que mide los anticuerpos dirigidos contra péptidos de gliadina desaminados (a-DGP), mejorando la eficacia en el diagnóstico, con respecto a los antigliadina clásicos. Son útiles los de tipo IgA e IgG.

El rendimiento de a-DGP IgG en el proceso diagnóstico es mejor que el IgA. (13)

a-DGP IgG tienen sensibilidad del 80-98% y especificidad de >90%
a-DGP IgA tienen sensibilidad del 81-95% y especificidad del 86-93%

El paciente menor de 2 años, ASINTOMÁTICO, que por lo general pertenece a un grupo de riesgo, con anticuerpo AGA DPG IgA o IgG positivo con tTG IgA negativo deberá ser referido al gastroenterólogo para evaluar conducta a seguir.

Se ha descrito en algunos niños de este grupo de asintomáticos que reciben gluten, AGA-DGP positivos con atTG negativos. Su seguimiento demostró que representan una respuesta inmune normal y transitoria a antígenos alimentarios. (67)

Recomendación: utilizar a- DGP IgG en caso de deficiencia de IgA o como segundo test diagnóstico.

Anticuerpos AGA (antigliadina IgA e IgG) Clásicos

Los AGA son de clase IgA e IgG, detectados mediante test ELISA. Son llamados clásicos por ser los primeros que se desarrollaron.

AGA IgG presenta sensibilidad del 80-95 % y especificidad del 40-72%.
AGA IgA presenta sensibilidad del 70-96 % y especificidad del 80-94 %.

Por su baja sensibilidad y especificidad han sido reemplazados por test de mejor eficacia diagnóstica. (1)

Las guías actuales de diagnóstico de EC no recomiendan su utilización. (2, 3, 4, 5)

Subgrupos

a) Pacientes con Déficit de IgA

Se define como déficit absoluto de IgA, valores inferiores a 7 mg/dl.

La determinación de a-DGP IgG parece ser especialmente útil en los pacientes con déficit de IgA.

La combinación de a-tTG IgA con a-DGP IgG como primera herramienta diagnóstica, tiene alta sensibilidad y es particularmente útil en la detección de enfermedad celíaca en pacientes con déficit de IgA. (27, 28)

b) Pacientes con enfermedades autoinmunes

La especificidad de la a- tTG IgA con valores bajos (menor a tres veces el valor normal), es menor en pacientes con DBT1, enfermedad hepática crónica, psoriasis, artritis reumatoidea y fallo cardiaco. Se recomienda confirmar con EMA.

c) Familiares de 1º grado

La primera herramienta diagnóstica es el anticuerpo específico a-tTG IgA, que debe realizarse según secuencia propuesta junto a una cuantificación de IgA total o en caso de disponibilidad a-tTG IgA + a-DGP IgG.

Si los anticuerpos son negativos, la EC es improbable.

En caso de algún test serológico positivo se deberá referir al gastroenterólogo para su estudio.

El estudio de niños asintomáticos debería iniciarse a los 2 años de edad, asegurándose que han recibido una dieta adecuada con gluten, desde por lo menos el año de edad.

Si el control con anticuerpos es negativo se aconseja continuar con control clínico anual y repetir test serológicos cada 2 a 3 años. En los padres si el resultado fuera negativo pueden ser más espaciados.

¿Cuál es el test serológico más apropiado como primera opción para el diagnóstico de la EC?

Para poblaciones con alta sospecha de enfermedad celíaca de acuerdo a la disponibilidad, se recomienda realizar:

Test a-tTG IgA y dosaje de IgA total ó test a-tTG IgA y a-DGP IgG

Es de utilidad tener los valores de anticuerpos al momento del diagnóstico, previo al comienzo de la DLG, porque facilita el seguimiento durante el tratamiento.

¿En qué situaciones se debe solicitar estudio genético?

La utilización de HLA DQ2 / DQ8 en diagnóstico de enfermedad celiaca debe ser RESORTE DEL ESPECIALISTA.

NO debe ser usado rutinariamente en el diagnóstico inicial de enfermedad celiaca.

Puede ser útil para excluir la enfermedad en casos de diagnóstico dudoso. Eventualmente puede ser utilizado en grupos de riesgo para exclusión del seguimiento serológico a quienes no posean estos alelos vinculados a EC es decir la susceptibilidad genética de la enfermedad, especialmente en el Síndrome de Down.

NO DEFINE ENFERMEDAD CELÍACA POR SI MISMO.

¿Con que frecuencia se debe pedir serología en los grupos de riesgo asintomático?

Se debe pedir test serológicos cada 2 a 3 años.

Grupos de Riesgo

Pacientes con DMT1

Ambas enfermedades pueden presentarse simultáneamente o la EC ser diagnosticada tras varios años del debut de la diabetes.

El riesgo de asociación es mayor en mujeres y cuando la DMT1 se diagnostica antes de los 4 años de edad.

Con frecuencia, pacientes al debut de su DMT1, presentan una importante respuesta autoinmune, llamada "tormenta autoinmune" con aumento de diversos autoanticuerpos, anti Acido Glutámico Decarboxilasa, anti células beta, antiinsulina, anticuerpos antitiroideos, y antitransglutaminasa (a-tTG) y antiendomiso (EMA) marcadores de EC, especialmente durante el primer año del diagnóstico de DMT1. Estos hallazgos no siempre se correlacionan con enfermedad celiaca, pueden ser aumentos transitorios. Alrededor del 12% de los pacientes con DM T1 con serología positiva presentan biopsia duodenal normal, situación en la cual no se recomienda eliminar el gluten de la dieta. Deben ser seguidos por el especialista.

Se recomienda control con a- tTG IgA, anual hasta los cuatro años luego del debut de DMT1 , posteriormente, cada dos años los siguientes seis y toda vez que se adviertan síntomas. ^(29, 30, 31, 32, 33)

Síndrome Down

Junto con el déficit de IgA es la asociación más frecuente no autoinmune. La prevalencia descrita es muy variable, entre un 8 a un 15% de los niños con síndrome de Down desarrollan EC, por lo que debe realizarse controles con a- tTG IgA a partir de los 2 años de edad. Ante resultados negativos, se repetirán cada 3 años o ante la presencia de síntomas digestivos o falla en el crecimiento. ⁽³⁴⁾

¿En niños y en adultos investigados para EC se puede efectuar el diagnóstico definitivo sin efectuar biopsia de intestino?

No, pese a que en la bibliografía se plantea que en ciertas situaciones especiales podría obviarse la biopsia para el diagnóstico de Enfermedad Celiaca en niños.

Consideramos, por consenso, que todavía en nuestro medio no se puede adoptar dicha conducta diagnóstica, por lo cual se debe confirmar el diagnóstico definitivo mediante la biopsia intestinal tanto en niños como en adultos.

Conclusiones

- Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (a-tTG) IgA: Es primera herramienta diagnóstica y habitualmente suficiente.
- Anticuerpos Anti Gliadina Desaminados IgG son útiles ante Inmunodeficiencia de IgA y en pacientes niños o adultos sintomáticos con a-tTG IgA negativa.
- Anticuerpos antiendomiso (EMA) IgA: Refuerza diagnóstico en pacientes con títulos no concluyentes de a-tTG IgA.
- El principal rol diagnóstico de la tipificación del HLA es de excluir la enfermedad.
- Combinación serológica inicial mas recomendada para el diagnostico: de acuerdo a disponibilidad
 1. a-tTG IgA y IgA total
 2. a- tTG IgA y DPG IgG
 3. a- tTG IgA
- Confirmación diagnóstica mediante biopsia Intestinal.
- Anticuerpos antigliadina IgA e IgG clásicos NO son recomendados para el diagnóstico de la EC. ⁽²⁵⁾
- Si el diagnóstico surgió por hallazgo endoscópico es aconsejable realizar serología previo a instalar la DLG.

BIOPSIA DE DUODENO

El diagnóstico de la EC requiere del hallazgo de alteraciones morfológicas características en biopsias del intestino delgado asociado a pruebas serológicas específicas positivas. ⁽³⁵⁻¹³⁾

La lesión característica en la enfermedad activa muestra atrofia vellositaria, hiperplasia críptica y conteo aumentado de linfocitos intraepiteliales, siendo estos hallazgos no específicos.

¿Cuál es el número de muestras de biopsia recomendado?

Se recomienda tomar las biopsias endoscópicas en el bulbo duodenal y duodeno distal debido al reconocimiento de lesiones en parche y de la mayor afectación del intestino proximal.

El paciente debe estar consumiendo gluten.

Se requieren como mínimo 4 biopsias de la segunda porción del duodeno y 2 del bulbo duodenal, colocadas en frascos separados debidamente identificados con los datos del paciente y sitio de la toma. ^(36, 39)

En bulbo los hallazgos histológicos deben ser interpretados con precaución por la exposición de esta área al ácido y como consecuencia duodenitis péptica; las glándulas de Brünner y los folículos linfoides pueden causar distorsión artefactual de las vellosidades. ^(37, 38, 39)

La histoarquitectura de la mucosa duodenal normal está constituida por vellosidades intestinales largas, digitiformes, flexuosas y revestidas por enterocitos, células caliciformes y células de Paneth. Se reconocen en el bulbo duodenal las glándulas de Brünner. La lámina propia contiene linfocitos, células plasmáticas y aislados eosinófilos.

La evaluación histológica requiere una serie de pasos:

1. Observar la **orientación de las vellosidades**, en un número de **3 a 4 vellosidades consecutivas**.
2. Evaluar la **morfología de las vellosidades** (altas y delgadas, acortadas, ensanchadas o ausentes).
3. Evaluar las **criptas**: hiperplásicas (elongadas, con incremento del número de mitosis), normales o hipoplásicas (cortas no alcanzan la muscular de la mucosa o su número está disminuído).

4. Determinar la **relación entre la altura de la vellosidad y la cripta**, (relación normal 3:1 a 2.5:1) teniendo en cuenta que la altura de las vellosidades crece hacia el extremo distal del intestino delgado (yeyuno, íleon).

5. **Linfocitos intraepiteliales (LIEs)**: evaluar su número y distribución en el vértice y contorno de las vellosidades. Si bien en los trabajos de Marsh y Oberhuber ^(37, 41) el valor considerado como normal era otro, posteriores publicaciones proponen como valor normal hasta 25 linfocitos en 100 enterocitos ^(37,40, 42, 44) y con el anticuerpo para CD3 el valor sería hasta 20 linfocitos en 100 enterocitos. Otro método propuesto es contar los linfocitos del vértice en 5 vellosidades consecutivas siendo el valor normal menor a 5 en 20 enterocitos. ⁽¹²⁾

6. Evaluar el **epitelio de superficie**: los enterocitos normales son cilíndricos, observar si presentan cambios en su altura (cuboides, aplanados), pérdida de la orientación basal de los núcleos, su citoplasma (presencia de vacuolas grasas ópticamente vacías) en el diagnóstico diferencial con Abeta o Hipobeta proteinemia, etc) y borde apical con las microvellosidades, evidente con la técnica de PAS que da una imagen de continuo. También es de utilidad en la identificación de microorganismos.

7. La **lámina propia o corion** está constituido por tejido conectivo laxo con vasos e infiltrados de linfocitos, células plasmáticas y aislados eosinófilos. Debe especificarse el tipo de infiltrado, la celularidad predominante y graduar el mismo como leve, moderado o severo.

¿Cuál es la clasificación histológica recomendada?

8. Es recomendable el uso de una clasificación. La más citada en la bibliografía internacional es la clasificación de Marsh-Oberhuber. ^(37,40, 43)

Clasificación de Marsh-Oberhuber modificada

TIPO	ARQUITECTURA	LIES/100 ENTEROCITOS	CRIPTAS
0	Normal	< 25	Normales
1	Normal	≥ 25	Normales
2	Normal	≥ 25	Hiperplásicas
3a	Atrofia vellositaria parcial, vellosidades acortadas, romas relación vellosidad: cripta 1:1	≥ 25	Hiperplásicas
3b	Atrofia vellositaria subtotal vellosidades atroficas pero separadas y todavía reconocibles	≥ 25	Hiperplásicas
3c	Atrofia vellositaria total vellosidades rudimentarias o ausentes mucosa parece mucosa colónica	≥ 25	Hiperplásicas

Son compatibles con EC el tipo 3a, 3b, 3c

Tener en cuenta que es imprescindible contar con biopsias de buena calidad tanto en número como orientación y procesamiento. Se pueden cometer errores diagnósticos con biopsias insuficientes o mal procesadas además de los inherentes a la falta de especificidad del cuadro histológico. (13, 45)

Diagnósticos diferenciales

ARQUITECTURA NORMAL CON INCREMENTO DE LIES	ATROFIA VELLOSIARIA
Alergias alimentarias (niños)	Alergias alimentarias (niños)
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Desnutrición severa
Infecciones virales, parasitarias (giardiasis, estrongiloides), bacterianas	Infecciones parasitarias (giardiasis, estrongiloides), bacterianas Whipple)
Antiinflamatorios (AINES)	Linfoma
Inhibidores de la bomba de protones	Gastroenteritis eosinofílica
Medicamentos (olmesartan)	Drogas (olmesartan, mycofenolato)
Enteropatía autoinmune	Enteropatía autoinmune
Inmunodeficiencia común variable	Inmunodeficiencias primarias y HIV
Enfermedad de Crohn	Enfermedad de Crohn
Sobrecrecimiento bacteriano	Sobrecrecimiento bacteriano, sprue tropical
Enfermedades autoinmunes	Enteritis colágena
Enfermedad injerto versus huésped	Enfermedad injerto versus huésped
Enteropatía por HIV	Daño por radioterapia
	Isquemia crónica
	Enteropatías congénitas de la infancia

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO



Los pacientes celíacos deben seguir una **dieta estricta libre de proteínas tóxicas de por vida**. Estas proteínas son responsables del daño intestinal característico de la enfermedad celíaca, y se encuentran presentes en los granos de trigo, avena, cebada y centeno.

¿Cuáles son los alimentos permitidos?

Sobre los alimentos libres de gluten (sin TACC)

Según el Código Alimentario Argentino (CAA) en su Artículo 1383 un Alimento Libre de Gluten (ALG) es aquel que está preparado únicamente con ingredientes que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de elaboración —que impidan la contaminación cruzada— no contiene prolaminas procedentes del trigo, de todas las especies de *Triticum*, como la escaña común (*Triticum spelta* L.), kamut (*Triticum polonicum* L.), de trigo duro, centeno, cebada, avena ni de sus variedades cruzadas. **El contenido de gluten no podrá superar el máximo de 10mg/Kg.** ⁽⁴⁶⁾

Si bien la avena no resulta tóxica para el 95% de las personas con EC, sí ocasiona daño en el porcentaje restante. Por otra parte en Argentina no se cuenta con avena pura debido a la rotación de cultivos y a que el almacenamiento de la misma se realiza en los mismos silos que el resto de los cereales por lo tanto la misma resulta contaminada y **debe prohibirse siempre su consumo**. Cabe aclarar que algunos países cuentan con avena pura. ^(47, 48)

Si bien hay una gran cantidad de alimentos que por su composición son “libres de gluten” (sin TACC), éstos pueden contaminarse durante el proceso de industrialización, en cualquiera de sus etapas, a través de superficies, aire, equipos, entre otros. Por tal motivo, es recomendable que se consuman únicamente aquellos alimentos industrializados que estén autorizados como libres de gluten (sin TACC) e incluidos en el Listado Integrado de Alimentos Libres de Gluten publicado por la ANMAT.

ALIMENTOS LIBRE DE GLUTEN

Leche	Leche fluida y en polvo: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Queso	Elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Huevos	Los huevos frescos son naturalmente libres de gluten.
Carnes	Carne fresca de vaca, de ave, de pescado, de cerdo y otras: todas son naturalmente libres de gluten. Mariscos frescos: todos son naturalmente libres de gluten. Fiambres, embutidos y conservas: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Verduras	Verduras y hortalizas frescas: todas son naturalmente libres de gluten. Verduras y hortalizas congeladas, enlatadas o que hayan sufrido algún otro proceso de industrialización: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Frutas	Frutas frescas: todas son naturalmente libres de gluten. Frutas enlatadas, congeladas o que hayan sufrido algún otro proceso de industrialización: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Frutas secas: se recomienda adquirirlas con cáscara para evitar la contaminación cruzada, o bien, en el caso de optar por frutas secas envasadas, elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Frutas desecadas: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Cereales	Deberán indicarse granos, harinas, féculas y almidones libres de gluten: maíz, arroz, amaranto, alforfón (también llamado trigo sarraceno), harina de porotos, harina de garbanzos, fécula de papa, harina de soja, fécula de mandioca. Todos deberán encontrarse en el Listado Integrado de ALG. No se recomienda la adquisición a granel por el riesgo de contaminación. Panes y galletitas: deberán estar elaborados a base de las harinas permitidas. Se deberá elegir entre aquellas marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Pastas: deberán estar elaborados a base de las harinas permitidas. Se deberá elegir entre aquellas marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.

ALIMENTOS LIBRE DE GLUTEN	
Legumbres	Elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Azúcar	Elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Dulces	Mermeladas y jaleas: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Dulces compactos: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Miel: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Aceite	Elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Manteca	Elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Crema de leche	Elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Golosinas	Elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Bebidas	Agua mineral: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Jugos de fruta envasados: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Gaseosas, aguas saborizadas y otras bebidas sin alcohol: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Infusiones	Café en grano, molido o instantáneo: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Té e infusiones de hierbas: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG. Yerba mate y mate cocido: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.
Condimentos	Hierbas aromáticas frescas: son naturalmente libres de gluten. Ejemplos: albahaca, perejil, menta, etc. Condimentos envasados: elegir entre las marcas publicadas en el Listado Integrado de ALG.

¿Dónde Consultar el listado de ALIMENTOS LIBRES DE GLUTEN (sin TACC)?

http://www.anmat.gov.ar/Enfermedad_Celiaca/principal.asp



Pautas para la manipulación segura de alimentos libres de gluten (sin TACC) en el hogar

Almacenamiento

Es aconsejable que los ALG estén separados de aquellos alimentos que si lo contengan y estén correctamente identificados. Si no se pueden separar los espacios es necesario utilizar frascos herméticos para el guardado de los alimentos.

En el caso de la heladera utilizar recipientes cerrados y ubicados en los estantes superiores.

Elaboración de comidas libres de gluten (Sin TACC)

Superficies: la superficie donde se elabore la comida sin TACC debe estar absolutamente limpia. Asimismo se recomienda elaborar primero alimentos sin gluten (sin TACC) y luego el resto de las preparaciones.

Utensilios: No es necesario tener utensilios especiales para cocinar, mezclar, servir. Pero se deberán lavar cuidadosamente a fin de evitar contaminación con gluten.

Sólo para el caso de algunos utensilios como palo de amasar, colador, espumadera y cualquier otro de material poroso que pudiera conservar restos imperceptibles de gluten se recomienda que sean exclusivos para el uso del celíaco.

Tostadora: Se recomienda la utilización de una tostadora exclusiva para el pan libre de gluten.

Aceite: Debe utilizarse aceite limpio para evitar restos de gluten que pueda contener.

Hornos o microondas: Se pueden utilizar para cocinar alimentos sin gluten siempre que no haya restos de harina o de alimentos con gluten en las bandejas o recipientes que se vayan a utilizar.

En la mesa

Los alimentos (pan, comidas elaboradas, etc.) libres de gluten deben ser servidos en recipientes exclusivos y sin tener contacto con otros alimentos que contengan gluten.

Para los alimentos untables como quesos, manteca, dulces, mayonesa, etc. que fácilmente pueden contaminarse con restos de alimentos con gluten (por ej: migas de pan), se recomienda comprar un envase individual o bien fraccionarlo en un recipiente tapado e identificado de uso exclusivo del celíaco. ^(49, 50)

Productos farmacéuticos y/o medicamentos

Cualquier cosa que pueda ser ingerida puede ser una potencial fuente de gluten (TACC). Esto incluye medicamentos, suplementos dietéticos, pasta de dientes, enjuague bucal, lápiz labial y sellos postales.

Actualmente los productos que no entran en la boca, como champú, lociones y otros artículos de tocador no deben constituir una preocupación.

¿Dónde consultar el listado de medicamentos sin TACC?

En la web del Programa Nacional de Detección y Control de la Enfermedad Celíaca (<http://www.salud.gov.ar/celiacos>) encontrará el acceso CONSULTA DE MEDICAMENTOS SIN GLUTEN.

¿Dónde consultar sobre contenido de gluten (TACC) en productos cosméticos?

cosmetovigilancia@anmat.gov.ar

¿Cuándo se debe introducir el gluten en la dieta de los niños?

Recomendaciones actuales: ^(51, 52, 57)

1. La lactancia materna (LM) es siempre recomendable, independientemente de su efecto sobre el desarrollo de EC.
2. Se recomienda introducir la alimentación complementaria (AC) preferentemente mientras se mantiene la LM.
3. En todo lactante independientemente del riesgo genético, se recomienda introducir el gluten en torno a los 6 meses de edad.

El amamantamiento y la introducción tardía de gluten (posterior al año de vida) no modifican el riesgo de EC en pacientes genéticamente predispuestos.

CONTROLES

¿Cuál es la frecuencia adecuada de controles?

El paciente debe recibir una evaluación clínica y nutricional inicial con capacitación en la dieta libre de gluten (sin TACC) mediante el número de consultas necesarias hasta lograr la estabilidad clínica y la comprensión requerida para la correcta realización de la dieta. Una vez logrado el proceso educativo se citará cada 3 y 6 meses hasta completar el primer año luego del diagnóstico. Posteriormente será necesario como mínimo un control anual. ^(13, 52)

Conclusiones: N° mínimo de controles al diagnóstico, al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y anuales.

¿Quiénes deben controlar a los pacientes?

Recomendamos luego del diagnóstico:

1. Evaluación Clínica, nutricional inicial y capacitación dietética realizadas por Gastroenterólogo y Nutricionista entrenados.

Se recomienda referenciar al paciente a su médico de cabecera con la suficiente información del diagnóstico y tratamiento.

2. Seguimiento.

Cada Año: Gastroenterólogo y Nutricionista entrenados.

De no disponer de estos profesionales se recomienda el seguimiento por generalista, pediatra y nutricionista entrenados en primer nivel de atención u hospital de referencia. Es conveniente incluir al Trabajador Social en el seguimiento del paciente.

Especial atención requerirán los pacientes celíacos adolescentes debido a las dificultades en la adherencia al tratamiento. ⁽⁵²⁾

Es muy importante recomendar acceder a un grupo de apoyo. ^(53, 54, 55, 56)

¿Cuáles son los signos y síntomas a evaluar en el seguimiento?

El punto clave a evaluar en cada seguimiento es la ausencia de síntomas. ⁽²⁷⁾

DIGESTIVOS	EXTRADIGESTIVOS
Diarrea	Fatiga
Constipación	Astenia
Dolor Abdominal	Depresión
Distensión Abdominal	Lesiones pruriginosas en piel
Naúseas y vómitos	Pérdida de peso
	Detención del crecimiento

BIOQUÍMICOS
Hemograma
Proteínas totales/ albúmina
GPT/GGT/GOT
Calcemia Fosfatemia

Las evaluaciones bioquímicas están supeditadas siempre a las manifestaciones clínicas del paciente.

- Investigar las condiciones autoinmunes asociadas según la sospecha clínica. Trastornos tiroideos, DBT1, Tiroiditis, HAI, Sjögren, Addison, Enf Paratiroideas, Déficit de Hormona de crecimiento. ⁽⁵²⁾ Enfermedades hepáticas (cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunes, colangitis autoinmune).
- Se sugiere medición de densidad mineral ósea en pacientes con alto riesgo de osteoporosis cuando el diagnóstico es realizado a partir de la adolescencia.
- Evaluar aspectos emocionales y psicológicos. ⁽⁵⁸⁾
- Considerar la posibilidad de Insuficiencia Pancreática ante la persistencia de síntomas severos. ⁽⁵⁵⁾

Es esperable mejoría de los síntomas al mes del tratamiento. En caso de falta de respuesta a la dieta libre de gluten (sin TACC) se debe derivar el paciente al gastroenterólogo.

¿En qué casos se recomienda nueva biopsia?

No se requieren controles de biopsia de forma rutinaria en pacientes con buena respuesta a la dieta.

La realización de una nueva biopsia puede ser necesaria en caso de falta de respuesta a la dieta libre de gluten. También puede plantearse el desafío en niños muy pequeños en quienes son comunes otras enteropatías, y por último si la serología es negativa en pacientes con persistencia de síntomas bajo estricta DLG. ⁽¹³⁾

¿Qué debe evaluar el nutricionista?

El estado nutricional actual del paciente:

1. Peso, talla, IMC, y velocidad de crecimiento en niños
2. Identificar la ingesta de macronutrientes y / o micronutrientes y detectar deficiencias y / o excesos
3. Analizar los hábitos alimenticios y los factores potenciales que afectan el acceso a la dieta
4. Proporcionar información. Proveer educación alimentaria sobre la DLG
5. Supervisar y evaluar la adherencia a la DLG y reforzar el asesoramiento alimentario. Para la evaluación de la dieta es útil un registro diario de alimentos y si hay transgresiones cuál es su frecuencia. ^(13, 54, 6)

Seguimiento: interrogar presencia de síntomas, peso, talla, velocidad de crecimiento en pediatría. Adherencia, comprensión, equilibrio, adecuación y variedad. Habilidades de afrontamiento de las distintas situaciones. Ejercicio, Solución de problemas (transgresiones voluntarias o involuntarias).

Además del cumplimiento de la DLG se debe aconsejar la adopción de una dieta saludable y natural.

¿Cuál es el método serológico recomendado para el seguimiento?

Las pruebas serológicas no identifican pequeñas transgresiones dietéticas. Los títulos persistentes aumentados o en el límite superior, indican una exposición significativa al gluten. ^(13, 52, 59, 64)

Se recomienda como método serológico para el seguimiento la determinación cuantitativa de anti-tTG IgA.

En casos especiales, como pacientes que no responden al tratamiento y que refieren buen cumplimiento de la DLG se aconseja realizar además a-DGP IgA. ^(13, 59, 60, 61)

La reducción de títulos o porcentajes se produce de forma paulatina al iniciar la dieta libre de gluten produciéndose un descenso gradual.

La normalización de los anticuerpos se logra entre los 12 y los 24 meses, si posteriormente persisten elevados se debe consultar al gastroenterólogo.

¿Cuál es la frecuencia adecuada del control serológico?

El seguimiento bioquímico se realizará de acuerdo a la situación inicial del paciente.

El control con anticuerpos en pacientes con buena respuesta clínica, debe hacerse al año de la DLG (sin TACC), posteriormente cada 1 ó 2 años. No es necesario realizar biopsia. ⁽⁶⁾

Los estudios sugieren que las pruebas periódicas de a-tTG IgA o a-DGP IgA son las más recomendadas.

Conclusión

Control serológicos al año con a-tTG IgA. En casos especiales por su severidad, evaluar la tendencia en descenso de los valores serológicos durante el primer año de evolución. Puede ser necesario realizar a-DGP IgA.

¿Cuál es el método adecuado para evaluar la adherencia a la DLG?

1. Para la evaluación de la adherencia a la DLG es necesario un enfoque interdisciplinario para la evaluación de la situación clínica, social con intervención del Trabajador Social en casos que lo requieran.
2. Evaluación clínica.
3. Entrevista dietética por nutricionista entrenado.
4. Determinación serológica de anticuerpos ya mencionados. Aunque no pueden detectar la ingesta mínima de gluten.

La serología se emplea en la mayoría de los trabajos de seguimiento como el método objetivo más accesible para detectar casos con alta probabilidad de trasgresión a la Dieta. ⁽⁶⁰⁾

Hoy en día se acepta que un paciente ya diagnosticado y en DLG no es necesario que se someta a una nueva biopsia para reevaluación histológica. Si se descarta la mala adherencia a la dieta se debe evaluar la posibilidad de una EC refractaria, en la cual la evaluación histológica toma nuevamente importancia. ⁽⁶²⁾

Es importante fomentar desde el diagnóstico la participación en los grupos de autoayuda donde el paciente y su familia podrán compartir experiencias con pares, aclarar dudas, información útil como la disponibilidad de alimentos aptos próximos a su domicilio, recetas de comidas o preparaciones culinarias etc.

Los factores de fracaso dietético y falta de adherencia a la DLG pueden deberse a:

- La edad precoz al diagnóstico situación en que el paciente no recuerda su sintomatología inicial y la mejoría lograda con el tratamiento.
- Diagnóstico realizado por screening en individuos asintomáticos.
- Adolescentes.
- Motivos sociales, culturales. ^(63,64,65,66)

Conclusión

La adherencia a la dieta evaluada por un Nutricionista entrenado sobre la base de una entrevista con un registro/frecuencia de alimentos, en conjunto con la evaluación clínica y serológica de un médico entrenado en EC. Este es el mejor método ya que tiene un aceptable costo y es no invasivo. ⁽⁵³⁾

ANEXO BIOPSIA I

Los fragmentos tisulares obtenidos deben ser fijados en formol -buffer al 10%, incluídos en parafina y las secciones realizadas con micrótomo de rotación a fin de obtener cortes semiseriados en un número de 6 a 10 por portaobjeto para su posterior coloración con hematoxilina-eosina.

Pueden efectuarse tinciones especiales como la técnica de PAS (para visualizar el ribete en cepillo y/o detectar microorganismos), de inmunohistoquímica con el anticuerpo monoclonal CD10 (para visualizar el borde apical, de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras entidades como la enfermedad por inclusión de microvellosidades) y los anticuerpos CD3 y CD8 (en la identificación y tipificación de los linfocitos T).

Si la orientación de las vellosidades no es óptima:

- Se puede mejorar la orientación de las vellosidades en cortes tangenciales, efectuando nuevos cortes semiseriados profundizando con cuidado las secciones, colocándolas a modo de cinta sobre el portaobjeto.

En una biopsia duodenal se pueden observar otras alteraciones atribuibles a diferentes patologías.

Por ejemplo:

- Abscesos crípticos en infecciones, injuria por drogas, EII etc.
- Cuerpos apoptóticos en enfermedad injerto contra huésped (trasplantados), HIV, quimioterapia, medicamentos, etc.
- Granulomas en la enfermedad granulomatosa crónica, HIV, TBC, Crohn, etc.
- Colágeno subepitelial en enteritis colágena, enfermedad fibroquística.
- La aparición de leucocitos neutrófilos y metaplasia pilórica sugieren enfermedad inflamatoria intestinal, duodenitis péptica, etc.

Para informar las biopsias se recomienda la check list del Anexo II.

ANEXO BIOPSIAS II - CHECK LIST
ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE BIOPSIA DE DUODENO

DATOS CLINICOS Si No

ANTICUERPOS Si No

MACROSCOPIA: (descripción)

FRAGMENTOS DE: Bulbo 2° porción

ORIENTACIÓN/CALIDAD

- Adecuada
 Parcialmente adecuada
 Inadecuada

RELACIÓN VELLOSIDAD/CRIPTA

- Normal (3:1 a 2,5:1)
 Alterada Atrofia leve
 Atrofia moderada
 Atrofia severa

HIPERPLASIA CRIPTICA

- Presente
 Ausente

INDICE DE LINFOCITOS INTRAEPITELIALES

- Normal (< de 25 c/ 100 enterocitos) (< de 5 c/ 20 en vértice vellosidad)
 Aumentado (> de 25 c/ 100 enterocitos) (> de 5 c/ 20 en vértice vellosidad)
 Inmunohistoquímica CD3 Si No CD8 Si No

DAÑO EPITELIO SUPERFICIAL

- Presente
 Ausente

COLAGENO SUBEPITELIAL

- Presente
 Ausente

INFILTRADO EN LÁMINA PROPIA

- Tipo (detalle según corresponda)
 Grado (detalle según corresponda)

DIAGNÓSTICO

(Marque lo que corresponda de acuerdo a la clasificación utilizada)

- Marsh modificada 0 1 2 3A 3B 3C
 Drut Normal 1 2 3 4

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Kelly C, Bai J, Liu E et al Advances in diagnosis and management of celiac disease *Gastroenterology* 2015; 148(6):1175-1186.
- 2) "Guía de Práctica Clínica sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca en el Primer Nivel de Atención" Ministerio de Salud de la Nación. Año 2011.
- 3) Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca. 2008.
- 4) Ferguson, A.; Aranz, E. y Mahomy, J.O.: Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-151.
- 5) Bottaro G. y colab. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-6.
- 6) Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabol R., et al 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 in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
- 7) Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, The Oslo definitions for celiac disease and related terms *Gut* 2013; 62(1):43-52.
- 8) Fasano Alessio. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: S68-S73.
- 9) Walker-Smith, John; Murch, Simon. *Diseases of the Small Intestine in Childhood*. Isis Medical Media, 1999.
- 10) Hill, I; Dirks, M; Liptak, G; Colletti, R; Fasano, A. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* 2005; 40:1-19.
- 11) Shailender Madani and Deepak Kamat. Clinical guidelines for celiac disease in children: What does it mean to the pediatrician/family practitioner?. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 213-219.
- 12) Catassi, C.; Ratsch, I. et al: Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203.
- 13) Bai J, Ciacci C, Corazza G et al Celiac Disease 2016 World Gastroenterology Organisation Guidelines
- 14) Halfdanarson T, Litzow M, Murria J. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*, 2007; 109 (2): 412-421.
- 15) Murray Joseph. Celiac disease in patients with an affected member, Type1 diabetes, Iron- deficiency or Osteoporosis? *Gastroenterology* 2005; 128: S52-S56.
- 16) Catassi, C.; Fasano, A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Current opinion in pediatrics* 2004-16; 4: 445-449.
- 17) Van Rijn JCW, et al. Short stature and the probability of celiac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Childhood* 2004; 89: 882-883.
- 18) Martelossi S, Ventura A et al . Dental enamel defects and screening for celiac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996 412: 47-8.
- 19) Gobbi Giuseppe. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain&Development* 2005; 27: 189-200.

- 20) Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, et al Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:139-143.
- 21) Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000; 356: 203-8.
- 22) Carlo Catassi et al. Association of Celiac Disease and Intestinal Lymphomas and Other Cancers. *Gastroenterology* 2005; 128 (4): 79-86.
- 23) Rubio-Tapia A, Murray JA, Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547-57.
- 24) Roshan B, Leffler D, Jamma S et al The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north American referral center. *Am J Gastroenterol* 2011;106:923-8.
- 25) Rubio-Tapia A. , Hill I., Kelly C. , Calderwood A. and Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656-676.
- 26) Adriaanse M. and Leffler D. Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease. *Dig Dis*. 2015 ; 33(2): 236-243.
- 27) Ludvigsson j., Bai J., Biagi F., Card T., Ciacci C., Ciclitira P., Green P., et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-1228.
- 28) Ola Olen, Augur Gudjónsdóttir, Lars Browaldh et al. "Antibodies against deaminated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease." *JPGN* 2012; 55: 695-700.
- 29) Bakker et al. "Screening for coeliac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus: myths, facts and controversy". *Diabetol Metab Syndr* (2016) 8:51.
- 30) Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1 S4-5.
- 31) Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:18-25.
- 32) Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK Guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013;98: 806-11.
- 33) Batia Weiss, Orit Pinhas-Hamiel. "Celiac disease and diabetes: when to test and treat". *JPGN Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Publish Ahead of Print*. 2016.
- 34) Ludvigsson J. et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterology Journal* 2015 3(2):106-20.
- 35) Paultley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea jejunal and lymph-node biopsies. *BMJ* 1954; 4900:1318-21.
- 36) Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc*. 2008; 67:1082-7.
- 37) Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. (celiac sprue) *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
- 38) Bai JC, Fried M, Corazza G, et al, WGO Global Guidelines Celiac disease. *J Clin*

Gastroenterol 2013 Feb; 2 (147) : 120-126.

- 39) J Taavela , A Popp , I R Korponay-Szabo , A Ene , M Vornanen, P Saavalainen, M-L Lähdeaho , T Ruuska, K Laurila, A Parvan, I Anca, K Kurppa and M Mäki. A Prospective Study on the Usefulness of Duodenal Bulb Biopsies in Celiac Disease Diagnosis in Children: Urging Caution. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:124-133.
- 40) Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971;12:988-94.
- 41) Oberhuber G, Granditsch G and Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Hepatol Gastroenterol* 1999; 11: 1185-94.
- 42) Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):393-4.
- 43) Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2005 Jun;58(6):573-4.
- 44) Goldstein NS, Underhill J. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2001;116:63-71.
- 45) Pinto Sánchez MI, Smecuol E, Vázquez H, Mazure R, Mauriño E, Bai JC. Very high rate of misdiagnosis of celiac disease in clinical practice. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009 Dec;39(4):250.
- 46) Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with celiac disease. *AlimentPharmacolTher* 2008; 27:1044-52.
- 47) Celiac Disease and Gluten-Free Oats: A Canadian Position Based on a Literature Review. La Vieille S, Pulido OM, Abbott M, Koerner TB, Godefroy S. *Can J GastroenterolHepatol.* 2016;2016:1870305. doi: 10.1155/2016/1870305. Epub 2016 Feb 24. Review.
- 48) Pure Oats as Part of the Canadian Gluten-Free Diet in Celiac Disease: The Need to Revisit the Issue. de Souza MC, Deschênes ME, Laurencelle S, Godet P, Roy CC, Djilali-Saiah I. *Can J GastroenterolHepatol.* 2016;2016:1576360. doi: 10.1155/2016/1576360. Epub 2016 Apr 14. Review.
- 49) Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S121-7. WGO Global Guidelines Celiac disease (longversion) 25 © WorldGastroenterologyOrganisation, 2012.
- 50) Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S128-34.
- 51) C. Ribes Koninckxa, J. Dalmau Serra, J.M. Moreno Villares, J.J. Diaz Martín, G. Castillejo de Villasante e I. Polanco Allue. " La introducción del gluten en la dieta del lactante. Recomendaciones de un grupo de expertos" *An Pediatr (Barc).* 2015; 83(5):355.e1---355.e7.
- 52) S.L. Vriezinga, R. Auricchio, E. Bravi. Et al "Randomized feeding intervention in infants at high risk for Celiac Disease." *N Engl J Med* 2014; 371: 1304-15.
- 53) Gonzalez A F, Pico M, Fontana R y cols. -Informe final del grupo de estudio de enfermedad celíaca . *DIAETA.*3131.145,31-41.
- 54) Pietzak MM Follow up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment *Gastroenterology* 2005;128(4)Suppl1):135-41.
- 55) García-Manzanares and Lucendo; Nutritional and dietary aspects of celiac disease "Nutricional in clinical practice"/vol. 26 n° 2 april 2011.

- 56) NICE guideline. Published 2 de septiembre 2015. Nice.org.uk/guidance/ng20. Celiac disease: recognition, assessment and management.
- 57) Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Hania Szajewska, y Raanan Shamir, Luisa Mearin, Carmen Ribes-Koninckx, Carlo Catassi, Magnus Domello, Mary S. Fewtrell, Steffen Husby, y Alexandra Papadopoulou, Yvan Vandenas, Gemma Castillejo, Sanja Kolacek, Sibylle Koletzko, Ilma R. Korponay-Szabo, Elena Lionetti, Isabel Polanco, and Riccardo Troncone. (JPGN 2016; 62: 507-513).
- 58) See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr. Clin Pract* 2006; 21: 1-15.
- 59) Sugai E, Nachman F, Vázquez H, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 352-8.
- 60) Mozer-Glassberg Y, et al. Follow-Up of Children with Celiac Disease - Lost in Translation? *Digestion*. 2011; 83(4):283-7.
- 61) Murray J, et al. Patients with Celiac Disease Are Not Followed Adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(8): 893-899.
- 62) Aranda E, Araya M. Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten? *Rev Chil Pediatr*. 2016.
- 63) Kalle Kurppa et al. Factors Associated with Dietary Adherence in Celiac Disease: A Nationwide Study. *Digestion* 2012; 86:309-314.
- 64) Nachman F, Sugai E, Vazquez H et al. (2011) Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *European journal of gastroenterology & hepatology* 23:473-480.
- 65) Webb Ch., Myleus A., Norstro F., Hammarroth S., Hogberg L., Lagerqvist C., Rosen A. et al. High Adherence to a Gluten-Free Diet in Adolescents With Screening-Detected Celiac Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 54-59.
- 66) Ciarán P. Kelly et al. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2015 May; 148(6): 1175-1186. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.044.

