

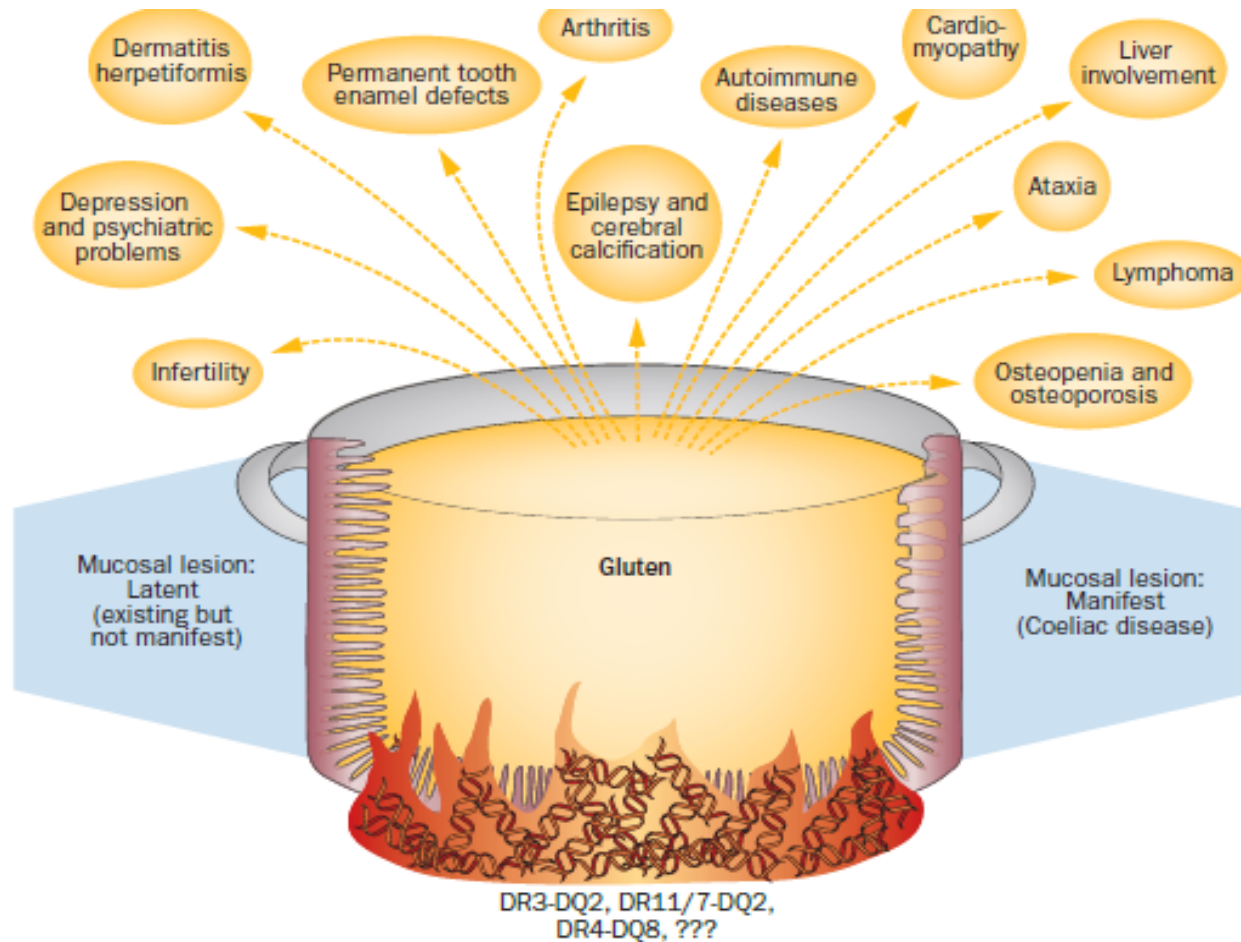


Actualización en enfermedad celíaca. Nuevos criterios diagnósticos ESPGHAN 2020

Dra. Ester Donat

Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

DEFINICIÓN



Enfermedad celiaca/ alergia al gluten/ sensibilidad al gluten no celiaca

The Oslo definitions for coeliac disease and related terms

Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, *et al. Gut* (2012)

Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification

Sapone *et al. BMC Medicine* 2012, **10**:13

- **EC SINTOMÁTICA** Clásica (intestinal) /No clásica (extra intestinal)
- **EC ASINTOMÁTICA** Detectada screening
- **EC SUBCLÍNICA** (Difícil detectar)
- **EC POTENCIAL** AATG+ y/o AAE+ sin lesión histológica

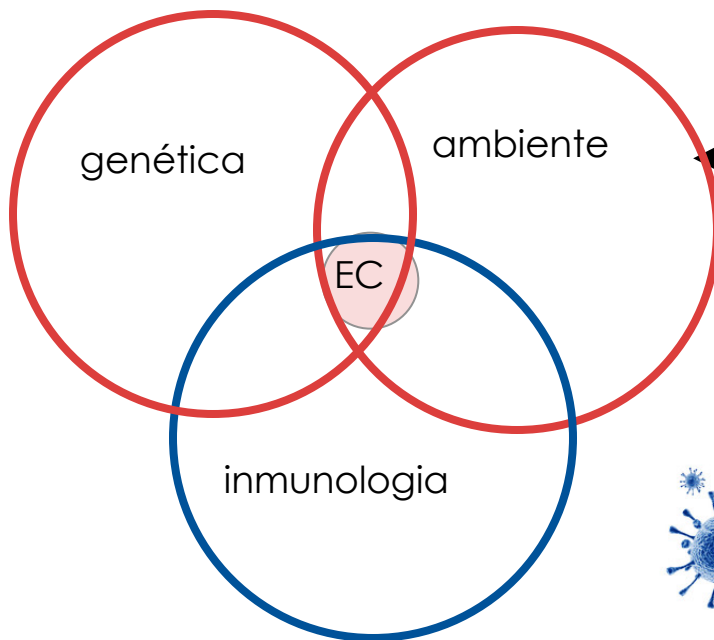
Autoinmunidad Celiaca: AATG+ / AAE+ (Sin datos histológicos)
De riesgo genético

EC L  **ite**

ETIOLOGÍA



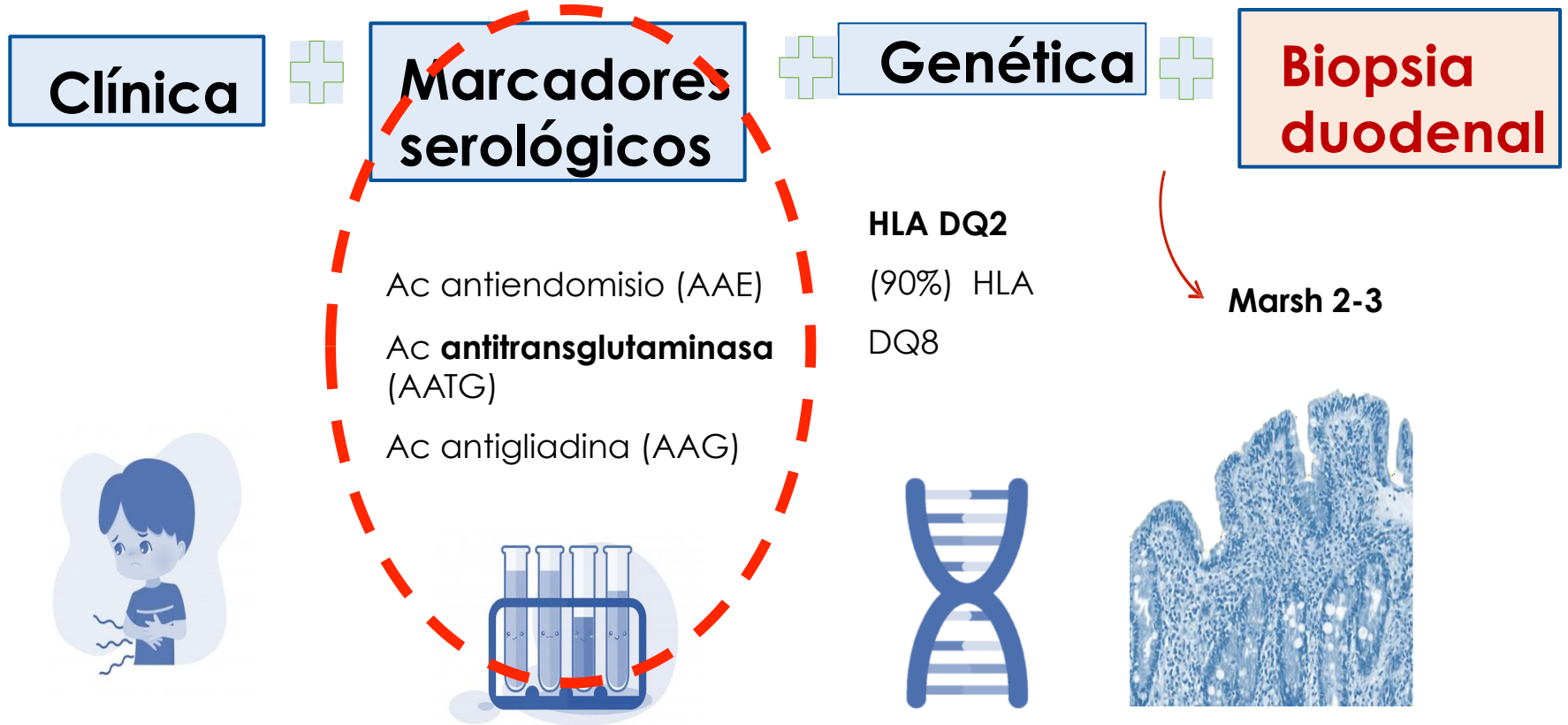
HLA DQ2/DQ8
otros



Gluten
Factores ambientales



DIAGNÓSTICO



Síntomas /Signos

- DIGESTIVOS:

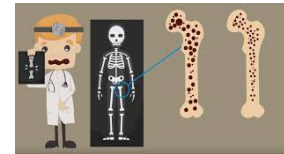
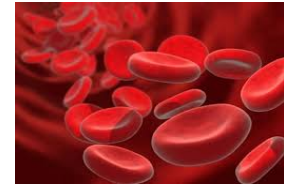
- Diarrea crónica o intermitente
- Distensión abdominal
- Náuseas o vómitos de repetición, dolor abdominal crónico, estreñimiento crónico



Síntomas /Signos

■ EXTRAINTESTINALES

- Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento crecimiento
- Anemia por déficit de hierro
- Talla corta
- Retraso puberal, amenorrea
- Dermatitis herpetiforme
- Alteración función hepática
- Fatiga crónica, irritabilidad
- Aftas bucal recurrente
- Baja mineralización ósea
- Neuropatía
- Artritis, artralgiás
- Defectos del esmalte dental



Grupos de riesgo

- **Familiares en 1er grado de individuos con EC**
- **Diabetes mellitus tipo I**
- **Déficit Selectivo de IgA**
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Enfermedad hepática autoimmune
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams



DIAGNÓSTICO

Criterios 1969	Criterios 1990	Criterios 2012	Criterios 2020
<ul style="list-style-type: none">• Son Imprescindibles 3 BI para dx• La prueba de provocación es obligatoria en todos los casos• <u>En todos</u> los casos el diagnóstico se confirmaba tras 5 - 6 años de seguimiento	<ul style="list-style-type: none">• Es imprescindible al menos una primera BI para establecer el diagnóstico.• La prueba de provocación es obligatoria en todos los niños <2 años y cuando existen dudas en el diagnóstico.• En la mayoría de niños el diagnóstico se confirmaba tras 5 - 6 años de seguimiento	<ul style="list-style-type: none">• En pacientes sintomáticos con AATG > 10x LSN, AAE positivos y HLA DQ2/DQ8 podría establecerse el diagnóstico de EC omitiendo la 1ª BI.• La prueba de provocación solo es obligatoria cuando existen dudas en el dx• En la mayoría de casos el dx confirmado tras 1-3 meses de seguimiento	<ul style="list-style-type: none">• En algunos pacientes asintomáticos se podría realizar el dx omitiendo la 1ª BI (AATG > 10x LSN, AAE positivos)• No es necesario el HLA para el dx sin BI.• En los déficits de IgA y en pacientes con DM la BI es obligatoria• En la mayoría de casos el diagnóstico queda confirmado tras 1-3 meses de seguimiento

DIAGNÓSTICO

Títulos altos de AATG predicen Marsh 2-3

Table 1. The positive predictive value (PPV) for different cut-offs of IgA-tissue transglutaminase antibody (TGA) levels in 146 patients

TGA* cut-off		No. patients		PPV (%)
U/mL	×ULN	Coeliac disease	Not coeliac disease	
10	3.3	139	7	95
20	6.7	112	2	98
30	10	91	0	100
50	16.7	68	0	100
>100	>33	34	0	100

> 10 x LSN

* TGA is expressed as U/mL and as multiples of the upper limit of normal (ULN).

*Hill, Aliment Pharm Ther 2008
Dahlbom et al. JPGN, 2009*

DIAGNÓSTICO

¿Se puede predecir la lesión histológica con los Ac?

SI, pero:

- Debe presentar **síntomas** sugestivos de EC
- Altos títulos de **AATG Ig A > 10x** VLN CONFIRMADO con **AAE**
- **HLA DQ2 and/or DQ8 positive**

DIAGNÓSTICO

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease

**S. Husby, †S. Koletzko, ‡I.R. Korponay-Szabó, §M.L. Mearin, ||A. Phillips, ¶R. Shamir,
#R. Troncone, **K. Giersiepen, ††D. Branski, ††C. Catassi, §§M. Leigeman, ||||M. Mäki,
¶¶C. Ribes-Koninckx, ###A. Ventura, and ****K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on
Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee*

Criterios ESPGHAN 2012

JPGN • Volume 54, Number 1, January 2012

- Se establece por 1ª vez desde 1969 la posibilidad de realizar el dx **sin** obligatoriedad de realizar una **Biopsia Intestinal** en pacientes:
 - Sintomáticos
 - AATG > 10x LSN, confirmados con AAE
 - HLA DQ2/DQ8

- En pacientes que no cumplen la totalidad de estos criterios la BI es imprescindible para el diagnóstico

ESPGHAN 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation Through a Retrospective Spanish Multicentric Study

JPGN 2016

**Ester Donat, †Jose M. Ramos, ‡Felix Sánchez-Valverde, §Ana Moreno,
||Maria-Jose Martinez, ¶Rosaura Leis, #Luis Peña-Quintana, ††Gemma Castillejo,
‡‡Sonia Fernández, §§Zuriñe Garcia, ||||Luis Ortigosa, ¶¶Elena Balmaseda,
##José-Manuel Marugán, ***Francisco-Javier Eizaguirre, †††Helena Lorenzo, ††††Josefa Barrio, and
§§§Carmen Ribes-Koninckx, on behalf of the SEGHP Working Group on Coeliac Disease*

- Pacientes pediátricos biopsiados entre los años 2000 y 2009.
 - 33 centros y 12 C A (16 de ellos + 60 casos)
 - 2647 pacientes: 440 (16.7%) < 2 a.
 - De 845 presentaban datos de AATG, AAE y HLA:
 - 729 tenían síntomas sugestivos de EC → 383 HLA DQ2/DQ8 +, AAE + y AATG > 10xVR
 - Se podría haber evitado la BI según ESPGHAN 2012 (52,5%)
 - 4 pacientes con datos positivos para HLA, AAE y and AATG > 10x VR tenían una lesión Marsh 1, pero eran asintomáticos
- La aplicación de los nuevos criterios ESPGHAN 2012 para la EC en nuestra población podría haber evitado hasta un 50% de las BI sin haber sobrediagnosticado casos ya que en los asintomáticos la BI es necesaria.

CLINICAL—ALIMENTARY TRACT

Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice



Katharina Julia Werkstetter,¹ Ilma Rita Korponay-Szabó,^{2,3} Alina Popp,^{3,4} Vincenzo Villanacci,⁵ Marianna Salemme,⁵ Gabriele Heilig,¹ Søren Thue Lillevang,⁶ Maria Luisa Mearin,⁷ Carmen Ribes-Koninckx,⁸ Adrian Thomas,⁹ Riccardo Troncone,¹⁰ Birgit Filipiak,¹ Markku Mäki,³ Judit Gyimesi,² Mehri Najafi,¹¹ Jernej Dolinšek,¹² Stine Dydensborg Sander,¹³ Renata Auricchio,¹⁰ Alexandra Papadopoulou,¹⁴ Andreas Vécsei,¹⁵ Peter Sztanyi,¹⁶ Ester Donat,⁸ Rafaella Nenna,¹⁷ Philippe Alliet,¹⁸ Francesca Penagini,¹⁹ Hélène Garnier-Lengliné,²⁰ Gemma Castillejo,²¹ Kalle Kurppa,³ Raanan Shamir,²² Almuthe Christine Hauer,²³ Françoise Smets,²⁴ Susana Corujeira,²⁵ Myriam van Winckel,²⁶ Stefan Buderus,²⁷ Sonny Chong,²⁸ Steffen Husby,¹³ and Sibylle Koletzko,¹ on behalf of the ProCeDE study group

Nov 2011 – Mayo 2014

33 centros pediátricos de 21 países

Reclutados de forma prospectiva aquellos pacientes con sospecha de EC a los q se le hacía BI

Conclusiones ProCeDE

- Si los criterios ESPGHAN se siguen correctamente el dx de EC se puede realizar sin BI con un VPP >99%.
- HLA: no valor dx adicional, pero puede ayudar a descartar EC
- Los síntomas de malabsorción: ↑↑ ligeramente la probabilidad de EC
- Con frecuencia las BI no son adecuadas para el dx: la histología no se puede considerar como patrón oro

Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy



Johannes Wolf,^{1,*} David Petroff,^{2,*} Thomas Richter,³ Marcus K. H. Auth,⁴ Holm H. Uhlig,^{5,6} Martin W. Laass,⁷ Peter Lauenstein,⁸ Andreas Krahl,⁹ Norman Händel,¹⁰ Jan de Laffolie,¹¹ Almuthe C. Hauer,¹² Thomas Kehler,¹³ Gunter Flemming,¹⁴ Frank Schmidt,¹⁵ Astor Rodrigues,⁶ Dirk Hasenclever,^{16,§} and Thomas Mothes^{1,§}

Estudio prospectivo: 898 Niños- BI en 13 centros.

IgA-AATG, IgG-DGL y AAE

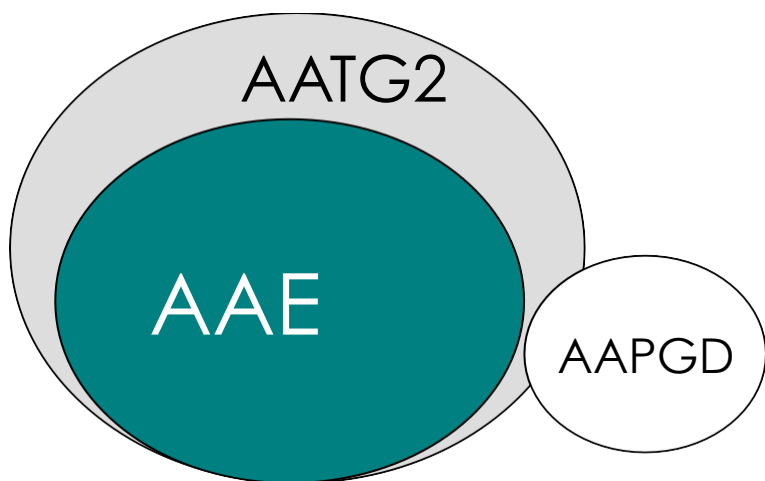
Histología analizada x AP local y patólogo de referencia

- Test AAE y HLA no aumentó el VPP de las muestras con AATG>10 x VR
- 4.2% de los patólogos no coincidieron en su análisis de la histología, proporción similar al error de los test serológicos

Marcadores serológicos de EC

NOMENCLATURA

- Ac. antiendomiso (AAE)
- Ac. antitransglutaminasa tisular clase 2 (AATG2) IgA
- Ac. antipéptidos de gliadina desamidada (AAPGD)



tTG
Sensitivity (%): 92.8 (90.3-94.8)
Specificity (%): 97.9 (96.4-98.8)
LR+: 45.1 (25.1-75.5)
LR-: 0.07 (0.05-0.10)
EMA
Sensitivity (%): 73.0 (61.0-83.0)
Specificity (%): 99.0 (98.0-99.0)
LR+: 65.6 (35.6-120.8)
LR-: 0.28 (0.17-0.41)
DGP
Sensitivity (%): 87.8 (85.6-89.9)
Specificity (%): 94.1 (92.5-95.5)
LR+: 13.3 (9.6-18.4)
LR-: 0.12 (0.08-0.18)

Marcadores serológicos de EC

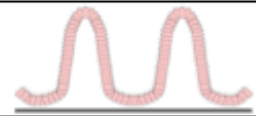


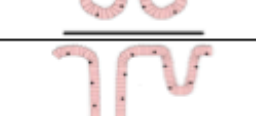
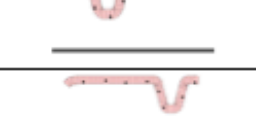
Limitaciones de los test serológicos

- Estandarización: variaciones entre diferentes test y entre laboratorios.
Curva de calibración que incluya el valor de 10x LSN
- Mientras se consume gluten
- Siempre cuantificación de IgA sérica total
 → déficit selectivo de IgA: IgG (BI es obligatoria)
- Falsos negativos: IS, DH,..
- Falsos positivos: DM, infecciones,...

Histología: estudio de la BI

Dificultades en su interpretación: discordantes entre patólogos.

Toma de múltiples biopsias: EGD, min 4 biopsias duodenales y 1 en bulbo

Tipo 0 Preinfiltrativa		No se diferencia histológicamente de una mucosa normal	
Tipo 1 Infiltrativa		Aumento LIE con arquitectura vellositaria conservada	
Tipo 2 Hiperplásica		Hiperplasia críptica y aumento de LIE	
Tipo 3 Destructiva		Atrfia vellositaria con hiperplasia críptica y aumento de LIE	Subdivisión establecida por Oberhüser, en función del grado de atrfia vellositaria: <ul style="list-style-type: none"> - 3ª AV parcial - 3b AV subtotal - 3c AV total
Tipo 4 Hipoplástica		Lesión atrfca irreversible de la mucosa	No responde a la dieta exenta de gluten, tras el establecimiento de un clon de células T maligno en el tracto intestinal

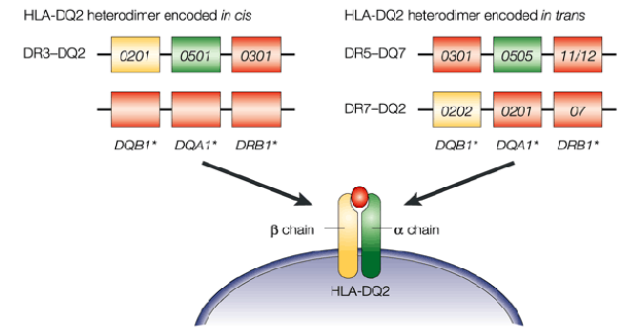
LIE: Linfocitos intraepiteliales AV: Atrfia vellositaria

Clasificación de Marsh-Oberhüser

Estudio genético: HLA

- **90% de los EC presentan HLA DQ2**
- 20-30% de sujetos sanos son DQ2
- HLA confiere un riesgo de un 40%.
- Existen otros genes implicados en la EC

Demostrado la relación HLA en la patogénesis de la EC DQ2/ DQ8



Nature Reviews | Immunology

- Prácticamente el 100% de casos con AATG2 >10 x LSN, AAE + y lesión histológica son DQ2 DQ8
- El estudio HLA NO sería imprescindible para confirmar el dx sin BI

10 PICO questions

- 1: What are the clinical signs and symptoms which raise suspicion of CD?
- 2: What will HLA-DQ2/DQ8 determination add to the diagnostic certainty?
- 3: How does the algorithm to avoid biopsy in symptomatics work in asymptomatics?
- 4: Which serological test is the most appropriate to diagnose CD?
- 5: A diagnosis of CD may be safely done (accuracy > 95 %) with omission of biopsy, at which cutoff for TG2-IgA (ULNx10, x7, x5)?
- 6: Should more than one test be used and, if so, what should be the sequence?
- 7: Is EMA necessary in every case with omission of biopsy?
- 8: What is the intra-inter observer variation of duodenal biopsies and of bulb biopsies?
- 9: Does Marsh I (increased IEL counts only) compared to Marsh 0 have a different long-term outcome regarding diagnosis of CD?
- 10: How often are other clinically relevant diagnoses missed if gastroscopy with biopsies is omitted?

CAMBIOS

Diagnóstico 2012

Para el dx de EC sin BI imprescindible:

- **Síntomas**
- AATG2 >10xLSN
- AAE +
- **HLA DQ2/DQ8**



Diagnóstico 2018

El tipaje HLA DQ2/DQ8 no aporta certeza al dx si los otros criterios se cumplen

También en asintomáticos:

- salvo DM /Déficit IgA
- consensuar con familia

Recomendaciones ESPGHAN para el diagnóstico de la EC en niños y adolescentes

- Se debe sospechar la EC en niños que presenten alguno de los signos, síntomas o situación de riesgo
- El primer eslabón en el proceso diagnóstico debe ser la determinación de niveles séricos de IgA total y de **AATG2**
- En ausencia de Ac de EC (AATG2 o AAE): el dx en niños es muy improbable
- Los individuos NO DQ2 /DQ8 tienen muy poca probabilidad de desarrollar una EC. La determinación del genotipo HLA no es imprescindible para el diagnóstico

Recomendaciones ESPGHAN para el diagnóstico de la EC en niños y adolescentes

- Se podría establecer el DX de EC sin BI en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC con AATG2 IgA >10 x LSN, confirmados por AAE (en una 2ª muestra) en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica.
- Se podría aplicar el mismo protocolo de diagnóstico sin BI a niños asintomáticos, pero cada caso debe ser evaluado de forma individual en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica.
- En los casos de déficit de IgA o niños con DM asintomáticos es obligatorio realizar la BI para confirmar el diagnóstico.

