

## Capítulo 13

### Enfermedad celíaca tipo Marsh 1: Diagnóstico y respuesta

Fernando Fernández Bañares, Meritxell Mariné, Mercè Rosinach, Anna Carrasco, Maria Esteve

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Mútua Terrassa, Universidad de Barcelona, CIBERehd, Terrassa, Barcelona, España.

[ffbanares@mutuaterrassa.es](mailto:ffbanares@mutuaterrassa.es), [mmarine@mutuaterrassa.es](mailto:mmarine@mutuaterrassa.es),  
[mrosinach@mutuaterrassa.es](mailto:mrosinach@mutuaterrassa.es), [acarrasco@mutuaterrassa.es](mailto:acarrasco@mutuaterrassa.es),  
[mariaesteve@mutuaterrassa.es](mailto:mariaesteve@mutuaterrassa.es)

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.125>

#### Referenciar este capítulo

Fernández Bañares F, Mariné M, Rosinach M, Carrasco A, Esteve M. Enfermedad celíaca tipo Marsh 1: Diagnóstico y respuesta. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 285-298.

## Resumen

La clasificación de Marsh distingue tres subtipos de enfermedad celíaca (EC), entre las cuales la enteropatía sensible al gluten con una lesión histológica tipo Marsh 1 es la de más difícil diagnóstico. A diferencia de la lesión tipo Marsh 3, que suele corresponder prácticamente siempre a enfermedad celíaca (EC), la lesión Marsh 1 dispone de un diagnóstico diferencial más amplio. Este hecho es debido a la ausencia de anticuerpos típicos de la EC hasta en un 80% de pacientes con lesión Marsh 1. Todo ello supone que establecer el diagnóstico de enteropatía sensible al gluten en lesiones tipo Marsh 1 sea un reto para el clínico. En los últimos años han aparecido nuevas técnicas diagnósticas para ayudar a distinguir la enteropatía Marsh 1 celíaca de la no celíaca. Así, la presencia de depósitos subepiteliales de transglutaminasa IgA o un aumento de linfocitos intraepiteliales que expresan TCR gamma/delta en la mucosa duodenal se consideran parámetros sugestivos de EC. Otro punto importante es establecer qué pacientes con lesión Marsh 1 deben ser tratados. Es notable destacar que hasta un 50% de pacientes con lesiones mínimas presentan igual sintomatología que aquellos con lesión Marsh 3, hecho que hace pensar que se beneficiarán de una DSG. En definitiva, el diagnóstico de la EC no puede basarse en una sola prueba y requiere una buena interpretación de los criterios clínicos, serológicos, genéticos e histológicos, así como la respuesta a la DSG.

## Abstract

The histological Marsh classification distinguishes three types of lesion, being gluten-sensitive enteropathy Marsh type 1 lesion the most difficult to diagnose. Unlike Marsh 3 lesion, of which almost always corresponds to celiac disease, Marsh 1 lesion has a wider differential diagnosis. This fact is further compounded by the absence of celiac disease-specific antibodies in up to 80% of patients with a Marsh 1 lesion. For all these reasons, the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy in Marsh type 1 lesions has become a challenge for clinicians. In recent years, new diagnostic techniques have emerged in order to distinguish gluten-depending from non-gluten depending Marsh 1 lesions. In this sense, the presence of transglutaminase IgA subepithelial deposits or increased intraepithelial lymphocytes expressing TCR gamma/delta in the duodenal mucosa strongly suggest the diagnosis of celiac disease. Another important point is to establish which patients with a Marsh type 1 lesion should be treated. It is notable that up to 50% of patients with minimal lesions present the same symptoms as those with Marsh 3 lesion, a fact that suggests that they benefit from a Gluten Free-Diet (GFD). Ultimately, the diagnosis of celiac disease can not rely on the result of a single test and requires a good understanding of the clinical, serological, genetic and histological criteria and the response to GFD.

## 1. Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía producida por una reacción inmunológica desencadenada por el gluten de la dieta, proteína contenida en el trigo, cebada y centeno y que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos. Desde la primera descripción de la lesión morfológica por John Paulley en 1954, el diagnóstico de la EC se ha basado precisamente en la demostración de la característica lesión del intestino delgado gluten dependiente. Y este concepto general básico sigue siendo vigente. Sin embargo, el descubrimiento de métodos diagnósticos precisos (serológicos y genéticos) en las últimas décadas ha permitido identificar mediante técnicas de cribado poblacional o de grupos de riesgo gran cantidad de pacientes con formas silenciosas o paucisintomáticas. Esto ha permitido saber que la EC no es una enfermedad rara, que el espectro de manifestaciones clínicas, tanto por el tipo como por la gravedad, es muy amplio, y que no siempre hay relación entre la gravedad de la lesión histológica y la gravedad e intensidad de las manifestaciones clínicas. En este sentido, un cambio importante en los criterios diagnósticos de la EC ha sido la progresiva aceptación de que las formas de enteropatía histológicamente leve (lesiones tipo Marsh 1, también denominadas enteritis linfocítica, enteropatía linfocítica o duodenosis linfocítica) forman parte del espectro de la EC y se han de tratar como tal cuando producen síntomas o signos clínicamente relevantes.

## 2. Espectro histológico de la enfermedad celíaca

En 1992 Michael N. Marsh publicó una clasificación del grado de lesión histológica basada en los resultados de estudios dinámicos de provocación con gluten que permitieron describir todo el espectro de la lesión histológica.<sup>1</sup> Esta clasificación posteriormente modificada por Oberhuber, Granditsch y Vogelsang es la que más aceptación ha tenido entre clínicos y patólogos.<sup>2</sup> Sin embargo, se han propuesto clasificaciones más sencillas, con menos categorías de gravedad, lo que permite una mayor reproducibilidad y grado de concordancia entre patólogos (Tabla 1).<sup>3,4</sup> En estas clasificaciones más recientes se han eliminado el tipo 2 o hiperplasia de criptas, ya que esta fase de lesión histológica es muy inestable (se detecta fugazmente durante la progresión de la lesión a atrofia)<sup>1</sup> y la de tipo 4 (relacionada con formas de EC refractaria) que generalmente se diagnostica con técnicas citométricas y de inmunohistoquímica mostrando una expansión clonal aberrante.<sup>4</sup>

En la clasificación más reciente, Ensari propone mantener los mismos niveles de gravedad de lesión que la clasificación de Corazza pero cambia el término "grado" por "tipo" para evitar el uso de un término que los patólogos utilizan para la gradación de tumores.<sup>4</sup>

Así, la clasificación más reciente prevé 3 niveles de gravedad de lesión:

**Tipo 1:** Estructura vellositaria conservada con aumento de linfocitos intraepiteliales (enteropatía linfocítica, duodenosis linfocítica o enteritis linfocítica) y los escasos casos detectados con hiperplasia de criptas.

**Tipo 2:** Acortamiento de las vellosidades (< 3:1 o < 2:1 en bulbo duodenal) más los hallazgos del tipo 1.

**Tipo 3:** Aplanamiento total de vellosidades más los hallazgos del tipo 1.

Un aspecto esencial del diagnóstico anatomopatológico es establecer el límite de normalidad de la mucosa intestinal y esto es particularmente importante en las lesiones con arquitectura vellositaria conservada. El límite de normalidad más generalmente aceptado para el número de linfocitos intraepiteliales es el de 25 por 100 células epiteliales<sup>5-7</sup> y se aconseja realizar sistemáticamente una inmunotinción para CD3 lo que permite una mejor diferenciación entre los linfocitos y los núcleos de las células epiteliales.<sup>4</sup> Para facilitar el recuento celular se ha propuesto la valoración de 20 enterocitos en 5 vellosidades bien orientadas considerando como límite de la normalidad el hallazgo de menos de 5 linfocitos por 20 enterocitos.<sup>4</sup>

Marsh 1992 <sup>1</sup>	Oberhuber et al. 1999 <sup>2</sup>	Corazza & Villanaci 2005 <sup>3</sup>	Ensari 2010 <sup>4</sup>
Tipo 1 Lesión infiltrativa	Tipo 1 Lesión infiltrativa	Grado A Lesión infiltrativa	Tipo 1 Lesión infiltrativa
Tipo 2 Hiperplasia criptas	Tipo 2 Hiperplasia criptas	Desaparece Se une al grado A	Desaparece Se une al grado A
Tipo 3: Atrofia	Tipo 3: Atrofia  Tipo 3A: Parcial Tipo 3B: Subtotal Tipo 3C: Total	Atrofia  Grado B1 Grado B1 Grado B2	Atrofia  Tipo 2 Tipo 2 Tipo 3
Tipo 4 Lesión destructiva	Tipo 4 Lesión destructiva	Obsoleta	Obsoleta

Tabla 1. Esquemas de clasificación para la evaluación histopatológica de la enteropatía sensible al gluten.

### 3. Definición de las lesiones tipo Marsh 1 y diagnóstico diferencial de la enteropatía linfocítica

El espectro de lesión histopatológica de la enteropatía sensible al gluten no es patognomónico de esta entidad, puesto que otras entidades pueden producir lesiones microscópicas indistinguibles (Tabla 2).<sup>4,8,9</sup> El diagnóstico diferencial es incluso más amplio para las lesiones mínimas con arquitectura vellositaria conservada que para la atrofia. Las lesiones tipo enteropatía linfocítica pueden ser el resultado de una respuesta inespecífica y transitoria del intestino a múltiples noxas (alérgicas, infecciosas, tóxicas). En muchos casos la frecuencia de estas alteraciones y la relevancia clínica no está bien establecida. Sin embargo, en los casos en que se ha realizado un estudio sistemático para determinar la frecuencia y gravedad de la lesión asociada a un determinado agente causal, como es el caso de la parasitosis por *Giardia lamblia* se ha observado que la atrofia y la linfocitosis intraepitelial raramente están producidas por este parásito.<sup>10</sup>

Las enfermedades que ocasionan atrofia de vellosidades, aparte de la EC, son generalmente muy poco frecuentes como la enfermedad de inclusión de los microvilli, la enteropatía neonatal o la enteropatía autoinmune que afecta fundamentalmente a niños. En los países desarrollados las infecciones gastrointestinales que ocasionan atrofia son además mucho menos frecuentes que en los países en vías de desarrollo. En cambio, el diagnóstico diferencial con la enteropatía linfocítica es más difícil.<sup>11-16</sup> La enteropatía linfocítica producida por *Helicobacter pylori*

constituye un reto diagnóstico y de la misma manera que la producida por la sensibilidad al gluten, puede ser clínicamente relevante. Establecer un diagnóstico etiológico es por tanto esencial. Otras causas frecuentes de enteropatía linfocítica que se deben descartar son la lesión por AINEs, la hipersensibilidad alimentaria en niños, la parasitosis por *Blastocystis hominis* y la enfermedad de Crohn. Actualmente llegar a un diagnóstico etiológico puede prolongarse en el tiempo ya que se necesita determinar la respuesta a la aplicación de tratamientos secuenciales y requiere mucha motivación, aceptación y disciplina, tanto por parte del paciente como del médico.<sup>15-17</sup> En los próximos años las investigaciones en este campo deben centrarse en el hallazgo de marcadores celulares (inmunohistoquímicos y citométricos) y/o moleculares que permitan establecer el diagnóstico etiológico en el momento basal sin necesidad de tener que esperar a la respuesta al tratamiento específico.

Linfocitosis intraepitelial (Tipo 1)	Atrofia (Tipo 2 y 3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroduodenitis por <i>H pylori</i></li> <li>• Hipersensibilidad alimentaria</li> <li>• Infecciones (Víricas, parasitarias, bacterianas)</li> <li>• Sobrecrecimiento bacteriano</li> <li>• Fármacos (principalmente AINEs)</li> <li>• Déficit de IgA</li> <li>• Inmunodeficiencia común variable</li> <li>• Enfermedad de Crohn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de inclusión de microvilli</li> <li>• Enteropatía autoinmune</li> <li>• Esprúe Tropical</li> <li>• Esprúe colágena</li> <li>• Celiaquía refractaria (incluyendo linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía).</li> <li>• Lesiones por irradiación y/o quimioterapia.</li> <li>• Enfermedad de injerto contra huésped</li> <li>• Déficits nutricionales.</li> </ul>

Tabla 2. Diagnóstico diferencial histopatológico de la Enteropatía Sensible al Gluten.<sup>4,8,9,11-17</sup>

#### 4. Criterios diagnósticos de celiaquía en un paciente con una lesión tipo enteropatía linfocítica

Recientemente se ha considerado que para realizar un diagnóstico de EC es necesaria la presencia de 4 de los 5 criterios diagnósticos descritos en la Tabla 3. Es lo que se ha denominado la regla "4 de 5".<sup>18</sup> Según estos criterios, los pacientes con lesiones tipo Marsh 1 pueden ser diagnosticados de EC cuando presentan anticuerpos séricos propios de la EC (anti-antiendomiso IgA, anti-transglutaminasa IgA o anti-gliadina deamidada) o en caso de serología negativa cuando presentan depósitos subepiteliales de transglutaminasa IgA. Los recientes criterios diagnósticos de la ESPGHAN, para EC en niños y adolescentes, abundan en este sentido.<sup>19</sup>

Sin embargo, es bien conocido que la serología celíaca es, a menudo, negativa en las formas menores de EC: en un 30% de los pacientes con atrofia parcial de vellosidades y hasta en un 80% de aquellos con lesiones tipo Marsh 1.<sup>20,21</sup> En estos pacientes se han realizados sobrecargas de gluten para ver si empeora el grado de lesión histológica o si los anticuerpos se positivizan,<sup>15,22</sup> lo que sería diagnóstico de EC. Por otro lado, la presencia de depósitos subepiteliales de transglutaminasa IgA o un aumento de linfocitos intraepiteliales que expresan el TCR gamma/delta se ha considerado sugestivo de celiaquía.<sup>19,23,24</sup> Para la realización de estas nuevas técnicas diagnósticas es necesario la obtención de muestras de mucosa duodenal que se

congelan inmediatamente en nitrógeno líquido y se procesan mediante inmunofluorescencia con microscopía confocal para la determinación de los depósitos subepiteliales o mediante inmunohistoquímica para los TCR gamma/delta.

• Síntomas típicos de enfermedad celíaca*
• Anticuerpos séricos de celiaquía de clase IgA positivos a títulos altos <sup>↕</sup>
• Haplotipos HLA-DQ2 o DQ8**
• Enteropatía tipo celiaco en la biopsia de intestino delgado <sup>↕,↕</sup>
• Respuesta a la DSG***

\*Ejemplos: diarrea crónica, retraso de crecimiento en niños o pérdida de peso en adultos, anemia por déficit de hierro.

<sup>↕</sup>10 x valor superior de normalidad (clase IgG en sujetos con déficit de IgA).

\*\*También con sólo la mitad del heterodímero (HLA-DQB1\*02 positivo).

<sup>↕,↕</sup>Incluyendo lesiones Marsh 1 a 3 asociadas a serología celíaca positiva a títulos bajos/altos; y lesiones Marsh 1 a 3 asociadas a depósitos subepiteliales de IgA.

\*\*\*Respuesta clínica y histológica en pacientes con serología negativa.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de enfermedad celíaca: Regla del "4 de 5".<sup>18</sup>

La respuesta a la DSG es un criterio diagnóstico importante en pacientes con lesiones tipo Marsh 1, siendo indispensable documentar la respuesta histológica en aquellos pacientes con serología negativa para el diagnóstico adecuado de la EC. En estudios de investigación nuestro grupo ha utilizado los siguientes criterios para considerar que se produce una respuesta histológica completa o parcial a la DSG:<sup>25</sup> a) Respuesta completa: Evolución de los tipos 3, 2 y 1 de Marsh-Oberhuber a Tipo 0 o en el tipo 1 al menos una reducción de más del 50% del número de linfocitos intraepiteliales respecto a la biopsia basal; b) Respuesta parcial: Mejora del grado de atrofia (tipo 3C a 3B-3A de Marsh-Oberhuber o de tipo 3 a tipo 2 de Ensari) y en el caso de pacientes con una biopsia basal de tipo 1, al menos una reducción de los linfocitos intraepiteliales del 25% al 50% respecto de la biopsia basal. Dada la posible existencia de lesión parcheada y para valorar adecuadamente la respuesta es necesario identificar de forma clara la localización (bulbo, duodeno distal o yeyuno) de la toma de las muestras tanto en la biopsia basal como en las biopsias de control. Estos criterios pueden ser útiles y aplicables en la práctica clínica habitual.

El momento adecuado para la realización de la biopsia de seguimiento después del inicio de la dieta sin gluten no ha sido bien establecido, incluso en los pacientes con atrofia vellositaria. En una reciente revisión sistemática de la literatura se recomienda no practicarla antes de 1 a 2 años del inicio de la dieta.<sup>26</sup> Si hay curación mucosa no está justificado realizar más biopsias, salvo que aparezcan cambios en el estado clínico. Si la mejoría histológica es incompleta, probablemente sería necesario realizar un nuevo control en otros 1 a 2 años.

#### 4.1. Utilidad de la determinación de linfocitos intraepiteliales $\gamma\delta+$

La determinación de los linfocitos intraepiteliales  $\gamma\delta+$  se considera de utilidad en los casos dudosos o problemáticos.<sup>27</sup> En los pacientes con EC estas células T  $\gamma\delta+$  están aumentados en

todas las fases de la enfermedad, tanto en la EC no tratada como con dieta sin gluten.<sup>27</sup> Asimismo, se ha visto que se hallan aumentados en la EC potencial y latente.<sup>28,29</sup> Este aumento de células T  $\gamma\delta$ + no se ha observado en otras enfermedades intestinales comunes siendo posible afirmar que la EC es la única enfermedad en que se hallan aumentadas de forma sistemática, permanente e intensa.<sup>27</sup>

Se ha detectado aumento de este tipo de células en la mayoría de pacientes con enteropatía leve.<sup>30</sup> Por tanto, su determinación puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la enteropatía linfocítica.

#### **4.2. Utilidad diagnóstica de los depósitos subepiteliales de transglutaminasa tisular IgA**

Se ha demostrado que la producción de autoanticuerpos en la EC se produce a nivel local en la mucosa del intestino delgado, desde donde se produce su paso a la sangre. Sin embargo, además de detectarse en la circulación, estos autoanticuerpos se mantienen secuestrados en el lugar de producción. En la EC no tratada es posible detectar depósitos de tTG IgA en la mucosa intestinal de manera subepitelial y alrededor de los vasos sanguíneos.<sup>31</sup> Es interesante destacar que es posible detectar estos depósitos en pacientes con EMA positivo y sin atrofia de vellosidades<sup>30,32,33</sup> e incluso en pacientes con serología negativa y lesiones tipo Marsh 1-3.<sup>34-36</sup>

En una serie reciente de EC no tratada se evidenció que el 100% de 261 pacientes con atrofia vellositaria presentaban depósitos de tTG IgA subepiteliales (9% tenían EMA sérico negativo), en un 90% con intensidad moderada a fuerte. En contraste, el 18% de los controles presentó depósitos que fueron de intensidad leve. Después de la dieta sin gluten se apreció una disminución gradual de la intensidad de los depósitos, que persistían positivos en un 56% de los pacientes a largo plazo. La sensibilidad y especificidad de estos depósitos para el diagnóstico de EC fue del 100% y 82%, en cambio, la sensibilidad y especificidad de la serología fue de 91% y 100%, respectivamente.<sup>36</sup>

En un estudio realizado en niños con EMA o tTG positivos y estudio genético positivo (HLA-DQ2 o DQ8) pero sin atrofia vellositaria se detectaron depósitos de tTG IgA en el 85% de 39 pacientes. Asimismo, se estudió otro grupo de niños con serología negativa y lesiones tipo Marsh I, con aumento de linfocitos intraepiteliales gama/delta, detectando depósitos de tTG IgA en el 66% de 18 pacientes. En cambio, sólo se detectaron estos depósitos en el 9% de 34 niños con mucosa intestinal normal y ausencia de marcadores de sensibilidad al gluten.<sup>35</sup>

### **5. Relación entre las manifestaciones clínicas y el grado de lesión histológica**

Tradicionalmente se consideraba que las lesiones tipo 1 de la clasificación de Marsh no se asociaban con la presencia de síntomas o signos de malabsorción.<sup>37</sup> Sin embargo, estudios recientes sugieren lo contrario. En un estudio multicéntrico realizado en familiares de primer grado, utilizando como método de diagnóstico el estudio genético seguido de biopsia intestinal en los casos positivos, se observó que un porcentaje similar de familiares con lesiones tipo 1 y 3 presentaban síntomas en comparación con los familiares con mucosa intestinal normal (56% y 54% vs 21%;  $p = 0,002$ ) (Tabla 4).<sup>38</sup> Es importante tener en cuenta que en este estudio los familiares con enteropatía linfocítica fueron diagnosticados mediante cribado en este grupo de

riesgo y no por sus síntomas, proporcionando, por tanto, la frecuencia real de pacientes sintomáticos en este grupo.

Síntomas (%)	Mucosa normal	Lesión tipo 1	Lesión tipo 2-3	Valor de p
Dolor abdominal	23	41	38,5	0,20
Diarrea	22	41	38,5	0,14
Flatulencia	39	69	57	0,02
Distensión	22	56	57	0,003
Astenia	16	47	46	0,002
Hipertransaminasemia	1,5	9	7	0,11
Osteoporosis/ Osteopenia	–	37	44	0,76

Tabla 4. Frecuencia de síntomas en familiares de primer grado en función del tipo de lesión histológica (Modificado de Esteve et al.<sup>38</sup>).

En otro estudio reciente se comparan las características clínicas y alteraciones analíticas entre 1249 pacientes con atrofia y 159 con enteropatía leve.<sup>39</sup> Las manifestaciones clínicas gastrointestinales (70% vs 70%) y extraintestinales (66% vs 57%) se presentaron con una frecuencia similar en ambos grupos.

Estos y otros estudios similares han permitido establecer de forma inequívoca que los pacientes con formas histológicas leves de enteropatía celiaca clínicamente no son una enfermedad leve, y que pueden beneficiarse de la DSG tanto como los que presentan atrofia.<sup>25,40</sup>

Aunque se desconoce si los individuos con enteropatía linfocítica tienen el mismo riesgo de malignización y de presentar enfermedades autoinmunes que los pacientes con atrofia, datos indirectos sugieren que probablemente no es así.<sup>41</sup> Por tanto, la DSG se recomienda a los pacientes con enteropatía linfocítica solo si están sintomáticos (presencia de anemia, osteoporosis o síntomas tanto intestinales como extraintestinales) y sobre todo si los síntomas son importantes y afectan la calidad de vida. Por otra parte, y como ya se ha comentado, ante un paciente con enteropatía linfocítica es muy importante realizar un buen diagnóstico diferencial. La dieta sin gluten está indicada solo en los casos sintomáticos en que de forma inequívoca se demuestra la relación entre la lesión histológica y la ingesta de gluten.

## 6. Propuesta de algoritmo diagnóstico

Recientemente se ha propuesto un algoritmo diagnóstico basado en puntuar de -1 a 2 la presencia de síntomas, anticuerpos de celiacía, genotipo celíaco y cambios endoscópicos e histológicos sugestivos, que permite realizar el diagnóstico de EC sin necesidad de comprobar la respuesta a la DSG (Tabla 5).<sup>19</sup> El diagnóstico de EC es definitivo con un Score de 4 puntos o más.



Para diagnosticar EC cuando este "Score" es menor de 4, lo que en general se produce en pacientes con serología celíaca negativa, es necesario tener en cuenta la respuesta a la DSG. En los pacientes con sospecha de EC tipo 1 es necesario valorar siempre la respuesta clínica e histológica a la DSG.

Síntomas S	Anticuerpos A	Genotipo G	Endoscopia/ Histología E	Puntos "Score"
Síndrome de malabsorción	EmA+ y/o anti-TG2 >10xLSN	x	Marsh 3b o 3c	2
Síntomas relevantes EC o diabetes tipo 1 o ser familiar 1er grado	Anti-TG2+ <10xLSN o sólo anti-DGP+	Heterodímero HLA-DQ2 y/o DQ8 completo	Marsh 2 o 3 <sup>a</sup> o Marsh 0-1 con depósitos de anti-TG2 y/o aumento de linfocitos con TCR gamma/delta	1
Asintomático	No serología disponible	No resultado HLA o sólo mitad de DQ2 (DQB1*0202)	No histología disponible o Marsh 0-1	0
x	Todos los anticuerpos EC negativos	DQ2/DQ8 negativos	x	-1

Tabla 5. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca: "Score" SAGE (modificado de Husby et al.<sup>19</sup>; se ha añadido la presencia de células T gamma/delta+ a la histología Marsh 0-1 tal como se sugiere en la literatura –ver apartado correspondiente–).

## 7. Casos de difícil diagnóstico: Solapamiento con la hipersensibilidad al gluten no celíaca

Estudios recientes, incluyendo un ensayo clínico controlado con placebo han puesto de manifiesto la existencia de una entidad conocida con el nombre de sensibilidad al gluten no celíaca.<sup>42-44</sup> Esta entidad la presentan pacientes que sin necesidad de tener una lesión histológica en el duodeno, ni predisposición genética celíaca presentan síntomas digestivos que se desencadenan por la ingesta de gluten. Existen aún problemas importantes en la definición de estos pacientes porque muchos autores aceptan bajo esta definición pacientes con genética de celiaquía positiva (un 40% de estos pacientes son HLA-DQ2 positivos) e infiltración linfocitaria del duodeno. Por tanto la superposición de pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca y pacientes con enfermedad celíaca de tipo Marsh I es evidente y el diagnóstico diferencial muy difícil. Es posible que en el futuro, la disponibilidad de marcadores celulares o moleculares puedan ayudar en el diagnóstico diferencial.

## **8. Conclusiones**

En conclusión, todos los estudios y datos aportados en esta revisión demuestran que el diagnóstico de la EC no puede basarse en una sola prueba aislada. La colaboración entre clínicos, inmunólogos y patólogos es básica para integrar los criterios clínicos, serológicos, genéticos e histológicos, y la respuesta a la DSG. Es decir, aunque en muchos pacientes el diagnóstico de presunción, con una alta probabilidad de acierto, puede realizarse con menos datos (regla "4 de 5"),<sup>13-15</sup> siempre que sea posible es necesario disponer de la máxima información (regla "5 de 5"). Y no tanto para el diagnóstico inicial sino para el manejo durante el seguimiento, ya que no es infrecuente que se planteen dudas diagnósticas cuando se desconocen aspectos esenciales del punto de partida, sobre todo si la evolución no es la adecuada. En el caso de las lesiones tipo 1 esta exigencia de obtener la máxima información es aún más exagerada, siendo necesario con frecuencia utilizar herramientas diagnósticas nuevas como el recuento de linfocitos intraepiteliales que expresan el TCR gamma/delta o el estudio de los depósitos subepiteliales de tTG IgA.

## Referencias

1. 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.
2. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999; 11: 1185-94. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>
3. Corazza GR, Villanacci V. *Coeliac disease*. J Clin Pathol. 2005; 58: 573-4. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2004.023978>
4. Ensari A. *Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification*. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134: 826-36.
5. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. *Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?*. J Clin Pathol. 2002; 55: 393-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.5.393>
6. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. *Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study*. Gastroenterology. 2010; 139: 112-9. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.007>
7. Walker MM, Murray JA. *An update in the diagnosis of coeliac disease*. Histopathology. 2011; 59: 166-79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03680.x>
8. Chang F, Mahadeva U, Deere H. *Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa*. APMIS 2005; 113: 385-99. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2005.apm\\_204.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2005.apm_204.x)
9. Carmack SW, Lash RH, Gulizia JM, Genta RM. *Lymphocytic disorders of the gastrointestinal tract: a review for the practicing pathologist*. Adv Anat Pathol. 2009; 16: 290-306. <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0b013e3181b5073a>
10. Koot BG, ten Kate FJ, Juffrie M, Rosalina I, Taminau JJ, Benninga MA. *Does Giardia lamblia cause villous atrophy in children?: A retrospective cohort study of the histological abnormalities in giardiasis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 49: 304-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818de3c4>
11. Van de Voort JL, Murray JA, Lahr BD, Van Dyke CT, Kroning CM, Moore SB et al. *Lymphocytic duodenosis and the spectrum of celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 142-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.7>
12. Memeo L, Jhang J, Hibshoosh H, Green PH, Rotterdam H, Bhagat G. *Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in H. pylori gastritis*. Mod Pathol. 2005; 18: 1134-44. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800404>
13. Nahon S, Patey-Mariaud De Serre N, Lejeune O, Huchet FX, Lahmek P, Lesgourgues B et al. *Duodenal intraepithelial lymphocytosis during Helicobacter pylori infection is reduced by antibiotic treatment*. Histopathology. 2006; 48: 417-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02358.x>
14. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. *Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture*. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2027-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07631.x>

15. Aziz I, Evans KE, Hopper AD, Smillie DM, Sanders DS. *A prospective study into the etiology of lymphocytic duodenitis*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1392-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x>
16. Rosinach M, Esteve M, González C, Temiño R, Mariné M, Monzón H et al. *Lymphocytic duodenitis: aetiology and long-term response to specific treatment*. *Dig Liver Dis*. 2012; 44: 643-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.03.006>
17. Monzón H, Forné M, González C, Esteve M, Martí JM, Rosinach M et al. *Mild enteropathy as a cause of iron-deficiency anaemia of previously unknown origin*. *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 448-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.12.003>
18. Catassi C, Fasano A. *Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms*. *Am J Med*. 2010; 123: 691-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. *ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
20. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. *Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice*. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 888-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.983.f.x>
21. Santaolalla R, Fernández-Bañares F, Rodríguez R, Alsina M, Rosinach M, Mariné M et al. *Diagnostic value of duodenal antitissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 820-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03652.x>
22. Wahab PJ, Meijer JWR, Goerres MS, Mulder CJJ. *Coeliac disease: Changing views on gluten-sensitive enteropathy*. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37 Suppl 236: 60-5. <http://dx.doi.org/10.1080/003655202320621472>
23. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Mäki M et al. *Intraepithelial lymphocytes in celiac disease*. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1332-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07456.x>
24. Järvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Mäki M, Partanen J et al. *Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease*. *Scand J Gastroenterol*. 2004 May; 39(5): 428-33. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520310008773>
25. Mariné M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Farré C, Cortijo M, Santaolalla R, et al. *Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population*. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 1331-8. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1331>
26. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. *Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1042-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03820.x>
27. Leon F. *Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease*. *J Immunol Meth*. 2011; 363: 177-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2010.09.002>

28. Camarero C, Eiras P, Asensio A, Leon F, Olivares F, Escobar H et al. *Intraepithelial lymphocytes and celiac disease: permanent changes in CD3-/CD7- and T cell receptor  $\gamma\delta$  subsets studied by flow cytometry*. Act Paediatr. 2000; 89: 285-90.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb01330.x>
29. Arranz E, Ferguson A. *Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology*. Gastroenterology. 1993; 104: 1263.
30. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukien K. *Diagnostic methods beyond conventional histology in celiac disease diagnosis*. Dig Liver Dis. 2010; 42: 28-32.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2009.04.004>
31. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Király R, Kovács JB, Fésüs L et al. *In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies*. Gut. 2004; 53: 641-8. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.024836>
32. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, Koskinen LLE, Saavalainen P, Koskinen O et al. *Celiac disease without villous atrophy in children: A prospective study*. J Pediatr. 2010; 157: 373-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.070>
33. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H et al. *Endomysial antibody-negative celiac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits*. Gut. 2006; 55: 1746-53. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.071514>
34. Salmi TT, Collin P, Järvinen O, Haimila K, Partanen J, Laurila K et al. *Immunoglobulin A autoantibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming celiac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 541-52.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02997.x>
35. Tosco A, Maglio M, Paparo F, Rapacciuolo L, Sannino A, Miele E et al. *Immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody deposits in the small intestinal mucosa of children with no villous atrophy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 47: 293-8.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181677067>
36. Koskinen O, Collin P, Lindfords K, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. *Usefulness of small bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease*. J Clin Gastroenterol. 2010; 44: 483-8.
37. Ciclitira PJ. *AGA technical review on coeliac sprue*. Gastroenterology. 2001; 120: 1526-40. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.24056>
38. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M et al. *Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis*. Gut. 2006; 55: 1739-45.  
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.095299>
39. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F et al. *Celiac Disease With Mild Enteropathy Is Not Mild Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Sep 27.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.027>
40. 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. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.040>
41. Esteve M, Carrasco A, Fernández-Bañares F. *Is a gluten-free diet necessary in Marsh I intestinal lesions in patients with HLA-DQ2, DQ8 genotype and without gastrointestinal symptoms?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012; 15: 505-10.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3183283566643>
42. Lundin KAE, Alaedini A. *Non-celiac gluten sensitivity*. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2012; 22: 723-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.006>

43. Volta U, De Giorgio R. *New understanding of gluten sensitivity*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012; 9: 295-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.15>
44. 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. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.487>