

Aspectos diferenciales en el diagnóstico de enfermedad celíaca en pediatría en los últimos 10 años

Gaixotasun Zeliakoaren diagnostikoak jasan dituen aldaketak azkeneko 10 urteetan pediatrian

Z. García Casales, D. Gómez Moltalbán, A. Calvo Sáez, N. Ruiz Castellano, I. Díez López, J. Amasorrain Urrutia, A. Rodríguez Quintana

Hospital Universitario de Álava.
Vitoria-Gasteiz (Álava)

Correspondencia: Z. García Casales.
E-mail: zurine.garciascales@osakidetza.eus

LABURPENA

Helburua: Gaixotasun Zeliakoa prolamina-
ren glutenarekiko jasanezintasun iraunkor eta kronikoa
da, baita zekale eta garagarran topatzen diren
proteína analogoekiko ere. Gaitzak alderdi genetiko
indartsua dauka. Horrela, genetikoki arriskuan
dauden pertsonen proteina hau kontsumituz gero,
sintoma desberdinak eta markatzaile serologiko
positiboak izan ditzakete. Ikerketaren helburu
nagusia, azkeneko 10 urteetan, pediatria arloan,
gaixotasun zeliakoaren diagnostikoak jasan duen
garapena aztertzea izan da.

Metodologia: Arabako Unibertsitateko
Ospitalean 2007 ko urtean eta 2017 an pediatria
adin tartean egindako gaixotasun zeliakoaren
diagnostikoko osatutako atzeranzko kohorteen
bidezko behatze ikerketa erabili dugu.

Emaitzak: Guztira berrogei paziente
onartu ziren, horietariko hoge 2007ko urtean
diagnostikaturik eta beste hoge 2017an.
Gaixotasunaren aurkezpen sintometan estatistikoki
esanguratsuak ziren ezberdintasunak topatu ziren.
Ez ziren topatu diferentzia esanguratsurik, aldiz,
serologia, genetika edota heste meheko biopsietan.
Hala ere, 15%ko murrizketa topatu zen heste
meheko biopsian diagnostiko momentuan eta
100%ko murrizketa mukosaren sendatze frogaren
biopsian.

Ondorioak: Eraginkortasun handiko
markatzaile serologikoak ditugunetik
(antitransglutaminasa eta antiendomisio) ikerketa
genetikoarekin bateraturik, heste meheko biopsia
egin gabe GZ-aren diagnostikoa egitea posible
da, beti ere, ESPGHAN 2012ko gomendioek
aurkeztutako egoera kliniko zehatzetan soilik.

Hitz gakoak: Gaixotasun Zeliakoa; Pediatria;
Diagnostiko irizpideak.

RESUMEN

Objetivos: La enfermedad celíaca es una
enfermedad sistémica desencadenada por la
prolamina del gluten y las proteínas análogas
del centeno y de la cebada. El consumo de
estas proteínas conduce, en individuos gené-
ticamente predispuestos, a una combinación
variable de síntomas, enteropatía y marcadores
serológicos positivos. El objetivo del estudio

es valorar la evolución del diagnóstico de la
enfermedad celíaca en pediatría en los últimos
10 años.

Métodos: Se trata de un estudio observacio-
nal de una cohorte retrospectiva formada por
pacientes de edad pediátrica diagnosticados de
enfermedad celíaca en el Hospital Universita-
rio de Álava en el año 2007 y en el año 2017.

Resultados: Se incluyó a 40 pacientes, de
los cuales 20 fueron diagnosticados en el año
2007 y 20 en el 2017. Se encontraron diferencias
estadísticamente significativas en la forma de
presentación de la enfermedad. Con respecto
a las pruebas al diagnóstico (serología, estudio
genético, biopsia intestinal), no se evidenciar-
on diferencias significativas. Sin embargo, se
ha objetivado una disminución del 15% en la
realización de biopsia intestinal diagnóstica y
del 100% en la biopsia de comprobación de
recuperación mucosa.

Conclusiones: La disponibilidad de marca-
dores serológicos de alta eficacia, fundamen-
talmente los anticuerpos antitransglutaminasa
y antiendomisio, así como la posibilidad de
determinar la predisposición genética, permite
obviar la realización del estudio histológico
de la mucosa intestinal, en situaciones clínicas
concretas.

Palabras clave: Enfermedad celíaca; Pedia-
tría; Criterios diagnósticos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una enfermedad
sistémica de carácter inmunológico desencade-
nada por la ingesta de gluten y otras prolami-
nas relacionadas (hordeínas, secalinas y, posi-
blemente, aveninas) que ocurre en individuos
genéticamente predispuestos (sistema HLA) y
que cursa con una combinación variable de sín-
tomas clínicos, marcadores serológicos y entero-
patía. La prevalencia es de 1/100-300, con una
relación 2:1 a favor de las mujeres. La patogenia
no ha sido claramente establecida, aunque la
mayoría de los modelos descritos la consideran
una enfermedad inmunológica en la que concu-
rren factores genéticos y ambientales⁽¹⁾. Existe
una fuerte asociación entre los genes que codifi-
can las moléculas HLA de clase II y la celiaquía,

estando la molécula heterodímera DQ2 presente en el 95% de los enfermos celíacos y la molécula DQ8 en el 5-10%(2,3). Como factores ambientales, se ha valorado el papel desencadenante de las infecciones víricas, el posible efecto protector de la lactancia materna y el modo o momento de introducción del gluten en la dieta del lactante, sin haberse podido confirmar una relación evidente(4). La presentación clínica de la enfermedad celíaca es variable, incluyendo desde las formas silentes en la que los pacientes se encuentran asintomáticos hasta las formas clásicas que cursan con diarrea, distensión abdominal, estancamiento ponderal y cambios de carácter. En niños mayores son más frecuentes las formas no clásicas de la enfermedad como retraso de talla o de la pubertad, anemia ferropénica y estreñimiento(5-7). La enfermedad celíaca se asocia a otras patologías inmunomediadas como déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus tipo I y tiroiditis, entre otras(8,9). Existen determinados grupos de riesgo con mayor posibilidad de desarrollar celiaquía como los familiares de primer grado y los afectos de determinadas enfermedades como síndrome de Down y Turner(10). El diagnóstico es muchas veces complejo y por ello se basa en la clínica, el estudio genético, los marcadores serológicos y, en algunos casos, la biopsia intestinal. Los criterios diagnósticos implantados por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) revisadas en el año 1989 exigían la realización de al menos una biopsia intestinal en todos los casos para realizar el diagnóstico. Sin embargo, en el año 2012 la ESPGHAN(11) permitió omitir dicha biopsia en pacientes seleccionados, si se cumplían varios criterios, siendo así posible establecer el diagnóstico de celiaquía sin biopsia intestinal en casos concretos(12-15). Según los nuevos criterios de la ESPGHAN, la biopsia puede obviarse en aquellos pacientes sintomáticos con haplotipo HLA de riesgo (DQ2 y/o DQ8), que presentan valores de anticuerpos antitransglutaminasa superiores a 10 veces el valor de referencia y anticuerpos antiendomiso positivos como test confirmatorio(16-19). En pacientes sintomáticos que no cumplen todos los criterios mencionados o en pacientes asintomáticos, detectados generalmente en programas de cribado, se

sigue aconsejando realizar al menos una biopsia intestinal.

Los marcadores serológicos(20) más empleados son los anticuerpos antitransglutaminasa tisular(21), siendo los de clase IgA los que mayor especificidad presentan, recomendando sólo en aquellos individuos con déficit selectivo de IgA realizar los de clase IgG(22). Los anticuerpos antiendomiso son los marcadores serológicos más específicos. Los anticuerpos antigliadina y antigliadina deaminada tienen un rendimiento diagnóstico inferior, pero en niños menores de 2 años son útiles, ya que presentan mayor sensibilidad(23-25). Los anticuerpos antitransglutaminasa IgA y los antiendomiso son, por tanto, los que mayor capacidad diagnóstica presentan, ya que reflejan el estado de la mucosa intestinal con mayor precisión, existiendo a mayor título de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso, mayor predicción de lesión intestinal(26-28). Estos marcadores descienden hasta niveles por debajo del valor de referencia al suprimir el gluten de la dieta, por ello se emplean en la monitorización del tratamiento dietético, pues las transgresiones dietéticas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectadas mediante una elevación de los anticuerpos. Con respecto a la biopsia intestinal, el hallazgo histológico específico de celiaquía, aunque no patognomónico, es una atrofia vellositaria con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales(29). Se emplea la clasificación Marsh Oberhuber para definir los patrones de cambio de la mucosa intestinal(30-32). Los criterios diagnósticos implantados por la ESPGHAN revisados en el año 1989 aconsejaban una segunda biopsia para confirmar la respuesta histológica a la dieta, seguida de una tercera biopsia tras la provocación con gluten solamente en niños menores de 2 años, cuando no se ha hecho la primera biopsia o indistintamente de la edad de debut cuando los hallazgos histológicos son dudosos o inespecíficos, o cuando la respuesta clínica a la eliminación del gluten no es definitiva. En los criterios del año 2012, en cambio, se indica que la realización de la segunda biopsia intestinal no es obligada. Asimismo, se limita la necesidad de solicitar una prueba de provocación a aquellos casos en los

que existan dudas diagnósticas: lesión histológica de bajo grado, marcadores serológicos negativos o haplotipo no HLA de riesgo. El tratamiento consiste en excluir el gluten de la dieta, lo cual conduce a la desaparición de los síntomas y a la normalización de la mucosa intestinal. La celiaquía no tratada puede dar lugar a enfermedades de gran morbilidad y alto coste sociosanitario, tales como enfermedades de tipo autoinmune, alteraciones del metabolismo óseo (osteopenia/osteoporosis), abortos de repetición, infertilidad y alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Las transgresiones dietéticas conllevan un riesgo elevado de enfermedades neoplásicas, especialmente del tubo digestivo. Si el cumplimiento dietético es estricto, se ha confirmado que tras 10 años de dieta el riesgo de enfermedades neoplásicas y posiblemente de enfermedades autoinmunes es semejante al de la población general.

PACIENTES Y MÉTODOS

El objetivo del estudio es valorar la evolución del diagnóstico de la enfermedad celíaca en pediatría en los últimos 10 años. Se trata de un estudio observacional de una cohorte retrospectiva formada por todos los pacientes de edad pediátrica diagnosticados de enfermedad celíaca en el Hospital Universitario de Álava en el año 2007 y en el año 2017. Se realizó la recogida de datos mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes: la búsqueda de estas se realizó a través del registro de pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Se revisaron las historias clínicas desde el diagnóstico hasta el fin del estudio de todos los pacientes diagnosticados. Se incluyeron 40 pacientes, 20 en cada grupo. No se excluyó ningún paciente. Con la información recogida se creó una base de datos SPSS Statistics versión 19 para Windows, con la que se realizó el estudio estadístico. Las variables cuantitativas se describen con la media. Las variables cualitativas se describen en porcentajes. El test utilizado para comparación intergrupos ha sido t de Student. En la comparación entre grupos se ha utilizado

un nivel de significación estadística del 5%. Las estimaciones puntuales se acompañan de intervalos de confianza (IC) del 95%. En caso de datos ausentes para alguna variable, los porcentajes se calculan sobre el total de datos válidos para dicha variable. Se compararon los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca con 10 años de diferencia, constituyendo el primer grupo aquellos diagnosticados en 2007 y el segundo grupo los diagnosticados en 2017. Se valoraron diferentes criterios como edad al diagnóstico, sexo, sintomatología, presencia de antecedentes familiares, pertenencia a grupos de riesgo, marcadores serológicos, susceptibilidad genética, estudio histológico y detección de otras complicaciones autoinmunes. Se realizó estudio estadístico comparando los criterios diagnósticos en ambos grupos.

RESULTADOS

Fueron incluidos en la revisión todos los pacientes de edad pediátrica (menores de 14 años) diagnosticados en el año 2007 y 2017 de enfermedad celíaca en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Álava: 40 pacientes. No fue excluido ningún paciente. El grado de seguimiento de los pacientes fue del 100%.

De los 40 pacientes analizados, 20 (50%) fueron diagnosticados en el 2007 y 20 (50%) en el 2017. La edad media al diagnóstico fue 53,35 meses, con predominio en mujeres (57,5% mujeres, 42,5% varones). El 90% de los casos fueron sintomáticos, de los cuales presentaban diarrea el 40%, pérdida de peso el 35%, distensión abdominal el 32,5%, dolor abdominal el 30%, estreñimiento el 15% y anemia ferropénica el 10%. Otros motivos de diagnóstico fueron la talla baja y la hipertransaminasemia, dándose en el 2,5% en ambos casos. Presentaban antecedentes familiares el 5% y pertenecían a grupos de riesgo de la enfermedad el 7,5% de los casos. Se realizaron anticuerpos antitransglutaminasa en el 100% de los pacientes, antiendomiso en el 80% y antigliadina en el 17,5%; siendo todos positivos. En el laboratorio del Hospital Universitario de Álava, el punto de corte de posi-

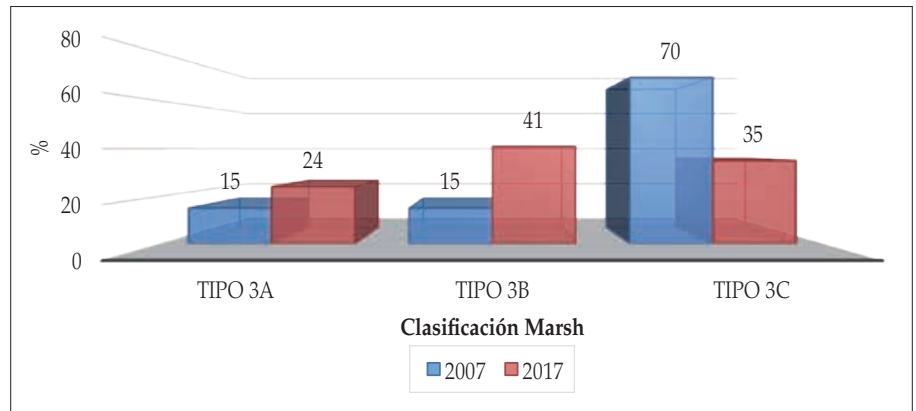


Figura 1. Resultados anatomopatológicos de biopsia intestinal.

tividad de los anticuerpos antitransglutaminasa es 10 U/ml, el de los anticuerpos antiendomiso es 1/8 y el de los anticuerpos antigliadina es 10 U/ml. En la revisión, los valores de anticuerpos antitransglutaminasa fueron entre 10 y 50 U/ml el 15%, entre 50 y 100 U/ml el 20% y mayor a 100 U/ml el 65%. Se realizó biopsia intestinal en el 92,5% de los pacientes, con resultado dentro de la clasificación de Marsh Oberhuber: 19% 3a (atrofia parcial), 27% 3b (atrofia subtotal) y 54% 3c (atrofia total). Se realizó estudio genético en el 97,5% de los pacientes, siendo DQ2 positivos en la mayoría de los casos, tal y como está descrito en otras series de la bibliografía: DQ2 positivo el 92,4%, DQ2+DQ8 positivo el 5,1% y DQ8 positivo el 2,5%. Presentaron otras complicaciones autoinmunes a fin de estudio el 10% de los pacientes.

Posteriormente se valoraron los resultados, dividiendo los pacientes en dos grupos. El primer grupo de estudio está formado por los pacientes diagnosticados en el año 2007 y el segundo grupo por los diagnosticados en el 2017.

De los pacientes diagnosticados en el año 2007, la edad media al diagnóstico fue de 35,45 meses (el diagnóstico más precoz fue a los 14 meses y el más tardío a los 132 meses), siendo superior en mujeres (65%). El 80% fueron sintomáticos en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron diarrea (55%), pérdida de peso (50%) y distensión abdominal (50%), objetivando por tanto sintomatología característica de las formas clásicas de la enfermedad celíaca en aproxima-

damente el 50% de los casos. Otras formas de presentación a destacar fueron hipertransaminasemia (5%) y anemia ferropénica (5%). Ninguno de los pacientes presentó estreñimiento al diagnóstico. Las formas silentes de la enfermedad celíaca supusieron el 20% de los casos. El 10% de los pacientes diagnosticados tenían antecedentes familiares de enfermedad celíaca y otro 10% pertenecía a los grupos de riesgo de la enfermedad (un paciente con déficit de IgA y un paciente con síndrome de Down). El 100% de los pacientes presentaba serología positiva de enfermedad celíaca. En todos los casos (100%) se realizaron anticuerpos antitransglutaminasa que fueron positivos. En el 70% se realizaron además anticuerpos antiendomiso y en el 15% anticuerpos antigliadina, que también fueron positivos. Los valores de anticuerpos antitransglutaminasa obtenidos en los pacientes con enfermedad celíaca fueron superiores a 100 U/ml en el 70% de los casos, en un 15% los valores fueron entre 50 y 100 U/ml y en un 15% entre 10 y 50 U/ml. Se realizó estudio genético en la mayoría de los pacientes (95% de los casos), presentando el haplotipo HLA DQ2 positivo en el 94,7% y DQ8 positivo en el 5,3%. Se realizó mediante endoscopia digestiva alta biopsia intestinal para confirmación diagnóstica en el 100% de los casos. Todos presentaban aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria al diagnóstico, correspondiendo dentro de la clasificación de Marsh Oberhuber a grado 3a (atrofia parcial) el 15%, 3b (atrofia subtotal) el 15% y 3c (atrofia total) el 70% de los casos (Fig. 1).

En todos los pacientes se realizó segunda biopsia tras al menos dos años de dieta sin gluten comprobando recuperación mucosa. En ningún caso se realizó tercera biopsia tras provocación con gluten. En la evolución posterior registrada hasta fin del estudio, a pesar del correcto cumplimiento de la dieta sin gluten, presentaron otras complicaciones autoinmunes el 15% de los pacientes, en todos los casos en forma de alteraciones tiroideas.

De los pacientes diagnosticados en el año 2017, la edad media al diagnóstico fue 71,25 meses (el diagnóstico más precoz fue a los 20 meses y el más tardío a los 164 meses). No se evidenció diferencia entre sexos (50% varones, 50% mujeres). Todos los pacientes fueron sintomáticos en el momento del diagnóstico (100%). El síntoma predominante fue el dolor abdominal, presente en el 60% de los pacientes. La sintomatología característica de las formas clásicas de la enfermedad celíaca como diarrea se presentó en el 25% de los casos, pérdida de peso en el 20% y distensión abdominal en el 15%. Llama la atención que el estreñimiento está presente en el 30% de los pacientes sintomáticos. Otras formas de presentación a destacar fueron talla baja (5%) y anemia ferropénica (15%). Ninguno de los pacientes diagnosticados tenía antecedentes familiares de enfermedad celíaca, pero un 5% pertenecía a los grupos de riesgo de la enfermedad (un paciente con dermatitis herpetiforme), el cual presentaba además sintomatología no clásica al diagnóstico (estreñimiento y anemia ferropénica). El 100% de los pacientes presentaba serología positiva de enfermedad celíaca. En todos los casos se realizaron anticuerpos antitransglutaminasa, en el 90% anticuerpos antiendomiso y en el 20% anticuerpos anti gliadina; todos fueron positivos. Los valores obtenidos de anticuerpos antitransglutaminasa fueron superiores a 100 U/ml en el 60% de los casos, en un 25% los valores fueron entre 50 y 100 U/ml y en un 15% entre 10 y 50 U/ml. Se realizó estudio genético en todos los pacientes, presentando el HLA DQ2 positivo en el 90% y DQ2 + DQ8 en el 10%. Se realizó biopsia intestinal para confirmación diagnóstica en el 85% de los casos. Todos presentaban aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia

TABLA I. ASPECTOS DIFERENCIALES DEL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN AMBOS GRUPOS DE EDAD.

	2007 (%)	2017 (%)	p
Sintomatología	80	100	0,042
Estudio serológico	100	100	ns*
Antitransglutaminasa	100	100	
Antiendomiso	70	90	
Antigliadina	15	20	
Estudio genético	95	100	ns
Biopsia intestinal			
Primera biopsia	100	85	ns
Segunda biopsia	100	0	
Tercera biopsia	0	0	

*ns: no significativa.

de criptas y atrofia vellositaria al diagnóstico, correspondiendo dentro de la clasificación de Marsh Oberhuber a grado 3a (atrofia parcial) el 23,5%, 3b (atrofia subtotal) el 41,2% y 3c (atrofia total) el 35,3% de los casos. En ningún caso se ha realizado segunda biopsia para confirmar recuperación de la lesión intestinal. En ningún caso se realizó tercera biopsia tras provocación con gluten. En la evolución han presentado por el momento otras complicaciones autoinmunes el 5% de los pacientes (alteraciones tiroideas).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio es determinar la evolución del diagnóstico de la enfermedad celíaca en pediatría en los últimos diez años (Tabla I). El diagnóstico de la celiaquía se basa, tal y como se ha descrito previamente, en la sintomatología, las alteraciones serológicas, la predisposición genética y la presencia de enteropatía en la biopsia intestinal.

De este trabajo, merece destacar que existe diferencia significativa entre los pacientes sintomáticos en el año 2007 y en el 2017 ($p = 0,042$, diferencia: 20%; IC 95%: 1-39), siendo todos los pacientes diagnosticados en 2017 sintomáticos frente al 80% en 2007. Es digno de mención que en los casos diagnosticados en el año 2017 han disminuido los pacientes con formas clásicas de la enfermedad y ha aumentado claramente

el porcentaje de pacientes con estreñimiento al diagnóstico. Esta disminución en el número de pacientes con sintomatología clásica se puede deber a una adecuada formación de los pediatras de Atención Primaria, que realizan un diagnóstico más precoz de la enfermedad celíaca en niños pequeños sin llegar a formas muy evolucionadas, y a que en niños cuya sintomatología debuta a mayor edad la clínica es más inespecífica, como el dolor abdominal (la edad media al diagnóstico en los pacientes diagnosticados en 2017 fue superior a la de diagnosticados en 2007).

En ambos grupos se realizó estudio serológico de enfermedad celíaca en el 100% de los pacientes. No existen diferencias significativas entre los pacientes a los que se le realizó estudio genético (95% de pacientes en el 2007, 100% en el 2017; $p = 0,33$; diferencia: 5%; IC 95%: -5-15).

A pesar de no presentar significación estadística, se objetivó una disminución del 15% en la realización de primera biopsia intestinal diagnóstica (100% de pacientes en el 2007, 85% en el 2017; $p = 0,083$; diferencia: 15%; IC 95%: -2-32). De aquellos pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de la ESPGHAN 2012 en los que se podía valorar omitir la realización de biopsia intestinal al diagnóstico, se realizó estudio histológico a los que presentaban sintomatología más inespecífica: dolor abdominal, estreñimiento, anemia ferropénica y

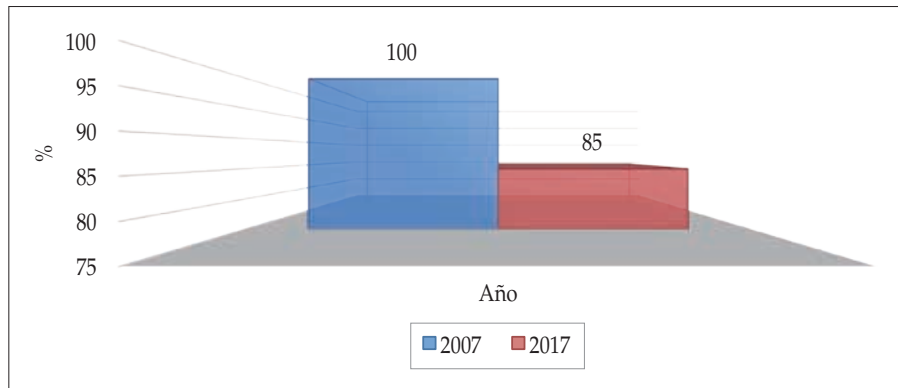


Figura 2. Porcentaje de primera biopsia intestinal realizada en cada grupo.

talla baja. En cambio, aquellos pacientes que se diagnosticaron sin precisar biopsia intestinal presentaban sintomatología clásica de enfermedad celíaca (1 diarrea, 3 pérdida de peso y 2 distensión abdominal). Parece, por tanto, que los pacientes con síntomas inespecíficos o con formas no clásicas de la enfermedad son aquellos en los que se sigue realizando biopsia intestinal para confirmación diagnóstica. Sin embargo, hubo dos pacientes en la serie revisada con sintomatología clásica (uno con diarrea y pérdida ponderal, otro con diarrea y distensión abdominal) y resto de condiciones diagnósticas en los que se ha realizado biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico, aun pudiendo haberse obviado. Es probable que aún se necesite más tiempo para que los profesionales opten por eludir, en los casos en los que sea oportuno, la biopsia intestinal como prueba de confirmación diagnóstica, fundamentalmente en aquellos pacientes en los que la clínica es menos llamativa que las formas de presentación clásicas de malabsorción intestinal. En esta serie el descenso del número de biopsias intestinales al diagnóstico entre el año 2007 y el 2017 es del 15% (Fig. 2), quizá en relación a que muchos de los pacientes en el año 2017 debutaron con síntomas digestivos inespecíficos o síntomas no digestivos. De igual manera, también es posible que, si al diagnóstico hubiera habido más pacientes con hábito celíaco clásico como forma de presentación de la enfermedad celíaca, se hubiera detectado una disminución mayor del número de biopsias realizadas.

Lo que sí se ha comprobado es un descenso claro en el número de segundas biopsias realizadas (para comprobar normalización mucosa tras varios años de dieta sin gluten), siendo a fin de estudio nulo en el grupo de pacientes diagnosticados en el año 2017 y no estando prevista su realización en próximos años en ninguno de los casos. En el grupo de pacientes diagnosticados en el año 2007 se realizó en el 100% de los casos.

Como conclusión, con respecto a las pruebas al diagnóstico (serología, estudio genético, primera biopsia intestinal), no se evidenciaron diferencias significativas; aunque se ha objetivado una disminución del 15% en la realización de biopsia intestinal al diagnóstico. En la actualidad, dado la disponibilidad de marcadores serológicos de alta eficacia, así como la posibilidad de determinar la predisposición genética, de acuerdo con las recomendaciones de la ESPGHAN 2012, se puede obviar la realización de biopsia intestinal en situaciones clínicas concretas.

Hay que recalcar las limitaciones de este estudio, dada la escasa muestra de pacientes. La interpretación de los resultados debe ser cauta, dado que para poder extrapolarlos sería preciso una muestra mayor o la realización de estudios conjuntos por parte de varios centros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a

model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29: 493-525.

2. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet.* 2007; 39: 827-29.
3. Monsuur AJ, Bakker PI, Zhernakova A, Pinto D, Verduijn W, Romanos J, et al. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2008; 3: e2270.
4. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amari S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1295-303.
5. Akman S, Sahaloglu O, Dalkan C, Bahceciler NN, Arikian C. Is celiac disease misdiagnosed in children with functional constipation? *Turk J Gastroenterol.* 2018; 29: 210-4.
6. Van Kalleveen M, Meij T, Plötz F. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single centre experience. *Eur J Pediatr.* 2018; 177: 593-602.
7. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 611-4.
8. Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Taylor J, Emery LM, et al. Impact of celiac autoimmunity of children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007; 150: 461-6.
9. Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 612-4.
10. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1304-15.
11. Husby S, Koletzko S, Korponav-Szabo I, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis for coeliac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-60.
12. Werkstetter KJ, Korponav-Szabo IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology.* 2017; 153: 924-35.
13. Taavela J, Popp A, Korponav-Szabo IR, Ene A, Vornanen M, Saavalainen P, et al. A prospective study on the usefulness of duodenal bulb biopsies in celiac disease diagnosis in children: urging caution. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 124-33.

14. Bürgin-Wolff A, Buser M, Hadziselimovic F. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 19.
15. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World Gastroenterol.* 2009; 15: 4775-80.
16. Smarrazzo A, Misak Z, Costa S, Micetic-Turk D, Abu-Zekry M, Kansu A, et al. Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a real life prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17: 17.
17. Donat E, Ramos J, Sánchez-Valverde F, Moreno A, Martínez M-J, Leis R, et al. ESPGHAN 2012 Guidelines for coeliac disease diagnosis: Validation through a retrospective spanish multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62: 284-91.
18. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, 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.
19. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Celiac disease: The new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56: 251-6.
20. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth M, Uhlig H, Laass M, et al. Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterol.* 2017; 153: 410-9.
21. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, et al. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 154-63.
22. Mubarak A, Wolters W, Gmelig-Meyling F, Kate F, Houwen R. Tissue transglutaminase levels above 100 U/ml and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 4399-403.
23. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 73-81.
24. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcen P, et al. Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 428-35.
25. Mothes T. Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv Clin Chem.* 2007; 44: 35-63.
26. Aldaghi M-A, Dehghani S-M, Haghigaht M. Evaluation of the correlation between tTG-IgA titer and duodenal biopsy findings in children with suspected celiac disease. *Iran J Pediatr.* 2016; 26: e3615.
27. Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, Leiferman K, Zone J, Horsley W, et al. Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in paediatric celiac disease. *Clin Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 140-6.
28. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 140-6.
29. Valle J, Morgado JM, Ruiz-Martín J, Guardiola A, Lopes-Nogueras M, García-Vela A, et al. Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5: 819-26.
30. Olives J-P, Burayzat S, Mas E. New european recommendations for the diagnosis of celiac disease in children: Did the experts make it simple? *Int J Celiac Dis.* 2014; 2: 86-8.
31. Koskinen O, Collin P, Korponay-Szabo I, Salmi T, Iltanen S, Haimila K, et al. Gluten-dependent small bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in overt and mild enteropathy coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 436-42.
32. 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.