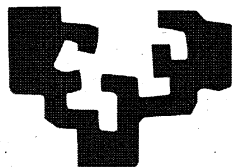


eman ta zabal zazu



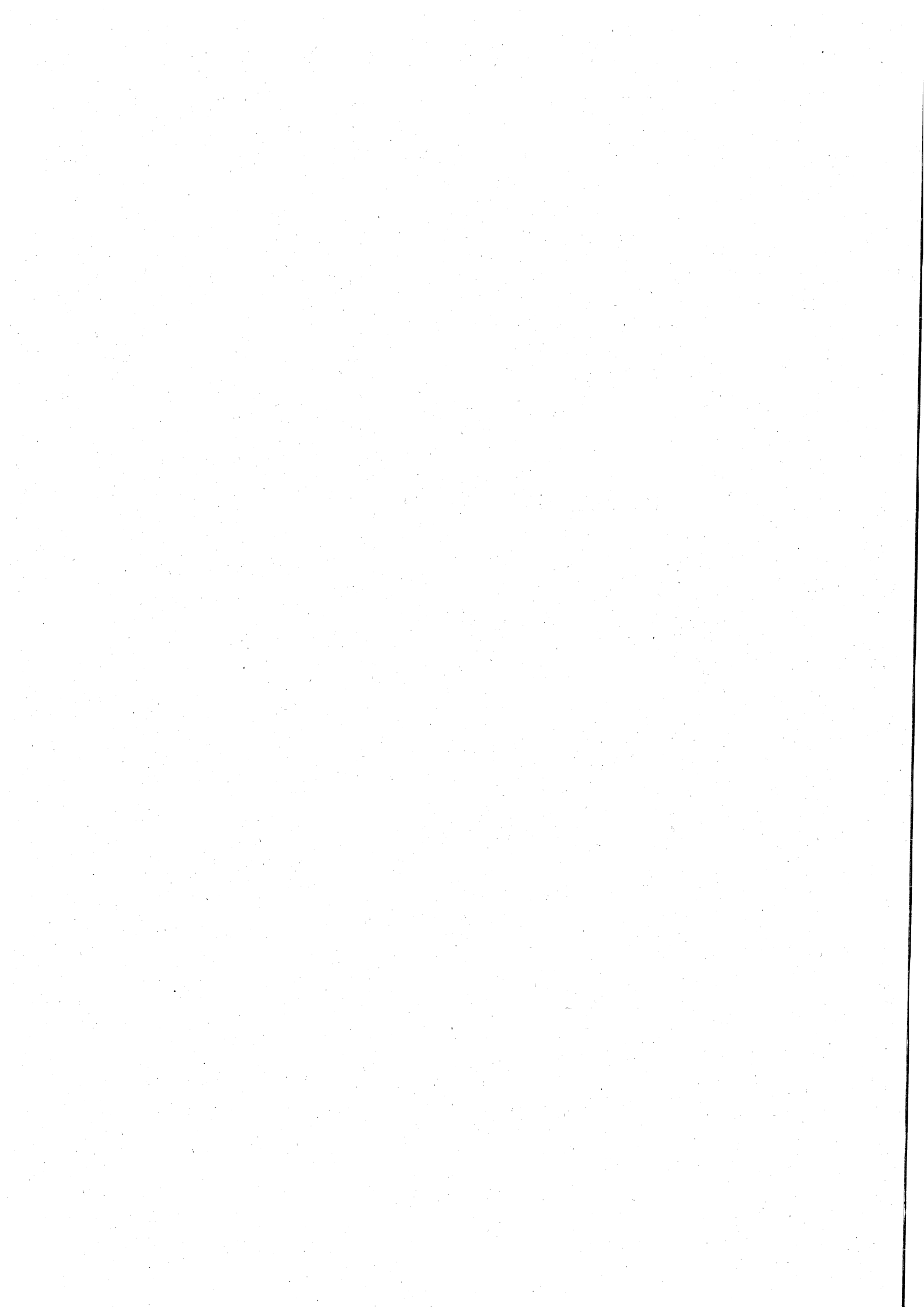
Universidad del País Vasco Euskal Herriko
Unibertsitatea

Departamento de Pediatría

**NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA
ENFERMEDAD CELIACA: VALORACIÓN DE LOS
MARCADORES GENÉTICOS E INMUNOLÓGICOS**

Tesis Doctoral

María Legarda Tamara
Cruces, 2015



ÍNDICE

Índice de Tablas	8
Índice de Figuras	11
Abreviaturas	14
1. <u>Introducción</u>	16
1.1 Enfermedad celiaca	16
1.1.1. Recuerdo histórico	16
1.1.2. Definición de enfermedad celíaca	21
1.1.3. Formas clínicas	21
1.1.4. Epidemiología	22
1.1.5. Anatomía patológica	26
1.1.6. Fisiopatología	31
1.1.6.1. Factores genéticos	31
1.1.6.2. Factores Inmunológicos	34
1.1.6.3. Factores Ambientales	36
1.1.7. Diagnóstico	36
1.1.7.1. Serología de la EC	37
1.1.7.1.1. Anticuerpos antigliadina (AGA)	37
1.1.7.1.2. Anticuerpos antigliadina desamidada (DGP)	37
1.1.7.1.3. Anticuerpos antiendomisio (EMA)	37
1.1.7.1.4. Anticuerpos antitransglutaminasa (anti TG2)	38
1.1.7.2. Formas de Presentación Clínica	39
1.1.7.2.1. Forma Clínica Clásica	41
1.1.7.2.2. Formas Atípicas	41

ÍNDICE

1.1.7.2.3. Condiciones Asociadas	42
1.1.7.2.4. Dermatitis herpetiforme	42
1.1.7.3. Marcadores Genéticos	42
1.1.7.4. Lesión Intestinal en la EC	43
1.1.7.5. Guías diagnósticas de la EC	44
1.1.7.5.1. Pacientes con sospecha de EC según su presentación clínica	45
1.1.7.5.2. Diagnóstico de la EC sin biopsia intestinal	46
1.1.7.5.3. Algoritmos diagnósticos	47
1.1.7.5.4. <i>Score</i> diagnóstico	48
1.1.8. Tratamiento	49
1.1.8.1. La dieta sin gluten	49
1.1.8.2. Seguimiento de los pacientes con EC	50
1.1.8.3. Complicaciones de la EC	51
1.1.8.3.1. EC refractaria	51
1.1.8.4. Características de la dieta sin gluten	52
1.1.8.5. Nuevas terapias para la EC	53
1.1.8.6. Prevención de la EC	53
1.1.8.7. Sensibilidad al gluten no EC	54
2. <u>Justificación</u>	56
3. <u>Objetivos</u>	58
4. <u>Material y Métodos</u>	59
4.1. Población Analizada	59
4.1.1. Pacientes	59
4.1.2. Población Control	59

4.2. Variables y Criterios Diagnósticos	59
4.3. Métodos	61
4.3.1. Anticuerpos Antigliadina (AGA)	61
4.3.2. Anticuerpos Antiendomiso (EMA)	62
4.3.3. Anticuerpos Antitransglutaminasa Tisular (AntiTG2)	62
4.3.4. Biopsia Intestinal	63
4.3.5. HLA	63
4.3.6. Variación Temporal en el HLA	65
4.4. Análisis Estadístico	65
4.4.1. Estudio de la influencia del HLA en el riesgo de desarrollar EC	65
4.4.2. Estudio de la variación temporal de los diferentes HLA	65
4.4.3 Estudio de la asociación de los valores de antiTG2 con la presentación clínica y la lesión intestinal	66
4.4.4. Valoración de la aplicabilidad de los nuevos criterios diagnósticos de la <i>ESPGHAN</i>	69
4.4.4.1. <i>Score</i> diagnóstico de la <i>ESPGHAN</i> 2012	69
4.4.4.2. Criterios para el diagnóstico sin biopsia intestinal	69
5. Resultados	70
5.1. Sexo	70
5.2. Fecha de Diagnóstico	70
5.3. Edad al diagnóstico	70
5.4. Origen Étnico	70
5.5. Antecedentes Familiares	70
5.6. Antecedentes Personales	72
5.6.1. Antecedentes Personales de Patología Asociada al Diagnóstico	72

ÍNDICE

5.6.2. Duración de la Lactancia Materna	72
5.6.3. Edad de Introducción del Gluten	73
5.7. Síntomas al Diagnóstico	73
5.8. Anticuerpos Antigliadina (AGA)	75
5.9. Anticuerpos Antiendomiso (EMA)	76
5.10. Anticuerpos Antitransglutaminasa Tisular (AntiTG2)	76
5.11. Biopsia Intestinal	77
5.12. Estudio genético HLA	80
5.12.1. HLA de los Pacientes	80
5.12.1.1. Alelos HLA DR en Pacientes	81
5.12.1.2. Genotipos HLA DQ en Pacientes	82
5.12.1.3. Genotipos HLA DR en Pacientes	83
5.12.1.4. Equivalencias de los genotipos HLA DR-DQ en Pacientes	84
5.12.1.5. Genotipos HLA poco frecuentes en Pacientes	84
5.12.1.1.1.HLA DR5	84
5.12.1.1.2.HLADR1	85
5.12.1.1.3.HLA DR6 y DR8	85
5.12.2. HLA en los Pacientes y en los Controles Sanos	86
5.12.2.1. Alelos HLA DR en Pacientes y en Controles Sanos	87
5.12.2.2. Genotipos HLA DQ en Pacientes y en Controles Sanos	88
5.12.2.3. Genotipos HLA DR en Pacientes y en Controles Sanos	89
5.12.2.4. Comparación de Riesgos HLA en Pacientes y Controles Sanos	89
5.13. Variación Temporal en el HLA y en la Presentación Clínica	91
5.13.1. Estudio de la Prevalencia del HLA DR en el tiempo	91
5.13.1.1. HLA DR3	93

5.13.1.2. HLA DR7	94
5.13.1.3. HLA DR4	95
5.13.1.4. HLA DRX	96
5.13.2. Estudio de la Prevalencia del HLA DQ en el tiempo	97
5.13.2.1. HLA DQ2.5	97
5.13.2.2. HLA DQ2.2	98
5.13.2.3. HLA DQ8	99
5.13.3. Estudio de la Prevalencia de los diferentes Genotipos HLA en el tiempo	100
5.13.3.1. HLA DR3/DR7	101
5.13.3.2. HLA DR3/DR4	102
5.13.3.3. HLA DR3/DRX	103
5.13.3.4. HLA DR7/DR4	104
5.13.4. Estudio de los Cambios en la Presentación Clínica de los Pacientes en el tiempo	105
5.13.4.1. Presentación Clínica Típica y Atípica	105
5.13.4.2. Diagnóstico Antes y Después de los 24 meses de Edad	106
5.13.4.3. Presentación Clínica y Edad al Diagnóstico	107
5.13.5. Estudio de la relación entre el Cambio de Presentación Clínica y el HLA	108
5.13.5.1. HLA DR3/DRX	108
5.13.5.2. HLA DR3/DR7	110
5.14. Estudio de las Características Fenotípicas de los Pacientes según los valores de AntiTG2	112
5.14.1. Pacientes con antiTG2 menores o iguales a 25 U/ml	112
5.14.2. Pacientes con antiTG2 menores o iguales a 50 U/ml	114
5.14.3. Pacientes con antiTG2 menores o iguales a 70 U/ml	116
5.14.4. Pacientes con lesión intestinal grave	119

5.15. Valoración de la Aplicabilidad de los Criterios Diagnósticos de la <i>ESPGHAN</i> 2012	123
5.15.1. Valoración de la Aplicabilidad del <i>Score</i> de la <i>ESPGHAN</i> en Pacientes	123
5.15.2. Aplicabilidad del diagnóstico sin biopsia intestinal en Pacientes	124
6. <u>Discusión</u>	127
7. <u>Conclusiones</u>	144
8. <u>Revisión Bibliográfica</u>	145
9. <u>Anexos</u>	163
9.1. Anexo I: HLA en los Controles Sanos	163
9.1.1. Alelos HLA DR en Controles Sanos	163
9.1.2. Genotipos HLA DQ en Controles Sanos	164
9.1.3. Genotipos HLA DR en Controles Sanos	165
9.1.4. Equivalencias de los genotipos HLA DR-DQ en Controles Sanos	166

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Prevalencia de la EC en diversas áreas geográficas, antes y después del screening con anticuerpos	25
Tabla 2.- Clasificación anatomopatológica de las lesiones intestinales	31
Tabla 3.- Moléculas HLA-DQ asociadas con la EC	43
Tabla 4.- <i>Score</i> Diagnóstico	49
Tabla 5.- Número de Diagnósticos de EC por Décadas	65
Tabla 6.- Formas de Presentación Clínica	68
Tabla 7.- Edad al diagnóstico	70
Tabla 8.- Número de Pacientes con Patologías Asociadas a EC	72
Tabla 9.- Formas de Presentación Clínica al Diagnóstico	74
Tabla 10.- Formas de Presentación Atípica	75
Tabla 11.- Valores de los AGA	75
Tabla 12.- Valores de los EMA	76
Tabla 13.- Valores de antiTG2	76
Tabla 14.- Distribución de los Valores de antiTG2	77
Tabla 15.- Resultado de la biopsia intestinal	77
Tabla 16.- HLA DR en pacientes	81
Tabla 17.- HLA DQ en pacientes	82
Tabla 18.- Genotipos HLA DR en pacientes	83
Tabla 19.- Equivalencias genotipos HLA DR-DQ en pacientes	84
Tabla 20.- Tabla comparativa de riesgos HLA en pacientes y controles y resultados del análisis χ^2 y regresión logística univariante	90
Tabla 21.- Número de pacientes con HLA conocido según década	91
Tabla 22.- Porcentaje de HLA DR3 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	93

ÍNDICE

Tabla 23.- Porcentaje de HLA DR7 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	94
Tabla 24.- Porcentaje de HLA DR4 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	95
Tabla 25.- Porcentaje de HLA DRX frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	96
Tabla 26.- Porcentaje de HLA DQ2.5 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	97
Tabla 27.- Porcentaje de HLA DD2.2 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	98
Tabla 28.- Porcentaje de HLA DQ8 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	99
Tabla 29.- Prevalencia de los diferentes genotipos HLA DR en pacientes según década y comparación entre grupos mediante χ^2	100
Tabla 30.- Porcentaje de HLA DR3/DR7 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	101
Tabla 31.- Porcentaje de HLA DR3/DR4 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	102
Tabla 32.- Porcentaje de HLA DR3/DRX frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	103
Tabla 33.- Porcentaje de HLA DR4/DR7 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2	104
Tabla 34.- Década de Diagnóstico y Forma de Presentación Clínica	105
Tabla 35.- Década de Diagnóstico y Edad de Presentación	106
Tabla 36.- Forma de Presentación Clínica y Edad al Diagnóstico	107
Tabla 37.- Análisis mediante χ^2 de la Asociación de DR3/DRX con la Forma de Presentación Clínica	108
Tabla 38.- Análisis mediante χ^2 de la Asociación de DR3/DRX con la Edad de Presentación	109
Tabla 39.- Análisis mediante χ^2 de la Asociación de DR3/DR7 con la Forma de Presentación Clínica	110
Tabla 40.- Análisis mediante χ^2 de la Asociación de DR3/DR7 con la Edad de Presentación	111

Tabla 41.- Características fenotípicas de pacientes con antiTG2 mayor/menor de 25 U/ml. Chi^2 y Regresión Logística Univariante	113
Tabla 42.- Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con antiTG2 > 25 U/ml como variable dependiente	114
Tabla 43.- Características fenotípicas de pacientes con antiTG2 mayor/menor de 50 U/ml. Chi^2 y Regresión Logística Univariante	115
Tabla 44.- Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con antiTG2 > 50 U/ml como variable dependiente	116
Tabla 45.- Características fenotípicas de pacientes con antiTG2 mayor/menor de 70 U/ml. Chi^2 y Regresión Logística Univariante	117
Tabla 46.- Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con antiTG2 > 70 U/ml como variable dependiente	118
Tabla 47.- Características fenotípicas de pacientes con una lesión intestinal de tipo <i>Marsh</i> 3c o menor. Chi^2 y Regresión Logística Univariante	120
Tabla 48.- Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con <i>Marsh</i> 3c como variable dependiente	121
Tabla 49.- Tabla comparativa de los genotipos HLA en pacientes celíacos de diferentes estudios	133
Tabla 50.- Genotipos HLA-DR en Controles Sanos	163
Tabla 51.- Genotipo HLA DQ en Controles Sanos	164
Tabla 52.- Genotipos HLA DR en controles sanos	165
Tabla 53.- Equivalencias genotipos HLA DR-DQ en controles sanos	166

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Iceberg de la EC	23
Figura 2.- Espectro de los cambios anatomopatológicos según <i>Marsh</i> y las posibles causas de los mismos	28
Figura 3.- Clasificación de <i>Marsh</i> modificada por Oberhuber	30
Figura 4.- Estructura del HLA DQ	32
Figura 5.- HLA DQ2	33
Figura 6.- Patogenia de la EC	35
Figura 7.- Niños con hábito celiaquiforme clásico	41
Figura 8.- Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con Síntomas Sugestivos de EC	47
Figura 9.- Algoritmo para el diagnóstico de pacientes Asintomáticos con Riesgo de EC	48
Figura 10.- Edad de Presentación al Diagnóstico	71
Figura 11.- Duración de la Lactancia Materna	72
Figura 12.- Edad de Introducción del Gluten	73
Figura 13.- Formas de Presentación Clínica	74
Figura 14.- Representación gráfica de los alelos HLA DR en pacientes	81
Figura 15.- Representación gráfica de los genotipos HLA DQ en pacientes	82
Figura 16.- Representación gráfica de los genotipos HLA DR en pacientes	83
Figura 17.- Representación gráfica de los alelos HLA DR en pacientes y en controles	87
Figura 18.- Representación gráfica de los genotipos HLA DQ en pacientes y controles. Comparación de grupos con χ^2	88
Figura 19.- Representación gráfica de los genotipos HLA DR en pacientes y controles	89
Figura 20.- Relación entre el número de pacientes con estudio HLA y el número total de pacientes diagnosticados por década	92

Figura 21.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	93
Figura 22.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DR7 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	94
Figura 23.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DR4 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	95
Figura 24.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DRX frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	96
Figura 25.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DQ2.5 frente a otros alelos en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	97
Figura 26.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DQ2.2 frente a otros alelos en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	98
Figura 27.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DQ8 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	99
Figura 28.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3/DR7 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	101
Figura 29.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3/DR4 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	102
Figura 30.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3/DRX frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	103
Figura 31.- Representación gráfica del porcentaje de HLA DR4/DR7 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante chi ²	104
Figura 32.- Década de Diagnóstico y Forma de Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante chi ²	105
Figura 33.- Década de Diagnóstico y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante chi ²	106

ÍNDICE

Figura 34.- Forma de Presentación Clínica y Edad al Diagnóstico. Comparación entre grupos mediante chi2	107
Figura 35.- HLA DR3/DRX y Forma de Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante chi2	108
Figura 36.- HLA DR3/DRX y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante chi2	109
Figura 37.- HLA DR3/DR7 y Forma de Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante chi2	110
Figura 38.- HLA DR3/DR7 y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante chi2	111
Figura 39.- Valores de AntiTG2 de 25 U/ml y Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante chi2	114
Figura 40.- Valores de AntiTG2 de 50 U/ml y Lesión Intestinal tipo Marsh 3c. Comparación entre grupos mediante chi2	116
Figura 41.- Valores de AntiTG2 de 70 U/ml y Lesión Intestinal	118
Figura 42.- Valores de AntiTG2 de 70 U/ml y Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante chi2	119
Figura 43.- Lesión Intestinal tipo Marsh 3c y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante chi2	121
Figura 44.- Lesión Intestinal tipo Marsh 3c y Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante chi2	122
Figura 45.- Lesión Intestinal tipo Marsh 3c y Valores de AntiTG2. Comparación entre grupos mediante chi2	122
Figura 46. Lesión Intestinal tipo Marsh 3c y DQ2 Homocigoto. Comparación entre grupos mediante chi2	123
Figura 47.- Aplicación de los Nuevos Criterios Diagnósticos. Diagnóstico sin Biopsia Intestinal	125
Figura 48.- Representación gráfica de los alelos HLA DR en controles sanos	163
Figura 49.- Representación gráfica de genotipos HLA DQ en controles sanos	164
Figura 50.- Representación gráfica de genotipos HLA DR en controles sanos	165

ABREVIATURAS

AGA- Anticuerpos antigliadina

antiTPO- Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

DGP- Deamidated Gliadin Peptides; péptidos de gliadina desamidada

DMID- Diabetes Mellitus Insulino Dependiente

DSG- Dieta sin gluten

EC- Enfermedad celiaca

EMA- Anticuerpos antiendomiso

ESPGHAN-European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition,
(Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas)

FODMAP-Fermentable Oligo, Di and Monosaccharides And Polyols, (Oligo, di y monosacáridos y polioles fermentables)

GWAS- *Genome Wide Association Studies,* (estudios de asociación del genoma completo)

HLA- *Human Leukocyte Antigen,* (Antígeno Leucocitario Humano)

IEL, LIE- *Intraepithelial Lymphocytes,* Linfocitos Intraepiteliales

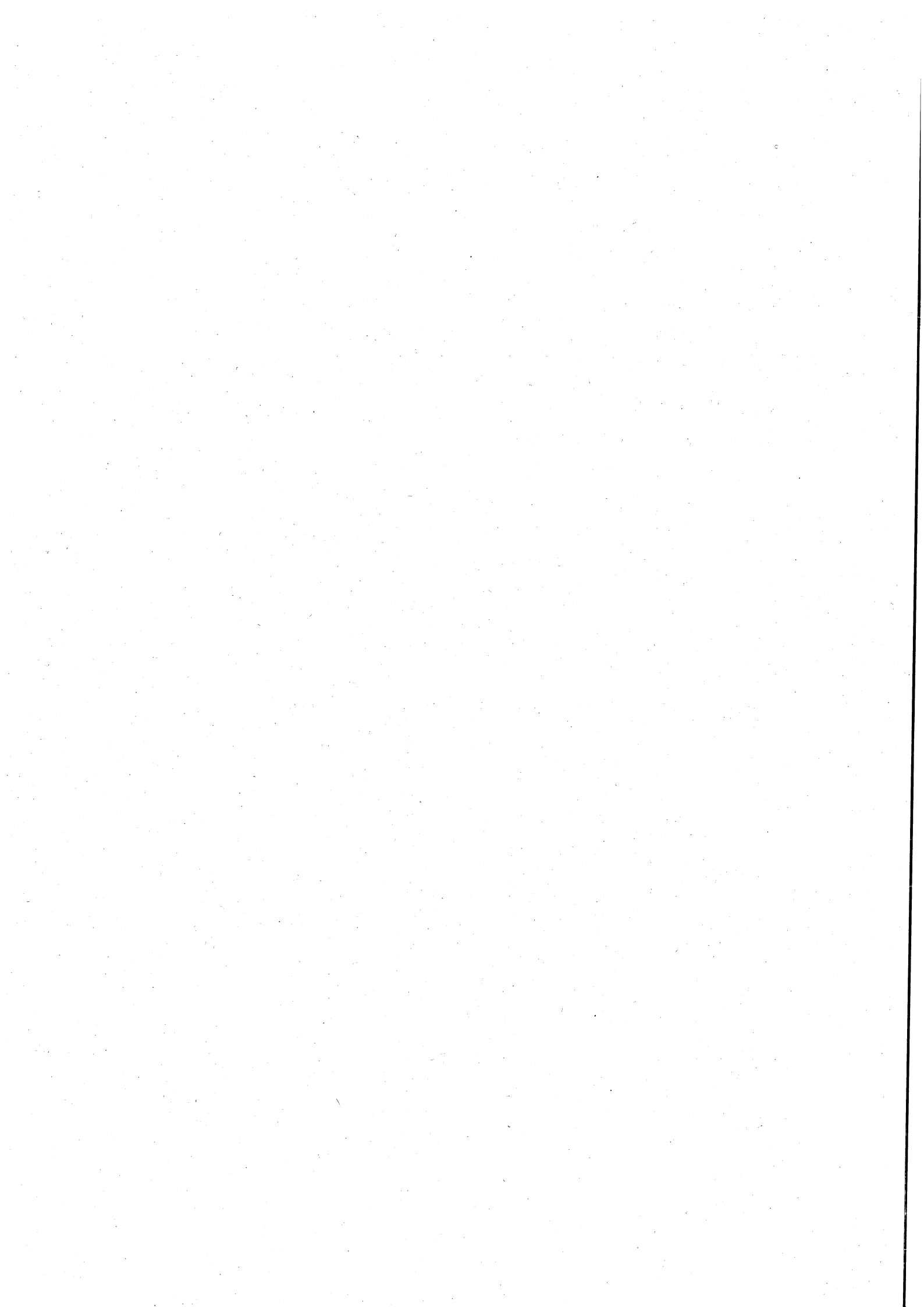
IgA- Inmunoglobulina A

MHC- *Major Histocompatibility Complex,* (Complejo Mayor de Histocompatibilidad)

SSOP- *Sequence Specific Oligonucleotide Probes*

TG2- Transglutaminasa tisular

AntiTG2- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular



AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer su gran ayuda a mis directores de tesis, los Dres. Juan Carlos Vitoria y Ramón Bilbao.

Quisiera hacer una mención especial al Dr. Juan Carlos Vitoria, mi mentor desde que empecé la carrera de Medicina. No tengo palabras para agradecerle su apoyo y cariño.

A mis compañeras del Hospital Universitario La Fe de Valencia, donde me formé como pediatra y como gastroenteróloga infantil.

A Luis Castaño, que ha dedicado su tiempo a asesorarme, estimularme y enseñarme.

A Arantza Arrieta, por su colaboración con la genética del HLA.

A Mariasun García, que me ha ayudado con la gestión de la bibliografía.

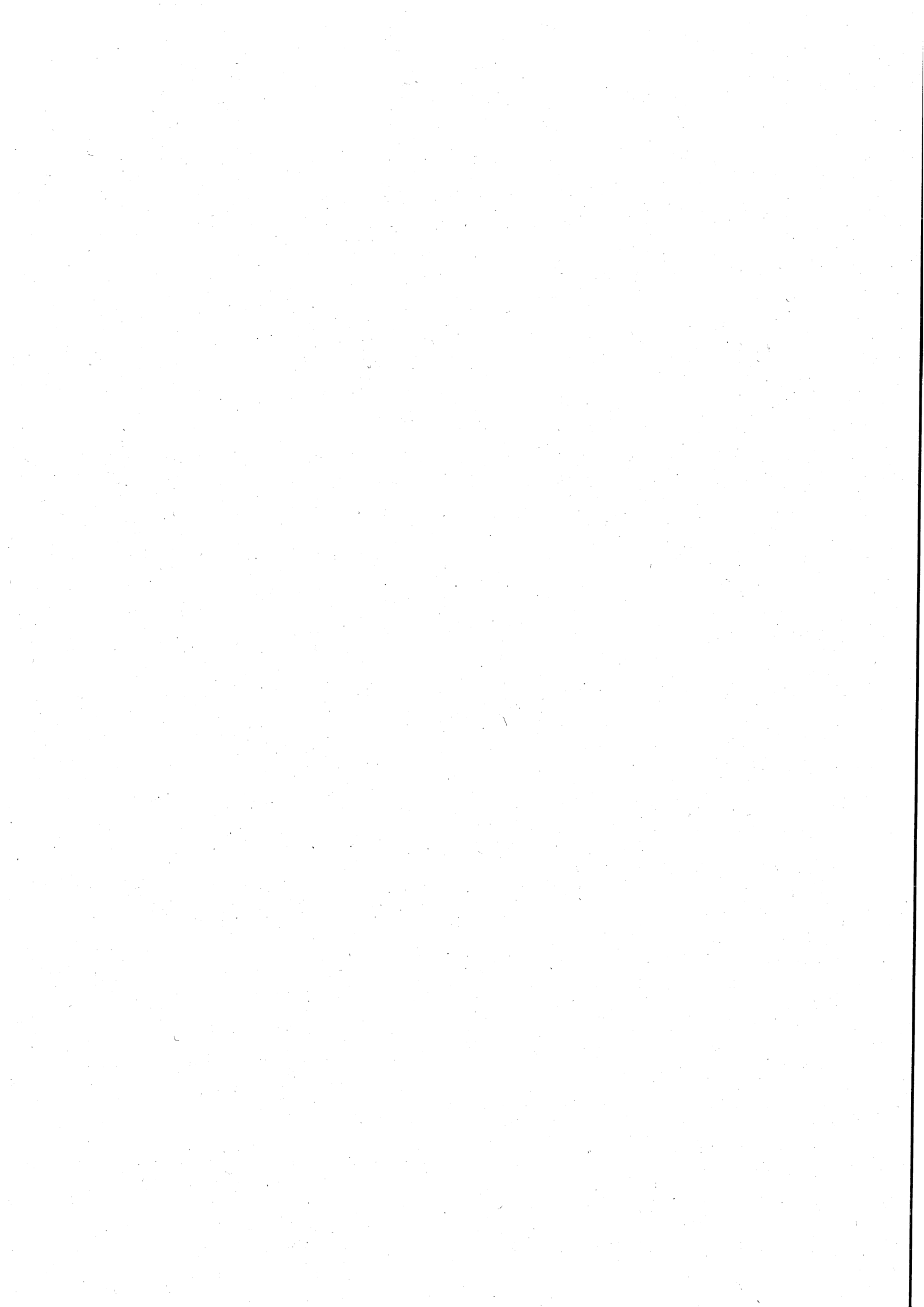
A Lorea Martínez, por su asesoramiento con la estadística.

A Teba González, por ayudarme con consejos prácticos sobre cómo tramitar la lectura de tesis.

A Itziar Astigarraga, jefa de servicio de Pediatría, por darme la oportunidad de volver a trabajar en Cruces.

A mis compañeros, Arantza Sainz Espiga, Carlos Tutau e Iñaki Irastorza, por su colaboración y apoyo.

Finalmente, a mi familia, por su cariño y apoyo incondicionales, sin ellos esta tesis no habría visto la luz.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad celiaca

1.1.1. Recuerdo histórico

La Enfermedad Celiaca (EC) fue descrita por Samuel Gee en 1887, en una conferencia pronunciada en el Hospital para Niños Enfermos, Great Ormond Street de Londres y publicada en la revista *St. Bartholomew's Hospital Reports* en 1888 (1). La descripción clásica realizada por él hacía referencia a un paciente “...preferentemente entre 1 y 5 años de edad, caquéctico, con el abdomen distendido, triste, irritable, anoréxico, y con unas deposiciones blandas pero no líquidas, abundantes, pálidas y malolientes...” y aunque la enfermedad podía verse a cualquier edad, se presentaba fundamentalmente en niños menores de 5 años. Él tomó el nombre de las descripciones que habían sido hechas por Areteo de Capadocia, en el siglo I, que hacían referencia a la diátesis o estado celiaco, para describir cuadros similares al descrito por Gee (2). La palabra griega que empleó para identificar a los pacientes fue *koiliakos* (de la cual deriva ‘celíaco’), que originariamente significa ‘los que sufren del intestino’. Hasta 1950, prácticamente, esta descripción de la EC permaneció como única referencia de este proceso.

En 1950 y a raíz de la segunda guerra mundial el profesor Williem Kare Dicke, un pediatra holandés, se percató de que los niños que padecían esta enfermedad habían experimentado una mejoría y un crecimiento mejor durante las épocas de guerra y postguerra, en las que el trigo y la cebada habían escaseado. Si se sustituían por arroz y

INTRODUCCIÓN

maíz, el apetito se recuperaba, la absorción de grasas mejoraba y la diarrea grasa desaparecía. Tras la guerra al volver a disponer de trigo y cebada, el índice de afectados por la enfermedad retornó al mismo nivel que había previamente a la guerra. Esto le movió a estudiar la relación entre los cereales y la EC, lo que fue motivo de su tesis doctoral, leída en Utrecht ese mismo año, en donde demostraba el papel de las harinas en la etiología de esta enfermedad (3). Tres años más tarde Dicke, Weijers y Van de Kamer (4) demostraron cómo la acción tóxica de la harina iba ligada a su fracción proteica, el gluten, y de modo más concreto a la gliadina, aunque el mecanismo por el cual se producía la toxicidad era desconocido.

En 1954 Paulley (5), en muestras tomadas durante cirugía, puso de manifiesto una atrofia de las vellosidades intestinales en los enfermos celíacos, a la que responsabilizó del síndrome de malabsorción que presentaban. En 1955 Royer y sus colegas en Argentina (6) y Margot Shiner en Inglaterra por separado, elaboraron sus tubos de biopsias (7) para la obtención de muestras intestinales per-orales sin precisar cirugía, siendo perfeccionado este sistema en los años siguientes por Crosby (8) y Brandborg (9). En 1962 Read y sus colegas (10) produjeron una modificación de esta cápsula dando lugar a una versión pediátrica conocida como cápsula de Watson y más tarde Anne Kilby en 1976 (11) añadió una segunda puerta a la cápsula que permitía la obtención de dos muestras de biopsia, de gran interés en las lesiones parcheadas intestinales.

Los descubrimientos previos de Dicke y Paulley permitieron a Sakula y Shiner en 1957 (12) describir por primera vez los cambios característicos que se producían en la mucosa intestinal de los pacientes celíacos, y la respuesta a la retirada y posterior reintroducción del gluten en la dieta.

En 1960, Cyrus E. Rubin y sus colaboradores (13, 14) , demostraron que la patología en el niño y el adulto era la misma en esta enfermedad.

En los años 60 del pasado siglo, los dermatólogos comienzan a relacionar la Dermatitis Herpetiforme con la EC, ya que algunos pacientes presentaban atrofia de las vellosidades intestinales y presentaban una mejoría clínica con la retirada del gluten de la dieta (15-18). Esto puso de manifiesto que ambas enfermedades forman parte de un mismo proceso.

En 1969 en la reunión de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica en Interlaken se establecieron por primera vez los criterios diagnósticos de la EC, que fueron publicados un año más tarde (19). La que luego se denominaría *ESPGHAN* (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) definió la EC como una enfermedad del intestino delgado proximal caracterizada por una mucosa intestinal anormal, asociada a una intolerancia permanente al gluten.

La retirada del gluten de la dieta conduce a una remisión clínica y de las lesiones histológicas. Por tanto el diagnóstico de la EC se basaba en la biopsia intestinal. Según estos criterios, era necesaria la realización de tres biopsias intestinales para confirmar el diagnóstico de EC: al diagnóstico, donde se esperaba ver las lesiones características; después de haber pasado un tiempo tras iniciar el tratamiento con la dieta sin gluten para comprobar la recuperación de la arquitectura intestinal y tras la reintroducción de dicho gluten en la dieta, para comprobar la reaparición de las lesiones que confirmaban la intolerancia permanente al gluten de la dieta.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de estos más de 40 años, y gracias al establecimiento de unos criterios diagnósticos rígidos que han permitido diferenciar muy bien la EC de otros procesos que podían tener manifestaciones clínicas y patológicas similares (diarreas crónicas, otros síndromes de malabsorción, etc.), hemos ido conociendo las peculiaridades de esta enfermedad.

En este tiempo se han producido numerosos eventos en la historia de la EC:

En 1972 Burgin-Wolf describió un test de inmunofluorescencia para la determinación de Ac. Antigliadina (AGA) (20) que fue uno de los primeros tests serológicos ampliamente utilizados en el screening de la EC.

En 1984 Chorzelski y colaboradores (21) describieron un nuevo marcador inmunológico de la EC que era muy sensible y específico, los Anticuerpos Anti-Endomisio (EMA).

Holmes y sus colegas (22) describieron en 1989 el efecto preventivo de la dieta sin gluten sobre la malignización de la EC, lo que provocó que se iniciase la búsqueda activa de pacientes celíacos entre los grupos de riesgo de padecerla.

En 1989 la *ESPGHAN*, en su reunión anual en Budapest planteó unos nuevos criterios diagnósticos que fueron publicados al año siguiente (23). En estos criterios ya no era necesario realizar las 3 biopsias intestinales en todos los casos. En los niños sintomáticos con una biopsia intestinal compatible con EC y una respuesta clínica a la dieta sin gluten en pocas semanas, era suficiente para establecer el diagnóstico. El esquema diagnóstico clásico propuesto en Interlaken en 1969, quedaba para los niños menores de 2 años y los pacientes en que había dudas en el diagnóstico inicial. En los pacientes asintomáticos era precisa una segunda biopsia intestinal para constatar la

recuperación de la arquitectura intestinal tras la retirada del gluten de la dieta. En estos criterios se hacía hincapié en la necesidad de realizar las biopsias con la cápsula de *Watson-Crosby*. El hallazgo de anticuerpos circulantes (IgA antigliadina, antirreticulina y antiendomiso) en el momento del diagnóstico y su desaparición cuando el paciente está tomando una dieta libre de gluten añadían peso al diagnóstico pero no formaban parte de los criterios.

En 1980, Michael Marsh, y colaboradores, (24) enfatizaron el rol del sistema inmune y la presencia del daño intestinal en la enfermedad. Más tarde, en 1990, establecieron una clasificación de las lesiones del epitelio intestinal en la EC (25), que fue modificada posteriormente por Oberhuber y colaboradores (26). Hoy en día la clasificación de las lesiones intestinales de *Marsh-Oberhuber* es la más reconocida y utilizada en el estudio de la enteropatía celiaca.

En 1997 Dieterich (27) identificó el auto-antígeno de la EC, la transglutaminasa de los tejidos. El paso lógico que siguió a estos hallazgos fue el desarrollo de una técnica de ELISA para determinar los anticuerpos Antitransglutaminasa (antiTG2) en el suero, que se publicó un año más tarde (28, 29).

Recientemente la *ESPGHAN* (30) ha establecido unas nuevas guías diagnósticas. En ellas la biopsia intestinal ha dejado de ser el “patrón oro” para el diagnóstico de la EC, considerándose por primera vez los antiTG2 y EMA, junto con el estudio genético representado por el HLA de clase II, como partes fundamentales de la guía diagnóstica. En ella se establece que en algunos casos determinados se puede llegar al diagnóstico de EC sin realizar una biopsia intestinal. El objetivo de las nuevas directrices es lograr una

INTRODUCCIÓN

alta precisión diagnóstica de la enfermedad y reducir la carga a los pacientes y sus familias.

1.1.2. Definición de EC

La *ESPGHAN* en sus recientes guías hace una nueva definición de la EC (30). Es una enfermedad sistémica inmunomediada provocada por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de: manifestaciones clínicas dependientes de gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA -DQ2 ó DQ8 y enteropatía.

1.1.3. Formas clínicas

En las nuevas guías se establece una clasificación de las diferentes formas de presentación de la EC:

EC Sintomática que puede cursar con síntomas gastrointestinales o síntomas extra-intestinales.

EC Silente es la que presenta anticuerpos específicos de la enfermedad, HLA DQ2 o DQ8 y una lesión intestinal compatible con la enfermedad, pero no presenta ningún síntoma.

EC Latente es la que presenta HLA DQ2 o DQ8; un intestino normal; los anticuerpos específicos pueden estar o no presentes; pero han padecido una enteropatía gluten dependiente en algún momento de su vida.

EC Potencial presenta anticuerpos específicos de la enfermedad, HLA DQ2 o DQ8, pero la arquitectura intestinal es normal.

1.1.4. Epidemiología

En el pasado, se comunicaron amplias variaciones en la prevalencia de la EC en Europa con estimaciones que oscilaban entre 1:1.000 a 1:4.500, mientras que en EE.UU. se estimaba una prevalencia mucho más baja, 1 en 6.000 personas. Esta variabilidad podría estar en relación con diversos factores, como los hábitos alimentarios de la población infantil, la mayor prevalencia de la lactancia materna, la introducción tardía de los cereales con gluten en la dieta, así como también cambios en la antigenicidad del trigo. A esta variabilidad también podría contribuir la menor incidencia de algunas enfermedades que de por sí pueden alterar la permeabilidad intestinal, tales como la gastroenteritis aguda o la enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca (31). Al final de los años 80 del pasado siglo se comunicó que la EC estaba desapareciendo en Inglaterra (32-34) mientras que en Suecia se comunicaba un incremento muy notable de la prevalencia, del orden de 1:300 (35, 36). Esta misma variabilidad fue observada en varias regiones italianas. Estas diferencias dependen, muy probablemente, del gran polimorfismo clínico de la enfermedad, que tiene como consecuencia que no siempre sea fácilmente reconocible. Como puede verse en la tabla 1, cuando se han comenzado a realizar cribados serológicos de la enfermedad, la prevalencia ha sido la misma en todos los sitios, aproximadamente de 1:200-300 (37-43), incluso en EE.UU., donde anteriormente era considerada una enfermedad rara (44-46). Esto confirma que la EC es, en muchos casos, paucisintomática o se presenta como formas atípicas, que escaparían al diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia alcanza cifras extremadamente altas, cuando se han realizado estudios en muestras de banco de sangre y en la población general asintomática, y éstas pueden exceder a 1:100 de la población estudiada (47). Esta prevalencia es muy similar en todas las poblaciones y a todas las edades en que se han estudiado. Esto quiere decir que la mayor parte de los pacientes celíacos permanecen ocultos, dada la ausencia de síntomas clínicos. Establecer la prevalencia real de una enfermedad, que puede debutar en cualquier época de la vida y que tiene tan variada gama de expresiones clínicas, resulta una tarea llena de dificultades, por lo que se ha dicho que la epidemiología de la EC es un “enigma permanente” (48). En 1996, Catassi (38) publicó el primer artículo que demostró la verdadera dimensión de la EC en la población general y usó el modelo del iceberg (figura 1), que tanta fortuna ha hecho en la literatura, para explicar las distintas formas de presentación de la sensibilidad al gluten: sintomática (clásica o atípica), silente o asintomática, latente y potencial (49, 50).

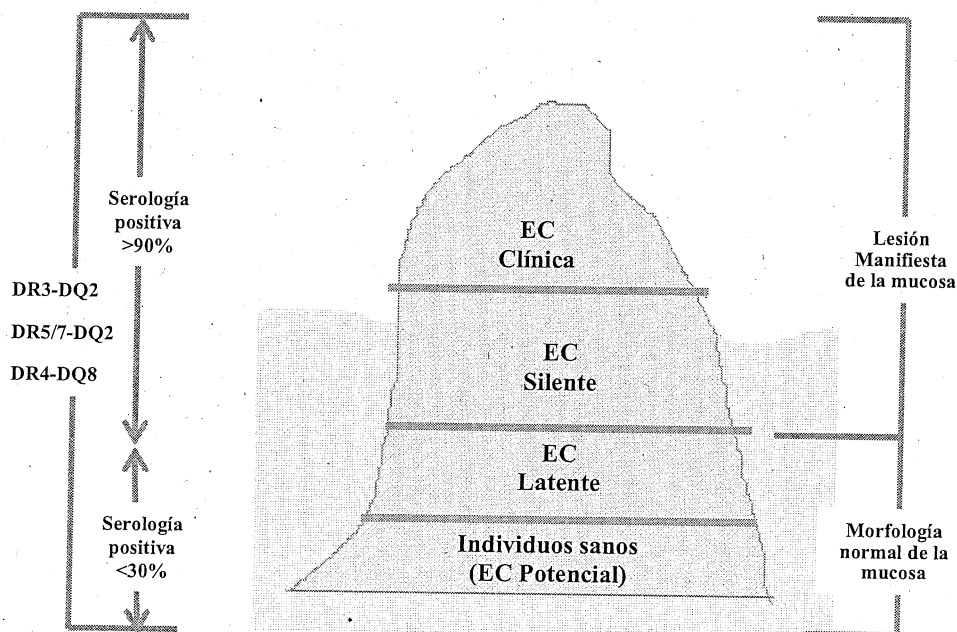


Figura 1. Iceberg de la EC

La EC afecta a un gran número de grupos étnicos, pero principalmente a poblaciones de origen europeo, incluyendo a las que viven en América del Norte y Australia. Las poblaciones no caucásicas tienen, probablemente, una incidencia más baja. Se ha publicado en poblaciones que consumen trigo de Bengala y el Punjab, en árabes, judíos y sudaneses. Pero es muy poco frecuente o no existe en negros que viven en EE.UU., Sudáfrica o Gran Bretaña. No se ha documentado en población china o japonesa (51).

Las diferencias en la prevalencia de los alelos de susceptibilidad HLA (52), así como la diversidad en los hábitos nutricionales, podrían explicar las variaciones entre las diversas poblaciones. Así, en países como Japón, donde la frecuencia del HLA DR3-DQ2 en la población general es muy baja, prácticamente no se diagnostica EC, mientras que entre la población saharauí, donde el 40% son portadores del HLA DQ2 (53) y hay una ingesta abundante de cereales, se diagnostica la EC hasta en el 5% de la población (54).

La EC afecta más a mujeres que a hombres, con una relación de 2:1, pero algunos opinan que ambos sexos se afectan de igual forma (55, 56).

En la siguiente Tabla 1 se presenta la prevalencia de la EC en las diversas áreas geográficas antes y después de la aplicación del *screening* con anticuerpos.

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Prevalencia de la EC en diversas áreas geográficas, antes y después del screening con anticuerpos (31)

Área geográfica	Por diagnóstico Clínico	Por screening AGA-EMA-Biopsia	Por screening EMA o antiTG2-Biopsia
Italia (niños)	1:1.000-4.500	1:184	
Cerdeña (niños)		1:94	
Trieste (noreste Italia)	1:1.000		1:80
Noruega (donantes de sangre)		1:675	1:340
Dinamarca (adultos)	1:10.000	1:500	
Finlandia (adultos)	1:1.000		1:130
Holanda (niños)	1:4.500	1:330 (donantes sangre)	1:198
Hungría (niños)	1:3.941		1:184
EE.UU.	1:10.000	1:250 (donantes sangre)	1:111 (adultos) 1:167 (niños)
España (adultos)	1:1.420		1:389 1:220 (escolares) 1:118 (niños < 3 años)
Suiza	1:330 (niños)		1:190 (adultos) 1:177 (niños)
Irlanda (adultos)	1:300		1:112
Saharai (niños)	Desconocido		1:18
Brasil	Desconocido (raro)		1:681 1:50 (niños hospitalizados)
Nueva Zelanda (adultos)	Desconocido		1:90
San Marino (adultos)	1:500		

AGA: anticuerpos antigliadina; EMA: anticuerpos antiendomiso; antiTG2: Ac antitransglutaminasa tisular.

En España existen pocos estudios epidemiológicos, pero las cifras son comparables con el resto de Europa. En un estudio realizado en el Hospital de Cruces (47) se fijó la prevalencia en Vizcaya en 1:118 de los niños menores de 3 años de la población general. La prevalencia es muy superior en familiares de los enfermos celíacos o en los pacientes que padecen algunas enfermedades de tipo autoinmune o en algunos síndromes o alteraciones cromosómicas. Su incidencia está aumentada en el síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams, déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus tipo I, síndrome de Sjögren, y en la tiroiditis autoinmune (56-59).

Varios estudios han mostrado que está aumentando la frecuencia EC en las diferentes áreas geográficas del mundo. La mayoría de pacientes con esta enfermedad están

todavía sin diagnosticar en todo el mundo, lo que ha dado lugar a un debate sobre la necesidad de un programa de cribado que esta todavía sin resolver (60).

1.1.5. Anatomía patológica

Las características histopatológicas clásicas (61) de la enteropatía celíaca son: la atrofia vellositaria, una hiperplasia de las criptas, un aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) por encima de 40 por cada 100 células epiteliales, así como un aumento de las células mononucleares de la lámina propia. La microscopía óptica permite observar el clásico patrón de mucosa plana, donde la altura de las vellosidades no supera las 50 micras. Sin embargo, no existe realmente una atrofia de la mucosa ya que, el grosor total, está sólo ligeramente disminuido con respecto a la normalidad, lo que traduce una elongación con hiperplasia de las criptas. Este dato puede constituir un hecho diferencial con otras enteropatías sensibles a alimentos, donde la mucosa intestinal es mucho más fina que la normal o la encontrada en la EC (62). Desde el punto de vista citológico, existe una lesión epitelial evidente que se manifiesta fundamentalmente a nivel del epitelio de superficie, en donde las células adoptan un aspecto cuboide, con núcleos hipercromáticos y pseudoestratificados y pérdida del ribete en chapa apical. Por el contrario, la estructura de las células de las criptas, los enteroblastos, es normal, así como el número de células caliciformes, que es normal o está ligeramente aumentado. Las células enterocromafines también se describen aumentadas en algunas ocasiones. El número de mitosis por cripta está, a menudo, marcadamente aumentado, como una actividad compensadora de la excesiva pérdida de enterocitos superficiales. La lámina propia refleja un aumento de la celularidad que es debido, casi en su totalidad, a un

INTRODUCCIÓN

pronunciado incremento de las células plasmáticas. La densidad de linfocitos intraepiteliales está aumentada.

Los estudios con microscopía electrónica (63) muestran alteraciones de los enterocitos que son parcheadas y de intensidad variable. Presentan lesiones intracelulares con aumento de la vacuolización, incremento en el número de lisosomas, hinchazón y disrupción parcial de las mitocondrias, con exceso de ribosomas libres. Las microvellosidades están disminuidas, acortadas y, en ocasiones, fusionadas, como una evidencia del daño de las células epiteliales, aunque estos hechos no son constantes.

Cuando la mucosa intestinal es observada mediante el microscopio de disección o estereoscópico, se puede ver una mucosa completamente plana con una apariencia de mosaico muy característica de esta enfermedad. Sin embargo, en algunos casos la mucosa presenta restos de vellosidades, tomando un aspecto más cerebriforme (64). Tradicionalmente se decía que esta lesión era uniformemente plana, salvo en los casos que habían recibido tratamiento y tras la reintroducción del gluten en la dieta (65). Hoy en día se han visto lesiones parcheadas en pacientes que no han recibido tratamiento, sobre todo en casos oligo o asintomáticos. Las alteraciones más importantes tienen lugar en el duodeno y en el yeyuno proximal mientras que, al avanzar a lo largo del intestino, van disminuyendo hasta desaparecer. Es posible que el gluten vaya siendo digerido por las enzimas pancreáticas y perdiendo su toxicidad. El íleon, por lo general, es normal, pero si se instila el gluten directamente en él, la lesión intestinal aparece, lo que significa que todo el intestino es sensible al gluten (66). Como consecuencia de esta lesión de la mucosa intestinal, disminuye la superficie absorbente y se desarrolla un síndrome de malabsorción, cuya intensidad dependerá de la extensión del intestino proximal afectado. Una dieta sin gluten conduce a la resolución completa de la lesión

intestinal aunque, con frecuencia, la densidad de linfocitos intraepiteliales no llega a normalizarse.

Esta lesión intestinal, típica de la EC, representa el punto final de un espectro de cambios histopatológicos. Marsh (25) ha descrito una secuencia de 5 tipos de lesiones y ha usado la siguiente terminología (ver figura 2 y tabla 2):

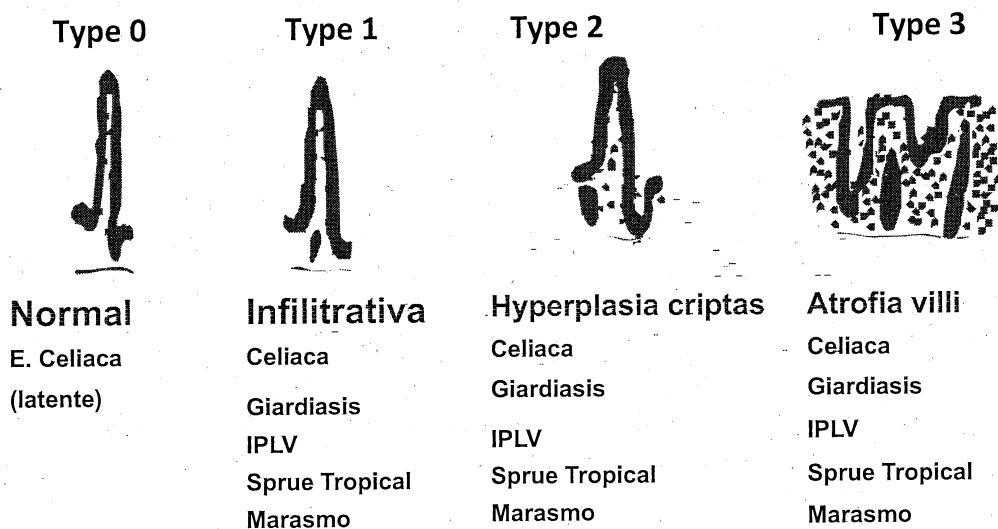


Figura 2. Espectro de los cambios anatomopatológicos según Marsh y las posibles causas de los mismos (25)

Tipo 0 preinfiltrativa. Se corresponde con la mucosa normal. En pacientes con una EC potencial con EMA o antiTG2 positivos y que son asintomáticos, es posible encontrar una mucosa intestinal completamente normal, lo mismo que en algunos pacientes con dermatitis herpetiforme a pesar de presentar EMA positivos.

Tipo 1 infiltrativa. La arquitectura de la mucosa es normal y existe un aumento de los linfocitos intraepiteliales. Esta lesión ha sido descrita en pacientes con dermatitis

INTRODUCCIÓN

herpetiforme, en la provocación con gluten de los pacientes celíacos, en sus familiares de primer grado y en pacientes con EC.

Tipo 2 hiperplásica. Son características unas criptas hiperplásicas profundas a lo largo de la mucosa intestinal, con un incremento de los linfocitos intraepiteliales en las criptas y en el epitelio de superficie. La altura de las vellosidades es normal. Se puede ver en dermatitis herpetiforme y también en pacientes celíacos, sobre todo en la provocación con gluten.

Tipo 3 destructiva. Es la clásica lesión de los pacientes celíacos. El término “destructivo” no parece muy apropiado, ya que ello implica un tipo de lesión más intenso, con degradación y ulceración, y esto raramente sucede en la EC. El término de “atrofia mucosa” también es muy cuestionable, dado que las criptas de Lieberkühn están alargadas e hipertróficas y el volumen total de la lámina propia está aumentado dos o tres veces. Es preferible el término más sencillo de “mucosa plana”.

Esta lesión ha sido subdividida para poder ser usada con fines diagnósticos (26), como se describe a continuación y como se puede ver en la figura 3:

La tipo 3a se caracteriza por un leve o moderado acortamiento y achatamiento de parte de las vellosidades, un incremento de la altura de las criptas y un aumento en los linfocitos intraepiteliales por encima de 40 por cada 100 células epiteliales.

El tipo 3b presenta un marcado acortamiento de casi la totalidad de las vellosidades, junto con el alargamiento de las criptas y el aumento de los linfocitos intraepiteliales.

El tipo 3c se define por una mucosa plana, con desaparición total de las vellosidades y una gran hiperplasia de las criptas de *Lieberkühn*, junto con un aumento en los linfocitos intraepiteliales.

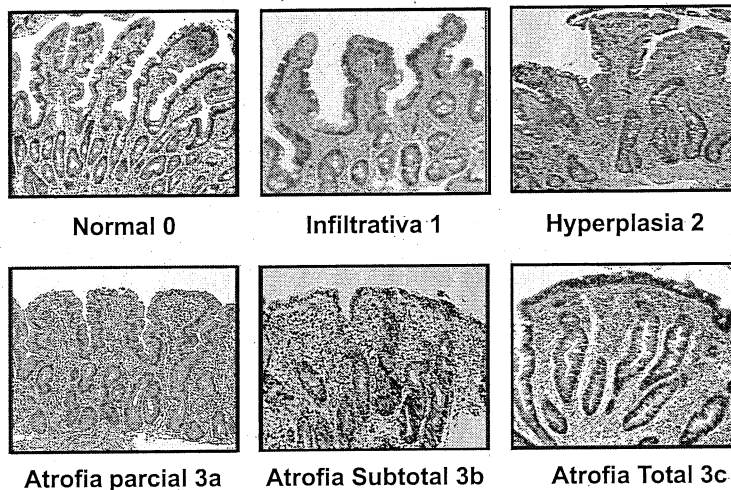


Figura 3: Clasificación de Marsh modificada por Oberhuber (Tomado de: NASPGHAN, Children's Digestive Health and Nutrition Foundation. Celiac Disease: evaluation and management. CME. Certified CD-Rom. 2004)

La atrofia de las vellosidades y la hiperplasia de las criptas no es patognomónica de la EC y puede verse en otras enteropatías sensibles a alimentos, giardiasis graves, esprúe tropical y otras enfermedades inflamatorias. Una mucosa plana en pacientes celíacos no siempre implica la existencia de síntomas, ya que puede observarse en ausencia de manifestaciones clínicas en pacientes con EC silente. Esta situación clínica está probablemente relacionada con la longitud de la mucosa intestinal afectada.

Tipo 4 hipoplásica. Lesión muy rara, se caracteriza por una mucosa plana con una altura normal de las criptas y un número normal de linfocitos intraepiteliales. Esta lesión puede presentar depósitos de colágeno en la mucosa y submucosa, y la mucosa intestinal toma un aspecto verdaderamente atrófico y fino. Es un estadio final de la lesión en un muy escaso número de pacientes con unas lesiones graves inducidas por el

INTRODUCCIÓN

gluten, que no responden a su retirada de la dieta, lo que se denomina como esprúe refractario, y que pueden desarrollar complicaciones cancerígenas.

Tabla 2. Clasificación anatomopatológica de las lesiones intestinales (25,26)

	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3a	Tipo 3b	Tipo 3c	Tipo 4
LIE*	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Criptas	Normal	Normal	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Normal
Vellosidades	Normal	Normal	Normal	Atrofia leve	Atrofia marcada	Ausentes	Ausentes

* Número de linfocitos intraepiteliales (LIE) por cada 100 células epiteliales. > 25/100 células epiteliales lesión infiltrativa en las recientes guías diagnósticas (30).

↑↑↑: hipertrofia de las criptas

1.1.6. Fisiopatología

La EC es una enfermedad multifactorial inmunomediada que depende de la presencia de factores genéticos, inmunológicos y ambientales para su desarrollo. Se caracteriza por la presencia de una combinación variable de: manifestaciones clínicas, anticuerpos específicos, haplotipos HLA -DQ2 ó DQ8 y lesión intestinal (30, 67-69).

1.1.6.1. Factores genéticos

Los principales factores genéticos asociados a la EC están relacionados con el HLA. Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad o HLA se sitúan en el brazo corto del cromosoma 6 y codifican proteínas que se expresan en la superficie celular participando en el proceso de presentación de antígenos para la activación de linfocitos T.

Las moléculas de HLA clase II se expresan fundamentalmente en linfocitos, macrófagos y células presentadoras de antígenos como las células dendríticas y están compuestas

por un heterodímero que consta de una cadena alfa y una cadena beta, con una morfología similar a la de las inmunoglobulinas, como se puede ver en la siguiente figura 4:

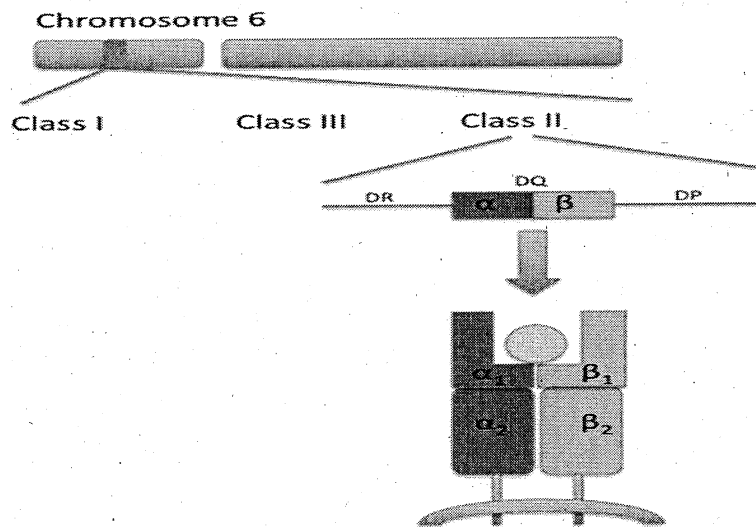


Figura 4. Estructura del HLA DQ (68)

Aproximadamente el 95% de los pacientes con EC expresan el dímero HLA-DQ2, compuesto por una cadena alfa tipo DQA1*05 y una cadena beta tipo DQB1*02 (70). Este heterodímero puede estar codificado en *cis* por el haplotipo DR3-DQ2.5 (DQA1*05:01-DQB1*02:01) o en *trans* en heterocigotos portadores de los haplotipos DR5-DQ7 (DQA1*05:05-DQB1*03:01) y DR7-DQ2.2 (DQA1*02:01-DQB1*02:02), contribuyendo con DQA1*05:05 codificado por DR5-DQ7 y con DQB1*02:02 codificado por DR7-DQ2.2 (figura 5). Las cadenas DQ alfa y beta codificadas por los genes presentes en estos diferentes haplotipos difieren en un sólo aminoácido sin consecuencia funcional y se combinan para formar la misma molécula funcional DQ2 (31).

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 5% de los pacientes celíacos en Europa son DR4-DQ8 (DQA1*03:01-DQB1*03:02) (71).

El pequeño porcentaje de pacientes celíacos que no portan DQ2 ni DQ8, tiene al menos uno de los dos alelos que codifican para la molécula DQ2 (DQA1*05 o DB1*02) (69).

Las variantes HLA-DQ2 y DQ8 presentan desequilibrio de ligamiento con DR3 y DR4 respectivamente y por eso nos referimos a ellas como DR3-DQ2 y DR4-DQ8 (70).

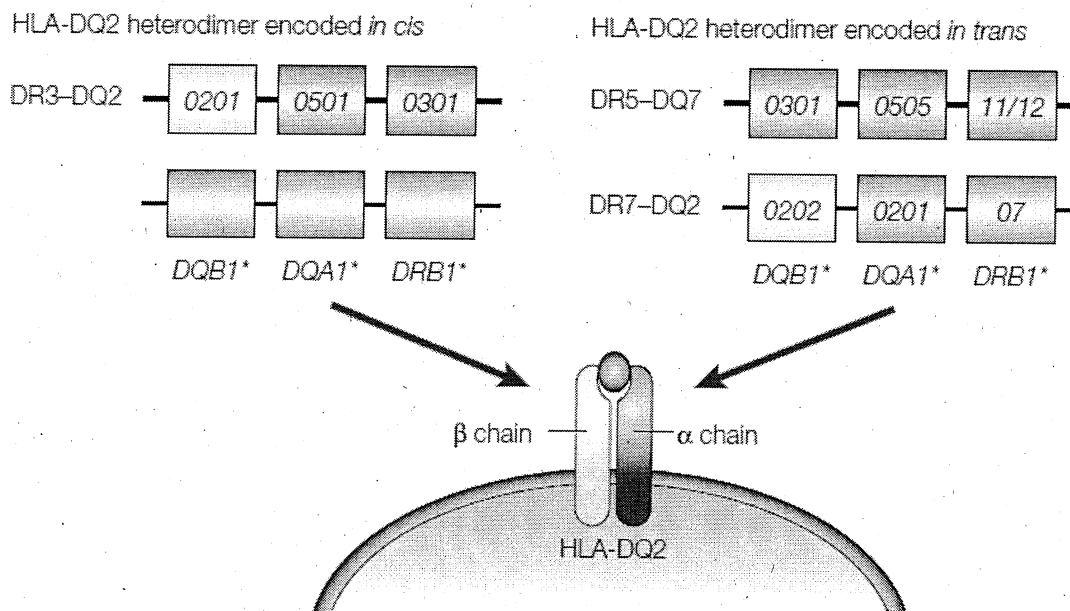


Figura 5. HLA DQ2 (69)

Existe una relación entre el grado de susceptibilidad para desarrollar EC y el número de heterodímeros DQ2.5. Los pacientes homocigotos con dos copias de DR3-DQ2 y los pacientes heterocigotos con DR3-DQ2/DR7-DQ2 tienen el riesgo más alto de desarrollar EC (72, 73).

A pesar de que la mayoría de pacientes celíacos tienen HLA DQ2 o DQ8, no todos los individuos con estos genotipos HLA desarrollan la EC y alrededor de un 30% de individuos sanos portan estos genotipos. En consecuencia, son necesarios otra serie de factores ambientales y también genéticos para que se desarrolle la enfermedad.

Los alelos HLA son responsables del 40% de la susceptibilidad genética de la EC, el restante 60% depende de una serie de genes no HLA cuyo número e identidad son todavía desconocidos. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han encontrado que existen otras regiones en el genoma, independientes del HLA, que también se asocian a EC. Estas regiones contienen genes relacionados con la respuesta inmune y que también se asocian con otras enfermedades inmunomediadas como la DMID y la tiroiditis autoinmune (74). El impacto de cada una de estas regiones sobre la susceptibilidad genética de la EC es pequeño y en total estas regiones explican sólo el 5% de la genética de la EC (75).

1.1.6.2. Factores Inmunológicos

La EC es una enfermedad mediada fundamentalmente por linfocitos T que reconocen péptidos del gluten en el contexto de moléculas de HLA tipo II. Se trata de una respuesta inmune inadecuada frente al gluten contenido en el trigo, el centeno y la cebada en individuos genéticamente predispuestos. La presencia de moléculas de HLA tipo II predispone al desarrollo de la EC mediante la presentación de péptidos del gluten a los linfocitos CD4+ presentes en la mucosa intestinal de pacientes con EC. Tras la ingesta de gluten, una enzima intestinal denominada transglutaminasa tisular (TG2), transforma los residuos de glutamina presentes en el gluten en residuos de glutamato cargados negativamente mediante un proceso de desamidación. Las moléculas de HLA-

INTRODUCCIÓN

DQ2 y DQ8, presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos de la mucosa intestinal de individuos predispuestos, tienen una preferencia por unirse a péptidos con carga negativa y se unen a los péptidos de gluten desamidados. Los linfocitos CD4+ presentes en la lámina propia de los pacientes con EC reconocen estos péptidos del gluten unidos a HLA DQ2 o DQ8 induciendo una respuesta inflamatoria que por una parte induce la activación de linfocitos CD 8+ citotóxicos intraepiteliales, responsables de la lesión de la mucosa intestinal y por otra parte, desencadena la producción de anticuerpos antiTG2 por parte de los linfocitos B. Estos mecanismos fisiopatogénicos pueden verse ilustrados en la figura 6.

La presencia de autoanticuerpos contra las transglutaminasa tisular sugiere que la EC tiene un componente de autoinmunidad, a pesar de ser una enfermedad inducida por un antígeno alimentario.

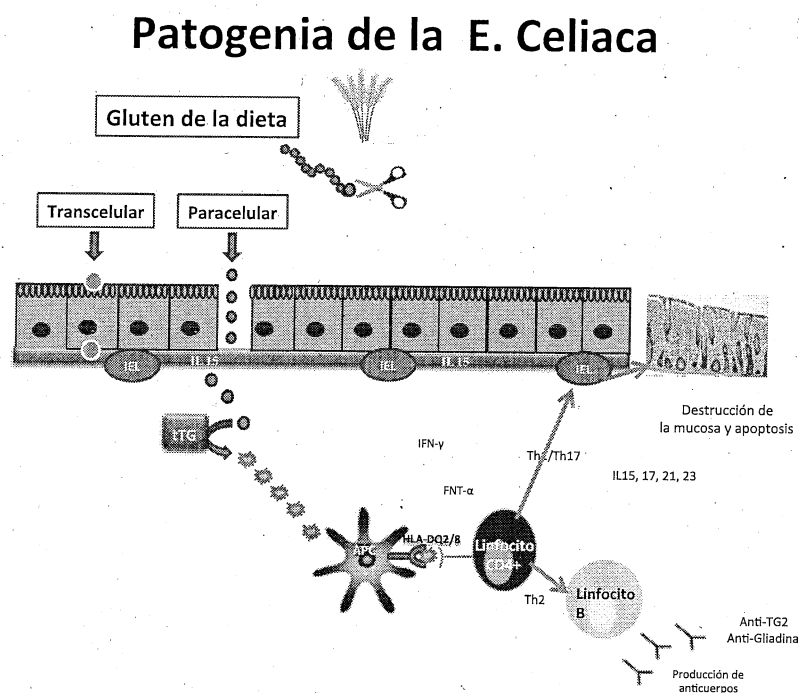


Figura 6. Patogenia de la EC

1.1.6.3. Factores ambientales

La EC es una enfermedad multigénica compleja que precisa de una serie de factores genéticos (HLA y otros genes involucrados en la respuesta inmune), inmunológicos (respuesta inmune innata y adaptativa) y ambientales para su desarrollo. El gluten es el factor ambiental más importante en la EC, pero por sí sólo no es suficiente para el desarrollo de la lesión intestinal característica de la EC, la atrofia vellositaria, como sabemos por la existencia de personas sanas con HLA-DQ2 y DQ8 que ingieren gluten y no desarrollan la EC (sólo el 4% de esta población desarrolla la enfermedad) (68,76). Para el desarrollo de la atrofia intestinal es necesario un segundo estímulo que desencadene la activación de los linfocitos intraepiteliales. Tampoco está claro qué factores inducen la activación de la TG2, aunque se cree que las infecciones en la infancia, el parto por cesárea y factores que modifican la microbiota como el uso de antibióticos o de inhibidores de la bomba de protones, podrían inducir una respuesta de estrés a nivel intestinal, activando la expresión de la TG2 y de los linfocitos intraepiteliales que mediaría la atrofia vellositaria (77).

1.1.7. Diagnóstico

El diagnóstico de la EC se basa en la presencia de una combinación de: síntomas y signos clínicos, marcadores serológicos, marcadores genéticos (HLA) y hallazgos característicos en la mucosa intestinal.

INTRODUCCIÓN

1.1.7.1. Serología de la EC

1.1.7.1.1. Anticuerpos antigliadina (AGA)

Los anticuerpos antigliadina fueron el primer test serológico desarrollado para el diagnóstico de la EC en los años ochenta. La gliadina es una fracción del gluten rica en glutamina y prolina capaz de producir lesión intestinal. Los AGA se dirigen contra péptidos de la gliadina y se pueden determinar mediante una técnica de ELISA en el suero de los pacientes con EC. La sensibilidad y especificidad de los AGA se encuentra entre el 80 y el 90%, pero tienen un valor predictivo positivo muy bajo, de menos del 30%, por lo que no se utilizan hoy en día (78-80).

1.1.7.1.2. Anticuerpos antigliadina desamidada (DGP)

Estos anticuerpos, desarrollados recientemente (alrededor del año 2007), se dirigen contra la fracción desamidada de la gliadina tras haber sido procesada por la TG2 y tienen una mayor sensibilidad y especificidad que los AGA clásicos. Los valores se estiman por encima del 80% y del 90% para la sensibilidad y especificidad respectivamente. La técnica de determinación es también de tipo ELISA y se consideran menos fiables que los EMA y antiTG2 (81-83) excepto en niños menores de 2 años de edad en los que tienen una sensibilidad mayor (30, 84).

1.1.7.1.3. Anticuerpos antiendomiso (EMA)

Estos marcadores serológicos se descubrieron a mediados de los años ochenta y se basan en la detección mediante inmunofluorescencia indirecta de la TG2 en esófago de mono. Tienen una alta sensibilidad (>90%) y especificidad (>97%), pero son caros y técnicamente más complejos que los antiTG2 y por este motivo no se utilizan como

primera línea en el diagnóstico de la EC, sino como prueba de confirmación en pacientes con sospecha clínica de EC y antiTG2 positivos (85).

1.1.7.1.4. Anticuerpos antitransglutaminasa (antiTG2)

La identificación a finales de los años noventa de la TG2 como el autoantígeno responsable de la enfermedad celiaca (27), permitió el desarrollo de una técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay, enzimoimmunoanálisis*) basada en transglutaminasa en un primer momento de cobaya (86) y posteriormente recombinante humana (87) para la detección y cuantificación de los anticuerpos antiTG2. Previamente, el diagnóstico serológico de la EC se basaba en la determinación de los AGA y posteriormente de los EMA. El desarrollo de una técnica de ELISA para la determinación de los anticuerpos antiTG2 hizo que se dejasen de determinar los EMA, mucho más difíciles y costosos, aunque con una muy alta sensibilidad y especificidad (88). En la actualidad, los antiTG2 son la primera opción para el diagnóstico de la EC. Tienen una sensibilidad y una especificidad > 90% (30).

Hay situaciones en las que los antiTG2 pueden no ser detectables en suero, como en pacientes con dermatitis herpetiforme, sujetos con una ingesta baja de gluten y durante el tratamiento inmunosupresor (79, 81, 88-90).

Por otro lado, está descrita la presencia de niveles bajos de antiTG2 en sujetos sin EC y en relación con otras enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores, lesión miocárdica, enfermedades hepáticas y psoriasis (91-93).

Hoy en día, sólo se utilizan los EMA, anti-TG2 y anti-DGP en el diagnóstico de la EC. Normalmente se utilizan marcadores de tipo IgA y por eso es importante medir los niveles de IgA ante la sospecha de EC. Aproximadamente un 3% de los pacientes con

INTRODUCCIÓN

EC tienen asociado un déficit de Ig A selectivo (30) y en estos pacientes los marcadores serológicos de tipo IgA serán indetectables. En estos casos, es necesario medir marcadores serológicos de tipo IgG, aunque generalmente tienen una menor sensibilidad y especificidad que los de tipo IgA (30,94,95).

Otro factor a tener en cuenta en el diagnóstico de la EC es el consumo de gluten. Los mecanismos patogénicos que caracterizan a la EC se desencadenan tras la ingesta de gluten, dando lugar a la aparición de marcadores serológicos, manifestaciones clínicas y a las lesiones intestinales características de la EC. Por otro lado, la instauración de una dieta sin gluten conduce al cese de estos mecanismos patogénicos y por lo tanto a la desaparición de los marcadores serológicos, clínicos y anatomopatológicos que permiten el diagnóstico de esta enfermedad. Es por tanto imprescindible que los pacientes estén consumiendo unas cantidades mínimas de gluten de alrededor de 10-15 g al día en el momento de establecer el diagnóstico (96).

1.1.7.2. Formas de Presentación Clínica de la EC (31, 97)

Hasta la introducción de los anticuerpos anti gliadina y anti endomisio, sólo se diagnosticaba a pacientes con clínica típica de malabsorción: diarrea, desnutrición, dolor abdominal y distensión abdominal (98). La introducción de los marcadores serológicos, sobre todo de los antiTG2, ha facilitado tanto el diagnóstico de la EC, que ahora sabemos que la prevalencia de EC es mucho mayor de lo que se creía y que no sólo la padecen individuos sintomáticos, sino también aquellos asintomáticos o con clínica atípica.

Según los nuevos criterios de la *ESPGHAN*, cerca del 50% de los pacientes se diagnostican por diarrea, pero actualmente la mayoría de pacientes se presentan con

sintomatología inespecífica o incluso de forma asintomática (30). Estas nuevas guías diagnósticas incluyen los siguientes signos y síntomas como formas de presentación de la EC:

- Anemia ferropenia o de otras causas,
- Anorexia,
- Pérdida de peso,
- Distensión abdominal,
- Dolor abdominal,
- Vómitos
- Flatulencia,
- Diarrea,
- Talla baja o fallo de crecimiento,
- Irritabilidad,
- Hipertransaminasemia,
- Fatiga crónica,
- Estreñimiento,
- Desmedro,
- Hábito intestinal irregular

Además, muchos pacientes se diagnostican por pertenecer a grupos de riesgo de EC, encontrándose asintomáticos. Estos grupos de riesgo incluyen familiares de primer grado de pacientes con EC, pacientes con síndrome de Down, Diabetes Mellitus tipo 1, Déficit selectivo de IgA, nefropatía IgA, enfermedad tiroidea autoinmune, artritis crónica juvenil, síndrome de Turner, hepatitis autoinmune y síndrome de Williams (30).

INTRODUCCIÓN

La EC puede presentarse en pacientes de todas las edades, aunque lo más frecuente es que se presente entre el primer y el quinto año de edad y es más frecuente en mujeres.

Las manifestaciones clínicas varían en función de la edad de presentación y la forma de presentación clásica (síndrome de malabsorción) es más frecuente en niños pequeños, mientras que las formas atípicas son más frecuentes en edades más tardías.

1.1.7.2.1. Forma Clínica Clásica

Se caracteriza por un síndrome de malabsorción que asocia diarrea, dolor y distensión abdominal, anorexia, cambio de carácter y desnutrición. En la figura 7 pueden verse niños con un síndrome clásico.

Esta forma de presentación es más frecuente en niños menores de 2 años de edad.

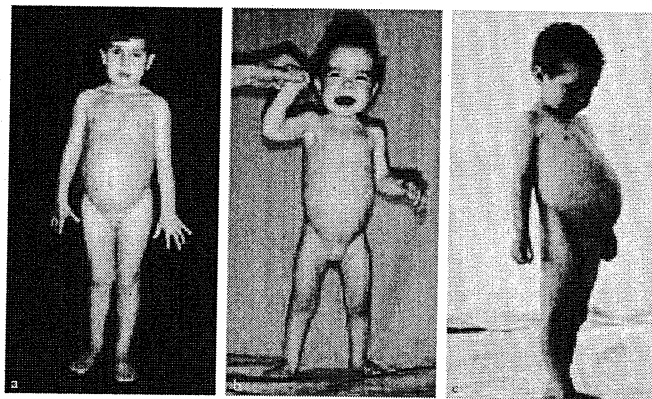


Figura 7. Niños con hábito celiaquiforme clásico (31)

1.1.7.2.2. Formas Atípicas

Las formas de presentación atípicas son cada vez más frecuentes. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia anemia, fallo de crecimiento, aftas recurrentes, osteoporosis, hipertransaminasemia y síntomas digestivos menos llamativos como estreñimiento o dolor abdominal.

1.1.1.7.2.3. Condiciones Asociadas

Gracias al uso rutinario de marcadores serológicos para el diagnóstico de EC se ha podido confirmar que ésta es más frecuente en una serie de condiciones como la DMID, el síndrome de Down o el déficit selectivo de IgA, entre otros.

1.1.7.2.4. Dermatitis Herpetiforme

Es una enfermedad mediada por la ingesta de gluten, en la que existen unos depósitos subepidérmicos de IgA y que asocia una lesión intestinal característica de la EC, aunque puede ser leve. Clínicamente se caracteriza por la presencia de una pápulas pruriginosas de distribución simétrica y de predominio en zonas de extensión y cuero cabelludo.

1.1.7.3. Marcadores Genéticos (HLA)

Existe una fuerte predisposición genética para el desarrollo de la EC de forma que la gran mayoría de pacientes con EC tienen HLA-DQ2 (95%) o DQ8 (5%) (68). En la tabla 3 pueden verse las diferentes moléculas HLA-DQ asociadas con la EC.

La sensibilidad del HLA-DQ2 y DQ8 es del 96%, aunque su especificidad es baja (se presentan hasta en el 30% de la población sana). Su mayor utilidad en el diagnóstico de la EC se basa en su alto valor predictivo negativo (>99%). Gracias a él, la determinación del HLA sirve para excluir la EC en individuos que no portan los genotipos asociados a EC (71, 73, 99-105).

Recientemente se ha establecido una asociación entre el genotipo HLA y el riesgo de desarrollar EC. Los pacientes con HLA-DQ2 homocigoto (DR3-DQ2.5/DR3-DQ2.5) o heterocigoto (DR3-DQ2.5/DR7-DQ2.2) tienen más riesgo de desarrollar EC (68, 73, 74,106-111).

INTRODUCCIÓN

El alelo DR7-DQ2.2 o “medio DQ2” también se asocia con la EC, de forma que la mayoría de pacientes negativos para HLA-DQ2 o DQ8 son DR7-DQ2.2 (68, 71, 112, 113) y de hecho, las nuevas guías diagnósticas contemplan el alelo DR7-DQ2.2 como de riesgo para la EC (30).

Tabla 3. Moléculas HLA-DQ asociadas con la EC (101)

	DQA1*	DQB1*	Riesgo de EC	Haplotipo <i>cis</i>
HLA-DQ 2.5	05	02	Alto	DR3DQ2
HLA-DQ2.2	02	02	Bajo	DR7DQ2
HLA-DQ2.3	03	02	Bajo	
HLA-DQ7.5	05	03:01	Muy bajo	DR5DQ7
HLA-DQ8	03	03:02	Bajo	DR4DQ8
HLADQ8.5	05	03:02	Bajo	

1.1.7.4. Lesión Intestinal en la EC

Los cambios en la mucosa duodenal asociados a la EC (aumento del número de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de criptas, infiltración por células plasmáticas y atrofia de las vellosidades intestinales) no son patognomónicos de esta enfermedad y pueden verse en la alergia no Ig E mediada (sobre todo a proteína de la leche de vaca y soja), infestación por *G. Lamblia*, inmunodeficiencias, esprúe tropical, sobrecrecimiento bacteriano y en la diarrea intratable de la infancia (30).

Para la confirmación diagnóstica de la EC es necesaria la presencia de factores clínicos, serológicos y genéticos de forma que la biopsia intestinal pueda ser interpretada

correctamente. Normalmente se precisa una lesión de tipo *Marsh* 2 o 3 para poder establecer el diagnóstico de EC.

Hoy en día la biopsia intestinal se obtiene mediante gastroscopia, que aunque generalmente permite obtener muestras de menor calidad que la biopsia por succión, tiene múltiples ventajas con respecto al método tradicional de obtención de biopsias intestinales: mayor rapidez en el procedimiento, ausencia de irradiación y la posibilidad de obtener múltiples biopsias. Debido a la presencia de lesiones parcheadas en algunos pacientes, se aconseja la obtención de al menos cuatro biopsias de la segunda porción del duodeno y al menos una de bulbo duodenal (114-120).

1.1.7.5. Guías Diagnósticas de la EC

En 2012 la *ESPGHAN* publicó unos nuevos criterios diagnósticos para la EC que incluyen tres diferencias significativas respecto a los criterios diagnósticos anteriormente aceptados:

1. Por primera vez incluyen la determinación del HLA como parte del diagnóstico de la EC,
2. Incluyen a pacientes asintomáticos pertenecientes a poblaciones de riesgo de desarrollar EC y los diferencian de los pacientes con síntomas sugestivos de EC.
3. Consideran la posibilidad de diagnosticar la EC sin la necesidad de realización de biopsia intestinal en pacientes con clínica típica de EC y con valores de anticuerpos antitransglutaminasa 10 veces por encima del límite alto de normalidad (30).

INTRODUCCIÓN

La aplicabilidad de estas nuevas guías diagnósticas deberá ser evaluada mediante su puesta en práctica de forma controlada para evitar el sobre diagnóstico de pacientes con EC. Además, no todos los países o regiones tienen la capacidad de aplicar estos rígidos criterios diagnósticos, por lo que la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) (121) recomienda adaptar el protocolo de diagnóstico de acuerdo a los recursos disponibles en cada zona (122).

1.1.7.5.1. Pacientes con Sospecha de EC según su Presentación Clínica

Las nuevas guías diagnósticas de la EC de la *ESPGHAN* diferencian entre pacientes con síntomas sugestivos de EC y pacientes asintomáticos y los dividen en dos grupos para su correcto manejo (figuras 8 y 9).

En el primer grupo se incluyen niños y adolescentes con los siguientes síntomas o signos clínicos:

- Diarrea
- Fallo de crecimiento
- Pérdida de Peso
- Desmedro
- Pubertad retrasada
- Amenorrea
- Anemia ferropénica
- Nauseas o vómitos
- Dolor abdominal crónico
- Distensión abdominal
- Estreñimiento crónico
- Fatiga crónica

- Estomatitis aftosa recurrente
- Dermatitis herpetiforme
- Osteopenia/Osteoporosis
- Hipertransaminasemia

En el segundo grupo se incluyen los pacientes asintomáticos con riesgo elevado de desarrollar EC por asociar:

- DMID
- Síndrome de Down
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Déficit selectivo de IgA
- Hepatitis autoinmune
- Familiars de Primer Grado con EC

1.1.7.5.2. Diagnóstico de EC sin biopsia intestinal

Según los nuevos criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* es posible realizar el diagnóstico de EC en pacientes sintomáticos, con unos valores de antiTG2 > 10 veces el valor alto de la normalidad, unos EMA positivos y HLA DQ2 o DQ8.

En los pacientes asintomáticos, el diagnóstico de EC siempre deberá ser confirmado mediante biopsia intestinal, aunque en pacientes asintomáticos con antiTG2 positivos pero < 3 veces el valor alto de la normalidad y con EMA negativos las nuevas guías recomiendan el seguimiento con repetición de los marcadores serológicos cada 3 a 6

INTRODUCCIÓN

meses sin aplicar ninguna restricción dietética.

1.1.7.5.3. Algoritmos Diagnósticos

A continuación se muestran los dos algoritmos diagnósticos incluidos en las nuevas guías de la *ESPGHAN*; el primero para pacientes con sospecha de EC y síntomas y el segundo, para pacientes asintomáticos.

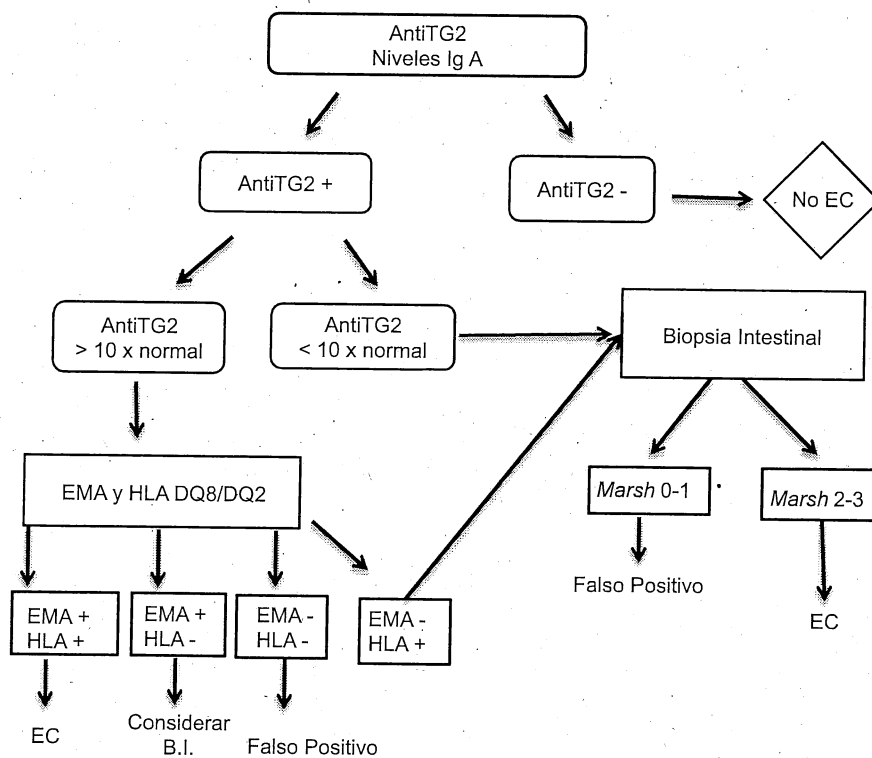


Figura 8. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con Síntomas Sugestivos de EC (*ESPGHAN* 2012) (30)

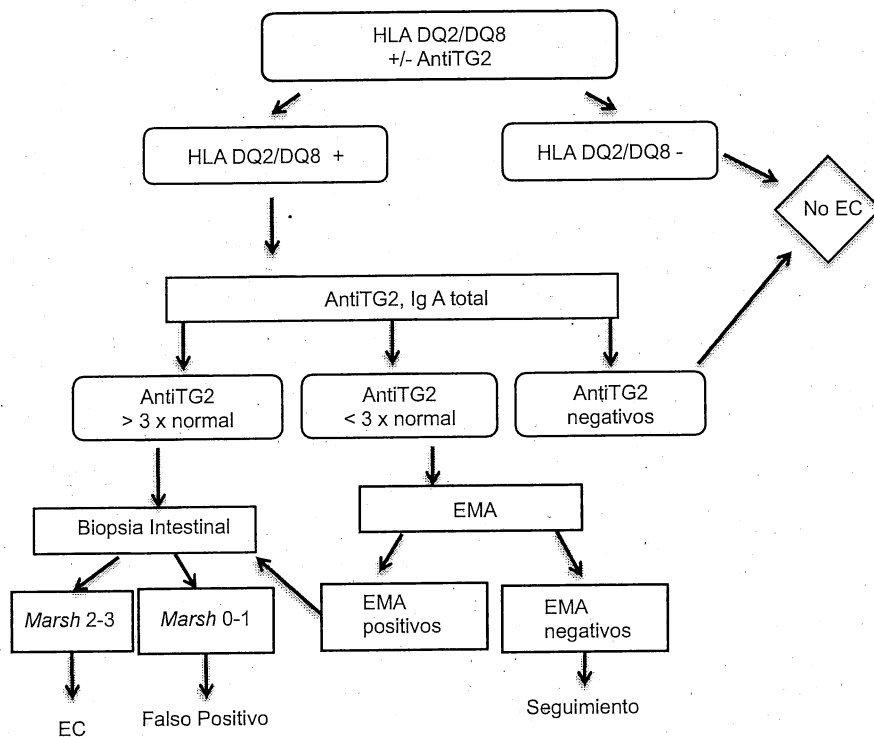


Figura 9. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes Asintomáticos con Riesgo de EC (ESPGHAN 2012) (30)

1.1.7.5.4. Score Diagnóstico

Las nuevas guías diagnósticas de la *ESPGHAN* (30) incorporan un sistema de puntuación basado en los síntomas clínicos, los marcadores séricos, el estudio HLA y la lesión intestinal. Para el diagnóstico de EC se requieren 4 puntos en total, sumados sobre estas 4 categorías (ver tabla 4). El objetivo de este sistema de puntuación es el de simplificar el diagnóstico de la EC y proteger frente al sobre diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Tabla 4. Score Diagnóstico

Síntomas	Puntuación
Síndrome de malabsorción	2
Otros síntomas relevantes o tener DMID o ser familiar de primer grado	1
Asintomático	0

Anticuerpos Séricos	Puntuación
EMA positivos o AntiTG2 > 10 veces el valor alto de la normalidad	2
AntiTG2 positivos a título bajo o ac. Antigliadina desamidada positivos	1
no se realizó serología	0
todos los marcadores serológicos negativos*	-1

*en pacientes con déficit de IgA se refiere a marcadores tipo Ig G

HLA	Puntuación
DQ2 completo (en <i>cis</i> o en <i>trans</i>) o DQ8	1
No se practicó HLA o medio DQ2 (HLA-DQB1*02:02)	0
HLA no DQ2 ni DQ8	-1

Histología	Puntuación
Marsh 3b o 3c	2
Marsh 2 o 3a	1
Marsh 0-1 o no se hizo biopsia	0

1.1.8. Tratamiento

1.1.8.1. La dieta sin gluten (DSG)

La dieta sin gluten (DSG) de forma permanente es el único tratamiento aceptado actualmente para la EC. La instauración de una DSG supone la desaparición de la sintomatología, la negativización de los marcadores serológicos y la recuperación de la

mucosa intestinal en los pacientes con EC. Es debido a esto que es fundamental que la DSG no sea instaurada hasta que el diagnóstico esté confirmado.

Normalmente, la respuesta clínica al inicio del tratamiento suele ser evidente tras unos días. Los marcadores serológicos presentan una disminución progresiva y suelen ser negativos en la mayoría de pacientes tras 6 meses o un año de DSG. La recuperación de la mucosa intestinal puede ser un poco más lenta y variar entre pacientes, pero sí sabemos que a los 2 años de DSG debe ser normal.

1.1.8.2. Seguimiento de los pacientes con EC

La EC es de naturaleza crónica y la mayoría de pacientes presentan una remisión completa una vez iniciada la DSG presentando recaídas, que serán más o menos evidentes según la susceptibilidad individual de cada paciente, en relación con las transgresiones dietéticas.

Una de las principales dificultades en el tratamiento de la EC es la adherencia y la mayoría de las complicaciones derivan del incumplimiento de la DSG. Es bien conocido que la adherencia al tratamiento está directamente relacionada con la educación y motivación de los pacientes. Aquí radica la importancia de las asociaciones de celíacos y las dietistas y nutricionistas cuya labor es fundamental en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Es por este mismo motivo, por el que se aconseja que los pacientes con EC sean valorados regularmente, sobre todo durante el primer año tras el diagnóstico para confirmar su buena evolución y descartar la aparición de complicaciones. La fiabilidad de los marcadores serológicos en el seguimiento de la EC es controvertida, debido a su

INTRODUCCIÓN

falta de sensibilidad (112). Normalmente se usan marcadores de tipo antiTG2 y EMA IgA, los marcadores de tipo IgG también se usan en pacientes con déficit de IgA, pero son menos fiables (30, 92, 93). La mayor utilidad de los marcadores serológicos en el seguimiento se debe a que su positividad indica incumplimiento de la DSG. Sin embargo, su ausencia no confirma la adherencia al tratamiento.

1.1.8.3. Complicaciones de la EC (98, 103, 112)

La causa más frecuente de mala evolución y desarrollo de complicaciones en los pacientes celíacos es la falta de cumplimiento de la DSG.

Aunque no se conoce con certeza cual es la evolución de los pacientes asintomáticos y no tratados, se cree que la falta de cumplimiento de la DSG puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes como DMID y tiroiditis autoinmune, osteoporosis, infertilidad, retraso en el crecimiento y desarrollo puberal e incluso enfermedades malignas del tracto digestivo.

El riesgo de mortalidad está aumentado en adultos con EC, fundamentalmente en relación con el riesgo de neoplasias, pero disminuye a valores similares a los de la población sana a los 5 años del diagnóstico (123).

1.1.8.3.1. EC Refractaria (103, 112, 124)

Es la persistencia de la atrofia vellositaria con presencia de síntomas clínicos de malabsorción tras 12 meses de DSG. Se presenta en 1-2 % de pacientes y la forma más grave parece estar relacionada con la presencia de linfocitos intraepiteliales aberrantes. El tratamiento, una vez confirmado el cumplimiento de la DSG y descartadas otras causas de atrofia vellositaria diferentes a la EC, está basado en la inmunosupresión.

1.1.8.4. Características de la DSG (31, 74, 103)

La DSG implica la retirada de la dieta de todo alimento que contenga trigo, cebada y centeno. También hay que evitar todo producto manufacturado que pueda contener gluten, teniendo en cuenta que muchos productos pueden contaminarse durante los procesos de fabricación (por ejemplo, la avena no contiene gluten pero suele estar contaminada con cebada o trigo). Se considera que un alimento se encuentra libre de gluten cuando contiene menos de 20 ppm y el límite de gluten aceptado como seguro en pacientes con EC es de 10 mg/día.

La dieta sin lactosa hoy se sabe que no es necesaria de forma rutinaria en los pacientes con EC, salvo que exista una intolerancia secundaria a la lactosa asociada. En los pocos casos en que esto ocurra, la lactosa podrá ser reintroducida en la dieta a las 3 o 4 semanas del inicio de la DSG.

Es innegable que la DSG tiene una serie de ventajas en comparación con el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes: es relativamente fácil de instaurar, es efectiva y carece de efectos adversos. Además no implica ningún déficit nutricional. Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes celíacos parece ser peor que la de individuos sanos y esto guarda relación con la DSG. Como ya se ha comentado, el gluten se encuentra en múltiples bebidas y alimentos, lo cual complica el desarrollo de la vida social de los pacientes (125-127). Además, los productos sin gluten disponibles hoy en el mercado tienen un precio significativamente superior al de los productos estándar, teniendo un impacto económico importante en estas familias.

Debido a estas dificultades en el tratamiento de la EC se están desarrollando terapias

alternativas y métodos de prevención de la EC.

1.1.8.5. Nuevas Terapias para la EC (74, 124, 128, 129)

Las limitaciones de la DSG y el mejor conocimiento de la patogenia de la EC han llevado al desarrollo de nuevas terapias, que se basan fundamentalmente en eliminar la toxicidad del gluten, impedir su absorción y digestión, bloquear la respuesta inmune derivada de su ingesta e inducir su tolerancia.

Estos tratamientos alternativos a la DSG se encuentran en fase desarrollo y no estarán disponibles en el mercado hasta dentro de varios años. Los que se encuentran en una fase de desarrollo más avanzada son las proteasas específicas del gluten, que administradas por vía oral podrían disminuir la toxicidad del gluten ingerido en la dieta y el acetato de *larazotide*, un péptido que administrado por vía oral reduce la permeabilidad de la mucosa intestinal disminuyendo la absorción del gluten.

1.1.8.6. Prevención de la EC

En paralelo a la investigación en terapias alternativas a la DSG, se están estudiando métodos para prevenir el desarrollo de la EC.

El estudio PREVENTCD, fue una iniciativa europea en la que se incluyeron 994 lactantes con riesgo de EC (tenían un familiar de primer grado con EC y HLA de tipo DQ2 o DQ8). Este estudio evaluaba el impacto sobre el desarrollo de EC de introducir el gluten a los 4 meses frente a los 6 meses de edad así como el efecto de mantener la lactancia materna durante la introducción del mismo. Los resultados de este estudio no han mostrado diferencias en la incidencia de EC entre los niños que empezaron a tomar

gluten a los 4 meses de edad frente a los que empezaron a los 6 meses ni entre aquellos que tomaban lactancia materna frente a los que no (130, 131).

Otro reciente estudio multicéntrico italiano (132) tampoco ha conseguido demostrar que la introducción del gluten a los 12 meses de edad en lactantes de riesgo disminuya la incidencia de EC a medio plazo.

También se ha sugerido que la prevención de infecciones intestinales y la regulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos durante los primeros años de vida puede prevenir el desarrollo de EC, pero al menos de momento no existe evidencia suficiente para afirmar estas hipótesis (46, 77).

1.1.8.7. Sensibilidad al Gluten no EC

La sensibilidad al gluten no EC es una entidad en la que pacientes con síntomas similares a los de la EC, pero sin los hallazgos característicos que permiten su diagnóstico (marcadores serológicos y genéticos, lesión intestinal), presentan una mejoría de su sintomatología tras iniciar una DSG. No existen pruebas diagnósticas que permitan definir esta entidad, pero cada vez es mayor el número de personas que inicia una dieta sin gluten de forma voluntaria (112, 127).

Estudios publicados recientemente (133) han demostrado que, al menos gran parte de estos pacientes, en realidad sufren de síndrome de intestino irritable y mejoran con una dieta baja en oligo, di y monosacáridos y polioles fermentables (dieta *FODMAP*). Estos compuestos se absorben mal en el intestino aumentando la producción de gas en el colon y la eliminación de agua en las heces. La dieta comúnmente conocida como dieta *FODMAP* es una dieta con bajo contenido en lactosa, fructosa, fructo y

INTRODUCCIÓN

galactooligosacáridos y polioles, entre los cuales se incluyen el trigo y el centeno. Esto explica por qué estos pacientes mejoran con una dieta baja en gluten.

A pesar de que estos estudios han aportado mucho en el esclarecimiento de esta entidad, aún se conoce poco sobre ella y es necesario que se siga trabajando en esta línea de investigación.

En realidad, la DSG no tiene un impacto negativo sobre la salud de los pacientes que, no teniendo una EC, decidan iniciarla. Quizás es importante hacer una distinción referente a los pacientes pediátricos, que se encuentran en fase de crecimiento y desarrollo y en quienes las restricciones dietéticas innecesarias sí pueden tener efectos negativos.

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad celíaca (EC) se definió por primera vez en el año 1969: Se estableció que era una enfermedad del intestino delgado proximal que se caracterizaba por una mucosa intestinal anormal, asociada a una intolerancia permanente al gluten. La retirada del gluten de la dieta da lugar a una remisión clínica y anatomopatológica. Esta definición se pudo hacer a partir de una serie de descubrimientos previos, posteriormente la enfermedad se va conociendo mejor y se establece su carácter familiar y la base genética se añade a la definición a lo largo de la década de los 70.

En el año 1989 la *ESPGHAN* revisó los criterios diagnósticos y acordó una nueva guía diagnóstica de la EC, en la que se establecieron 2 criterios obligatorios: el hallazgo de atrofia de las vellosidades intestinales con hiperplasia de las criptas, mientras el paciente está con una dieta que contiene gluten y una remisión clínica completa después de la eliminación de este de la dieta. En estas guías ya se menciona la serología, considerando que el hallazgo de anticuerpos antiTG2 de clase IgA y de EMA en el momento del diagnóstico y su desaparición mientras el paciente recibe una dieta libre de gluten, aumenta el peso del diagnóstico. Los estudios genéticos no se mencionan en estas guías.

Recientemente la *ESPGHAN* (30), a la vista de los nuevos conocimientos, ha establecido unas nuevas guías diagnósticas. Lo primero que ha hecho es definir de nuevo la enfermedad: «La EC es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de: manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía».

JUSTIFICACIÓN

En esta guía diagnóstica, la genética y la serología han pasado a ser elementos fundamentales para establecer el diagnóstico de EC. Tanto, que incluso en algunos casos concretos puede evitarse la realización de la biopsia intestinal tradicional, si los pacientes con síntomas sugestivos de EC y con altos títulos de IgA antiTG2 (> 10 veces el valor normal), tienen también los EMA positivos realizados en una muestra de suero diferente y el HLA es DQ2 o DQ8. Otra importante característica de estas nuevas guías, es que reconocen que la EC cada vez más frecuentemente aparece con formas de presentación atípica y recomienda el despistaje de EC en individuos asintomáticos pertenecientes a poblaciones de riesgo de desarrollar EC.

La mayoría de los pacientes con EC portan el haplotipo HLA DQ2, bien en *cis* (DQA1 * 05:01, DQB1 * 02:01) o *trans* (DQA1 * 05:05, DQB1 * 02:02) y los pocos que no lo portan tienen el HLA-DQ8 (DQA1 * 03, DQB1 * 03:02). Los pacientes que no portan estos haplotipos son considerados raros, por lo que se considera que la ausencia de estos puede ser utilizada para excluir el diagnóstico de la EC. ¿Se justifica este enfoque en todos los EC, dada la variabilidad genética de las distintas poblaciones? ¿Cuál es la situación en nuestra población de pacientes pediátricos con EC?

Por otro lado, ¿los niños con EC y anticuerpos antiTG2 >10 veces el valor normal son genéticamente y fenotípicamente iguales o diferentes de aquellos que tienen anticuerpos antiTG2 < 10 veces el valor normal? ¿Existen otras variables que influyan en la forma de presentación y en la gravedad de la EC de estos pacientes? ¿Es posible establecer unos criterios que permitan identificar aquellos pacientes que puedan ser diagnosticados sin necesidad de realizar una biopsia intestinal?

3. OBJETIVOS

3.1. Generales

Conocer la situación de parámetros clínicos, inmunológicos y genéticos en una amplia población de pacientes diagnosticados de EC.

3.2. Específicos

- Conocer la influencia del HLA en el riesgo de desarrollar EC

- Valorar si existe una variación temporal en las formas de presentación clínica y si ésta se asocia con una variación en la prevalencia de los diferentes genotipos HLA

- Estudiar la relación de los antiTG2 con la presentación fenotípica y con la genética de los pacientes con EC

- Valorar la aplicabilidad de los nuevos criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* 2012.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Población Estudiada:

4.1.1. Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad celiaca confirmada mediante los criterios *ESPGHAN* y diagnosticados en la sección de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario Cruces entre 1975 y 2013.

No se incluyeron los pacientes diagnosticados en otro centro o que no cumplen criterios diagnósticos.

4.1.2. Población Control:

Para la comparación de las frecuencias del HLA se utilizaron los genotipos HLA de un grupo control anonimizado de 2169 adultos sanos de Bizkaia y Álava, donantes de médula ósea entre enero de 2011 y enero de 2015.

4.2. Variables y Criterios Diagnósticos

Se recogieron las siguientes variables:

- Sexo
- Fecha de diagnóstico
- Edad al diagnóstico
- Origen Étnico

- Antecedentes Familiares de primer grado de patología autoinmune
- Antecedentes Personales
- Síntomas al Diagnóstico
- Anticuerpos antigliadina (AGA)
- Anticuerpos antiendomisio (EMA)
- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (antiTG2)
- Biopsia Intestinal
- HLA

Diagnóstico de EC

El diagnóstico siempre se ha realizado siguiendo los criterios de la *ESPGHAN*.

Inicialmente se cumplieron los criterios diagnósticos de 1970 (19), que requerían de la realización de tres biopsias intestinales para confirmar el diagnóstico de EC: al diagnóstico, después de 2 años de tratamiento con la dieta sin gluten para comprobar la recuperación de la arquitectura intestinal y tras la reintroducción del gluten en la dieta, para comprobar la reaparición de las lesiones que confirmaban la intolerancia permanente al gluten de la dieta.

A partir de 1990 la *ESPGHAN* planteó unos nuevos criterios diagnósticos (23) según los cuales ya no era necesario realizar las 3 biopsias intestinales en todos los casos. En los niños sintomáticos una biopsia intestinal compatible con EC y una respuesta clínica a la dieta sin gluten era suficiente para establecer el diagnóstico. El esquema diagnóstico clásico anterior quedaba para los niños menores de 2 años y los pacientes en que había dudas en el diagnóstico inicial. En los pacientes

asintomáticos era precisa una segunda biopsia intestinal para constatar la recuperación de la arquitectura intestinal tras la retirada del gluten de la dieta. El hallazgo de anticuerpos circulantes (AGA, antirreticulina y EMA) en el momento del diagnóstico y su desaparición cuando el paciente estaba tomando una dieta libre de gluten añadían peso al diagnóstico pero no formaban parte de los criterios.

Desde 2012 se cumplen los nuevos criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* según los cuales la biopsia intestinal puede ser obviada en pacientes con síntomas al diagnóstico, antiTG2 > 10 veces el valor alto de la normalidad y EMA positivos y HLA DQ2 o DQ8 realizados en una muestra sanguínea diferente.

4.3. Métodos

4.3.1. Anticuerpos antigliadina (AGA)

Los AGA se empezaron a utilizar a finales de los años 80 y a partir de la instauración de los EMA fueron siendo sustituidos por éstos. Desde 2013 se empezaron a utilizar los anticuerpos antigliadina desamidada, de mucha mayor fiabilidad que los AGA clásicos. En este estudio, la gran mayoría de AGA fueron determinados mediante la técnica clásica.

Los anticuerpos antigliadina se determinaron mediante un ELISA indirecto en dos pasos, usando microplacas cubiertas con gliadina de trigo (*Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.*), disuelta en un búfer carbonato-bicarbonato (pH 9,6), como lo describió Volta (134). Los resultados se expresan en unidades arbitrarias (AU); los valores por encima de 0,085 AU son considerados positivos en niños. Con esta técnica en

nuestro laboratorio la sensibilidad es del 86%, la especificidad del 87%, el valor predictivo positivo del 86% y el valor predictivo negativo del 87% (135).

La determinación de anticuerpos antigliadina desamidada se ha realizado por ELISA utilizando placas con pocillos recubiertos con proteínas de la gliadina desamidada (Anti-DGP IgA *ORGENTEC Diagnostika GmbH, Carl-Zeiss-Straße 49-51, 55129 Mainz, Germany*). Esta técnica tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 100% según ficha técnica.

4.3.2. Anticuerpos antiendomiso (EMA)

Los EMA se empezaron a utilizar a partir de los años 90 y se determinaron mediante inmunofluorescencia indirecta utilizando esófago distal de mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*) como sustrato, según la técnica de Chorzelski y cols. (21) (*Byosistems, Barcelona*). Los resultados se consideraron positivos cuando se observaba un patrón reticular en la inmunofluorescencia en la *muscularis mucosa* en una dilución de suero 1:5 o mayor. Esta prueba tiene, en nuestro laboratorio, una sensibilidad del 97%, una especificidad del 97% un valor predictivo positivo del 98% y un valor predictivo negativo del 93% (135).

4.3.3. Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (antiTG2)

Los AntiTG2 se empezaron a usar desde el 2003 y sustituyeron a los EMA hasta 2012 en que volvieron a determinarse ambos.

Los antiTG2 se determinaron mediante un ELISA disponible comercialmente (*CelikeyT; Pharmacia & Upjohn, Freiburg, Germany*) como fue descrito por Dieterich y cols. En 1997 que usa TG2 recombinante como sustrato (27,28).

Los valores de referencia de la normalidad en nuestro laboratorio son de 0-5 U/ml y de 5-7 U/ml se consideran dudosos. La sensibilidad de esta técnica en nuestro laboratorio es del 95%, con una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 93% (87).

4.3.4. Biopsia Intestinal

La biopsia intestinal se realizó mediante cápsula de *Crosby* hasta 2006 y posteriormente mediante endoscopia. Se clasificaron los resultados en función de los criterios de *Marsh-Oberhuber* (25,26) equiparando los diagnósticos clásicos a estos criterios: atrofia subtotal o atrofia parcial grave = *Marsh* 3c, atrofia parcial moderada = *Marsh* 3^a/b.

4.3.5. HLA

El tipaje HLA de clase II, se ha realizado por *SSOP* utilizando la tecnología *Luminex*, con reactivos de *Lifecodes Immucor* (*Immucor Transplant Diagnostics, Inc., 550 West Avenue, Stamford, CT 06902 EE.UU.*).

El HLA se ha estudiado en 916 pacientes diagnosticados de EC y en un grupo de 2169 adultos sanos donantes de médula ósea.

Para el análisis estadístico el HLA se clasificó en los siguientes alelos (101):

- DR 3 = DQ2.5 (DQA1*05:01 DQB1*02:01)
- DR 7 = DQ2.2 (Medio DQ2) (DQA1*02:01 DQB1*02:02)
- DR 5 (=DR11) = DQ7.5 (DQA1*05:05 DQB1*03:01)
- DR 4 = DQ 8 (DQA1*03 DQB1*03:02)
- DRX = DR diferente a DR4, DR7, DR5 y DR3.

Posteriormente se clasificó en los siguientes genotipos (68, 101):

DQ2.5:

DR 3 (DQA1*05:01 DQB1*02:01 en *cis*) ó

DR5/DR7 (DQA1*05:05 DQB1*03:01/DQA1*02:01 DQB1*02:02 en *trans*)

DQ8:

Homocigoto: DR4/DR4 = DQ8/DQ8 (DQA1*03 DQB1*03:02/DQA1*03
DQB1*03:02)

Heterocigoto: DR4/DRX = DQ8/X (DQA1*03 DQB1*03:02/X)

DQ2.2:

Homocigoto: DR7/DR7 = DQ2.2/DQ2.2 (DQA1*02:01
DQB1*02:02/DQA1*02:01 DQB1*02:02)

Heterocigoto: DR7/DRX = DQ2.2/X (DQA1*02:01 DQB1*02:02/X)

DQ2 Homocigoto:

DR3/DR3 = DQ2.5/DQ2.5 (DQA1*05:01 DQB1*02:01/DQA1*05:01
DQB1*02:01),

DR3/DR7 = DQ2.5/DQ2.2 (DQA1*05:01 DQB1*02:01/DQA1*02:01
DQB1*02:02)

DQ2 Heterocigoto:

DR5/DR7 = DQ2.2/DQ7.5 (DQA1*05:05 DQB1*03:01/DQA1*02:01
DQB1*02:02),

DR3/DRX = DQ2.5/X (DQA1*05:01 DQB1*02:01/X)

Medio Heterodímero DQ2:

DR7 = DQ2.2 (DQA1*02:01 DQB1*02:02)

DR5 = DQ7.5 (DQA1*05:05 DQB1*03:01)

4.3.6. Variación Temporal en el HLA

Para valorar si existe variación temporal en la prevalencia de los diferentes haplotipos HLA, dividimos la muestra en 4 décadas: pacientes diagnosticados entre 1975 – 1984, 1985 – 1994, 1995 – 2004 y 2005 – 2013.

A continuación se describe en una tabla el número de pacientes diagnosticados y su distribución por décadas.

Tabla 5. Número de Diagnósticos de EC por Décadas

DÉCADA	NÚMERO PACIENTES DIAGNOSTICADOS
1975-1984	133
1985-1994	108
1995-2004	290
2005-2013	386

4.4. Análisis Estadístico

Este es un estudio sobre el registro de pacientes con EC de la unidad de Gastroenterología Infantil del Hospital Universitario Cruces.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico *spss* versión 22.

4.4.1. Para el estudio de la influencia del HLA en el riesgo de desarrollar EC se comparó la población de pacientes celíacos frente a una muestra de controles sanos mediante la prueba de χ^2 y la regresión logística binaria.

También se aplicó la siguiente fórmula para el cálculo del riesgo de un determinado haplotipo o genotipo HLA:

$$\text{Cálculo del riesgo} = 1/N. N = 100 \times \% \text{ en controles} / \% \text{ en casos (108)}$$

4.4.2. Para valorar si existe una variación temporal significativa en la prevalencia de los diferentes genotipos HLA se utilizó la prueba de χ^2 .

4.4.3. Para el estudio de la asociación de los valores de antiTG2 con la presentación clínica, el HLA y la lesión intestinal, se utilizaron la prueba de χ^2 , el estadístico de Fisher y la regresión logística binaria. Para el análisis multivariante se seleccionaron variables con $p < 0,2$ en el análisis univariante.

Las variables se transformaron en variables dicotómicas para el análisis estadístico.

La variable antiTG2 se recodificó en 3 variables dicotómicas diferentes:

- 25 U/ml (antiTG2 \leq o $>$ 25 U/ml),

- 50 U/ml (antiTG2 \leq o $>$ 50 U/ml),

- 70 U/ml (antiTG2 \leq o $>$ 70 U/ml)

para establecer si existe un valor de antiTG2 capaz de predecir el resto de variables.

Los puntos de corte seleccionados se basaron en los nuevos criterios de la *ESPGHAN* y en los rangos de referencia de la normalidad de nuestro laboratorio (antiTG2 $<$ 5 U/ml = negativo, antiTG2 5-7 U/ml dudoso, antiTG2 $>$ 7 U/ml positivo) y los valores de antiTG2 utilizados por otros autores.

La variable *Marsh*, que hace referencia al grado de lesión intestinal se transformó en una variable dicotómica con las categorías siguientes:

-0: lesión intestinal menor que *Marsh* 3c y

-1: lesión intestinal tipo *Marsh* 3c.

Se seleccionó la lesión intestinal tipo *Marsh* 3c por ser la más grave y debido al pequeño número de pacientes con *Marsh* 2, 3^a y 3b.

La presentación clínica se codificó de dos formas diferentes (ver tabla 6):

1. Presentación clínica típica (que hace referencia a la presentación clínica como síndrome de malabsorción intestinal) y no típica.

2. Presentación clínica según los nuevos criterios de la *ESPGHAN* con las categorías (ver tabla 6. Formas de Presentación Clínica):

-Pacientes asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo

-Pacientes sintomáticos

Tabla 6. Formas de Presentación Clínica

Formas de Presentación de niños y con EC Sintomáticos	Condiciones asociadas con EC Asintomáticos
Anemia ferropénica	Diabetes Mellitus
Anemia de otras causas	Artritis crónica juvenil
Anorexia	Síndrome de Down
Pérdida de Peso	Síndrome de Turner
Distensión abdominal	Síndrome de Williams
Dolor abdominal	Nefropatía IgA
Vómitos	Déficit aislado de IgA
Flatulencia	Enfermedad tiroidea autoinmune
Diarrea	Enfermedad hepática autoinmune
Talla baja/fallo de crecimiento	Familiares de Primer grado de pacientes con EC
Irritabilidad	
Hipertransaminasemia	
Fatiga crónica	
Fallo de medro	
Estreñimiento	
Hábito intestinal irregular	

No fue posible utilizar la prueba de *ANOVA* ni la de *Kruskal-Wallis* (la variable antiTG2 mostró una distribución no normal en la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* para una muestra) por la presencia de múltiples categorías en el resto de variables.

4.4.4. Para valorar la aplicabilidad de los nuevos criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* en esta muestra de pacientes con diagnóstico confirmado de EC, primero se aplicó el nuevo *score* para el diagnóstico de la EC propuesto en las nuevas guías *ESPGHAN* 2012:

4.4.4.1. *Score* Diagnóstico de la *ESPGHAN* 2012

Para el diagnóstico de EC se requieren 4 puntos en total, sumados sobre 4 categorías diferentes al diagnóstico de la EC: síntomas, marcadores séricos, HLA y lesión intestinal (ver tabla 4).

Luego se estudió el número de pacientes que, siguiendo las recomendaciones de las nuevas guías diagnósticas, podrían haber sido diagnosticados sin biopsia intestinal.

4.4.4.2. Criterios para realizar el diagnóstico sin biopsia intestinal según las nuevas guías diagnósticas *ESPGHAN* 2012:

Según los nuevos criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* es posible realizar el diagnóstico de EC en pacientes sintomáticos, con unos valores de antiTG2 > 10 veces el valor alto de la normalidad (en nuestro caso > 70 U/ml), unos EMA positivos y HLA DQ2/DQ8. Para valorar la aplicabilidad de esta recomendación, seleccionamos aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de EC que cumplieran los criterios para ser diagnosticados sin biopsia intestinal según las nuevas guías de la *ESPGHAN* y estudiamos sus características.

5. RESULTADOS

Se incluyeron 916 pacientes diagnosticados de EC en el H. Universitario Cruces entre junio de 1975 y diciembre de 2013.

5.1. Sexo

La muestra estudiada incluyó 341 varones (37%) y 554 mujeres (60%).

En 21 pacientes el sexo no estaba registrado (3%).

5.2. Fecha de diagnóstico

Los pacientes se diagnosticaron entre el 9 de junio de 1975 y el 10 de diciembre de 2013.

5.3. Edad al diagnóstico

La mediana de edad al diagnóstico fue de 26 meses con un mínimo de 4 meses y un máximo de 207 meses (ver tabla 7 y figura 10).

Tabla 7. Edad al diagnóstico

Edad al diagnóstico (meses)	
Edad mínima	4
Edad máxima	207
Edad Media	41
Mediana de Edad	26

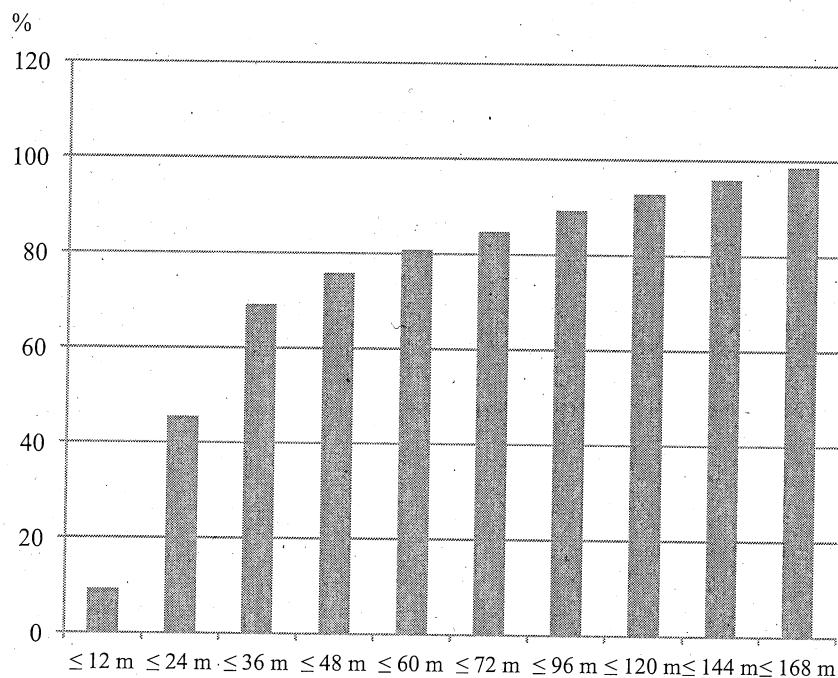


Figura 10. Edad de Presentación al Diagnóstico

5.4. Origen Étnico

El 100 % fueron caucásicos. Un 99% (909 de 916) de los pacientes fueron de origen europeo y el resto fueron norteafricanos.

5.5. Antecedentes Familiares

Un 14% de los pacientes (N = 133) tenía antecedentes familiares en primer grado de patología autoinmune y éstos fueron desconocidos en 13 casos (2,5%).

5.6. Antecedentes Personales

5.6.1. Antecedentes Personales de Patología Asociada al Diagnóstico

Tenían antecedentes personales de patología asociada, en algún caso más de una, 49 pacientes (5,3%) (ver tabla 8). Un 94 % de los pacientes no tenía antecedentes personales de patología asociada y éstos eran desconocidos en 3 casos.

Tabla 8. Número de Pacientes con Patologías Asociadas a EC

Numero de Pacientes con Patologías Asociadas a EC	
DMID	24
Enfermedad Tiroidea Autoinmune	10
Déficit de IgA	9
Síndrome de Down	8
Síndrome de <i>Beuren Williams</i>	1

5.6.2. Duración de la lactancia materna

La mediana de la duración de la lactancia materna fue de 3 meses, con un mínimo de 0 y un máximo de 42 meses (ver figura 11).

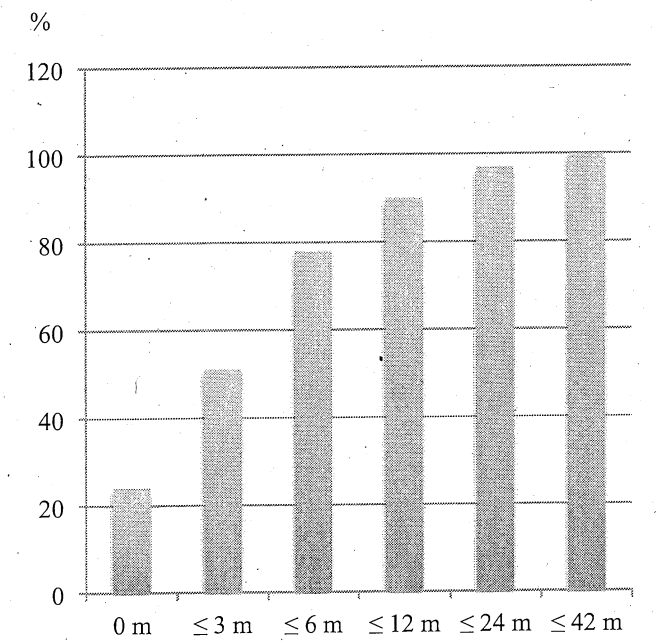


Figura 11. Duración de la Lactancia Materna

5.6.3. Edad de la introducción del gluten

La mediana de edad de introducción del gluten fue de 7 meses, con un mínimo de 0 (hubo un paciente al que se le introdujo el gluten al nacimiento) y un máximo de 20 meses (ver figura 12). La edad de introducción del gluten fue desconocida en 191 pacientes.

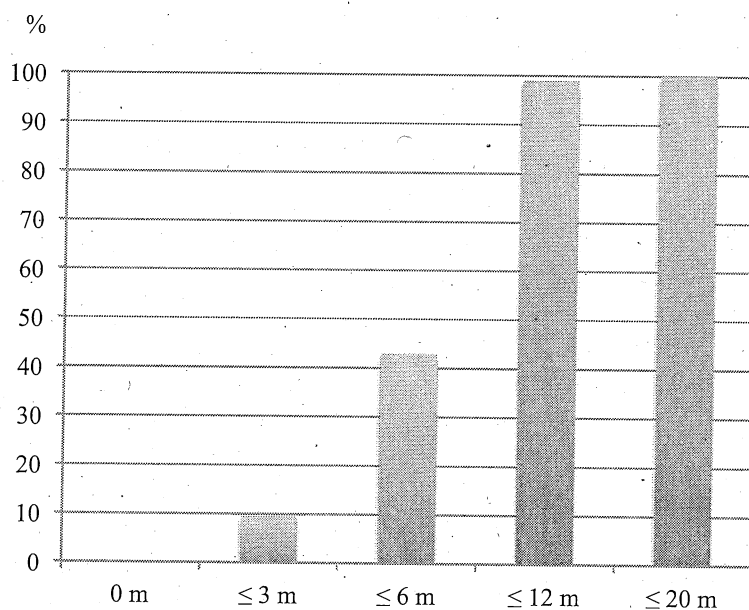


Figura 12. Edad de Introducción del Gluten

5.7. Síntomas Clínicos al Diagnóstico

Los pacientes se clasificaron en sintomáticos, asintomáticos y pertenecientes a grupos de riesgo según los nuevos criterios *ESPGHAN* 2012. También se analizaron por separado los pacientes que debutaron con un síndrome malabsortivo clásico y los que no.

Un total de 794 (86,7%) pacientes eran sintomáticos. De ellos, 425 presentaron un síndrome clásico (46,4%).

La figura 13 y la tabla 9 representan las formas de presentación clínica al diagnóstico y la tabla 10, las formas de presentación atípica.

Al diagnóstico, 122 (13,3%) pacientes se encontraban asintomáticos: 65 pacientes pertenecían a grupos de riesgo de padecer enfermedad celíaca (7,1%) y 57 (6,2%) no.

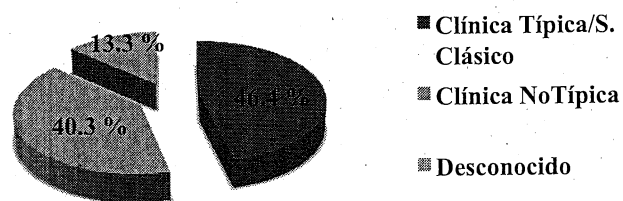


Figura 13. Formas de Presentación Clínica

Tabla 9. Formas de Presentación Clínica al Diagnóstico

Clinica al Diagnóstico	N	Porcentaje
Asintomático	122	13,3%
Asintomático y No Grupo de Riesgo	57	6,2%
Grupo de Riesgo de EC	65	7,1%
Sintomático	794	86,7%
Total	916	100%

Tabla 10. Formas de Presentación Atípica

Formas de Presentación Atípica (N = 369)	N	Porcentaje
Pérdida de Peso/Bajo Peso/Retraso en el crecimiento/Retraso Puberal	106	28,7%
Distensión Abdominal	62	16,8%
Dolor Abdominal	34	9,2%
Anemia/Ferropenia	24	6,5%
Náuseas/Vómitos	12	3,2%
Estreñimiento	9	2,4%
Astenia	6	1,6%
Dermatitis herpetiforme	5	1,5%
Hipertransaminasemia	2	0,5%
Otras Combinaciones	109	29,6%

5.8. Anticuerpos Antigliadina (AGA)

Se empezaron a realizar a principios de los años 80 y fueron sustituidos por los EMA a partir de 1989. Hasta 2013 no se implantaron los anticuerpos antigliadina desamidada, de mucha mayor fiabilidad que los anticuerpos antigliadina originales.

Los anticuerpos antigliadina fueron positivos en 109 pacientes, negativos en 11 y no hechos o desconocidos en 796 (ver tabla 11).

Tabla 11. Valores de los AGA al diagnóstico

Valores de los AGA (N= 120)	
Negativos	11
Positivos	109

5.9. Anticuerpos Antiendomiso (EMA)

Se empezaron a determinar a partir de 1989, aunque desde el año 2003 hasta el 2011 aproximadamente se interrumpió su determinación ya que fueron sustituidos por los anticuerpos antitransglutaminasa, por lo que sólo disponemos de resultados en 260 pacientes.

Fueron positivos en 252 pacientes y negativos en 8 pacientes (ver tabla 12).

Tabla 12. Valores de los EMA al diagnóstico

Valores de los EMA (N=260)	
Negativos	8
Positivos	252

5.10. Anticuerpos Antitransglutaminasa Tisular (antiTG2)

Esta prueba, que se empezó a utilizar a partir de finales de los años noventa, se realizó al diagnóstico en 471 pacientes.

Los valores de referencia de la normalidad en nuestro laboratorio son de 0-5 U/ml y de 5-7 U/ml se consideran dudosos. Estos valores se determinaron en base a una muestra de 42 pacientes con EC y 28 controles sanos (87). La mediana para los valores de antiTG2 fue de 101 U/ml, con un mínimo de 0 y un máximo de 5012 U/ml (ver tablas 13 y 14).

Tabla 13. Valores de antiTG2 al diagnóstico

Valores de antiTG2 (U/ml)	
Mínimo	0
Máximo	5012
Media	159,6
Mediana	101

Tabla 14. Distribución de los Valores de antiTG2

Distribución de los Valores de antiTG2 (N=471) N (%)	
AntiTG2 negativos	9 pacientes* (1,9%)
AntiTG2 ≤ 25 U/ml	50 pacientes (10,6%)
AntiTG2 ≤ 50 U/ml	94 pacientes (20%)
AntiTG2 ≤ 70 U/ml	125 pacientes (26,5%)
AntiTG2 ≤ 100U/ml	181 pacientes (38,4%)
AntiTG2 > 100U/ml	281 pacientes (59,7%)

*Nueve pacientes tuvieron unos antiTG2 negativos al diagnóstico. Cinco tenían un déficit de IgA. Los cuatro restantes habían sido diagnosticados antes de los 24 meses de edad, con unos anticuerpos antigliadina positivos y cumplían los criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* aceptados en el momento del diagnóstico. Todos tienen un *score* según los nuevos criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* mayor de 4.

5.11. Biopsia Intestinal

La biopsia intestinal se practicó en 904 de un total de 916 pacientes y se clasificó según los criterios de *Marsh-Oberhuber* (24, 25): 3 pacientes (0,3 %) tenían un *Marsh 2* y 901 pacientes (98%) tenían un *Marsh 3*, como se ilustra en la tabla 15.

Tabla 15. Resultado de la biopsia intestinal

Resultados de la Biopsia Intestinal (N= 904) N (%)	
<i>Marsh 2</i>	3* (0,3%)
<i>Marsh 3^a</i>	15 (1,7%)
<i>Marsh 3b</i>	78 (8,6%)
<i>Marsh 3c</i>	808 (89,4%)

*A pesar de tener un *Marsh 2*, estos 3 pacientes cumplían los criterios diagnósticos de la *ESPGHAN 2012*:

Un paciente se diagnosticó a los 2 años y medio de edad, con un cuadro de anorexia, pérdida de peso y vómitos. Los antiTG2 fueron positivos (55 U/ml, >10 veces por encima del límite de la normalidad) y el HLA fue DR3/DR5. No se realizaron los EMA. Tras la retirada del gluten de la dieta, presentó mejoría de la clínica con negativización de los marcadores serológicos, siendo la biopsia tras dos años de dieta exenta de gluten normal.

El segundo paciente se diagnosticó a los 16 años de edad por un estancamiento pondero-estatural con unos antiTG2 > 10 veces por encima del límite de la normalidad (> 100 U/ml) y unos EMA positivos. El HLA era DR3/DR2. Al iniciar la dieta sin gluten descendieron los antiTG2 aunque nunca han llegado a normalizarse. No sigue la dieta sin gluten de forma estricta. Al alta en noviembre de 2014, los AntiTG2 seguían siendo positivos (36 U/ml) y los EMA también eran positivos.

La tercera paciente fue diagnosticada a los 2 años y medio de edad por distensión abdominal. Los antiTG2 eran positivos > 10 veces por encima del límite de la normalidad (> 100 U/ml) y los EMA también eran positivos. Tenía HLA DR3/DR6. Ha presentado buena evolución tras el inicio de una dieta sin gluten, con normalización de los marcadores serológicos.

En 12 (1,3%) pacientes no se hizo biopsia intestinal:

-9 pacientes no presentaban indicación de biopsia intestinal según los nuevos criterios de la *ESPGHAN*: presentaban clínica típica al diagnóstico (síndrome de malabsorción), tenían unos valores de antiTG2 > 10 veces el valor alto de la normalidad, los EMA eran

RESULTADOS

positivos y portaban HLA DQ2 o DQ8 (dos tenían DR3/DR3, cuatro DR3/DR7, dos DR3/DR5 y un DR7/DR6).

-Una paciente fue diagnosticada a través del estudio por s. Down e hipotiroidismo autoinmune. Tenía unos antiTG2 > 10 veces por encima del valor alto de la normalidad (68 U/ml), con unos EMA positivos y HLA DR3/DR2. No fue posible realizar la biopsia intestinal por un problema técnico.

-Una paciente se diagnosticó a los 10 años de edad a través del estudio por tener una DM tipo 1. Al diagnóstico, no presentaba clínica digestiva. Los EMA y AGA fueron positivos y el HLA era DR3/DR4. La primera biopsia intestinal no se pudo hacer. Por persistencia de marcadores positivos, se hizo posteriormente la biopsia intestinal con resultado *Marsh 1*. Actualmente no sigue la dieta sin gluten y presenta unos antiTG2 >100 U/ml y unos antiTPO positivos.

-Una paciente debutó a los 9 años de edad con aftas orales de repetición y anorexia. En la analítica presentaba un déficit de IgA, una ferropenia y unos AGA IgG positivos (26 UA) y unos EMA IgG positivos. El HLA fue DR3. No se pudo realizar la biopsia intestinal, incluso por endoscopia, por presentar una estenosis esofágica que se encuentra en estudio. Ha presentado una buena evolución, permaneciendo asintomática durante 11 años con buen seguimiento de la dieta sin gluten, sin presentar complicaciones y con negativización de los marcadores serológicos.

5.12. Estudio genético HLA

El HLA se empezó a determinar de forma rutinaria en los pacientes con sospecha de EC a partir de 2003. Se realizó retrospectivamente en los pacientes diagnosticados con anterioridad a esta fecha. No obstante, no pasó a formar parte de los criterios diagnósticos hasta 2012.

Como población control se escogió una muestra de 2169 adultos sanos donante de médula ósea. Los resultados del HLA de los controles sanos se detalla en el Anexo I.

5.12.1. HLA de los pacientes

El genotipo HLA se recogió en 857 pacientes.

En 59 pacientes (6,4%) el HLA era desconocido.

A continuación se representan los alelos DR en los casos (figura 14 y tabla 16), los genotipos DQ (figura 15 y tabla 17) y los genotipos DR (figura 16 y tabla 18).

En la tabla 19 se representan las equivalencias de los genotipos HLA DR y DQ en los pacientes.

5.12.1.1. Alelos HLA DR en Pacientes

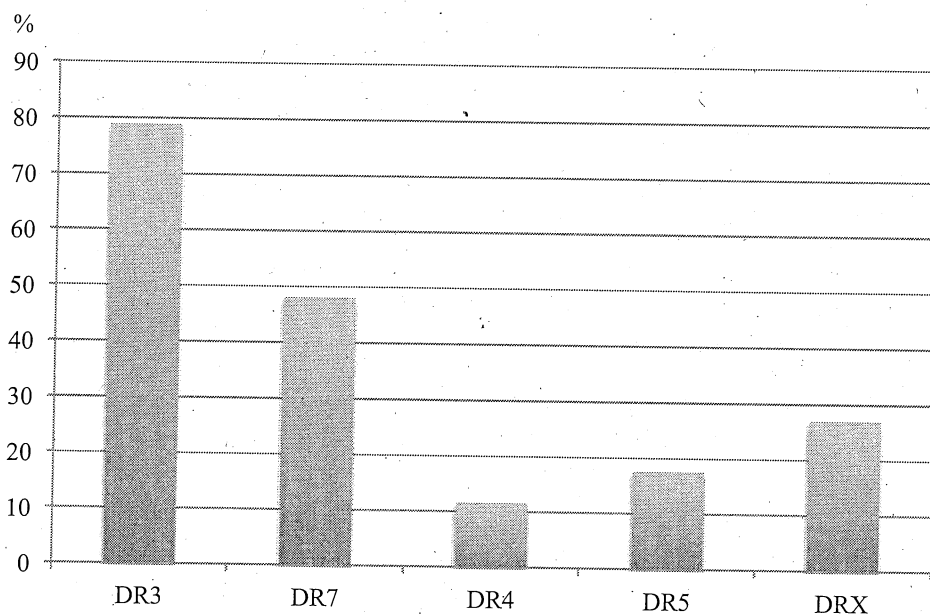


Figura 14. Representación gráfica de los alelos HLA DR en pacientes
*DR X = No DR3 ni DR4 ni DR7 ni DR 5

Tabla 16. HLA DR en pacientes

HLA-DR (N = 857)	FRECUENCIAS* (%)
DR3	675 (78,8%)
DR4	99 (11,6%)
DR7	411 (48%)
DR5	151 (17,6%)
DRX	230 (27%)

*Frecuencias totales. DR4 incluye DR3/DR4 y DR4/DR7.
DR7 incluye DR3/DR7, DR7/DR4 y DR5/DR7.
DR5 incluye DR3/DR5, DR5/DR7, DR4/DR5, DR5/DRX.

15.12.1.2. Genotipos HLA DQ en Pacientes

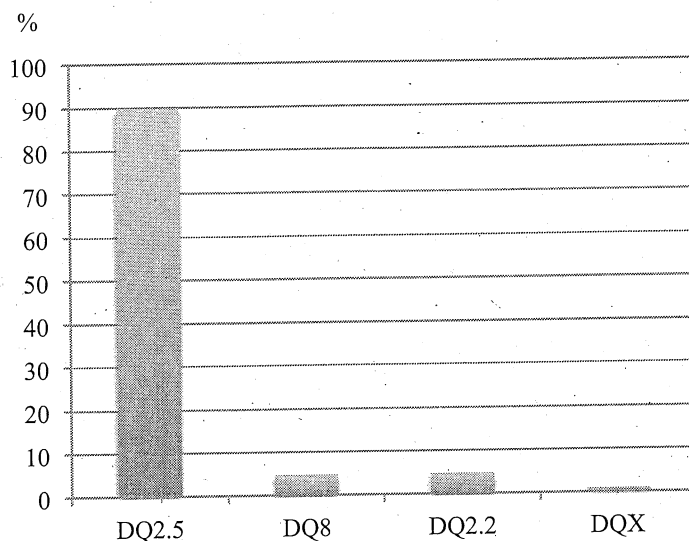


Figura 15. Representación gráfica de los genotipos HLA DQ en pacientes
 DQ2.5 = DQA1*05:01 DQB1*02:01 en *cis* ó DQA1*05:05 DQB1*03:01/
 DQA1*02:01 DQB1*02:02 en *trans*
 DQ2.2 (Medio DQ2) = DQA1*02:01 DQB1*02:02. Se excluye DQ8/DQ2.5.
 DQ 8 = DQA1*03 DQB1*03:02
 DQX = No DQ2/DQ8/DQ2.2

Tabla 17. HLA DQ en pacientes

HLA-DQ (N = 857)	FRECUENCIAS* (%)
DQ2.5	768 (89,6%)
DQ8	41 (4,8%)
DQ2.2	40 (4,7%)
DQX	8 (0,9%)

*DQ8: DQ8 sin DQ2.5
 DQ2.2: excluye DQ2.5 y DQ8
 DQX: excluye DQ2.5, DQ8 y DQ2.2. Incluye DQ7.5.

15.12.1.3. Genotipos HLA DR en Pacientes

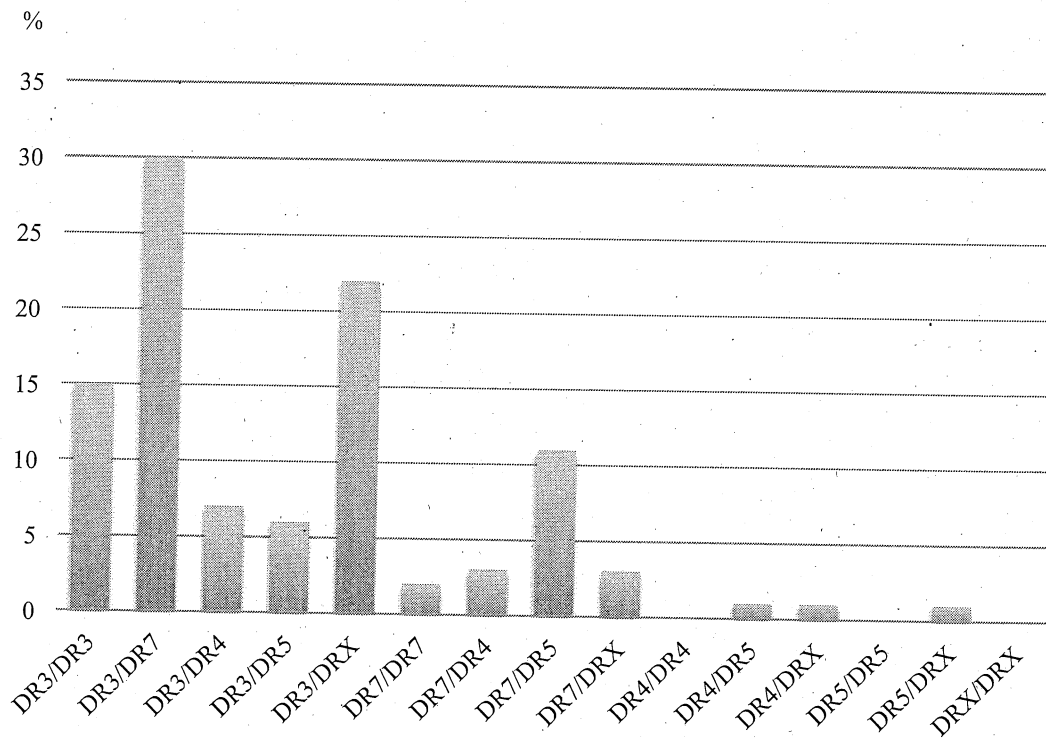


Figura 16. Representación gráfica de los genotipos HLA DR en pacientes

Tabla 18. Genotipos HLA DR en pacientes

HLA	DR3 (%)	DR7 (%)	DR4 (%)	DR5 (%)	DRX (%)
DR3	125 (14,6%)	256 (29,9%)	58 (6,8%)	46 (5,4%)	190 (22,2%)
DR7		17 (2%)	22 (2,6%)	93 (10,9%)	23 (2,7%)
DR4			3 (0,4%)	7 (0,8%)	9 (1,1%)
DR5				0	5 (0,6%)
DRX					3 (0,4%)

5.12.1.4. Equivalencias de los Genotipos HLA DR-DQ en Pacientes

Tabla 19. Equivalencias de los genotipos HLA DR-DQ en pacientes

HLA DR	HLA DQ	N (%)
DR5/DR7 y DR3	DQ2.5	768 (89,7%)
DR3/DR3	DQ2.5/DQ2.5	125 (14,6%)
DR3/DR7	DQ2.5/DQ2.2	256 (29,9%)
DR3/DR4	DQ2.5/DQ8	58 (6,8%)
DR4/DRX	DQ8/X	9 (1,1%)
DR4/DR4	DQ8/DQ8	3 (0,4%)
DR4/DR7	DQ8/DQ2.2	22 (2,6%)
DR7/DRX	DQ2.2/X	23 (2,7%)
DR7/DR7	DQ2.2/DQ2.2	17 (2%)

5.12.1.5. Genotipos HLA poco frecuentes en pacientes

Eran portadores de HLA no considerados de riesgo, 8 pacientes (1%). Todos se diagnosticaron siguiendo los criterios de la *ESPGHAN*.

5.12.1.5.1 HLA DR5

151 (17,6%) pacientes tenían HLA DR5 y de ellos 93 eran DR5/DR7. Ninguno tenía HLA DR5 homocigoto y 5 pacientes tenían DR5/DRX (éstos están incluidos en los ocho pacientes con HLA no considerados de riesgo).

De los cinco pacientes que tenían DR5/DRX, 3 fueron niñas y dos niños. La edad al diagnóstico fue de entre 11 y 106 meses. Un paciente se encontraba asintomático desde el punto de vista digestivo, pero tenía un síndrome de Down y un hipotiroidismo subclínico y AGA positivos. Fue diagnosticado a los 106 meses de edad en 2002. En la

RESULTADOS

biopsia intestinal tenía un *Marsh* 3b. El resto de pacientes con DR5/DRX presentaban síntomas al diagnóstico y dos presentaban un síndrome clásico. En una paciente no se realizaron los marcadores serológicos al diagnóstico. Fue diagnosticada a los 34 meses de edad con un síndrome clásico y tenía un *Marsh* 3c en la biopsia intestinal. Dos pacientes tenían unos niveles de antiTG2 > 100 U/ml al diagnóstico. Ambos presentaban síntomas digestivos y la biopsia intestinal mostró un *Marsh* 3b y un *Marsh* 3c respectivamente. La última paciente se diagnosticó a los 37 meses con un cuadro de pérdida de peso y anorexia. Los antiTG2 fueron de 15 U/ml y la biopsia intestinal mostró una atrofia subtotal (*Marsh* 3c).

5.12.1.5.2. HLA DR1

Una paciente tenía HLA DR1/DR1. Esta paciente fue diagnosticada a principios de los años ochenta a la edad de 10 meses y presentaba un síndrome clásico. La biopsia intestinal al diagnóstico mostraba una lesión tipo *Marsh* 3c. A los dos años de dieta sin gluten la biopsia intestinal se había normalizado. Posteriormente se hizo provocación con gluten positivizándose los AGA y mostrando la biopsia intestinal una atrofia subtotal, confirmándose el diagnóstico de enfermedad celíaca según los criterios *ESPGHAN* de 1970.

5.12.1.5.3. HLA DR6 y DR8

Otras dos pacientes tenían HLA DR6/DR8. Una fue diagnosticada a los 27 meses de edad por una anemia ferropénica. Tenía unos valores de antiTG2 > 10 veces el valor alto de la normalidad (148 U/ml). La biopsia intestinal mostró una lesión de tipo *Marsh* 3b. La respuesta a la dieta sin gluten fue buena, con resolución de la anemia ferropénica y negativización de los anticuerpos antiTG2.

La otra paciente fue diagnosticada a los 16 meses de edad por estancamiento pondero-estatural y ferropenia. Había sido derivada por Alergología con el diagnóstico de alergia no Ig E mediada a la proteína de la leche de vaca y con EMA y AGA positivos. La biopsia intestinal al diagnóstico mostró una lesión tipo *Marsh* 3c. Los marcadores de EC se negativizaron tras instaurar una dieta sin gluten. A los dos años de tratamiento se confirmó una recuperación de la mucosa intestinal. Por haber sido diagnosticada antes de los dos años de edad, se realizó provocación con gluten positivizándose los AGA (>237 UA), los antiTG2 (82 U/ml) y los EMA y mostrando la biopsia intestinal una lesión tipo *Marsh* 3b.

5.12.2. HLA en los Casos y en los Controles Sanos

A continuación se representan las frecuencias de los alelos DR en los casos y en los controles y su comparación mediante el análisis de χ^2 (figura 17).

Posteriormente se muestra la comparación mediante χ^2 de las frecuencias de los genotipos DQ en casos y controles (figura 18).

En la figura 19 se muestran las frecuencias de los genotipos DR de casos y controles y su comparación mediante χ^2 .

La tabla 20 recoge las frecuencias de los alelos DR y genotipos DQ y DR de los casos y de los controles sanos, los riesgos de cada uno de estos y el resultado de la comparación de grupos mediante χ^2 y regresión logística univariante.

5.12.2.1. Alelos HLA DR en Casos y Controles Sanos

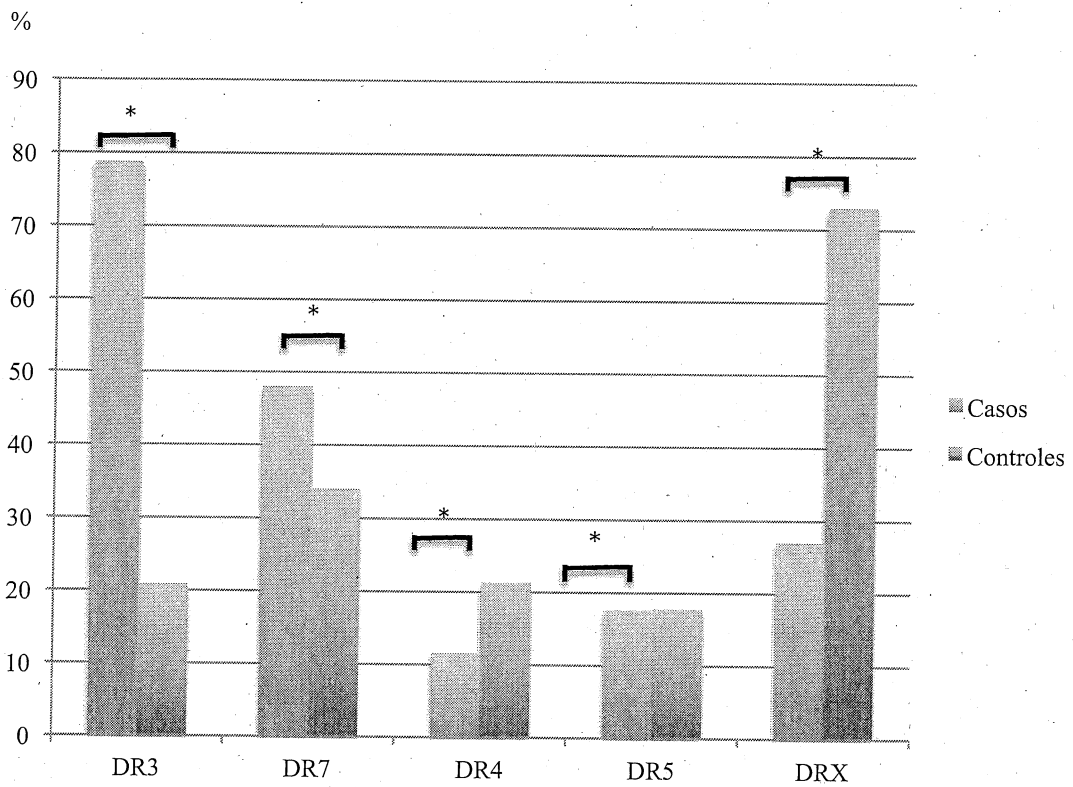


Figura 17. Representación gráfica de los alelos HLA DR en pacientes y controles y análisis de χ^2

*: $p < 0.001$

5.12.2.2. Genotipos DQ en Casos y Controles Sanos

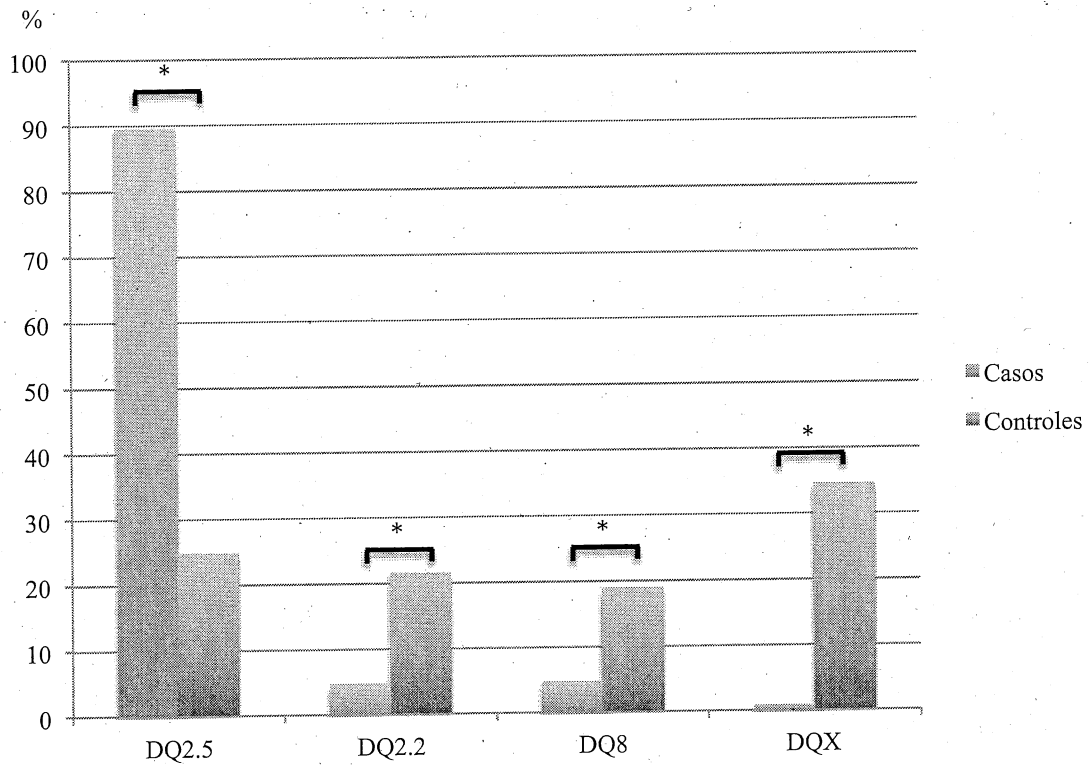


Figura 18. Representación gráfica de los genotipos HLA DQ en pacientes y controles. Comparación de grupos con χ^2

*: $p < 0.001$

DQ2.5 = DQA1*05:01 DQB1*02:01 en *cis* ó

DQA1*05:05 DQB1*03:01/DQA1*02:01 DQB1*02:02 en *trans*

DQ2.2 (Medio DQ2) = DQA1*02:01 DQB1*02:02. Se excluye DQ8/DQ2.5.

DQ 8 = DQA1*03 DQB1*03:02

DQX = No DQ2/DQ8/DQ2.2

5.12.2.3. Genotipos DR en Casos y Controles Sanos

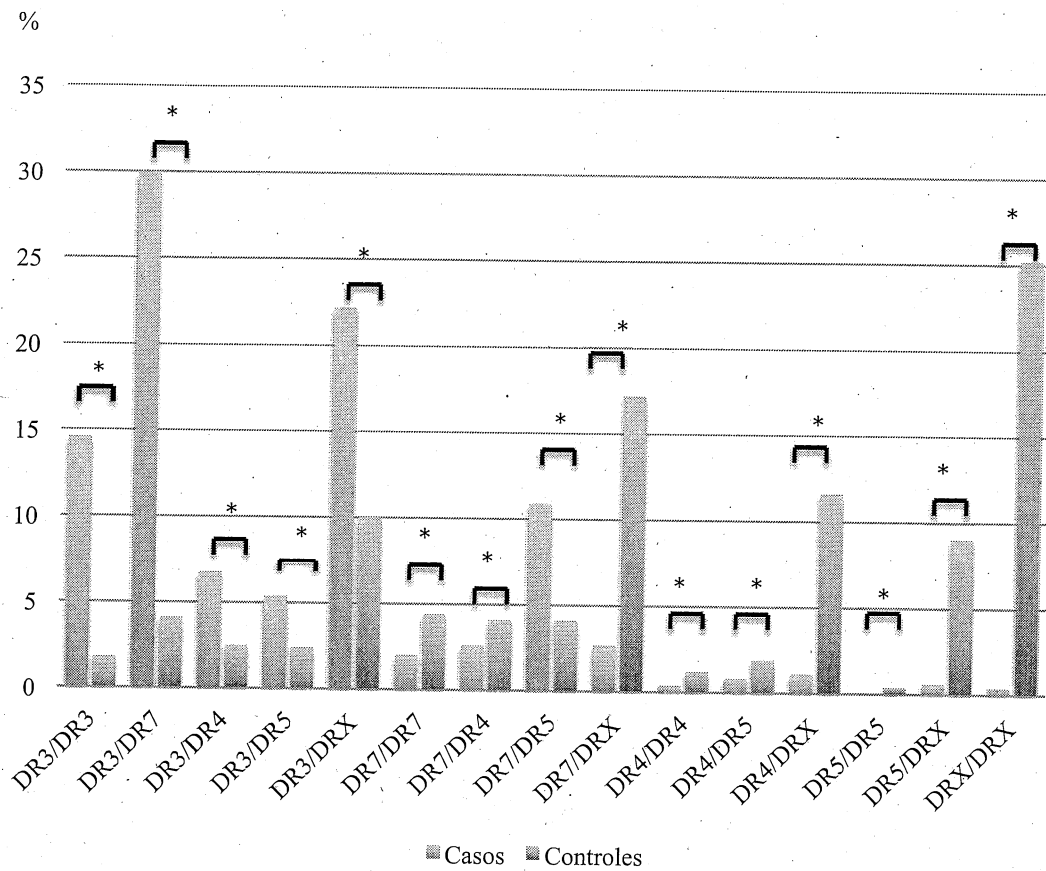


Figura 19. Representación gráfica de los genotipos HLA DR en pacientes y controles. Comparación de grupos con χ^2

*: $p < 0,05$

5.12.2.4. Comparación de Riesgos HLA en Pacientes y Controles

A continuación, en la tabla 20 se describen los resultados de la prueba de χ^2 y de la Regresión Logística Univariante en el análisis de frecuencias del HLA en Casos y Controles. Se ha incluido el cálculo del riesgo según la siguiente fórmula: $\text{Riesgo} = 1/N$. $N = 100 \times \% \text{ en controles} / \% \text{ en casos}$ (108).

RESULTADOS

Tabla 20. Tabla comparativa de riesgos HLA en pacientes y controles y resultados del análisis χ^2 y regresión logística univariante (106)

GENOTIPO HLA	CASOS (%)	CONTROLES (%)	RIESGO*	p	O.R. (I.C.)
DR3	675 (78,8%)	451 (20,8%)	1:26	< 0,001	14,1 (11,6-17,1)
DR7	411 (48%)	738 (34%)	1:70	< 0,001	1,8 (1,5-2,1)
DR4	99 (11,6%)	463 (21,3%)	1:183	< 0,001	0,48 (0,38-0,6)
DR5	151 (17,6%)	387 (17,8%)	1:101	0,9	0,98 (0,8-1,2)
DRX	230 (27%)	1584 (73%)	1:270	< 0,001	0,13 (0,11-0,16)
DR3/DR3 (DQ2.5/DQ2.5)	125 (14,6%)	39 (1,8%)	1:12	< 0,001	9,3 (6,5-13,5)
DR3/DR7 (DQ2.5/DQ2.2)	256 (29,9%)	90 (4,1%)	1:14	< 0,001	9,84 (7,6-12,7)
DR3/DR4 (DQ2.5/DQ8)	58 (6,8%)	54 (2,5%)	1:37	< 0,001	2,8 (1,9-4,1)
DR5/DR7 (DQ2.5)	93 (10,9%)	89 (4,1%)	1:38	< 0,001	2,8 (2,1-3,8)
DR3/DR5 (DQ2.5/DQ7)	46 (5,4%)	52 (2,4%)	1:44	< 0,001	2,3 (1,5-3,5)
DR3/DRX (DQ2.5/DQX)	190 (22,2%)	216 (10%)	1:45	< 0,001	2,6 (2,1-3,2)
DR4/DR7 (DQ8/DQ2.2)	22 (2,6%)	90 (4,1%)	1:158	0,038	0,6 (0,38-0,98)
DR7/DR7 (DQ2.2/DQ2.2)	17 (2%)	95 (4,4%)	1:220	0,002	0,4 (0,26-0,75)
DR4/DR5 (DQ8/DQ7)	7 (0,8%)	42 (1,9%)	1:238	0,028	0,4 (0,19-0,9)
DR4/DR4 (DQ8/DQ8)	3 (0,4%)	26 (1,2%)	1:300	0,03	0,29 (0,08-0,9)
DR7/DRX (DQ2.2/DQX)	23 (2,7%)	374 (17,2%)	1:637	< 0,001	0,13 (0,09-0,2)
DR4/DRX (DQ8/DQX)	9 (1,1%)	251 (11,6%)	1:1054	< 0,001	0,08 (0,04-0,16)
DR5/DR5 (DQ7/DQ7)	0	8 (0,4%)	Sólo en controles	0,075	0
DR5/DRX (DQ7/DQX)	5 (0,6%)	196 (9%)	1:1500	< 0,001	0,6 (0,2-0,1)
DRX/DRX	3 (0,4%)	547 (25,2%)	1:6300	< 0,001	0,1 (0,003-0,03)
DQ2.5	768 (89,6%)	540 (24,9%)	1:27	< 0,001	26 (20,5-33,1)
DQ2.2	40 (4,7%)	469 (21,6%)	1:459	< 0,001	0,2 (0,1-0,3)
DQ2.2 EXCLUYENDO DQ2.5 (DR7)	40 (44,9%)	469 (28,8%)	1:64	< 0,001	2 (1,3-3,1)
DQ8	41 (4,8%)	409 (18,9%)	1:393	< 0,001	0,2 (0,16-0,3)
DQ8 EXCLUYENDO DQ2.5 (DR4)	41 (64,1%)	409 (25,1%)	1:39	< 0,001	2,5 (1,6-3,9)
DQX	8 (0,9%)	751 (34,6%)	1:3844	< 0,001	0,02 (0,009-0,04)

*Riesgo = 1/N. N = 100 x % en controles/%en casos (108). Sombreado en color azul aparecen aquellos alelos que presentan un riesgo < 1%. DQX: excluye DQ2.5, DQ8 y DQ2.2. Incluye DQ7.5.

5.13. Estudio de los Cambios de Presentación Clínica y HLA en el Tiempo

5.13.1. Estudio de la Prevalencia de los diferentes haplotipos HLA DR en el Tiempo

Para estudiar si ha habido cambios respecto a la frecuencia de los diferentes genotipos HLA a lo largo del periodo de recogida de datos, se dividió a los pacientes en cuatro grupos en función de la década en que fueron diagnosticados. En total, se recogió el HLA en 857 pacientes.

De 133 pacientes diagnosticados de 1975 a 1984 se recogió el HLA en 92 (10,7% de 857).

De 108 pacientes diagnosticados de 1985 a 1994, se recogió en 97 pacientes (un 11,3% de 857).

De 290 pacientes diagnosticados entre 1995 y 2004 se determinó en 285 (33,4% de 857).

De 385 pacientes diagnosticados entre 2005 y 2013, se estudió el HLA en 383 (44,7% de 857).

En la tabla 21 se detallan el número total de pacientes diagnosticados en cada década, el número de pacientes en los que se determinó el HLA, el porcentaje de pacientes con estudio HLA por década y el porcentaje de pacientes con estudio HLA sobre el total de pacientes diagnosticados.

Tabla 21. Número de pacientes con HLA conocido según década

Décadas	Numero de Pacientes con HLA	Porcentaje por década	Porcentaje sobre los pacientes con HLA (N= 857)
1975-1984 (N=133)	92	69%	10,7%
1985-1994 (N=108)	97	89,8%	11,3%
1995-2004 (N=290)	285	98%	33,3%
2005-2013 (N=385)	383	99%	44,7%
Total	857		100%

El número de pacientes con estudio HLA sobre el número de pacientes diagnosticados en cada década se ha representado gráficamente en la figura 20.

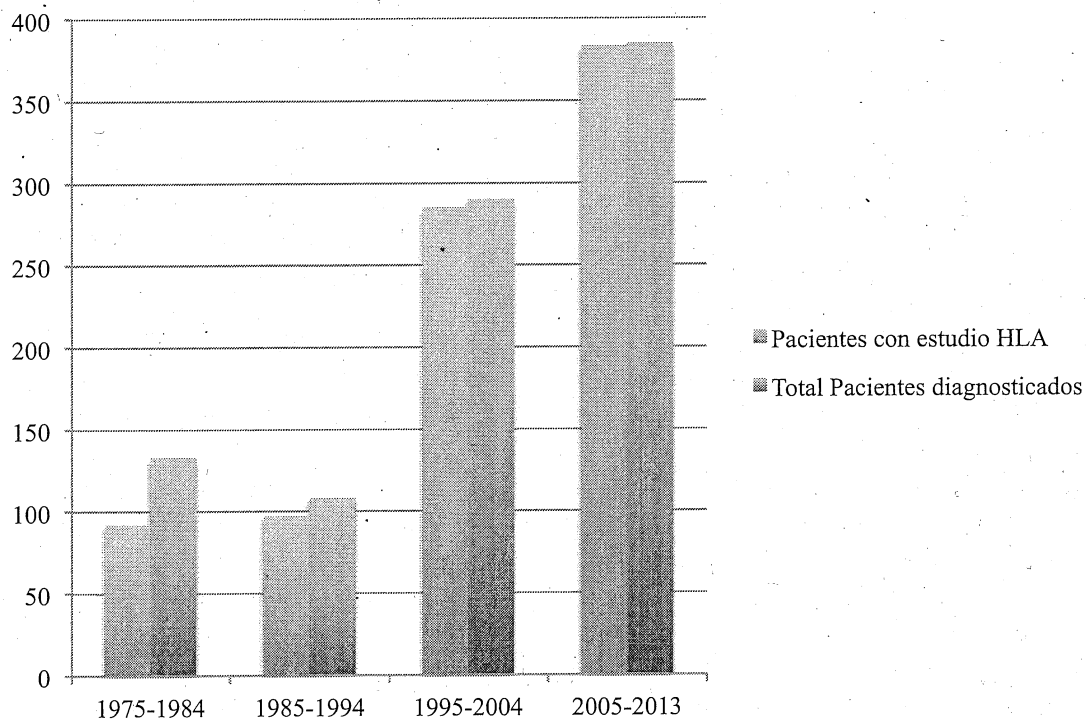


Figura 20. Relación entre el número de pacientes con estudio HLA y el número total de pacientes diagnosticados por década

A continuación se describe la frecuencia de los diferentes alelos HLA-DR en cada década y los resultados de la comparación de grupos mediante χ^2 .

Puesto que en el análisis de los alelos HLA no se han encontrado diferencias en el HLA-DR5 entre pacientes y controles, éste se ha incluido dentro de DRX salvo en su asociación con DR7 (DR5/DR7 codifica DQ2.5 en *trans*).

5.13.1.1.HLA-DR3

En la figura 21 y en la tabla 22 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DR3 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

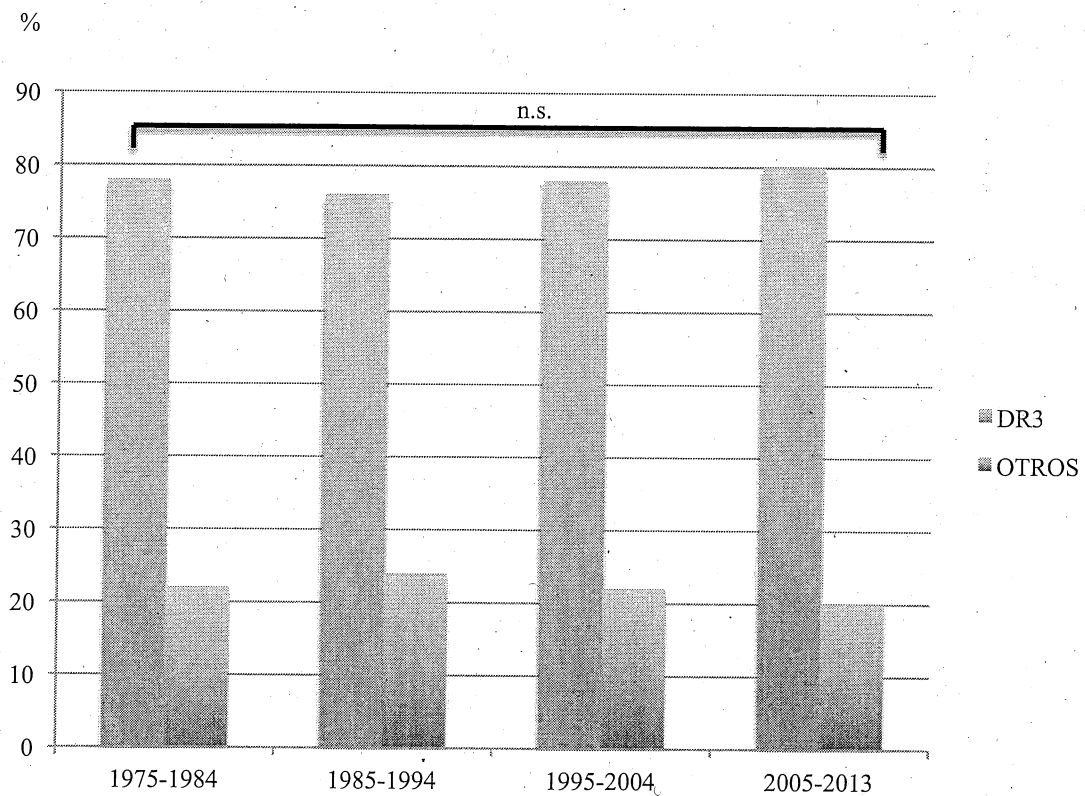


Figura 21. Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 22. Porcentaje de HLA DR3 frente a otros alelos HLA en pacientes cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DR3	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	72 (78%)	20 (22%)	n.s.
1985-1994 (N=97)	74 (76%)	23 (24%)	
1995-2004 (N=285)	222 (78%)	63 (22%)	
2005-2013 (N=383)	307 (80%)	76 (20%)	

5.13.1.2. HLA-DR7

En la figura 22 y en la tabla 23 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DR7 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

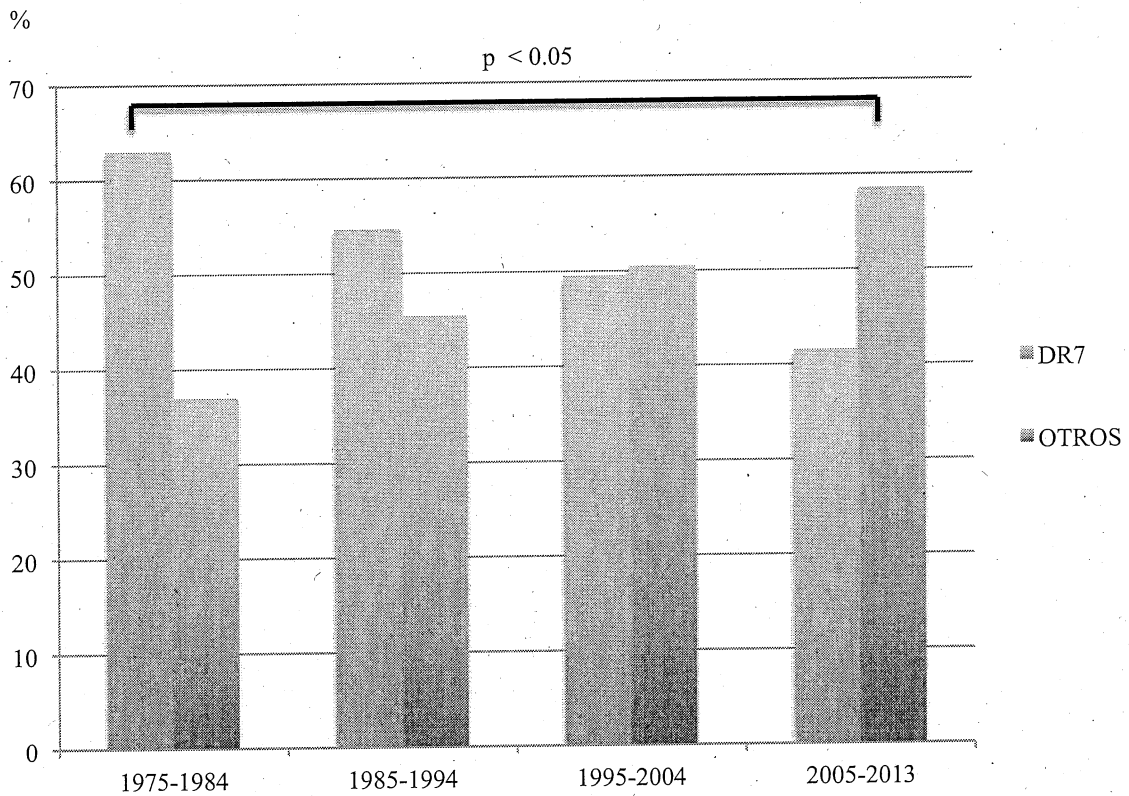


Figura 22. Representación gráfica del porcentaje de HLA DR7 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 23. Porcentaje de HLA DR7 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DR7	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	58 (63%)	34 (37%)	< 0,05
1985-1994 (N=97)	53 (54,6%)	44 (45,4%)	
1995-2004 (N=285)	141 (49,5%)	144 (50,5%)	
2005-2013 (N=383)	159 (41,5%)	224 (58,5%)	

RESULTADOS

5.13.1.3. HLA-DR4

En la figura 23 y en la tabla 24 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DR4 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

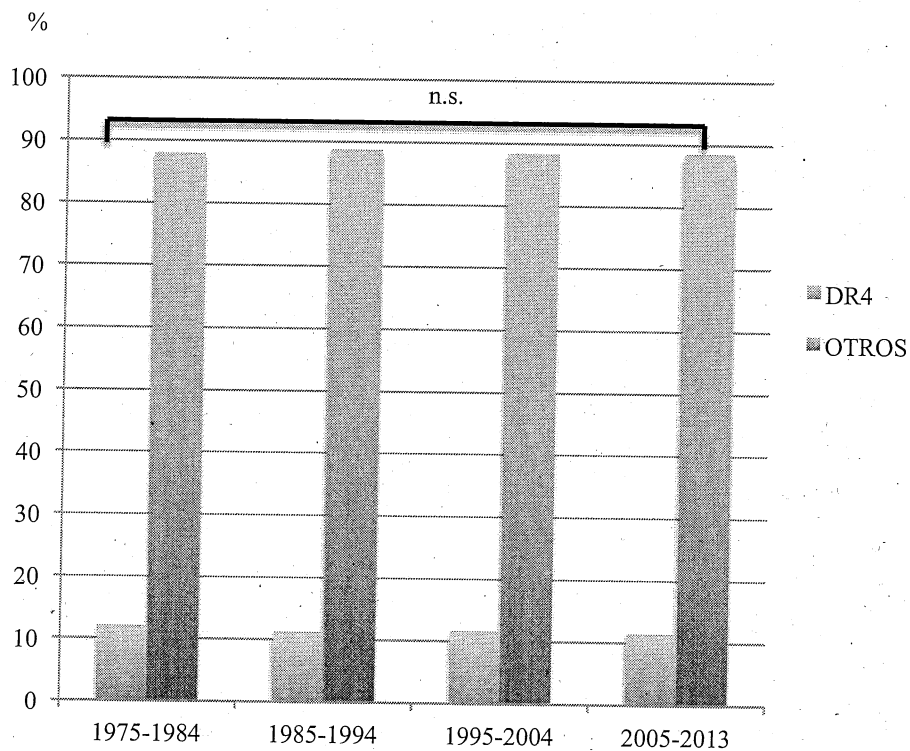


Figura 23. Representación gráfica del porcentaje de HLA DR4 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 24. Porcentaje de HLA DR4 frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DR4	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	11 (12%)	81 (88%)	n.s.
1985-1994 (N=97)	11 (11%)	86 (89%)	
1995-2004 (N=285)	33 (12%)	252 (88%)	
2005-2013 (N=383)	44 (11%)	339 (89%)	

5.13.1.4. HLA-DRX

En la figura 24 y en la tabla 25 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DRX frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

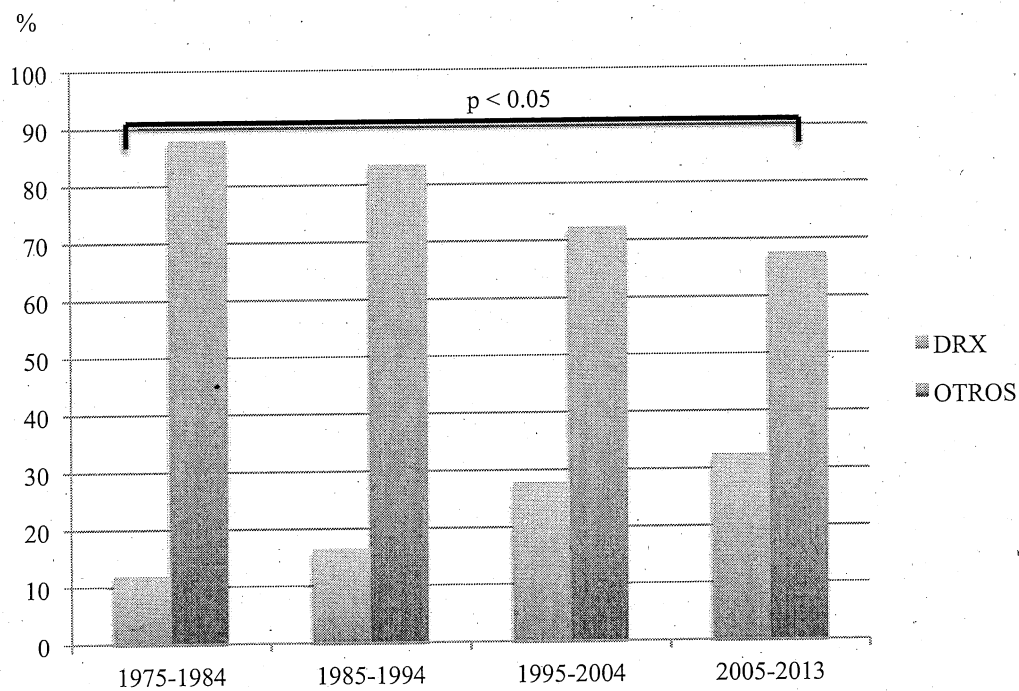


Figura 24. Representación gráfica del porcentaje de HLA DRX frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 25. Porcentaje de HLA DRX frente a otros alelos HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DRX*	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	11 (12%)	81 (88%)	< 0,05
1985-1994 (N=97)	16 (16,5)	81 (83,5%)	
1995-2004 (N=285)	79 (27,7%)	206 (72,3%)	
2005-2013 (N=383)	124 (32,4%)	259 (67,6%)	

*DRX incluye DR5

5.13.2. Estudio de la Prevalencia de los diferentes haplotipos HLA DQ en el Tiempo

A continuación se describe la frecuencia de los diferentes alelos HLA-DQ en cada década y los resultados de la comparación de grupos mediante χ^2 .

5.13.2.1. DQ2.5

En la figura 25 y en la tabla 26 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DQ2.5 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

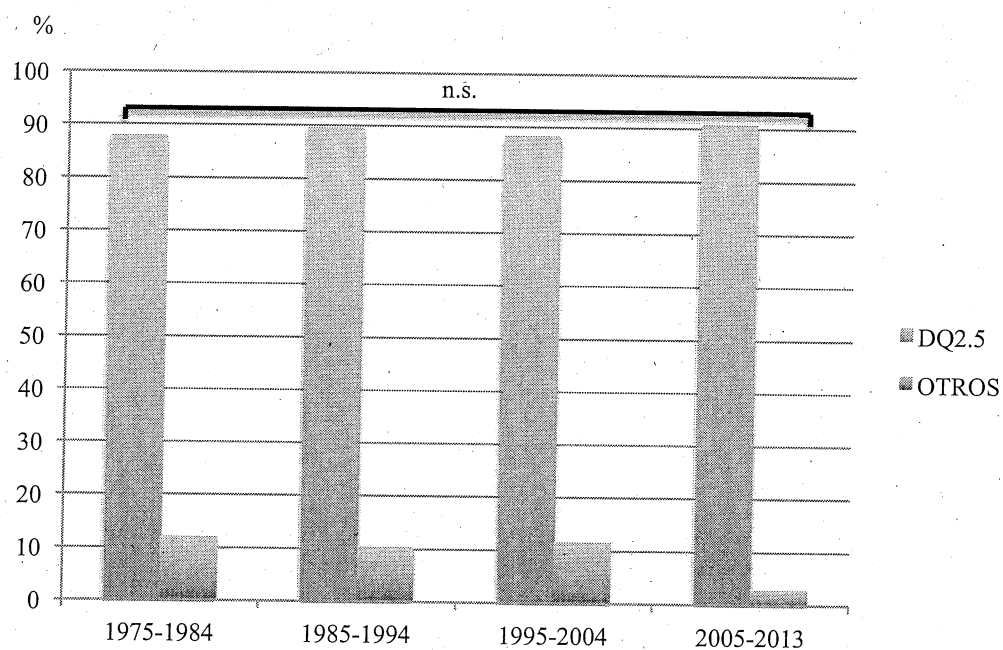


Figura 25. Representación gráfica del porcentaje de HLA DQ2.5 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 26. Porcentaje de HLA DQ2.5 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DQ2.5	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	81 (88%)	11 (12%)	n.s.
1985-1994 (N=97)	87 (89,7%)	20 (10,3%)	
1995-2004 (N=285)	252 (88,4%)	33 (11,6%)	
2005-2013 (N=383)	348 (90,9%)	35 (9,1%)	

5.13.2.2. DQ2.2

En la figura 26 y en la tabla 27 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DQ2.2 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

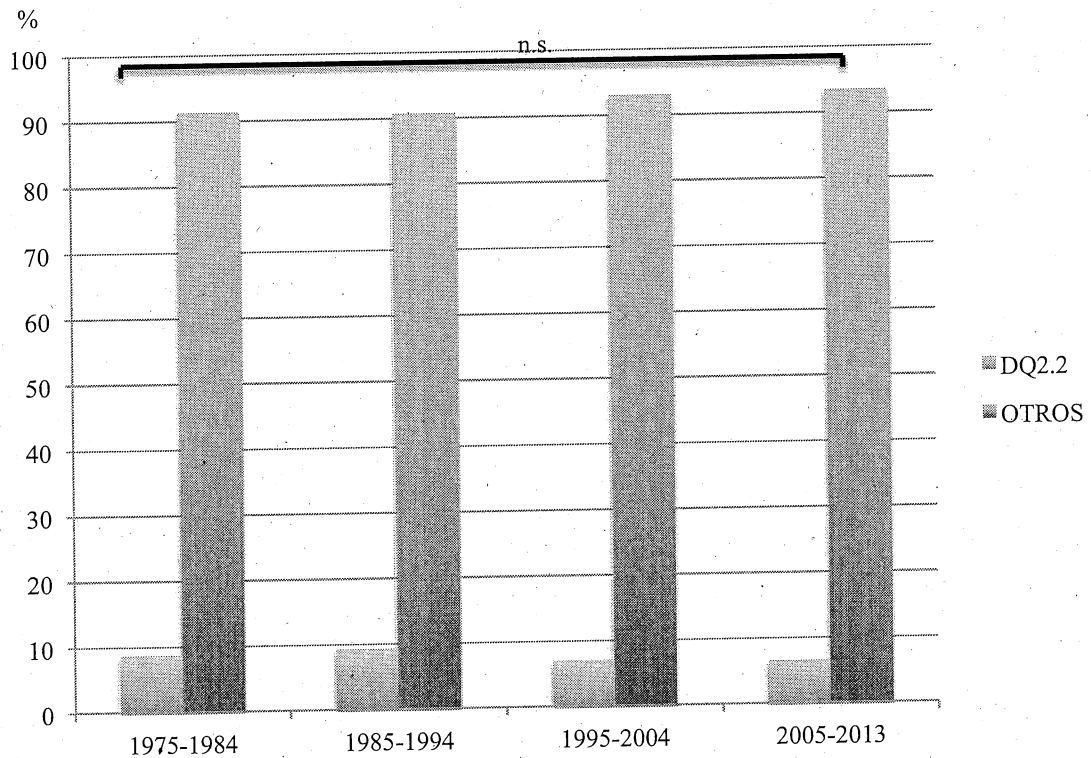


Figura 26. Representación gráfica del porcentaje de HLA DQ2.2 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 27. Porcentaje de HLA DQ2.2 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DQ2.2	OTROS	P
1975-1984 (N=92)	8 (8,7%)	84 (91,3%)	n.s.
1985-1994 (N=97)	9 (9,3%)	88 (90,7%)	
1995-2004 (N=285)	20 (7%)	265 (93%)	
2005-2013 (N=383)	25 (6,5%)	358 (93,5%)	

RESULTADOS

5.13.2.3. DQ8

En la figura 27 y en la tabla 28 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DQ8 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

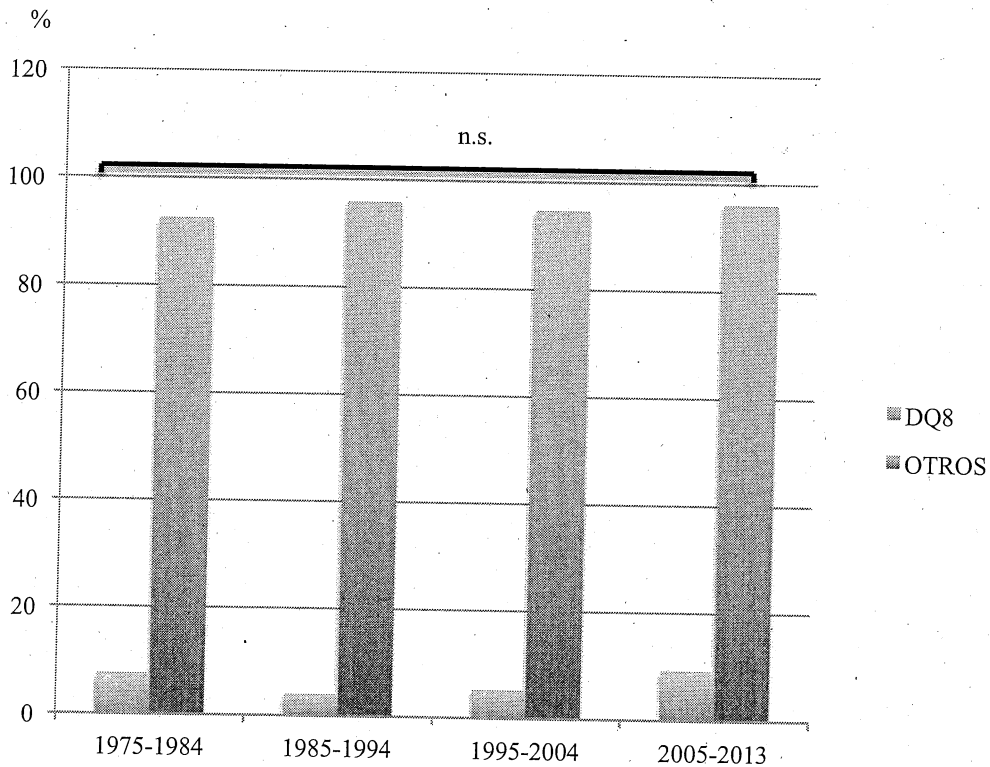


Figura 27. Representación gráfica del porcentaje de HLA DQ8 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 28. Porcentaje de HLA DQ8 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DQ8	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	7 (7,6%)	85 (92,4%)	n.s.
1985-1994 (N=97)	4 (4,1%)	93 (95,9%)	
1995-2004 (N=285)	15 (5,3%)	270 (94,7%)	
2005-2013 (N=383)	15 (9,3%)	368 (96,1%)	

5.13.3. Estudio de la Prevalencia de los diferentes genotipos HLA en el Tiempo

A continuación se describe la frecuencia de los diferentes genotipos HLA DR en cada década y los resultados de la comparación de grupos mediante χ^2 (tabla 29).

Puesto que en el análisis de los alelos HLA no se han encontrado diferencias en el HLA-DR5 entre pacientes y controles, éste se ha incluido dentro de DRX salvo en su asociación con DR7 (puesto que DR5/DR7 codifica DQ2.5 en *trans*).

Tabla 29. Prevalencia de los diferentes genotipos HLA DR en pacientes según década y comparación entre grupos mediante χ^2

HLA	1975-1984 (N=92) (%)	1985-1994 (N=97) (%)	1995-2004 (N=285) (%)	2005-2013 (N=383) (%)	p
DR3/DR3 (N= 125)	15 (16,3%)	16 (16,5%)	43 (15%)	51 (13,3%)	n.s.
DR3/DR7 (N= 256)	41 (44,6%)	31 (32%)	92 (32,2%)	93 (24,3%)	< 0,05
DR5/DR7 (N= 93)	9 (9,8%)	13 (13,4%)	30 (10,5%)	41 (10,6%)	n.s.
DR3/DR4 (N= 58)	4 (4,3%)	7 (7,2%)	18 (6,3%)	29 (7,6%)	n.s.
DR3/DRX* (N= 236)	12 (13%)	20 (20,6%)	70 (24,5%)	134 (34,9%)	< 0,05
DR4/DR7 (N= 22)	5 (5,4%)	3 (3,1%)	7 (2,5%)	7 (1,8%)	n.s.
DR4/DR4 (N= 3)	0	0	2 (0,7%)	1 (0,3%)	n.s.
DR4/DRX* (N= 16)	2 (2,2%)	1 (1%)	5 (1,7%)	7 (1,8%)	n.s.
DR7/DR7 (N= 17)	3 (3,3%)	4 (4,1%)	3 (1,1%)	7 (1,8%)	n.s.
DR7/DRX (N= 23)	0	2 (2,1%)	10 (3,5%)	11 (2,9%)	n.s.
DRX/DRX* (N= 8)	1 (1,1%)	0	5 (1,7%)	2 (0,6%)	n.s.
DQ2.5 (DR3, DR5/DR7) (N=768)	81 (88%)	87 (89,7%)	252 (88,4%)	348 (90,9%)	n.s.
DQ2.2 (DR7/DR7, DR7/DRX,DR7/DR4) (N= 62)	8 (8,7%)	9 (9,3%)	20 (7%)	25 (6,5%)	n.s.
DQ8 (DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DR5,DR4/DRX) (N= 41)	7 (7,6%)	4 (4%)	15 (5,2%)	15 (3,9%)	n.s.
DESCONOCIDO (N= 59)	41 (44,6%)	11 (11,3%)	4 (1,4%)	3 (0,8%)	n.s.

*DRX incluye DR5

RESULTADOS

5.13.3.1. HLA DR3/DR7

En la figura 28 y en la tabla 30 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DR3/DR7 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

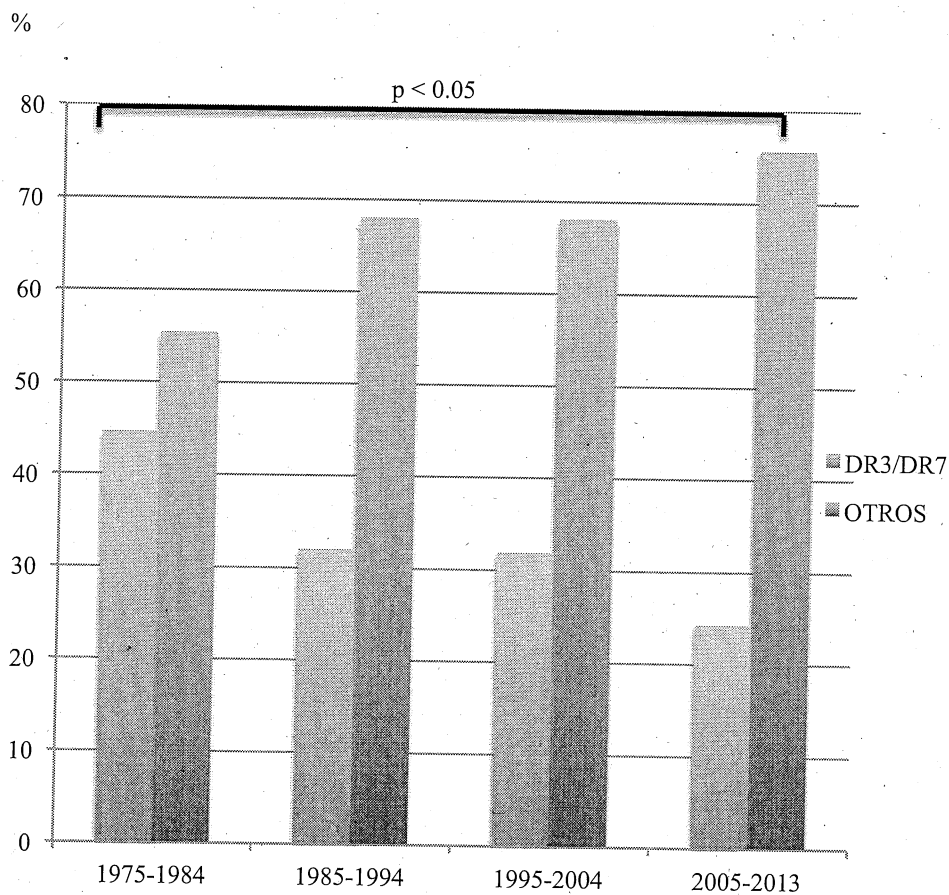


Figura 28. Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3/DR7 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 30. Porcentaje de HLA DR3/DR7 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DR3/DR7	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	41 (45%)	51 (55%)	< 0,05
1985-1994 (N=97)	31 (32%)	66 (68%)	
1995-2004 (N=285)	91 (32%)	194 (68%)	
2005-2013 (N=383)	93 (24%)	290 (76%)	

5.13.3.2. HLA DR3/DR4

En la figura 29 y en la tabla 31 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DR3/DR4 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

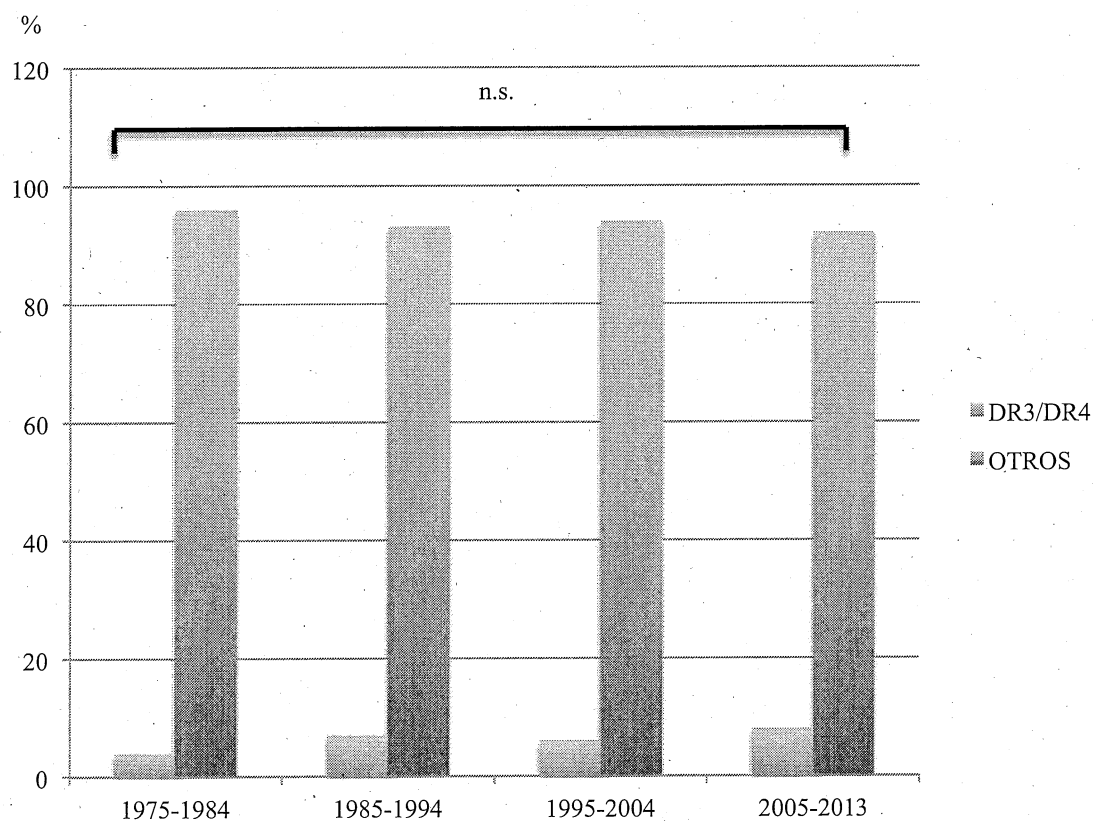


Figura 29. Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3/DR4 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 31. Porcentaje de HLA DR3/DR4 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DR3/DR4	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	4 (4%)	88 (96%)	n.s.
1985-1994 (N=97)	7 (7%)	90 (93%)	
1995-2004 (N=285)	18 (6%)	267 (94%)	
2005-2013 (N=383)	29 (8%)	354 (92%)	

RESULTADOS

5.13.3.3. HLA DR3/DRX

En la figura 30 y en la tabla 32 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DR3/DRX frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

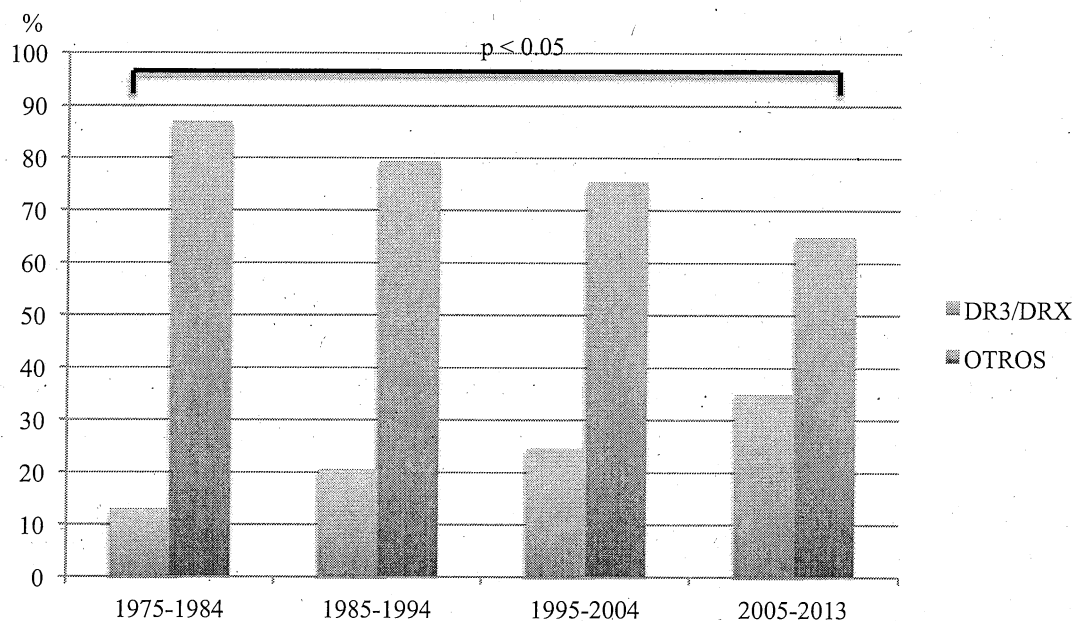


Figura 30. Representación gráfica del porcentaje de HLA DR3/DRX frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 32. Porcentaje de HLA DR3/DRX frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DR3/DRX	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	12 (13%)	80 (87%)	< 0,05
1985-1994 (N=97)	20 (20,6%)	77 (79,4%)	
1995-2004 (N=285)	70 (24,6%)	215 (75,4%)	
2005-2013 (N=383)	134 (35%)	249 (65%)	

*DRX incluye DR5

5.13.3.4. HLA DR7/DR4

En la figura 31 y en la tabla 33 se representa el porcentaje de pacientes con HLA DR7/DR4 frente a otros HLA en cada década y el resultado de análisis de χ^2 .

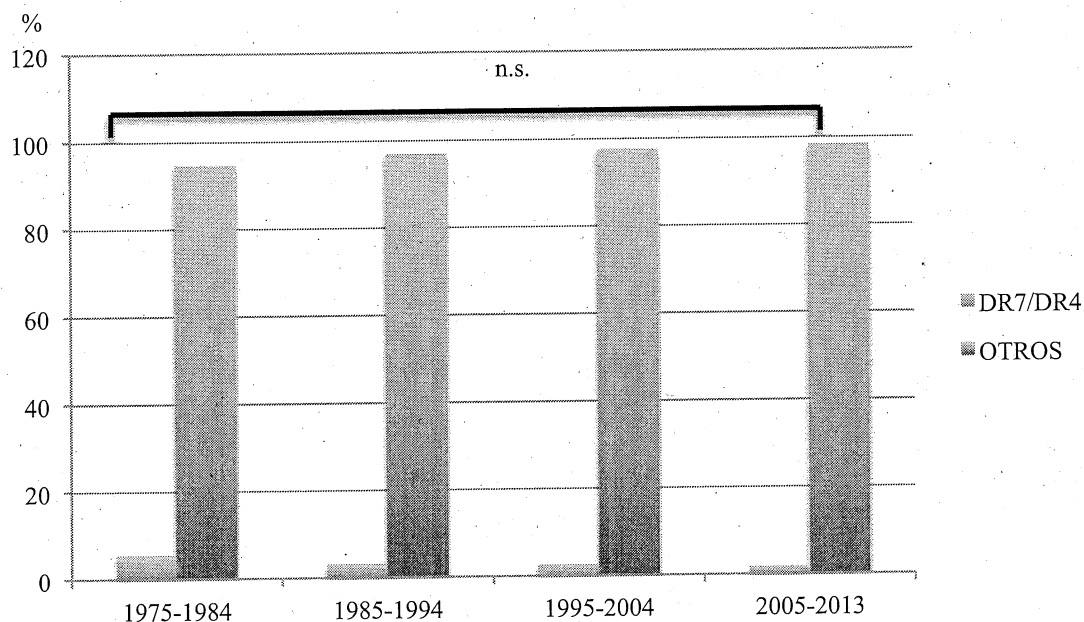


Figura 31. Representación gráfica del porcentaje de HLA DR7/DR4 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 33. Porcentaje de HLA DR4/DR7 frente a otros HLA en pacientes en cada década. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	DR4/DR7	OTROS	p
1975-1984 (N=92)	5 (5%)	87 (95%)	n.s.
1985-1994 (N=97)	3 (3%)	94 (97%)	
1995-2004 (N=285)	7 (2,5%)	278 (97,5%)	
2005-2013 (N=383)	7 (2%)	376 (98%)	

El estudio mediante χ^2 de la asociación entre los diferentes genotipos HLA y las décadas fue no significativo para el resto de genotipos.

RESULTADOS

5.13.4. Estudio de los cambios en la presentación clínica de los pacientes en el tiempo

A continuación, estudiamos si ha habido cambios significativos en la forma de presentación de los pacientes a lo largo del tiempo.

5.13.4.1. Presentación Clínica Típica y Atípica

La figura 32 y la tabla 34 muestran el porcentaje de pacientes que se diagnosticó con una presentación clínica típica frente a los que lo hicieron de forma atípica en cada década y el resultado del estudio de comparación de grupos mediante χ^2 .

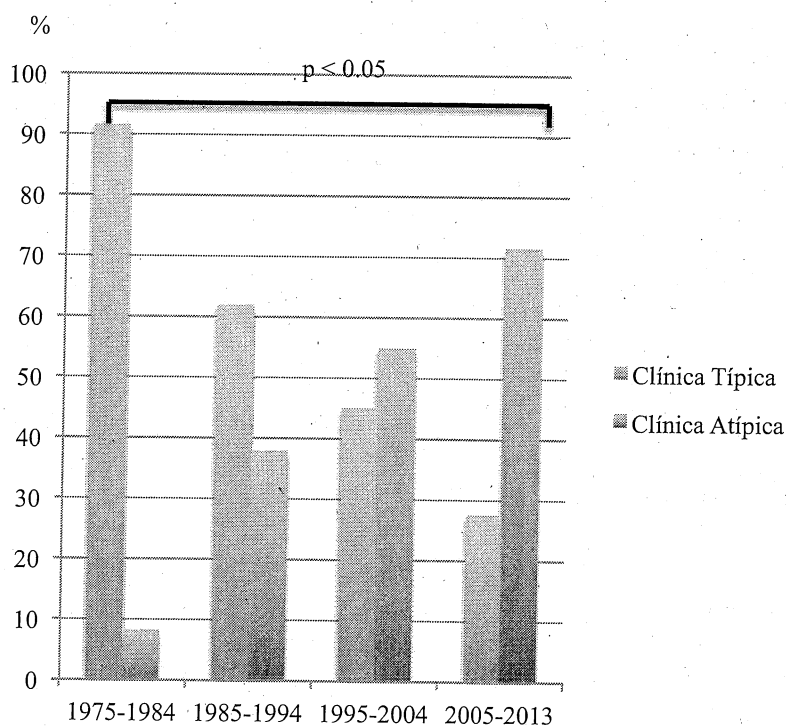


Figura 32. Década de Diagnóstico y Forma de Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 34. Década de Diagnóstico y Forma de Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	Clínica Típica	Clínica Atípica	p
1975-1984 (N=133)	122 (91,7%)	11 (8,3%)	< 0,05
1985-1994 (N=108)	67 (62%)	41 (38%)	
1995-2004 (N=290)	130 (45%)	160 (55%)	
2005-2013 (N=386)	106 (27,5%)	280 (71,5%)	

5.13.4.2. Diagnóstico antes y después de los 24 meses de edad

A continuación, la figura 33 y la tabla 35 muestran el porcentaje de pacientes que se diagnosticó antes de los dos años de edad, frente a los que se diagnosticaron posteriormente en cada década y el resultado del estudio de χ^2 .

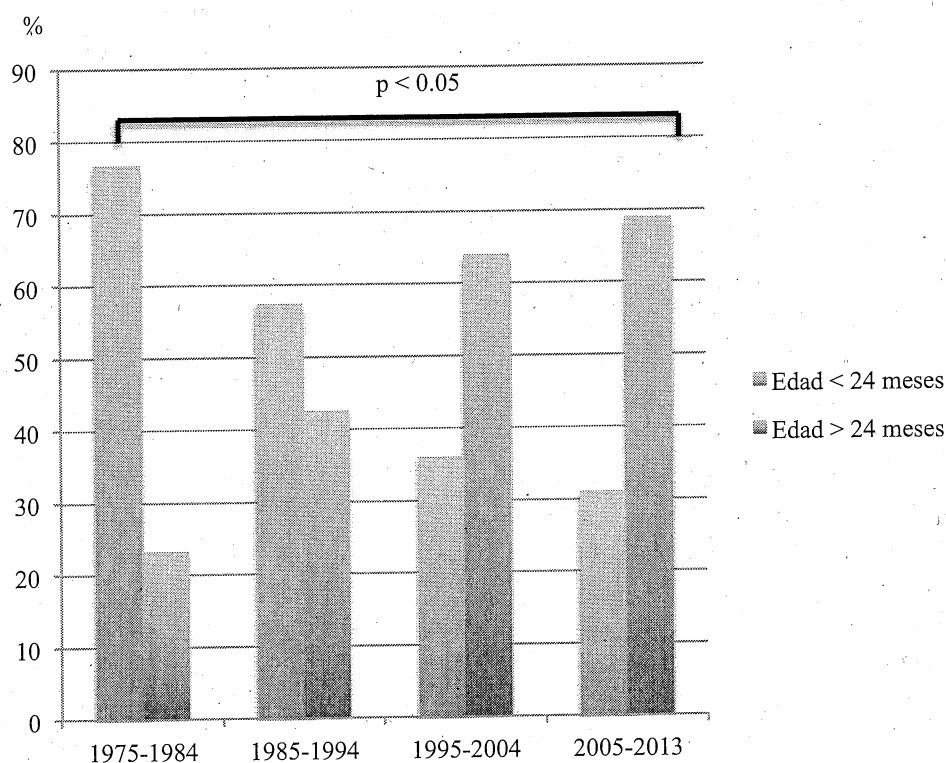


Figura 33. Década de Diagnóstico y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 35. Década de Diagnóstico y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante χ^2

Décadas	Edad ≤ 24 meses	Edad > 24 meses	p
1975-1984 (N=133)	102 (76,7%)	31 (23,3%)	< 0,05
1985-1994 (N=108)	62 (57,4%)	46 (42,6%)	
1995-2004 (N=290)	104 (36%)	186 (64%)	
2005-2013 (N=386)	120 (31%)	266 (69%)	

RESULTADOS

5.13.4.3. Presentación Clínica y Edad al Diagnóstico

Para estudiar si había una asociación entre los cambios de presentación clínica y la edad al diagnóstico, se comparó, mediante χ^2 , la forma de presentación clínica de los pacientes diagnosticados antes de los dos años de edad frente a los que se diagnosticaron después de los dos años (ver figura 34 y tabla 36).

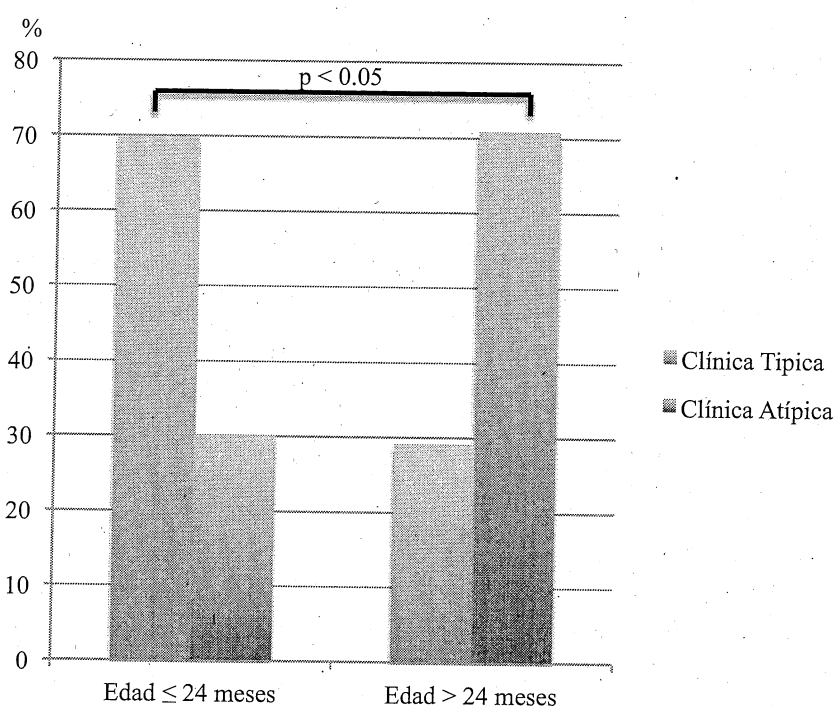


Figura 34. Forma de Presentación Clínica y Edad al Diagnóstico. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 36. Forma de Presentación Clínica y Edad al Diagnóstico. Comparación entre grupos mediante χ^2

Presentación Clínica	Edad ≤ 24 meses (N = 388)	Edad > 24 meses (N = 528)	P
Clínica Típica	271 (69,8%)	154 (29,2%)	< 0,05
Clínica Atípica	117 (30,2%)	374 (70,8%)	

5.13.5. Estudio de la relación entre el cambio de presentación clínica y el HLA

A continuación, aplicamos la prueba de χ^2 para estudiar si los cambios en la forma de presentación de los pacientes se asocian con los cambios en el HLA-DR que habíamos encontrado en el estudio del HLA-DR por décadas.

5.13.5.1. HLA DR3/DRX

La figura 35 y la tabla 37 representan el porcentaje de pacientes diagnosticados con clínica típica frente a los que tenían una forma de presentación atípica en función de si tenían HLA DR3/DRX o no. Los grupos se han comparado mediante χ^2 .

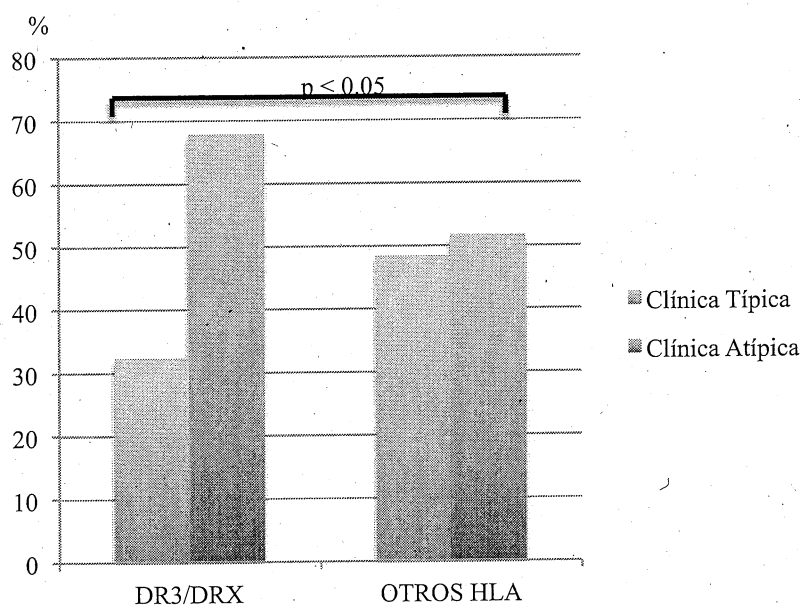


Figura 35. HLA DR3/DRX y Forma de Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 37. Análisis mediante χ^2 de la asociación de DR3/DRX con la Forma de Presentación Clínica

HLA	Clínica Típica	Clínica Atípica	p
DR3/DRX (N=236)	76 (32,3%)	160 (67,8%)	< 0,05
OTROS HLA (N= 621)	300 (48,3%)	321 (51,7%)	

*DRX incluye DR5

RESULTADOS

La figura 36 y la tabla 38 representan el porcentaje de pacientes diagnosticados antes de los dos años de edad frente a los que se diagnosticaron después de esa edad en función de si tenían HLA DR3/DRX o no. Los grupos se han comparado mediante χ^2 .

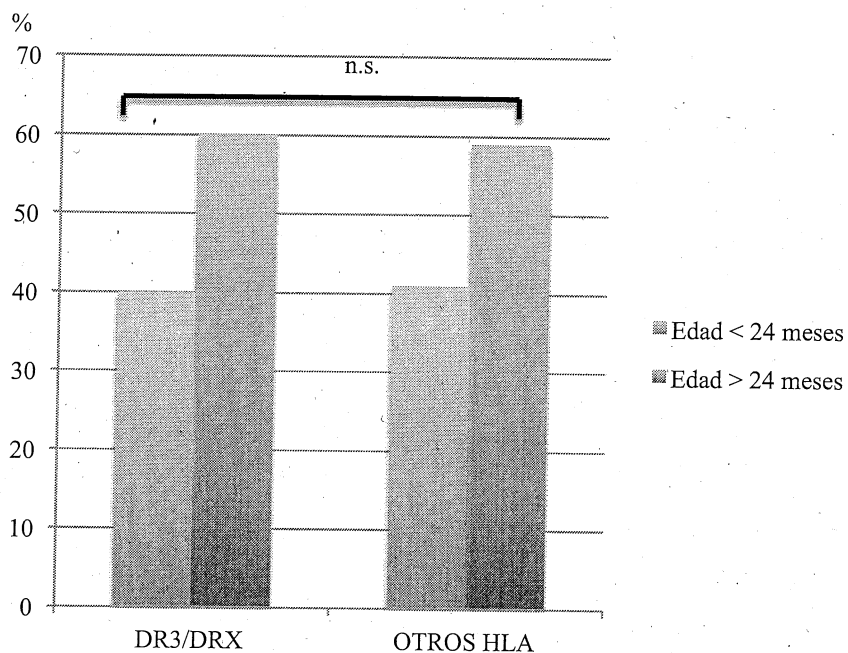


Figura 36. HLA DR3/DRX y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 38. Análisis mediante χ^2 de la Asociación de DR3/DRX con la Edad de Presentación

HLA	Edad < 24 meses	Edad > 24 meses	p
DR3/DRX (N=236)	94 (40%)	142 (60%)	n.s.
OTROS HLA (N= 621)	256 (41%)	365 (59%)	

*DRX incluye DR5

5.13.5.2. HLA DR3/DR7

La figura 37 y la tabla 39 representan el porcentaje de pacientes diagnosticados con clínica típica frente a los que tenían una forma de presentación atípica en función de si tenían HLA DR3/DR7 o no. Los grupos se han comparado mediante χ^2 .

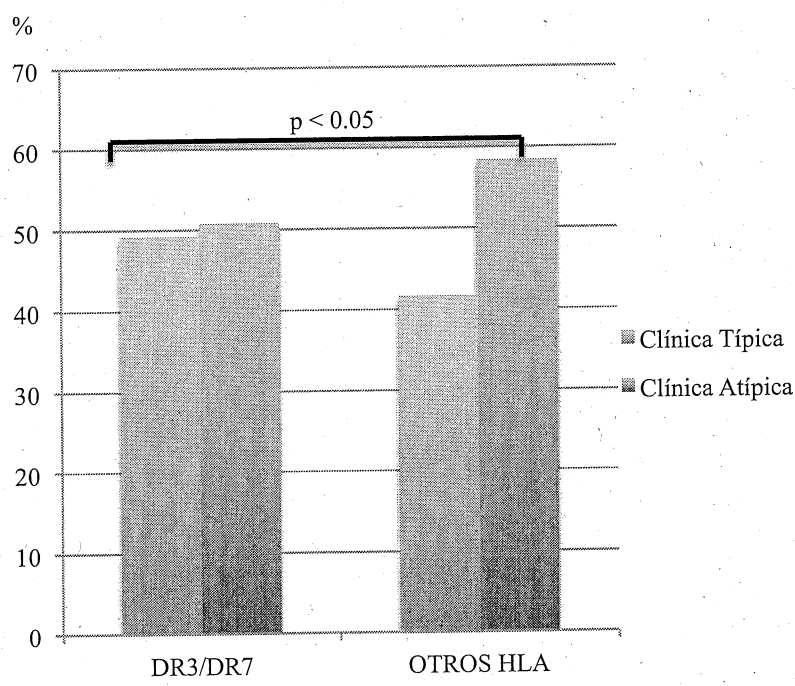


Figura 37. HLA DR3/DR7 y Forma de Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 39. Análisis mediante χ^2 de la Asociación de DR3/DR7 con la Forma de Presentación Clínica

HLA	Clínica Típica	Clínica Atípica	p
DR3/DR7 (N=256)	126 (49,2%)	130 (50,8%)	0,04
OTROS HLA (N= 601)	250 (41,6%)	351 (58,4%)	

RESULTADOS

La figura 38 y la tabla 40 representan el porcentaje de pacientes diagnosticados antes de los dos años de edad frente a los que se diagnosticaron después de esa edad en función de si tenían HLA DR3/DR7 o no. Los grupos se han comparado mediante χ^2 .

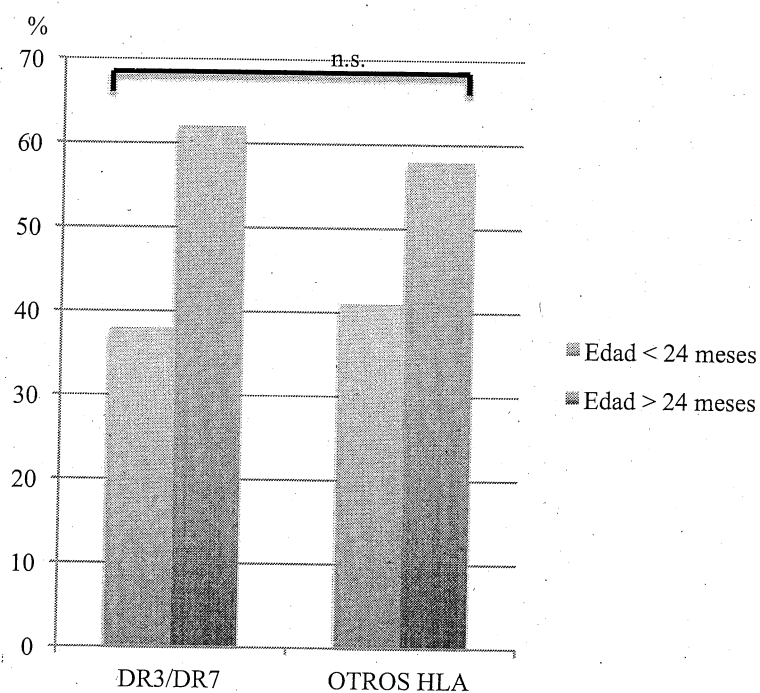


Figura 38. HLA DR3/DR7 y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante χ^2

Tabla 40. Análisis mediante χ^2 de la Asociación de DR3/DR7 con la Edad de Presentación

HLA	Edad < 24 meses	Edad > 24 meses	p
DR3/DR7 (N=256)	97 (38%)	159 (62%)	n.s.
OTROS HLA (N= 601)	253 (42%)	348 (58%)	

5.14. Estudio de las Características fenotípicas de pacientes según los valores de antiTG2 y del grado de lesión intestinal

Para estudiar si los pacientes con un valores de antiTG2 de más de 5 y 10 veces el límite alto de la normalidad tienen unas características diferentes que las de los pacientes con valores de antiTG2 inferiores, se dividió a los pacientes en tres grupos según sus valores de antiTG2 al diagnóstico:

-Pacientes con antiTG2 > 25 U/ml

-Pacientes con antiTG2 > 50 U/l

-Pacientes con antiTG2 > 70 U/l

5.14.1. Pacientes con antiTG2 menores o iguales a 25 U/ml

En la tabla 41 se expresan las características de los pacientes con valores de antiTG2 menores o iguales a 25 U/ml frente a las características de los pacientes con antiTG2 de más de 25 U/ml. Los grupos se han comparado mediante χ^2 , Regresión Logística Univariante y Regresión Logística Multivariante y los resultados se presentan a continuación.

RESULTADOS

Tabla 41. Características fenotípicas de pacientes con antiTG2 mayor/menor de 25 U/ml. χ^2 y Regresión Logística Univariante

Variable	AntiTG2 < 25 (N=50)	AntiTG2 > 25 (N=421)	p	O.R. (I.C.)
Sexo			0,17 (n.s.)	
Mujeres	24 (48%)	258 (61,3%)		
Hombres	25 (50%)	153 (36,3%)		
Edad al Diagnóstico			0,06 (n.s.)	
Edad ≤ 24 meses	10 (20%)	140 (33,3%)		
Edad > 24 meses	40 (80%)	281 (66,7%)		
Síntomas al Diagnóstico			0,007	
Asintomáticos	14 (28%)	57 (13,5%)		
Sintomáticos	36 (72%)	364 (86,5%)		2,5 (1,3-4,9)
Clínica Típica	11 (22%)	138 (32,8%)	0,1 (n.s.)	
Clínica Atípica	39 (78%)	283 (67,2%)		
Lesión Intestinal			0,017	
Marsh 3c	36 (72%)	350 (85,2%)		2,2 (1,1-4,4)
< Marsh 3c	14 (28%)	61 (14,8%)		
DQ2 Homocigoto			0,08 (n.s.)	
DR3/DR3, DR3/DR7	14 (28%)	171 (40,9%)		
NO DR3/DR3, DR3/DR7	36 (72%)	247 (59,1%)		
DQ2.5			0,3 (n.s.)	
DR3, DR5/DR7	43 (86%)	380 (90,9%)		
NO DR3, DR5/DR7	7 (14%)	38 (9,1%)		
DQ2.2			0,9 (n.s.)	
DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	3 (6%)	27 (6,5%)		
NO DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	47 (94%)	391 (93,5%)		
DQ8			0,1 (n.s.)	
DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	4 (8%)	15 (3,6%)		
NO DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	46 (92%)	403 (96,4%)		

*DRX incluye DR5 salvo junto a DR7

Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables con una $p < 0,2$ en el análisis univariante. Como variable dependiente se utilizó antiTG2 > 25 U/ml.

Los resultados se muestran en la tabla 42 y en la figura 39.

Tabla 42. Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con antiTG2 > 25 U/ml como variable dependiente

Variable	p	O.R. (I.C.)
Sintomáticos al Diagnóstico	0,035	2,3 (1,1-4,7)
Resto de Variables	N.S.	

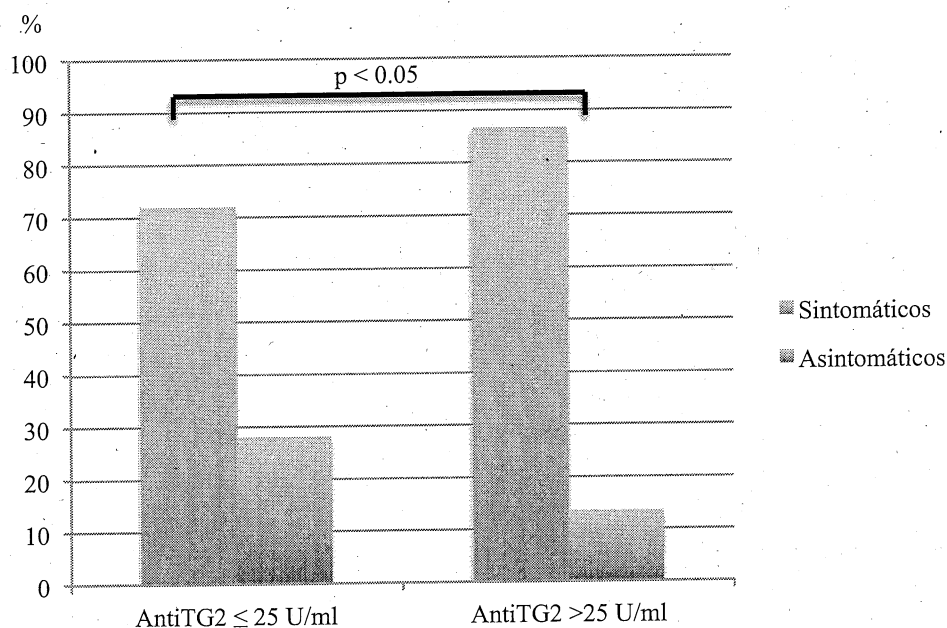


Figura 39. Valores de AntiTG2 de 25 U/ml y Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante χ^2

5.14.2. Pacientes con antiTG2 menores o iguales a 50 U/ml

En la tabla 43 se muestran las características de los pacientes con valores de antiTG2 menores o iguales a 50 U/ml frente a las características de los pacientes con antiTG2 de más de 50 U/ml. Los grupos se han comparado mediante χ^2 , Regresión Logística Univariante y Regresión Logística Multivariante y los resultados se presentan a continuación.

RESULTADOS

Tabla 43. Características fenotípicas de pacientes con antiTG2 mayor/menor de 50 U/ml. χ^2 y Regresión Logística Univariante

Variable	AntiTG2 ≤ 50 (N=94)	AntiTG2 > 50 (N=377)	p	O.R. (I.C.)
Sexo			0,6 (n.s.)	
Mujeres	52 (55,3%)	230 (61%)		
Hombres	40 (42,6%)	138 (36,6%)		
Edad al Diagnóstico			0,027	
Edad ≤ 24 meses	21 (22,3%)	129 (34,2%)		1,8 (1,1-3,1)
Edad > 24 meses	73 (77,7%)	248 (65,8%)		
Síntomas al Diagnóstico			0,028	
Asintomáticos	21 (22,3%)	50 (13,3%)		
Sintomáticos	73 (77,7%)	327 (86,7%)		1,9 (1,1-3,3)
Clínica Típica	24 (25,5%)	125 (33,2%)	0,1 (n.s.)	
Clínica Atípica	70 (74,5%)	252 (66,8%)		
Lesión Intestinal			0,001	
Marsh 3c	68 (72,3%)	318 (86,6%)		2,5 (1,4-4,3)
< Marsh 3c	26 (27,7%)	49 (13,4%)		
DQ2 Homocigoto			0,02	
DR3/DR3, DR3/DR7	27 (29%)	158 (42,1%)		1,8 (1,1-2,9)
NO DR3/DR3, DR3/DR7	66 (71%)	217 (57,9%)		
DQ2,5			0,4 (n.s.)	
DR3, DR5/DR7	86 (92,5%)	337 (89,9%)		
NO DR3, DR5/DR7	7 (7,5%)	38 (10,1%)		
DQ2.2			0,1 (n.s.)	
DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	3 (3,2%)	27 (7,2%)		
NO DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	90 (96,8%)	348 (92,8%)		
DQ8			0,9 (n.s.)	
DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	4 (4,3%)	15 (4%)		
NO DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	89 (95,7%)	360 (96%)		

*DRX incluye DR5 salvo junto a DR7

Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables con una $p < 0,2$ en el análisis univariante. Como variable dependiente se utilizó antiTG2 > 50 U/ml.

Los resultados se muestran en la tabla 44 y en la figura 40.

Tabla 44. Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con antiTG2 > 50 U/ml como variable dependiente

Variable	p	O.R. (I.C.)
Marsh 3c	0,009	2,1 (1,2-3,8)
Resto de Variables	N.S.	

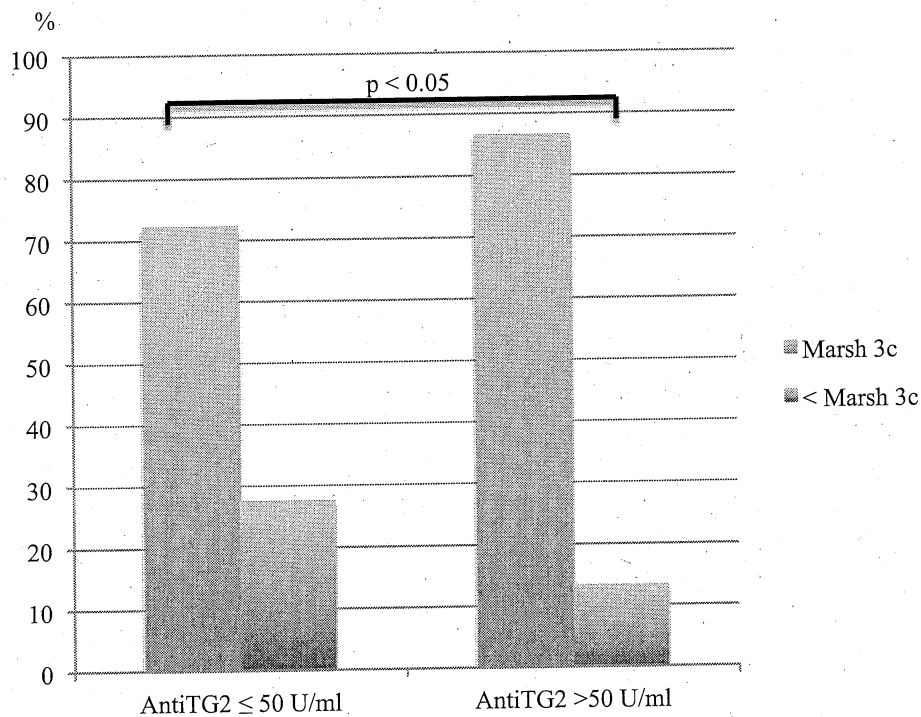


Figura 40. Valores de AntiTG2 de 50 U/ml y Lesión Intestinal tipo Marsh 3c. Comparación entre grupos mediante χ^2

5.14.3. Pacientes con antiTG2 menores o iguales a 70 U/ml

En la tabla 45 se muestran las características de los pacientes con valores de antiTG2 menores o iguales a 70 U/ml frente a las características de los pacientes con antiTG2 de más de 70 U/ml. Los grupos se han comparado mediante χ^2 , Regresión Logística Univariante y Regresión Logística Multivariante y los resultados se presentan a continuación.

RESULTADOS

Tabla 45. Características fenotípicas de pacientes con antiTG2 mayor/menor de 70 U/ml. χ^2 y Regresión Logística Univariante

Variable	AntiTG2 ≤ 70 (N=125)	AntiTG2 > 70 (N=346)	p	O.R. (I.C.)
Sexo			0,5 (n.s.)	
Mujeres	70 (56%)	212 (61,3%)		
Hombres	53 (42,4%)	125 (36,1%)		
Edad al Diagnóstico			0,028	
Edad ≤ 24 meses	30 (24%)	120 (34,7%)		1,7 (1,1-2,7)
Edad > 24 meses	95 (76%)	226 (65,3%)		
Síntomas al Diagnóstico			0,001	
Asintomáticos	30 (24%)	41 (11,8%)		
Sintomáticos	95 (76%)	305 (88,2%)		2,3 (1,4-3,9)
Clínica Típica	29 (23,2%)	120 (34,7%)	0,018	1,8 (1,1-2,8)
Clínica Atípica	96 (76,8%)	226 (65,3%)		
Lesión Intestinal			0,01	
Marsh 3c	95 (76,7%)	291 (86,4%)		1,9 (1,1-3,2)
< Marsh 3c	29 (23,4%)	46 (13,6%)		
DQ2 Homocigoto			0,03	
DR3/DR3, DR3/DR7	39 (31,5%)	146 (42,4%)		1,6 (1-2,5)
NO DR3/DR3, DR3/DR7	85 (68,5%)	198 (57,6%)		
DQ2.5			0,2 (n.s.)	
DR3, DR5/DR7	116 (93,5%)	307 (89,2%)		
NO DR3, DR5/DR7	8 (6,5%)	37 (10,8%)		
DQ2.2			0,09 (n.s.)	
DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	4 (3,2%)	26 (7,6%)		
NO DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	120 (96,8%)	318 (92,4%)		
DQ8			0,6 (n.s.)	
DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	4 (3,2%)	15 (4,4%)		
NO DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	120 (96,8%)	329 (95,6%)		

*DRX incluye DR5 salvo junto a DR7

Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables con una $p < 0,2$ en el análisis univariante. Como variable dependiente se utilizó antiTG2 > 70 U/ml.

Los resultados se muestran en la tabla 46 y en las figuras 41 y 42.

Tabla 46. Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con antiTG2 > 70 U/ml como variable dependiente

Variable	p	O.R. (I.C.)
<i>Marsh 3c</i>	0,06	1,7 (0,9-2,9)
Sintomáticos al Diagnóstico	0,009	2,09 (1,2-3,6)
Resto de Variables	N.S.	

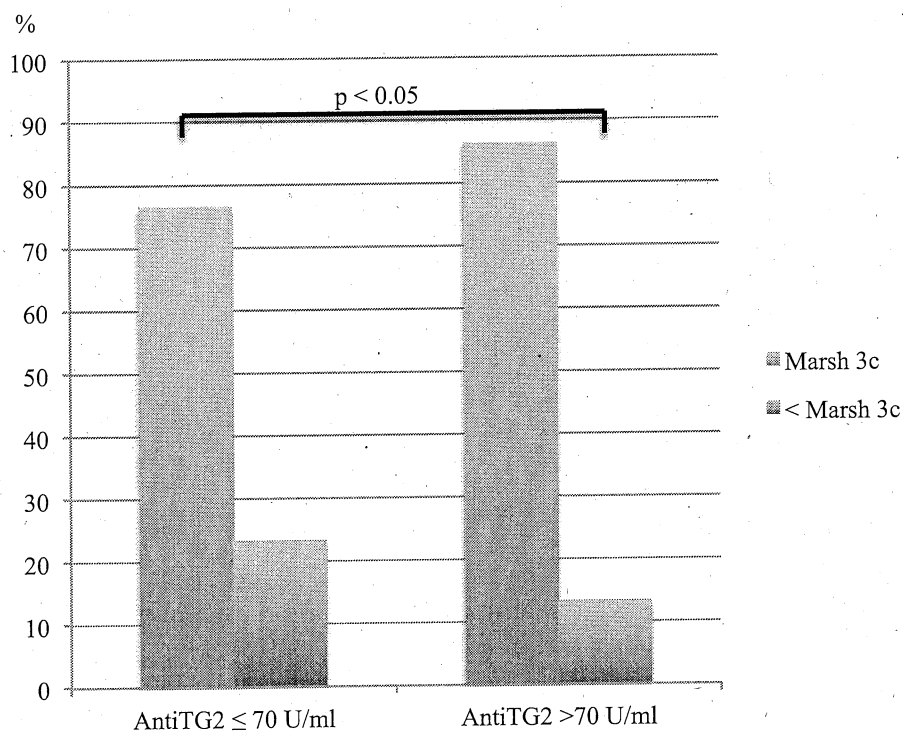


Figura 41. Valores de AntiTG2 de 70 U/ml y Lesión Intestinal tipo *Marsh 3c*. Comparación entre grupos mediante χ^2

RESULTADOS

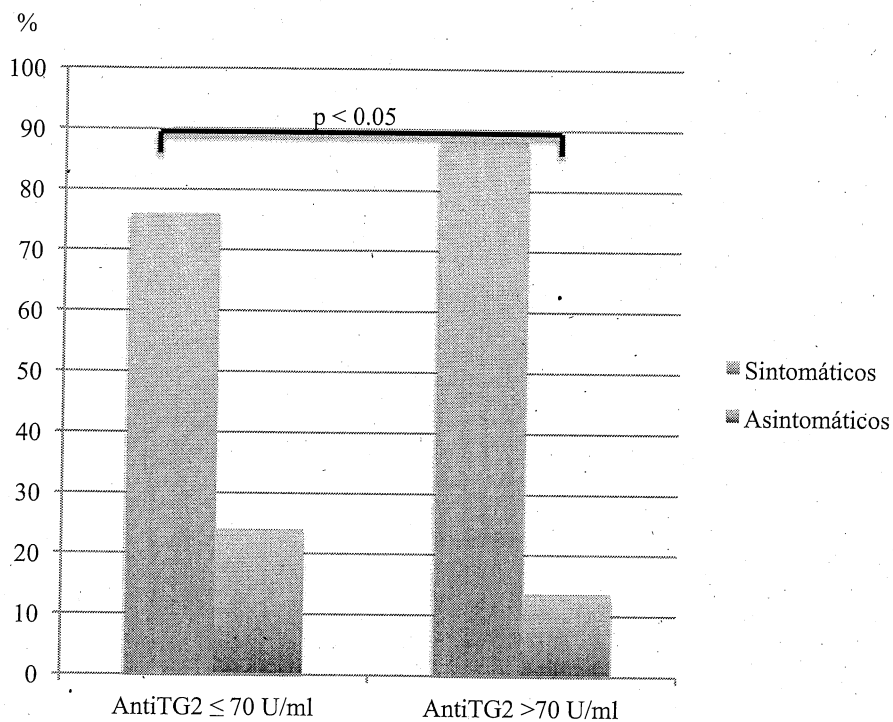


Figura 42. Valores de AntiTG2 de 70 U/ml y Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante χ^2

5.14.4. Características fenotípicas de pacientes con lesión intestinal grave

Para estudiar mejor la asociación entre las diferentes variables estudiadas y la lesión intestinal grave, se aplicaron las pruebas de χ^2 y la regresión logística, univariante y multivariante con la lesión intestinal como variable dependiente. Los resultados se presentan a continuación.

En la tabla 47 se muestran las características de los pacientes con una lesión intestinal de tipo *Marsh 3c* frente a las características de los pacientes con una lesión intestinal más leve. Los grupos se han comparado mediante χ^2 y Regresión Logística Univariante.

Tabla 47. Características fenotípicas de pacientes con una lesión intestinal de tipo *Marsh 3c* o menor. χ^2 y Regresión Logística Univariante

Variable	<i>Marsh</i> < 3c (N=96)	<i>Marsh</i> 3c (N=808)	P	O.R. (I.C.)
Sexo			0,4 (n.s.)	
Mujeres	58 (60,4%)	486 (60,1%)		
Hombres	34 (35,4%)	305 (37,7%)		
Edad al Diagnóstico			< 0,001	
Edad ≤ 24 meses	16 (16,7%)	365 (45,2%)		4,1 (2,4-7,2)
Edad > 24 meses	80 (83,3%)	443 (54,8%)		
Síntomas al Diagnóstico			< 0,001	
Asintomáticos	24 (25%)	96 (11,9%)		
Sintomáticos	72 (75%)	712 (88,1%)		2,5 (1,5-4,1)
Clínica Típica	14 (14,6%)	405 (50,1%)	< 0,001	5,8 (3,3-10,5)
Clínica Atípica	82 (85,4%)	403 (49,9%)		
AntiTG2				
≤ 25 U/ml	14 (18,7%)	36 (9,3%)	0,02	
> 25 U/ml	61 (81,3%)	350 (90,7%)		2,2 (1,1-4,4)
≤ 50 U/ml	26 (34,7%)	68 (17,6%)	0,001	
> 50 U/ml	49 (65,3%)	318 (82,4%)		2,5 (1,4-4,3)
≤ 70 U/ml	29 (38,7%)	95 (24,5%)	0,012	
> 70 U/ml	46 (61,3%)	291 (75,4%)		1,9 (1,2-3,3)
DQ2 Homocigoto			< 0,001	
DR3/DR3, DR3/DR7	23 (24%)	351 (46,9%)		2,4 (1,5-3,9)
NO DR3/DR3, DR3/DR7	73 (76%)	398 (53,1%)		
DQ2.5			0,16 (n.s.)	
DR3, DR5/DR7	82 (85,4%)	675 (90,1%)		
NO DR3, DR5/DR7	14 (14,6%)	74 (9,9%)		
DQ2.2			0,4 (n.s.)	
DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	9 (9,4%)	52 (6,9%)		
NO DR7/DR7, DR7/DR4, DR7/DRX	87 (90,6%)	697 (93,1%)		
DQ8			0,5 (n.s.)	
DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	6 (14,6%)	35 (85,4%)		
NO DR4/DR4, DR4/DR7, DR4/DRX	90 (11,2%)	714 (88,8%)		

A continuación se seleccionaron las variables con una $p < 0,2$ en el análisis univariante, el HLA DQ2 homocigoto y los antiTG2 de 50 U/ml para el análisis multivariante.

Los resultados se muestran en la tabla 48 y en las figuras 43 a 46.

RESULTADOS

Tabla 48. Resultados del Análisis mediante Regresión Logística Multivariante con *Marsh 3c* como variable dependiente

Variable	p	O.R. (I.C.)
Edad ≤ 24 meses	0,009	2,6 (1,3-5,5)
Clínica Típica	0,016	2,4 (1,2-2,5)
antiTG2 > 50 U/ml	0,015	2 (1,15-3,6)
DQ2 Homocigoto	0,012	2,1 (1,2-3,8)

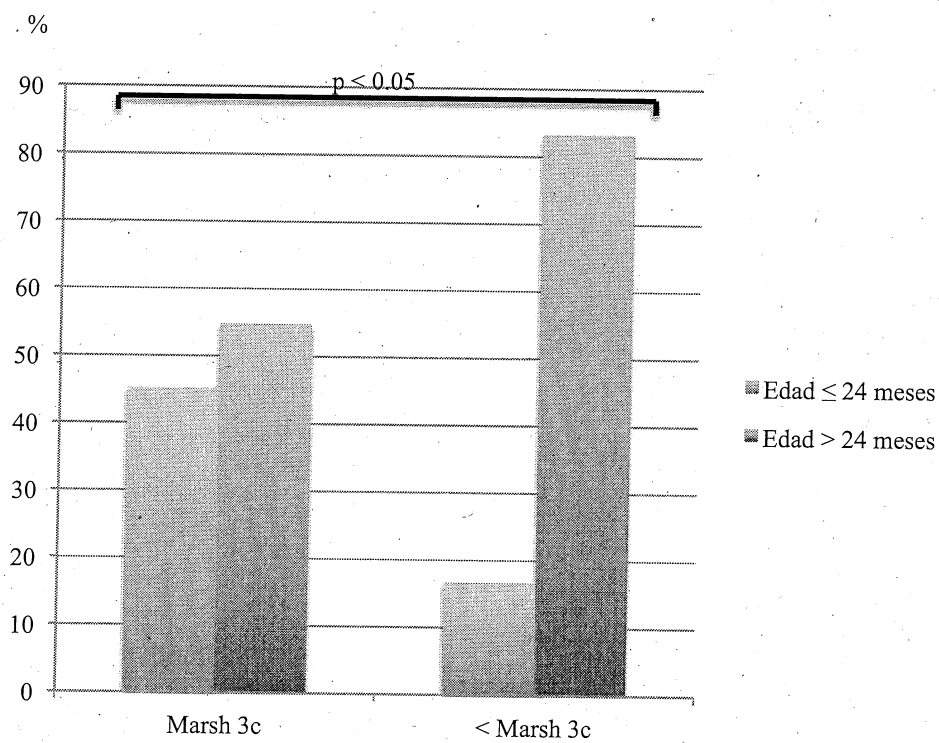


Figura 43. Lesión Intestinal tipo *Marsh 3c* y Edad de Presentación. Comparación entre grupos mediante χ^2

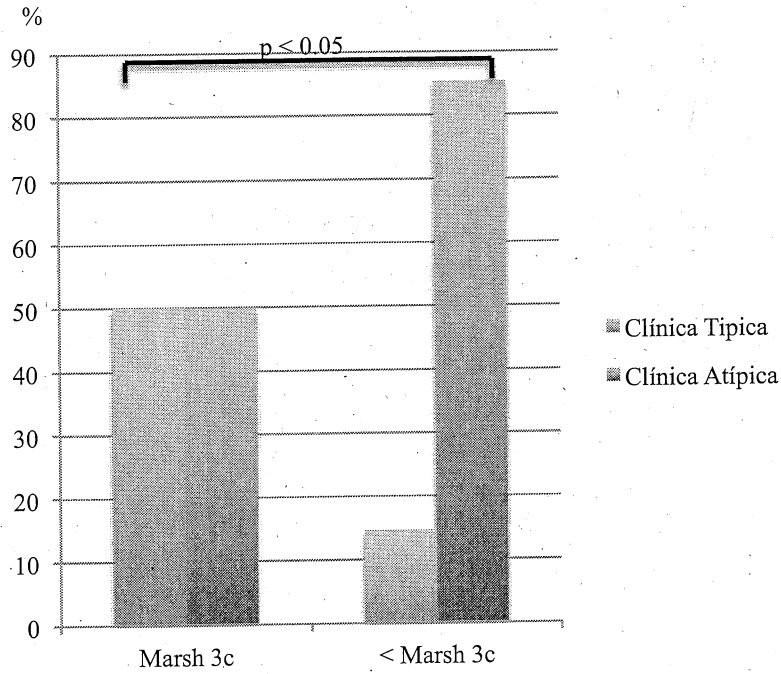


Figura 44. Lesión Intestinal tipo *Marsh 3c* y Presentación Clínica. Comparación entre grupos mediante χ^2

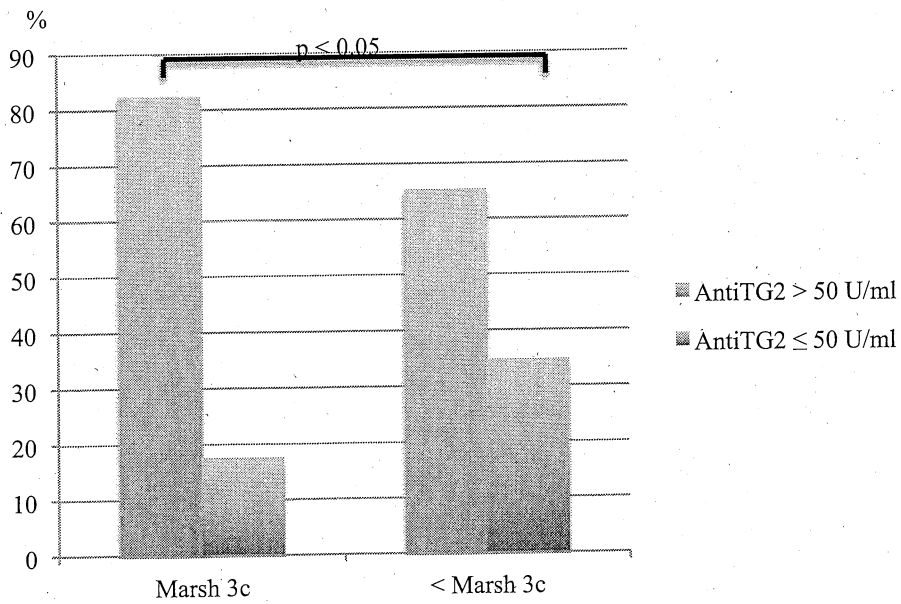


Figura 45. Lesión Intestinal tipo *Marsh 3c* y Valores de AntiTG2, Comparación entre grupos mediante χ^2

RESULTADOS

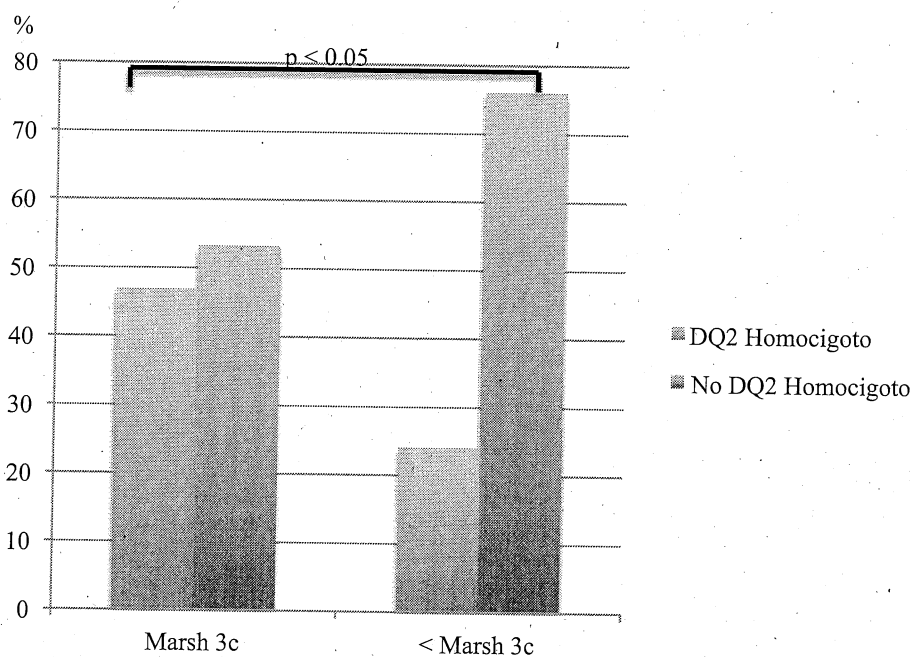


Figura 46. Lesión Intestinal tipo *Marsh 3c* y DQ2 Homocigoto. Comparación entre grupos mediante χ^2

5.15. Valoración de la aplicabilidad de los criterios diagnósticos de la *ESPGHAN*

2012

5.15.1. Valoración de la aplicabilidad del *Score* de la *ESPGHAN* en los Pacientes.

De los 916 pacientes estudiados, 19 tenían un *score* de 3. El resto tenían un *score* de 4 o mayor y por lo tanto, cumplían los criterios diagnósticos de EC.

Características de los 19 pacientes con un *score* de 3:

Estos 19 pacientes no sumarían los puntos necesarios para ser diagnosticados de EC según el *score* diagnóstico propuesto en las nuevas guías diagnósticas.

Con respecto a la edad al diagnóstico de este grupo de pacientes, 5 pacientes tenían menos de 24 meses al diagnóstico.

La presentación clínica al diagnóstico fue con síndrome de malabsorción en 2 casos, 13 tenían otros síntomas o pertenecían a grupos de riesgo y 4 eran asintomáticos.

Los marcadores serológicos eran desconocidos en 14 pacientes, positivos a títulos bajos en 4 y positivos 10 veces por encima del rango de normalidad en un paciente.

El HLA fue DQ2 o DQ8 en 4 pacientes, DQ2.2 en 12 y no DQ2/DQ8 ni DQ2.2 en 3 pacientes.

En un paciente no se hizo biopsia intestinal, 2 tenían un *Marsh* 2 o 3^a y 16 tenían un *Marsh* 3b o 3c.

5.15.2. Aplicabilidad del diagnóstico sin biopsia intestinal en los pacientes:

En total, de 916 pacientes 609 tenían marcadores serológicos y HLA.

Sin embargo, muchos pacientes tenían sólo uno de los marcadores (antiTG2 o EMA): 164 pacientes no tenían antiTG2 y 373 pacientes no tenían EMA. De los 236 pacientes que tenían EMA, 159 no tenían antiTG2. Esto implica que de los 916 pacientes sólo en 77 se dispone de valores de antiTG2, EMA y HLA. Estos 77 pacientes fueron diagnosticados entre 2003 y 2013.

61 de los 77 tenían una antiTG2 > 10 ULN (> 70 U/ml) y unos EMA positivos.

55 tenían síntomas al diagnóstico (6 eran asintomáticos).

RESULTADOS

49 tenían HLA DQ2 o DQ8 (5 tenían un DQ2.2 y 1 paciente tenía HLA no considerado de riesgo).

La figura 47 representa estos datos como se puede ver a continuación.

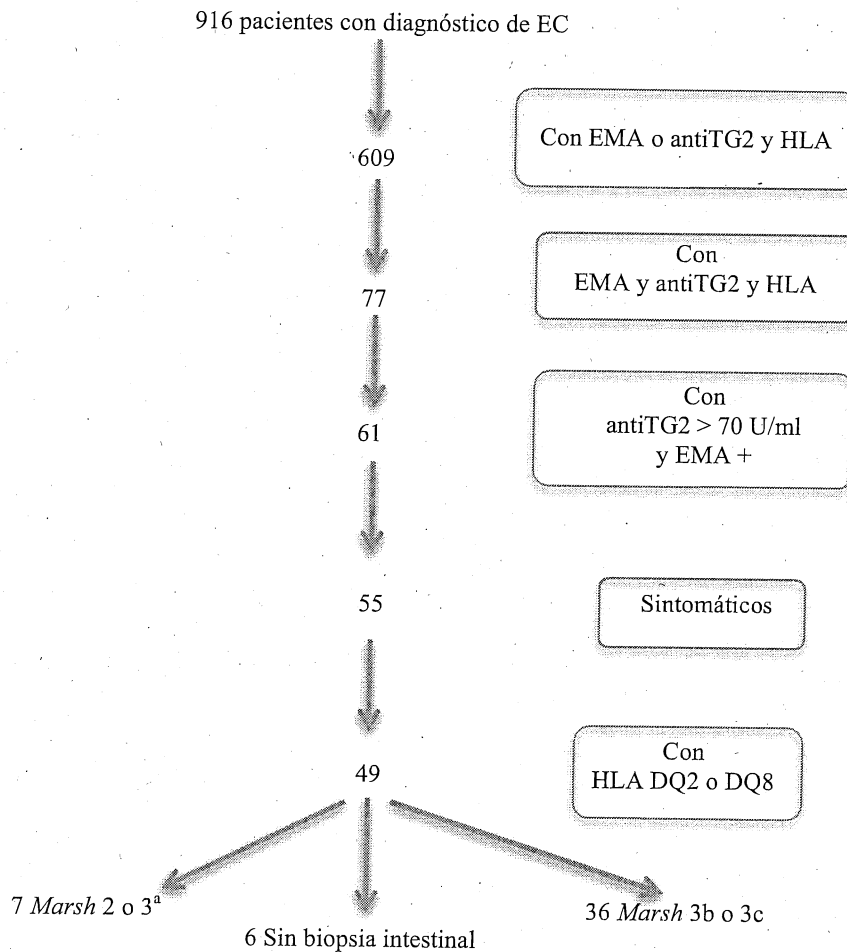


Figura 47. Aplicación de los Nuevos Criterios Diagnósticos. Diagnóstico sin Biopsia Intestinal

En total, 77 pacientes tenían todos los datos analíticos, clínicos e histológicos para poder ser diagnosticados aplicando los nuevos criterios diagnósticos.

De estos, 49 pacientes cumplían las condiciones para haber sido diagnosticados sin biopsia intestinal: 7 tenían un *Marsh 2* o *3^a*, 36 tenían un *Marsh 3b* o *3c* y en 6 no se había realizado biopsia intestinal siguiendo los nuevos criterios diagnósticos.

Los otros 28 pacientes no reunían las condiciones necesarias para el diagnóstico sin biopsia intestinal. En uno de ellos no fue posible realizar la biopsia intestinal y todos los demás tenían un *Marsh* 3. El *score* fue de 4 o mayor en todos.

Para valorar la posibilidad de aumentar el número de pacientes celíacos diagnosticados sin necesidad de biopsia intestinal, calculamos cuántos pacientes habría sido posible diagnosticar aplicando los nuevos criterios diagnósticos pero con un valor de antiTG2 > 50 U/ml (en lugar de 70 U/ml). Aplicando un valor de antiTG2 > 50 U/ml como referencia, se podrían haber diagnosticado sin biopsia intestinal 6 pacientes más (55 de 77), todos con un *Marsh* 3 en la anatomía patológica.

6. DISCUSIÓN

Desde la publicación de las primeras guías diagnósticas de la EC en 1970, ha habido un cambio espectacular en nuestro conocimiento sobre esta enfermedad. Hoy en día sabemos que se trata de una patología frecuente, que afecta a aproximadamente al 1% de la población a nivel mundial, que se presenta a cualquier edad y que puede tener una sintomatología muy diversa, e incluso ser asintomática (124, 136, 137). La mejora en las técnicas diagnósticas ha permitido identificar a poblaciones con un mayor riesgo de desarrollar EC, lo cual ha contribuido a un aumento en el número de pacientes que se diagnostican, sobre todo aquellos asintomáticos o con formas de presentación atípicas (138). Además, sabemos que la EC es una enfermedad inmunomediada que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos, con unas manifestaciones clínicas, serológicas e histológicas determinadas, en respuesta a la ingesta de gluten y desencadenada por un factor o factores ambientales adicionales que aún no se han podido identificar. Es conocido que el riesgo genético depende fundamentalmente del HLA, aunque sabemos que existen otros componentes genéticos asociados a la EC. Todos estos avances en el conocimiento de la EC han dado lugar al reciente desarrollo de unas nuevas guías diagnósticas (30), que por primera vez contemplan la posibilidad de establecer el diagnóstico de EC en pacientes que reúnan una serie de criterios clínicos, serológicos y genéticos sin la necesidad de practicar una biopsia intestinal.

El objetivo de este proyecto es estudiar las características de la población de pacientes con EC diagnosticados en el Hospital Universitario Cruces a lo largo de las últimas cuatro décadas.

Tomando como referencia las nuevas guías diagnósticas de la *ESPGHAN* (30) y los nuevos conocimientos sobre la EC, se han estudiado en esta muestra la influencia de los factores genéticos relativos al HLA, el cambio en la presentación clínica de los pacientes a lo largo del tiempo y su asociación con determinados alelos y genotipos HLA y las características de los pacientes con un determinado perfil serológico. Finalmente se ha evaluado la aplicabilidad de los nuevos criterios diagnósticos en un amplio grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de EC.

Para ello, se han recogido los datos de 916 pacientes diagnosticados de EC entre 1975 y 2013 en el Hospital Universitario Cruces. Además, para el estudio de la influencia del HLA en el riesgo de desarrollar EC se han analizado los alelos y genotipos HLA de 2169 individuos sanos de Álava y Bizkaia, donantes de médula ósea entre 2011 y 2015 (grupo control). El diagnóstico de EC se ha establecido siguiendo los criterios diagnósticos aceptados en el momento de la consulta. Los cambios en estos criterios diagnósticos a medida que la enfermedad se ha ido conociendo mejor y a medida que se han ido desarrollado nuevas técnicas serológicas, dificultan el estudio de una muestra tan amplia de pacientes recogida a lo largo de casi 40 años y de hecho, los criterios y técnicas serológicas aceptados inicialmente ya no se utilizan hoy en día. Así por ejemplo, para la aplicación de las nuevas guías diagnósticas es necesario conocer los valores de antiTG2, EMA y HLA. Pero los antiTG2 se empezaron a determinar a partir del año 2000 y los EMA, que se empezaron a utilizar a partir de 1990, fueron sustituidos temporalmente por los antiTG2 hasta 2012. Actualmente se determinan ambos. Además, el HLA se empezó a determinar de forma rutinaria en los pacientes a partir de 2003, aunque se estudió retrospectivamente en los pacientes diagnosticados con anterioridad a esta

DISCUSIÓN

fecha. Los AGA clásicos hoy no se consideran fiables. Ésta ha sido una de las principales limitaciones de este estudio. Al tratarse de un registro a muy largo plazo, no hemos dispuesto de todos los parámetros analíticos necesarios para la aplicación de los recientes criterios diagnósticos en gran parte de los pacientes de esta muestra.

Por otra parte, este estudio se basa en pacientes con EC. No se han incluido individuos con sospecha de EC no confirmada, lo cual ha limitado la capacidad para evaluar la utilidad de los marcadores serológicos a la hora de predecir la lesión intestinal asociada a EC y por tanto, de establecer el diagnóstico de EC sin la necesidad de realizar una biopsia intestinal.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio, un 88%, tenía una lesión intestinal grave tipo *Marsh 3c*. Por una parte, este dato confirma la fiabilidad de esta muestra, pero por otro lado también implica una escasa heterogeneidad respecto al grado de lesión intestinal, lo que dificulta el estudio de variables predictoras de la misma. Por esto y por la ausencia de una población control con sospecha no confirmada de EC, no se ha podido valorar qué parámetros predicen la lesión intestinal asociada a EC, sino cuáles se asocian con una lesión intestinal más grave.

Por último, el estudio de los diferentes alelos y genotipos HLA se ha visto complicado por la gran variabilidad en la nomenclatura utilizada por los diferentes autores y en las diferentes épocas. Los alelos se han expresado siguiendo la nomenclatura DR y los genotipos se han expresado mediante la nomenclatura DR y DQ. Hemos intentado mostrar los resultados de una manera simplificada y comprensible y facilitando la comparación de estos resultados con los de otros autores.

La presencia de un número reducido de determinados alelos HLA (DQ2.2 y DQ8) ha limitado su estudio desde el punto de vista estadístico.

El objetivo general de este estudio es describir una muestra representativa de la población de pacientes pediátricos con EC en Bizkaia.

Se han estudiado 916 pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario Cruces entre 1975 y 2013. En concordancia con lo descrito por otros autores (54,55), hemos observado una mayoría de pacientes de sexo femenino (60% frente al 37%), habiendo 1,6 veces más mujeres que hombres. La mediana de edad al diagnóstico ha sido de 26 meses, que en general es menor de lo descrito en otros estudios (139-144). La mediana de duración de la lactancia materna, de 3 meses, entra dentro de lo observado en la población general hoy en día (145), así como la mediana de edad de introducción del gluten (146). La edad de presentación, así como la edad de introducción del gluten han variado a lo largo del tiempo de duración de este estudio. En los años 70 las fórmulas infantiles contenían gluten y quizás por este motivo la edad de presentación es menor en nuestro estudio, en relación con una introducción del gluten más precoz.

Un 14 % de los pacientes tenían antecedentes familiares en primer grado de patología autoinmune y un 5,3% tenían antecedentes personales de patología asociada. Estos valores varían discretamente respecto a los detectados en un estudio reciente llevado a cabo en el mismo área geográfica (147), que encontró porcentajes de patología asociada del 18 % y 9% respectivamente. Esta variación puede deberse a que el estudio citado se basaba en una población de adultos con EC, que habían sido diagnosticados en la infancia.

DISCUSIÓN

Con respecto a los marcadores serológicos, los antiTG2 se determinaron en 471 pacientes, siendo positivos en 462 y con una mediana de 101 U/ml. Teniendo en cuenta que en nuestro laboratorio se consideran positivos valores superiores a 7 U/ml, se puede deducir que estos valores de antiTG2 son relativamente altos. Sólo 125 pacientes, un 27% de los pacientes con antiTG2, tenían valores menores de 70 U/ml. Es posible que esta tendencia a presentar valores de antiTG2 más elevados haya contribuido a las dificultades para estudiar las diferencias fenotípicas de pacientes según sus valores de antiTG2.

En 260 pacientes, un 28% del total, se determinaron los EMA. Estos fueron positivos en 252 y negativos en 8 pacientes. Sólo 87 pacientes tenían EMA y antiTG2, lo que, como ya se ha mencionado antes, ha dificultado la evaluación de la aplicabilidad de los nuevos criterios diagnósticos.

Los primeros marcadores serológicos en utilizarse fueron los AGA. Estos marcadores se han determinado en un número pequeño de pacientes, ya que rápidamente fueron sustituidos por otros de mayor rentabilidad diagnóstica como los EMA y los antiTG2. A partir de 2013 se empezaron a determinar los anticuerpos anti DGP, que son más fiables que los AGA clásicos, pero dado que en este registro no se incluyen pacientes diagnosticados más allá de diciembre de 2013 y dado que a partir de 2012 ya se empiezan a determinar los antiTG2 y EMA en todos los pacientes, éstos no se han tenido en cuenta.

El diagnóstico de EC se confirmó mediante biopsia intestinal en la mayoría de pacientes (904, un 98%). 12 pacientes se diagnosticaron sin biopsia intestinal: 9 siguiendo los nuevos criterios diagnósticos de 2012 y en 3 no fue posible realizar la

biopsia intestinal por razones técnicas. Todos los pacientes de esta muestra cumplían los criterios diagnósticos utilizados en el momento. La mayoría de pacientes tenía una lesión intestinal grave, tipo *Marsh* 3c (808, un 89%). Ninguno tenía un *Marsh* 0 o 1 y sólo 3 tenían un *Marsh* 2.

Con respecto a la forma de presentación clínica, la mayoría de pacientes, un 87%, se encontraban sintomáticos al diagnóstico y un 46% tenía un síndrome clásico de malabsorción. El 13% se encontraba asintomático al diagnóstico y un 7% pertenecía a grupos de riesgo de desarrollar EC. Las formas de presentación atípica más frecuentes fueron: pérdida de peso/retraso del crecimiento/retraso puberal (29%), distensión abdominal aislada (17%) y dolor abdominal aislado (9%).

Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía alrededor de 2 años, presentaba un síndrome clásico y tenía una lesión intestinal grave al diagnóstico.

El HLA se determinó en 857 pacientes y 2169 individuos sanos.

En pacientes, el alelo HLA más frecuente fue el DR3 (78,8%), seguido por el DR7 (48%) y el DR4 (11,6%). Un 0,9% de los pacientes tenía un HLA no considerado de riesgo (diferente de DR3, DR7 y DR4). El genotipo DQ más frecuente fue el DQ2.5 (89,6%) y el resto de pacientes tenía DQ8 (4,8%) o DQ2.2 (4,7%). El genotipo DR más frecuente en pacientes fue el DR3/DR7 (30%) seguido del DR3/DRX (22%).

En controles sanos, el HLA DR3 se presentó en un 21%, el DR7 en el 34%, el DR4 en el 21% y el 73% presentaba HLA no considerados de riesgo. La frecuencia de DR5 fue igual en pacientes y en controles, un 17%. Con respecto a los genotipos DQ, un 25% de los individuos sanos tenía DQ2.5, un 19% DQ8 y un 21,5% DQ2.2.

DISCUSIÓN

Estos resultados coinciden con lo descrito por otros autores (68, 71, 73, 105, 108, 109, 111, 112, 148-150) y nos han permitido comprobar que en nuestra población, la mayoría de pacientes celíacos tiene un genotipo DQ2.5 y los que no lo portan, tienen DQ8 o DQ2.2 (ver tabla 49).

Tabla 49. Tabla comparativa de los genotipos HLA en pacientes celíacos de diferentes estudios (109, 110, 113)

HLA DR	CRUCES N= 916 (%)	DELGADO N=91(%)	MUBARAK N=155 (%)	ROSTAMI- NEJAD N=59 (%)
DQ2.5 en total	89,6%	96,7%	89,7%	69,5%
DQ2.5/DQ2.5	14,6%	11%	13,5%	13,6%
DQ2.5/DQ2.2	29,9%	17,6%	27,7%	11,9%
DQ2.5/DQ8	6,8%	1,1%	7,1%	11,9%
DQ8 sin DQ2.5	4,8%	3,3%	4,5%	25,4%
DQ8/DQ8	0,4%		1,3%	3,3%
DQ8 en total	11,6%	4,4%	11,6%	25,4%
DQ8/DQ2.2	2,6%	0	1,9%	0
DQ2.2 en total	48%	34,1%	27,7%	
DQ2.2/DQ2.2	2%	1,1%	1,9%	1,7%
DQX	0,9%	0	0	3,3%

A diferencia de lo comunicado por otros autores (101, 151), no hemos encontrado una asociación de DR5 (DQ7.5) con la EC, que se ha presentado en igual frecuencia en pacientes y en controles sanos (17,6% frente a 17,5%).

Con respecto a la influencia del HLA en el riesgo de desarrollar EC, un 25% de los individuos sanos presentan HLA DQ2.5, aunque éste es 3,5 veces más frecuente en pacientes que en individuos sanos.

Para evaluar la influencia de los diferentes genotipos HLA en relación al riesgo de desarrollar EC, hemos aplicado la fórmula: $\text{Riesgo} = 1/N$. $N = 100 \times \% \text{ en controles} / \% \text{ en casos}$ (108) y hemos calculado el riesgo obtenido mediante regresión logística. Los resultados de ambos son comparables y demuestran que el riesgo de

desarrollar EC es mayor para los portadores de DQ2.5 homocigoto (DR3/DR3 y DR3/DR7), que tienen 9,3 veces más posibilidades de padecer EC que los que tienen un HLA distinto. A continuación los pacientes con más riesgo fueron los portadores de DQ2.5 heterocigoto en *cis* o en *trans* (DR3 o DR5/DR7), con entre 2,3 y 2,8 veces más posibilidades de padecer EC que los que no tienen este HLA.

Estos hallazgos, que confirman lo descrito en la literatura respecto al gradiente de riesgo asociado al HLA, (67, 68, 71-73, 106, 107, 152) muestran que la presencia de HLA DQ2 homocigoto triplica el riesgo de tener EC frente al HLA DQ2 heterocigoto. Con respecto al DQ2.2 (DR7), globalmente es más frecuente que el DQ8 (DR4) en pacientes y supone el mismo riesgo de EC (105).

Para poder evaluar mejor el impacto de DQ2.2 y DQ8 sobre el riesgo de desarrollar EC, y dado que DQ2.5 es un factor de riesgo tan importante, se estudió el riesgo de DQ8 y DQ2.2 excluyendo DQ2.5. En este caso nos encontramos con que ambos se asocian con la EC con un O.R. de 2,5 y 2 respectivamente.

Según los nuevos criterios de la *ESPGHAN* (30), la presencia de determinados alelos HLA puede apoyar o hacer improbable el diagnóstico de EC; así la presencia de DQ2.5 o de DQ8 en homo o heterocigosis favorece el diagnóstico de EC, mientras que la presencia de DQ2.2 (DR7) es indiferente y la presencia de cualquier otro alelo HLA lo hace improbable. Sin embargo, nuestros resultados y los de otros autores (71, 110, 111, 148) demuestran que el HLA DQ2.2 no asociado a otros alelos de riesgo de EC se presenta con una frecuencia similar al DQ8 no asociado a otros alelos de riesgo de EC en pacientes celíacos y que globalmente DQ2.2 es igual de

DISCUSIÓN

frecuente que DQ8 en pacientes con EC. Por ello, creemos que el genotipo DQ2.2 debería tener el mismo peso que el DQ8 para el diagnóstico de la EC.

Según nuestros resultados se podrían estratificar los genotipos HLA en las siguientes categorías según el riesgo de desarrollar EC que confieren a quienes los portan:

- DR3/DR3 y DR3/DR7 con un O.R. de 12
- DR3/DR4, DR5/DR7, DR3/DRX, DR3/DR5 con un O.R. de alrededor de 3
- DR7/DR7, DR7/DRX, DR7/DR4 con un O.R. de alrededor de 0,5
- DR4/DR4, DR4/DRX, DR4/DR5 con un O.R. de 0,2

En nuestra opinión, teniendo en cuenta estos resultados, sería útil establecer el *score* diagnóstico como se muestra a continuación:

- DR3/DR3, DR3/DR7: + 1,5 puntos
- DR3/DR4, DR5/DR7, DR3/DR5, DR3/DRX: + 1 punto
- DR7/DR diferente a DR3 o DR5 y DR4/DR diferente de DR3: +0,5 puntos
- Resto: -1 punto

Otro objetivo de este estudio es valorar los cambios en la forma de presentación de la EC a lo largo del periodo de estudio y evaluar si existe una asociación entre estos cambios y el HLA.

Para ello hemos subdividido la muestra en cuatro décadas, de 1975 a 1984, de 1985 a 1994, de 1995 a 2004 y de 2005 hasta el final de periodo de estudio, 2013.

Como ya se ha comentado anteriormente, debido al desarrollo de técnicas serológicas más fiables y al inicio del *screening* de pacientes asintomáticos pertenecientes a poblaciones en riesgo de desarrollar EC, en los últimos 20 o 30 años ha aumentado significativamente la prevalencia de la EC (122, 138). En consonancia con estos hallazgos, hemos podido comprobar cómo el número de pacientes diagnosticados en nuestra muestra se ha triplicado a lo largo del periodo de estudio, pasando de 108 pacientes diagnosticados en la década de 1975 a 1984 a 386 en la década de 2005 a 2013. Esto implica que, aunque se haya determinado el HLA retrospectivamente en aquellos pacientes en los que no se determinó al diagnóstico, la mayoría de datos referentes al HLA corresponden a las dos últimas décadas, ya que el mayor número de diagnósticos de EC se produjo desde finales de los años noventa.

El genotipo DR3/DR7 ha sido el más prevalente en todas las décadas hasta 2004 y el DR3/DRX a partir de entonces. Hemos observado una disminución temporal estadísticamente significativa en la prevalencia del genotipo DR3/DR7 siendo su prevalencia del 44,6% en la década de 1975 a 1984 y de 24,3% en la década de 2005 a 2013, así como un aumento en el DR3/DRX, cuya prevalencia era inicialmente de un 8,7% y finalmente de un 28,5%.

La forma de presentación clínica de la EC también ha variado significativamente. Mientras que inicialmente se diagnosticaban más pacientes menores de 24 meses de edad y con un cuadro clínico clásico de malabsorción intestinal, cada vez son más frecuentes las formas de presentación atípicas en pacientes de mayor edad (124, 153). Nosotros también hemos visto un aumento estadísticamente significativo en

DISCUSIÓN

las formas de presentación atípicas asociado a un aumento en la edad de diagnóstico por encima de los 2 años.

Al observar una variación estadísticamente significativa en la frecuencia de los diferentes genotipos HLA así como en la forma de presentación clínica a lo largo del tiempo de recogida de datos, nos preguntamos si había una relación entre ambos. Hemos podido observar que existe una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de formas de presentación clínica atípica y el aumento de HLA DR3/DRX por una parte y la disminución del HLA DR3/DR7 por otra parte. Sin embargo, al estudiar la asociación entre los cambios en la edad de presentación y los cambios en los genotipos HLA no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

No sabemos con seguridad a qué se debe el aumento en las formas de presentación atípicas que se ha venido observando en los últimos años. Una posible explicación es que el aumento en las formas de presentación atípica y de la prevalencia del genotipo HLA DR3/DRX pudiera deberse a la mejoría en las técnicas diagnósticas y mejor conocimiento de la EC, que ha permitido un mayor diagnóstico de pacientes que probablemente antes pasaban desapercibidos y quedaban sin diagnosticar (124, 153). También es posible que con el tiempo se haya producido un aumento en la inmunogenicidad de factores ambientales sobre los genotipos HLA dando lugar a la manifestación de un mayor número de casos con una menor carga genética, en este caso HLA DQ2 heterocigoto, que antes no se expresaban clínicamente.

Por otra parte, como se ha comentado previamente, la presencia en nuestra muestra de una mayoría de pacientes con lesión intestinal grave y valores de antiTG2

elevados (por encima de 10 veces el límite alto de la normalidad), ha dificultado el estudio de las características fenotípicas, genotípicas e histológicas en función de sus valores de antiTG2. Además la ausencia de un grupo control de pacientes con EC no confirmada ha limitado las conclusiones que se puedan extraer con respecto a la predicción de la EC en base a datos analíticos.

Sin embargo sí nos ha sido posible estudiar las características de los pacientes con diferentes valores de antiTG2. Las nuevas guías diagnósticas proponen un valor de corte de antiTG2 por encima de 10 veces el límite de la normalidad para seleccionar aquellos pacientes que, reuniendo ciertas características clínicas y genotípicas, puedan ser diagnosticados de EC sin necesidad de realizar una biopsia intestinal; es decir que en pacientes con ciertas características y valores de antiTG2 por encima de 10 veces el límite de la normalidad se puede obviar el estudio de la lesión intestinal porque se asume que será compatible con EC. En nuestro laboratorio, los antiTG2 se consideran dudosos cuando tienen valores de 5 a 7 U/ml y positivos cuando los valores superan los 7 U/ml. Nosotros hemos elegido valores de antiTG2 de 5 veces por encima del límite de la normalidad, lo que correspondería a un valor de 25 U/ml y de 10 veces por encima del límite de la normalidad, lo que correspondería a un valor de 50 U/ml o de 70 U/ml, para subdividir a los pacientes y estudiar sus características fenotípicas, genéticas e histológicas. Para ello hemos aplicado la prueba de χ^2 y la regresión logística.

En el análisis multivariante, hemos observado que los pacientes con valores de antiTG2 > 25 U/ml (> 5 veces el valor alto de la normalidad) tienen con más frecuencia síntomas al diagnóstico, sin embargo no se asocian con la lesión

DISCUSIÓN

intestinal, indicando que este valor de corte de antiTG2 no es un buen predictor de la lesión intestinal grave.

Los pacientes con valores de antiTG2 > 50 U/ml (>10 veces el valor alto de la normalidad) sólo presentaron una asociación independiente con la lesión intestinal grave (tipo *Marsh* 3c) en el estudio multivariante.

Los pacientes con valores de antiTG2 > 70 U/ml (> de 10 veces por encima del valor máximo considerado como dudoso) presentaron significativamente más síntomas al diagnóstico y una lesión intestinal de tipo *Marsh* 3c en el análisis multivariante.

Realmente lo que nos interesa es poder predecir qué pacientes presentan una lesión intestinal para poder diferenciar, sin necesidad de realizar una gastroscopia, a los pacientes celíacos de los no celíacos. Aunque no hemos podido realizar este análisis, por la falta de un grupo control y por la alta prevalencia de lesión intestinal grave en la población estudiada, sí hemos podido estudiar las características de los pacientes con una lesión intestinal grave tipo *Marsh* 3c mediante la prueba de χ^2 y la regresión logística. En el análisis multivariante la lesión intestinal tipo *Marsh* 3c se asoció con la edad de \leq 24 meses, la presencia de síntomas al diagnóstico, valores de antiTG2 mayores de 50 U/ml y con el DQ2 homocigoto.

Estos resultados permiten concluir que los valores de antiTG2 de más de 50 U/ml permiten identificar a los pacientes con una lesión intestinal grave y que posiblemente en estos pacientes la biopsia intestinal sea innecesaria siempre y cuando reúnan el resto de características necesarias para poder ser diagnosticados sin una biopsia intestinal: presencia de síntomas al diagnóstico, EMA positivos y HLA DQ2, DQ8 o DQ2.2. Así, podemos decir que estos resultados concuerdan con lo

propuesto por las nuevas guías diagnósticas de la *ESPGHAN* y por otros autores en este respecto (30, 73, 113, 141, 154-163).

Por otro lado, también hemos estudiado si disminuir el valor de corte de antiTG2 a 5 veces el valor alto de la normalidad (25 U/ml) permite seleccionar a pacientes que podrían ser diagnosticados sin necesidad de hacer una biopsia intestinal. Los valores de antiTG2 > 25 U/ml sólo se asociaron significativamente con la presentación clínica al diagnóstico y no con la lesión intestinal, por lo que deberíamos seguir usando un punto de corte para antiTG2 de más de 10 veces el límite alto de la normalidad para plantearnos establecer el diagnóstico sin biopsia intestinal en pacientes con HLA de riesgo y clínica típica.

El estudio de las características de pacientes con una lesión intestinal grave ha permitido observar que probablemente existe un subgrupo de pacientes con una forma de EC más severa. Este tipo de paciente se diagnostica a los 24 meses de edad o antes, tiene síntomas al diagnóstico, unos valores de antiTG2 más de 10 veces el límite alto de la normalidad (en nuestro caso por encima de 50 U/ml) y HLA DQ2 homocigoto. Este cuadro clínico podría corresponder a la presentación típica, clásica de la EC como fue descrita originalmente.

Otra de las novedades en las recientes guías diagnósticas de la EC es el desarrollo de un *score* basado en las características clínicas, los valores de los marcadores serológicos, la presencia de alelos HLA de riesgo y el grado de lesión intestinal para establecer el diagnóstico de EC.

Hemos aplicado dicho *score* en los pacientes con EC confirmada y hemos observado que el *score* habría permitido diagnosticar a un 98% de los pacientes, dejando a un

DISCUSIÓN

2% de los pacientes celíacos sin diagnosticar. La mayoría de los pacientes que escaparon al diagnóstico tenían formas de presentación atípicas, no tenían marcadores serológicos o éstos eran bajos y tenían HLA tipo DQ2.2. En este respecto hemos podido comprobar que la presencia de HLA DQ2.2 se asocia, incluso hasta más que el HLA DQ8, con la EC y por lo tanto sería conveniente que pasara a considerarse al mismo nivel que el HLA DQ8 con respecto al riesgo que confiere para desarrollar EC. Igualmente es llamativo que en este *score*, la presencia de un *Marsh* 0 o 1 no reste puntos en el diagnóstico de EC. En nuestra amplia muestra de pacientes con EC ningún paciente tuvo una lesión intestinal más leve que la correspondiente a un *Marsh* 2.

Podemos concluir que aunque la aplicación del *score* diagnóstico identifica correctamente a la mayoría de pacientes con EC, hay que ser cautelosos con aquellos pacientes que debuten con formas clínicas atípicas y tengan HLA DQ2.2 ya que no van a ser identificados correctamente mediante éste.

Finalmente, hemos estudiado en qué medida los nuevos criterios diagnósticos pueden aplicarse y definen correctamente a los pacientes con EC de la muestra estudiada.

Desafortunadamente, sólo 77 de los 916 pacientes reunían todos los datos necesarios para poder aplicar los nuevos criterios *ESPGHAN*. De estos 77 pacientes, 49 (64%) cumplían las condiciones necesarias para poder ser diagnosticados sin biopsia intestinal: tenían síntomas al diagnóstico, unos antiTG2 de más de 10 veces el límite alto de la normalidad, unos EMA positivos en una determinación sanguínea diferente y HLA DQ2 o DQ8. Todos estos pacientes tenían un *score* de > 4 .

No cumplían las condiciones necesarias para ser diagnosticados sin biopsia intestinal 28 pacientes, fundamentalmente por no presentar niveles de antiTG2 de más de 10 veces el límite alto de la normalidad (en 19 pacientes), por no presentar síntomas al diagnóstico (6 pacientes) o por tener un HLA no considerado de riesgo (6 pacientes, 5 con HLA DQ2.2). Todos estos 28 pacientes, salvo uno en el que no se pudo realizar la biopsia intestinal, tenían un *Marsh* 3.

Con el objetivo de intentar aumentar la capacidad de los criterios diagnósticos para detectar a pacientes con formas menos típicas de EC, hemos aplicado estos criterios utilizando un valor de antiTG2 de 50 U/ml. De esta forma, se podrían haber diagnosticado sin biopsia intestinal un 71% de los pacientes, todos con un *Marsh* 3 en la anatomía patológica.

Esta revisión de la aplicabilidad de los nuevos criterios y *score* para el diagnóstico de la EC muestra que, aunque en general éstos sirven para identificar correctamente a aquellos pacientes con una forma de presentación típica o clásica de EC, no son ideales para la valoración de pacientes con formas atípicas y que, en caso de dudas siempre hay que recurrir a la biopsia intestinal, que de momento sigue siendo una herramienta diagnóstica fundamental para la EC. Según nuestros resultados el *score* diagnóstico es más fiable a la hora de identificar a pacientes con EC que los criterios, aunque la aplicación de estos se ha visto muy limitada por la falta de valores analíticos en muchos de nuestros pacientes. Igualmente, la aplicación de cualquiera de estos métodos diagnósticos asocia un riesgo de infra diagnosticar a pacientes con HLA no DQ2 ni DQ8, en particular pacientes con HLA DQ2.2 (71, 110, 111, 148). También es importante señalar que, aunque hemos visto que los valores altos de antiTG2 se asocian con la lesión intestinal grave, en nuestra

DISCUSIÓN

experiencia hay pacientes con valores no tan altos de antiTG2 y lesión intestinal de tipo *Marsh* 3. La *ESPGHAN* recomienda seguimiento con dieta libre a pacientes asintomáticos con valores de antiTG2 < 3 veces el límite alto de la normalidad cuando los EMA son negativos. Sin embargo, en nuestra opinión en estos casos, sobre todo ante la persistencia de la positividad de antiTG2 aún a títulos bajos, debería seguir recomendándose la realización de una biopsia intestinal para confirmar o descartar el diagnóstico de EC.

Nuestros resultados demuestran que es posible, según recomiendan las nuevas guías diagnósticas de la *ESPGHAN*, establecer el diagnóstico de EC en determinado tipo de pacientes que cumplen ciertas características clínicas, genéticas y analíticas sin la necesidad de realizar una biopsia intestinal.

No obstante, es importante que estos resultados se interpreten con cautela. Es fundamental que los pacientes con sospecha de EC sean valorados por pediatras gastroenterólogos con experiencia en el manejo de esta patología y es necesario que se cumplan todas las condiciones necesarias para el establecimiento del diagnóstico sin biopsia intestinal: presencia de síntomas clínicos sugestivos de EC, positividad de los EMA, antiTG2 > 10 veces por encima del límite alto de la normalidad (> 50 U/ml en nuestro caso) y HLA DQ2 o DQ 8, aunque en nuestra opinión, los pacientes con HLA DQ2.2 debería ser incluidos en este grupo.

Quitando esta salvedad, es fundamental que se respeten estos criterios tan estrictos, para evitar tanto que aumente el número de falsos positivos, como el de falsos negativos en el diagnóstico de EC.

7. CONCLUSIONES

1. Este estudio confirma que el HLA es una variable de riesgo para padecer EC.
2. El genotipo DQ2.5 homocigoto aporta el mayor riesgo genético. El alelo DQ2.2 también se asocia a EC y por lo tanto debería considerarse como un alelo de riesgo de EC, al igual que DQ2.5 y DQ8.
3. Existe un incremento con el paso del tiempo en las formas atípicas, que se correlaciona con un incremento del genotipo DQ2.5 heterocigoto.
4. Los pacientes con valores de antiTG2 de más de 10 veces el límite de la normalidad tienen unas características fenotípicas y genéticas particulares y pueden ser diagnosticados sin necesidad de practicar una biopsia intestinal en determinadas circunstancias.
5. Los nuevos criterios diagnósticos de la *ESPGHAN* 2012 permiten identificar a la mayoría de pacientes con EC, aunque es preciso confirmar su aplicabilidad a largo plazo y la biopsia intestinal todavía sigue siendo necesaria para el diagnóstico de muchos pacientes con EC, particularmente aquellos con formas de presentación atípica y genotipos HLA diferentes a DQ2 y DQ8.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gee S. On the coeliac affection. St Bart Hosp Rep 1888; 24:17-20.
2. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. BMJ 1988;297:1646-9.
3. Dicke WK. Coeliakie: een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de
lijder aan coeliakie. Tesis doctoral. Utrecht 1950.
4. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta Paediatr 1953;42:223-31.
5. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. Br Med J 1954;2:1318-21.
6. Royer M, Croxatto O, Biempica L, Balcazar Morrison AJ. Duodenal biopsy by aspiration under radiosopic control. Prensa Med Argent 1955;42:2515-9.
7. Shiner M. Duodenal biopsy. Lancet 1956;270:17-9.
8. Crosby WH, Kugler H. Intraluminal biopsy of the small intestine; the intestinal biopsy capsule. Am J Dig Dis 1957;2:236-41.
9. Brandborg LL, Rubin G, Quinton WE. A multipurpose instrument for suction biopsy of the esophagus, stomach, small bowel, and colon. Gastroenterology 1959;37:1-16.
10. Read AE, Gough K, Bones JA, McCarthy CF. An improvement to Crosby peroral intestinal capsule. Lancet 1962;1:894-5.

11. Kilby A. Paediatric small intestinal biopsy capsule with two ports. *Gut* 1976;17:158-59.
12. Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet* 1957;273:876-7.
13. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960;38:28-49.
14. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC, Murray CV, Stemler R, Howry C, Volwiler W. Studies of celiac disease. II. The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathology in celiac disease. *Gastroenterology* 1960;38:517-32.
15. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966;2:1280-2.
16. Fry L, Keir P, McMinn RM, Cowan JD, Hoffbrand AV. Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1967;2:729-33.
17. Shuster S, Watson AJ, Marks J. Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1968;1:1101-6.
18. Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet* 1973;1:288-91.
19. Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.
20. Burgin-Wolf A, Hernandez R, Just M. A rapid fluorescent solid-phase method for detecting antibodies against milk proteins and gliadin in different immunoglobulin classes. *Experientia* 1972;28:119-20.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

21. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111:395-402.
22. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-8.
23. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
24. Marsh MN. Studies of intestinal lymphoid tissue. III. Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 1980;79:481-92.
25. 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.
26. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1999;11:1185-94.
27. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 1997;3:797-801.
28. Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.
29. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.

30. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:572-3.
31. Vitoria JC, Castaño L. Enfermedad celiaca. En: Cruz M Tratado de Pediatría. 10ª ed. Madrid: Ergon, 2011. p. 1241-50.
32. Littlewood JM, Crollick A, Richards IDJ. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 1980;2:1359-60.
33. Challacombe DN, Bailys J. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 1980;2:1360.
34. Dossetor JF, Gibson AA, McNeish AS. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 1981;1:322-3.
35. Stenhammar L, Ansved P, Jansson G, Jansson U. The incidence of childhood coeliac disease in Sweden. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:707-9.
36. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:165-71.
37. Catassi C, Räscher IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995;84:672-6.
38. Catassi C, Fabiani E, Räscher IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
39. Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child* 1991;66:608-11.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

40. Cavell B, Stenhammar L, Ascher H, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, et al. Increasing incidence of childhood coeliac disease in Sweden. Results of a national study. *Acta Paediatr* 1992;81:589-92.
41. Grodzinsky E, Franzen L, Hed J, Ström M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. *Ann Allergy* 1992;69:66-70.
42. Magazzú G, Bottaro G, Cataldo F, Iacono G, Di Donato F, Patane R, et al. Increasing incidence of childhood celiac disease in Sicily: results of a multicenter study. *Acta Paediatr* 1994;83:1065-9.
43. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, Gorácz G, Vámos A, Szabó T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:26-30.
44. Talley NJ, Valdovinos M, Petterson TM, Carpenter HA, Melton LJ. Epidemiology of celiac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:843-6.
45. Rossi TM, Albin CH, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1993;123:262-4.
46. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
47. Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:80-4.
48. Hallert C. The epidemiology of coeliac disease: a continuous enigma. In: Lohiniemi S CP, Mäki M, editor. *The Changing Features of Coeliac Disease*. Tampere, Finland: The Finnish Coeliac Society; 1998. p. 83-7.
49. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:687-91.

50. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:59-62.
51. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
52. Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* 2001;58:402-6.
53. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
54. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:15-9.
55. Llorente-Alonso MJ, Fernández-Acenero MJ, Sebastián M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Can J Gastroenterol* 2006;20:719-22.
56. Zubillaga P, Vitoria JC, Arrieta A, Echaniz P, Garciamasdevall MD. Down's syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:168-71.
57. Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta T, Garcia-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: A study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:47-52.
58. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr* 2000;136:86-90.
59. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015;136:e170-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

60. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:365-79.
61. Anderson CM. Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a wheat gluten free diet. *Arch Dis Child* 1960;35:419-27.
62. Maluenda C, Phillips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:349-56.
63. Hardoff D, Levanon D, Gitay H, Nir I. Evaluation of microvilli in gluten-sensitive enteropathy by means of scanning and transmission electron microscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:560-4.
64. Loehry CA, Creamer B. Three-dimensional structure of the human small intestinal mucosa in health and disease. *Gut* 1969;10:6-12.
65. Manuel PD, Walker-Smith JA, France NE. Patchy enteropathy in childhood. *Gut* 1979;20:211-5.
66. Walker-Smith JA. Celiac Disease. In: Allan Walker W, editor. *Pediatric Gastrointestinal disease*. 3 ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc; 2000. p. 727-46.
67. 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.
68. Kupfer S, Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:1-28.
69. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647-55.

- 70.Hunt KA, van Heel DA. Recent advances in coeliac disease genetics. *Gut* 2009;58:473-6.
- 71.Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: Results from the European genetics cluster on celiac disease. *Human Immunology* 2003;64:469-77.
- 72.Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1*0201. *Tissue Antigens* 1993;41:173-7.
- 73.Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. *New England Journal of Medicine* 2014;371:42-9.
- 74.Vitoria JC, Bilbao JR. Updates on coeliac disease. *An Pediatr (Barc)* 2013;78:1-5.
- 75.Plaza-Izurieta L F-JN, Bilbao JR. Genetics of Celiac Disease. HLA and Non-HLA Genes. In: Arranz E F-BF, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS. *Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*. Barcelona, Spain: OmniaScience; 2015:79-104.
- 76.Mearin ML, Biemond I, Peña AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983;24:532-7.
- 77.Ludvigsson JF, Green PH. The missing environmental factor in celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371:1341-3.
- 78.Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:661-77.
- 79.Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S38-46.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 80.Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128:S25-32.
- 81.Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács 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.
- 82.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.
- 83.Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:229-41.
- 84.Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcén 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.
- 85.Tavakkoli A LB. Celiac Disease. In: SD Rampertab and GE Mullin. *Clinical Gastroenterology*. New York: Springer Science+Business Media; 2014:107.
- 86.Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, et al. Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:571-4.
- 87.Vitoria JC, Arrieta A, Ortiz L, Ayesta A. Antibodies to human tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:349-50.
- 88.Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:47-54.

89. Bargetzi MJ, Schöenberger A, Tichelli A, Fried R, Cathomas G, Signer E, et al. Celiac disease transmitted by allogeneic non-T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:607-9.
90. Kárpáti S, Török E, Kósnai I. IgA class antibody against human jejunum in sera of children with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1986;87:703-6.
91. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol* 2010;159:217-23.
92. Bizzaro N, Tampoia M, Villalta D, Platzgummer S, Liguori M, Tozzoli R, et al. Low specificity of anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal* 2006;20:184-9.
93. Villalta D, Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R. IgG anti-transglutaminase autoantibodies in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Clin Chem* 2002;48:1133.
94. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52:1567-71.
95. Bilbao JR, Vitoria JC, Ortiz L, Corrales A, Hualde I, Preciado E, et al. Immunoglobulin G autoantibodies against tissue-transglutaminase. A sensitive, cost-effective assay for the screening of celiac disease. *Autoimmunity* 2002;35:255-9.
96. 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.
97. Mearin ML M-HM, Polanco I, Ribes-Köninckx C, Santolaria S. Clinical Manifestations of Celiac Disease and Diagnostic Criteria: Differences Among Children, Adolescents and Adults. In: Arranz E F-BF, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS. *Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*. Barcelona, Spain: OmniaScience, 2015. p. 291-339.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

98. Mulder CJJ, van Wanrooij RLJ, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G. Gluten-Free Diet in Gluten-Related Disorders. *Digestive Diseases* 2013;31:57-62.
99. Balas A, Vicario JL, Zambrano A, Acuña D, García-Novo D. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997;50:52-6.
100. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
101. Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics* 2012;64:455-60.
102. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004;65:352-8.
103. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148:1175-86.
104. Kapitány A, Tóth L, Tumpek J, Csípo I, Sipos E, Woolley N, et al. Diagnostic significance of HLA-DQ typing in patients with previous coeliac disease diagnosis based on histology alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1395-402.
105. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61:105-17.
106. Medrano LM, Dema B, Lopez-Larios A, Maluenda C, Bodas A, Lopez-Palacios N, et al. HLA and Celiac Disease Susceptibility: New Genetic Factors Bring Open Questions about the HLA Influence and Gene-Dosage Effects. *Plos One* 2012;7: e48403.
107. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56:1054-9.

108. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Human Immunology* 2009;70:55-9.
109. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, Bakhshipour AR, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:6302-8.
110. Delgado JF, Amengual MJ, Veraguas A, Rodriguez E, de Los Santos MM, Guallarte MP. Paediatric celiac patients carrying the HLA-DR7-DQ2 and HLA-DR3-DQ2 haplotypes display small clinical differences. *Acta Paediatrica* 2014;103:E238-E42.
111. Harmon GS, Lebeck LK, Weidner N. Gluten-dependent enteropathy and atypical human leukocyte antigen alleles. *Hum Pathol* 2011;42:1112-6.
112. Lundin KE, Sollid LM. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:154-62.
113. Mubarak A, Spierings E, Wolters V, van Hoogstraten I, Kneepkens CMF, Houwen R. Human Leukocyte Antigen DQ2.2 and Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:428-30.
114. Achkar E, Carey WD, Petras R, Sivak MV, Revta R. Comparison of suction capsule and endoscopic biopsy of small bowel mucosa. *Gastrointest Endosc* 1986;32:278-81.
115. Granot E, Goodman-Weill M, Pizov G, Sherman Y. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:397-401.
116. Mee AS, Burke M, Vallon AG, Newman J, Cotton PB. Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:769-72.
117. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177-85.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

118. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RP, Barbera C, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:618-22.
119. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol* 2009;9:78.
120. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:207-12.
121. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121-6.
122. Tucci F, Astarita L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Ben Hariz M, et al. Celiac disease in the Mediterranean area. *BMC Gastroenterol* 2014;14:24.
123. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.
124. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1099-106; quiz 107.
125. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievänen H, Mäki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:317-24.
126. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41:15-25.

127. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterol J* 2015;3:121-35.
128. Nasr I, Messing J, Ciclitira P. Ciclitira. Novel and Experimental Therapies on the Horizon. In: Mullin SD Rampertab and GE Mullin. *Celiac Disease, Clinical Gastroenterology*. New York: Springer Science+Business Media; 2014: 193.
129. Mäki M. Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:S15-7.
130. Ribes Koninckx C. Gluten introduction and coeliac disease risk. *An Pediatr (Barc)* 2015;82:4-5.
131. 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.
132. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371:1295-303.
133. Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J* 2015;3:160-5.
134. Volta U, Lenzi M, Lazzari R, Cassani F, Collina A, Bianchi FB, et al. Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut* 1985;26:667-71.
135. Arrieta A CR, Riñón M, Altés L, Vitoria JC, García Masdevall MD. Valor diagnóstico de los marcadores inmunológicos en la Enfermedad Celiaca. *Inmunologia* 1991;10:S6-7.
136. Agardh D, Lee HS, Kurppa K, Simell V, Aronsson CA, Jörneus O, et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics* 2015;135:627-34.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

137. Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, Kähkönen SA, Sipilä I, Savilahti E, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005;5:14.
138. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:S7-9.
139. Galicia G, Balmaseda E, Sánchez-Miranda MP, Donado P, Martín-Sacristán MB, Solaguren R, Torrecilla J, Cuadrado S, Navarro I, De las Casas G. Aplicación de nuevos criterios diagnósticos de enfermedad celiaca en Castilla-La Mancha. *Acta Pediátrica Española* 2015;73:60-4.
140. Nevoral J, Kotalova R, Hradsky O, Valtrova V, Zarubova K, Lastovicka J, et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr* 2014;173:497-502.
141. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:44-9.
142. Khatib M, Baker RD, Ly EK, Kozielski R, Baker SS. The Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 2015 Jun 23. Epub ahead of print.
143. Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2012;18:4399-403.
144. Mubarak A, Spierings E, Wolters VM, Otten HG, ten Kate FJ, Houwen RH. Children with celiac disease and high tTGA are genetically and phenotypically different. *World J Gastroenterol* 2013;19:7114-20.

145. Dalmau J, Peña-Quintana L, Moráis A, Martínez V, Varea V, Martínez MJ, et al. Quantitative analysis of nutrient intake in children under 3 years old. ALSALMA study. *An Pediatr (Barc)* 2015;82:255-66.
146. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
147. González Frutos T. Dieta sin gluten en enfermedad celíaca: efecto en el estado de salud, ingesta dietética y calidad de vida. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco, 2014.
148. Bodd M, Kim CY, Lundin KE, Sollid LM. T-cell response to gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease. *Gastroenterology* 2012;142:552-61.
149. Greco L, Percopo S, Clot F, Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, et al. Lack of correlation between genotype and phenotype in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:286-90.
150. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, Garcia-Urkia N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;34:548-54.
151. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Human Immunology* 1998;59:169-75.
152. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:966-71.
153. Korponay-Szabó IR, Troncone R, Discepolo V. Adaptive diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:381-98.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

154. Tortora R, Imperatore N, Capone P, De Palma GD, De Stefano G, Gerbino N, et al. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1223-9.
155. Beltran L, Koenig M, Egner W, Howard M, Butt A, Austin MR, et al. High-titre circulating tissue transglutaminase-2 antibodies predict small bowel villous atrophy, but decision cut-off limits must be locally validated. *Clin Exp Immunol* 2014;176:190-8.
156. 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 J Gastroenterol* 2009;15:4775-80.
157. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:572-7.
158. Webb C, Norström F, Myléus A, Ivarsson A, Halvarsson B, Högberg L, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:787-91.
159. Taavela J, Kurppa K, Collin P, Lähdeaho ML, Salmi T, Saavalainen P, et al. Degree of damage to the small bowel and serum antibody titers correlate with clinical presentation of patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:166-71.
160. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics* 2005;115:1341-6.
161. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Dannaeus A, Hopfl P, Gut H, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. *Pediatr Res* 2002;51:700-5.
162. Donat E, Ramos JM, Sánchez-Valverde F, Moreno A, Martínez M, Leis R, et al. Espghan 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation Through A

Retrospective Spanish Multicentric Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015, accepted May (Epub ahead of print).

163. 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.

9. ANEXOS

9.1. Anexo I: HLA en los Controles Sanos

Para el estudio del HLA en la población sana, se recogieron los alelos y genotipos HLA de 2169 donantes sanos de médula ósea.

A continuación se describen las frecuencias halladas.

9.1.1. Alelos HLA DR en Controles Sanos

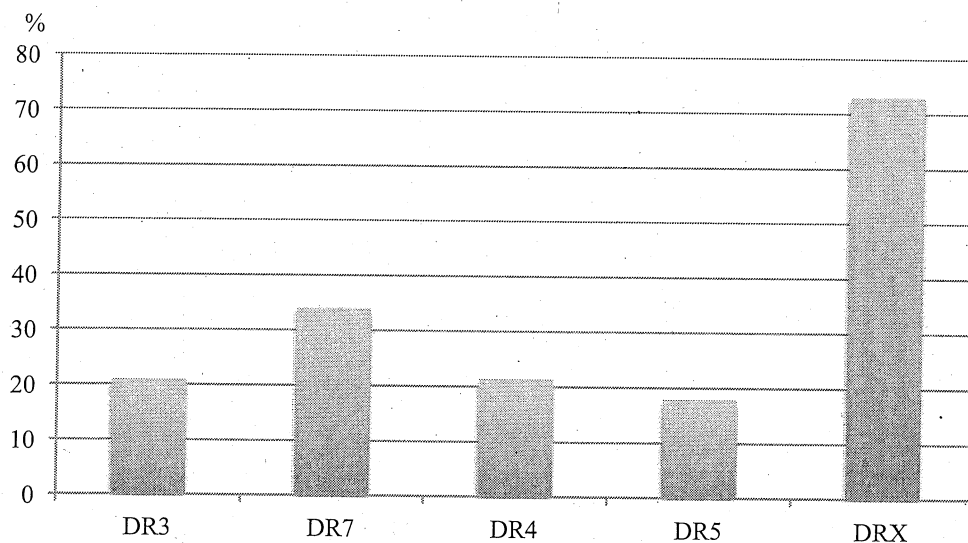


Figura 48. Representación gráfica de los alelos HLA DR en controles sanos
*DR X = No DR3 ni DR4 ni DR7 ni DR 5

Tabla 50. Genotipos HLA-DR en Controles Sanos

HLA-DR (N = 2169)	FRECUENCIAS* (%)
DR3	451 (20,8%)
DR4	463 (21,3%)
DR7	738 (34%)
DR5	387(17,8%)
DRX	1584 (73%)

*Frecuencias totales. DR4 incluye DR3/DR4 y DR4/DR7.

DR7 incluye DR3/DR7, DR7/DR4 y DR5/DR7.

DR5 incluye DR3/DR5, DR5/DR7, DR4/DR5, DR5/DRX.

9.1.2. Genotipos DQ en Controles Sanos

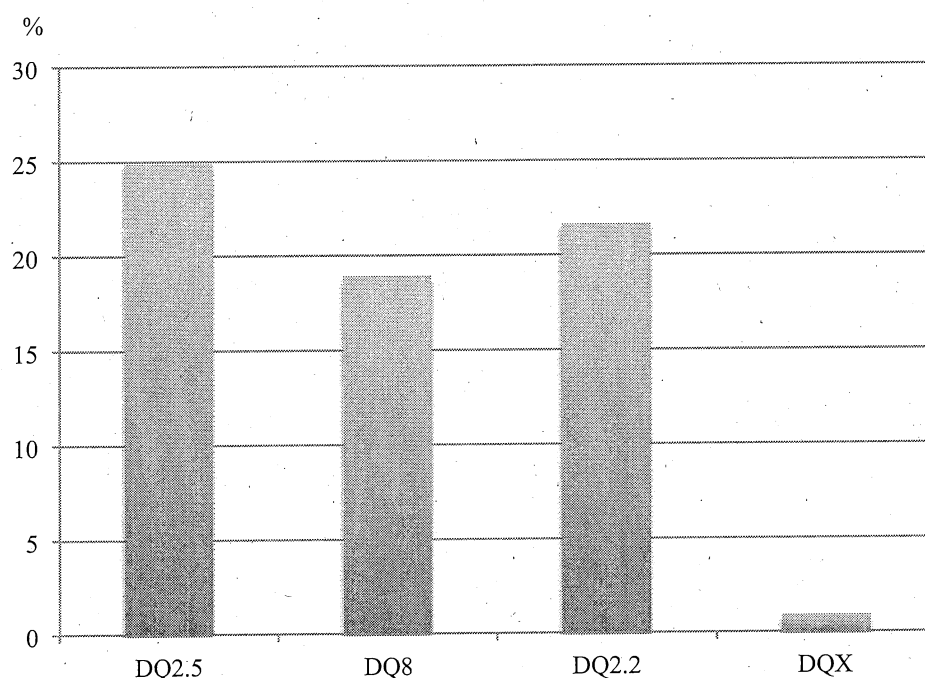


Figura 49. Representación gráfica de los genotipos HLA DQ en controles sanos DQ2.5 = DQA1*05:01 DQB1*02:01 en *cis* ó DQA1*05:05 DQB1*03:01/DQA1*02:01 DQB1*02:02 en *trans*
 DQ2.2 (Medio.DQ2) = DQA1*02:01 DQB1*02:02. Se excluye DQ8/DQ2.5.
 DQ 8 = DQA1*03 DQB1*03:02
 DQX = No DQ2/DQ8/DQ2.2

Tabla 51. Genotipo HLA DQ en Controles Sanos

HLA-DQ (N = 2169)	FRECUENCIAS* (%)
DQ2.5	540 (24,9%)
DQ8	409 (18,9%)
DQ2.2	469 (21,6%)
DQX	751 (34,6%)

*DQ8: DQ8 sin DQ2.5

DQ2.2: excluye DQ2.5 y DQ8

DQX: excluye DQ2.5, DQ8 y DQ2.2. Incluye DQ7.5.

9.1.3. Genotipos HLA DR en Controles Sanos

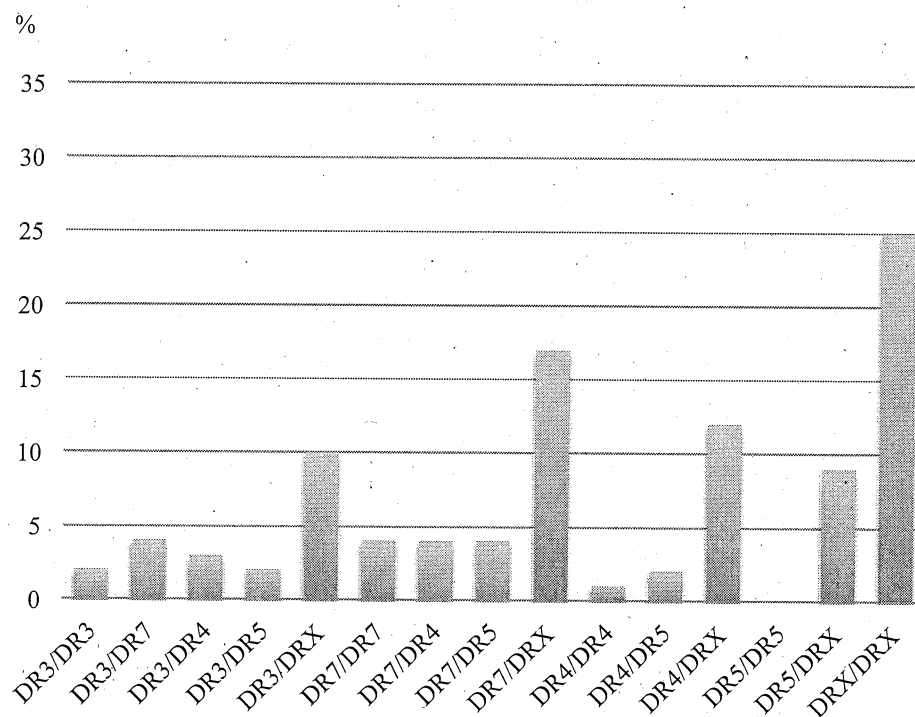


Figura 50. Representación gráfica de los genotipos HLA DR en controles sanos

Tabla 52. Genotipos HLA DR en controles sanos

HLA	DR3 (%)	DR7 (%)	DR4 (%)	DR5 (%)	DRX (%)
DR3	39 (1,8%)	90 (4,1%)	54 (2,5%)	52 (2,4%)	216 (10%)
DR7		95 (4,4%)	90 (4,1%)	89 (4,1%)	374 (17,2%)
DR4			26 (1,2%)	42 (1,9%)	251 (11,6%)
DR5				8 (0,4%)	196 (9%)
DRX					547 (25,2%)

9.1.4. Equivalencias de los Genotipos HLA DR y DQ en Controles Sanos

Tabla 53. Equivalencias de los genotipos HLA DR-DQ en controles sanos

HLA DR	HLA DQ	N (%)
DR5/DR7 y DR3	DQ2.5	540 (24,9%)
DR3/DR3	DQ2.5/DQ2.5	39 (1,8%)
DR3/DR7	DQ2.5/DQ2.2	90 (4,1%)
DR3/DR4	DQ2.5/DQ8	54 (2,5%)
DR4/DRX	DQ8/X	251 (11,6%)
DR4/DR4	DQ8/DQ8	26 (2,1%)
DR4/DR7	DQ8/DQ2.2	90 (4,1%)
DR7/DRX	DQ2.2/X	374 (17,2%)
DR7/DR7	DQ2.2/DQ2.2	95 (4,4%)

