

Gradu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

Donostia ospitalean gaixotasun zeliakoarekin diagnostikatutako haurren errebisioa

Egilea:
Maider Uribe Isado
Zuzendaria:
Joseba Landa Maya

AURKIBIDEA

1. SARRERA

1.1. GAIXOTASUN ZELIAKOA

2. HELBURUAK

2.1. HELBURU NAGUSIAK

2.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK

3. METODOAK

3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

3.2. PAZIENTEAK

3.3. MANIFESTAZIO KLINIKOAK

3.4. PROZEDURA DIAGNOSTIKOAK

4. EMAITZAK

4.1. PAZIENTEAK

4.2. MANIFESTAZIO KLINIKOAK

4.3. PROZEDURA DIAGNOSTIKOAK

4.3.1. Serologia

4.3.2. HLA-ren azterketa genetikoa

4.3.3. Biopsia

5. EZTABAIDA

5.1. PAZIENTEAK

5.2. MANIFESTAZIO KLINIKOAK

5.3. PROZEDURA DIAGNOSTIKOAK

5.3.1. Serologia

5.3.2. HLA-ren azterketa genetikoa

5.3.3. Biopsia

6. ONDORIOAK

7. BIBLIOGRAFIA

1. SARRERA

1.1. GAIXOTASUN ZELIAKOA

Gaixotasun zeliakoa (GZ), oinarri immunologikoa duen heste meheko hanturazko gaixotasuna da, dietako glutena eta erlazionatutako proteinekiko (prolaminak) sentiberatasunak eraginda aurre joera genetikoak duten pertsonetan. Zeliakiaren bereizgarri dira glutenaren menpeko manifestazio kliniko ezberdinak, autoantigorputz zirkulatzailerako espezifikokoak, HLA (giza antigeno leukozitarioa) DQ2 eta/edo DQ8 halotipoak eta enteropatia (1, 2, 3).

GZ-aren prebalentzia %1-aren inguruan kokatzen da mendebaldeko herrietan (1, 4). Hala ere, froga diagnostikoen hobekuntzak, azterketa zehatzagoak eta gaitza pairatzeko arrisku altuko indibiduen screening-ak prebalentzia handiagoa izan daitekeela iradokitzen dute. Emakumeetan gaixotasunaren prebalentzia handiagoa da gizonezkoetan baino (erlazioa 2:1) (1, 3). Adin guztietako taldeei eragiten dien arren, diagnostikatutako kasu berrien %70 20 urtetik gorakoan artean ematen da (1, 5). Espainian haurren populazioan GZ-ren prebalentzia 1/71 (%1,41) dela aurreikusi da (1).

Zeliakia gaixotasunean faktore exogeno (glutena-gliadina) eta endogenoen (inmunitate eta genetika) arteko interakzioa ematen da. Glutena ezinbesteko faktorea da GZ-aren garapenean. Faktore genetikoari dagokionez, HLA-DQA1 eta HLA-DQB1 geneek HLA-DQ2 eta HLA-DQ8 kodifikatzen dituzte eta paper espezifikoak dute gluten peptidoen aurkezpenean antigeno bezala hesteetako T CD4+ linfozitoei eta honen ondoriozko erantzun inmunean (5). Horrela, HLA zeliakoaren garapenerako faktore genetiko garrantzitsuena bilakatu da. GZ HLA-DQ2 eta HLA-DQ8-arekin erlazionatzen da; paziente zeliakoen %90-ak baino gehiagok HLA-DQ2 adierazten dute, gainerakoek HLA-DQ8 aurkezten duten bitartean (1-3, 5).

Gaixotasunaren sailkapen ugari erabili dira eta garrantzitsuenak honela bereizten ditu: GZ- klasikoa, ez klasikoa, isila, latentea eta potentziala (2, 6). Sintoma ez klasikoak sintoma klasikoak baino ohikoagoak bilakatu direnez, ikerketa honetan honako nomenklatura erabiltzeko erabaki zen: Alde batetik, sintoma eta zeinu gastrointestinalen aretan, beheakoa, esteatorrea, sabel distentsioa, sabeleko mina,

idorreria eta gorakoak (2, 6). Bestalde, sintoma eta zeinu extraintestinalen artean, pediatriako biztanlerian gehien ikusten direnak, besteak beste, hazkuntzaren porrota, hazkuntzaren geldialdia, pubertaroaren atzerapena, burdin gabezia edo anemia ferropenikoa, hezur mineralizazioaren gutxipena (osteopenia/osteoporosia), hortz-esmaltearen alterazioak, suminkortasuna, neke kronikoa, neuropatia periferikoa, epilepsia, jokabide aldaketak, artritisa/ artralgiak, gibel entzimen maila altuak, zefalea, alopezia eta alterazio psikiatrikoak dira (7).

GZ-isilduan zeliakiaren antigorputz espezifiko positiboak, HLA-aren presentziak eta heste meheko biopsian GZ-rekin bateragarriak diren aldaketa histopatologikoak daude, baina GZ-aren sintoma eta zeinu nahikorik gabe (2). GZ-latentean, aldiz, HLA bateragarriaren presentzia dago, baina heste meheko biopsian enteropatiarik gabe eta pazienteak sintomak izan ditzake edo ez eta antigorputz espezifikoak izan ditzake edo ez (2). GZ-potentziala antigorputz espezifiko positiboak eta HLA bateragarriaren presentziak definitzen dute, baina anormaltasun histologikorik gabe duodenoko biopsian, eta pazienteak sintomak eta zeinuak izan ditzake edo ez edo gluten menpeko enteropatia garatu dezake edo ez beranduago (2).

GZ manifestazio klinikoan heterogeneotasun handia aurkezten duen gaixotasuna da (3, 8), eta sintoma eta zeinu desberdinak aurki daitezke umearen adinaren arabera (1). Horrela, sintoma eta zeinu gastrointestinal eta hazkuntzaren porrota ohikoagoak dira 6 eta 24 hilabete bitartean diagnostikatutako haurretan. Ume nagusiagoetan eta nerabeetan manifestazio extra-intestinalak ohikoagoak dira, sintoma gastrointestinal gutxirekin edo gabe (1, 3).

GZ identifikatzeko zailtasuna agerikoa da aurkezpen kliniko heterogeneoak eta askotan lausoak direla eta. Gaixotasunaren malabsortzioaren ezaugarriak eta sintoma gastrointestinalak ondo ezagutzen diren bitartean, GZ duten paziente gehienek manifestazio extraintestinalak azaltzen dituzte (7). Izan ere, lehen, gaixotasuna normalean haur txikietan aurkezten zen, malabsortzioaren sintoma eta hazkuntzaren porrotarekin batera. Orain, aldiz, 10 eta 40 urte bitartekoen artean agertu ohi da, sintoma gastrointestinal arinagoekin edo extraintestinalekin (3).

Hori dela eta, zeliakiaren diagnostikorako garrantzitsua da susmo kliniko altua izatea (1), eta manifestazio extraintestinalen ezagutza handia izatea ere (8), nahiz eta frog

ez inbaditzaileek sentikortasun eta espezifikotasun handia izan. Gainera, garrantzitsua da GZ diagnostikatzea, ez bakarrik sintoma gastrointestinal argiak dituzten haurren, baita adierazpen kliniko ez hain argiak dituztenetan ere, izan ere, gaixotasunak osasunean eragin ditzakeen ondoriok kaltegarriak izan daitezke (2).

Zeini egin GZ-aren probak? Zeliakiaren probak egitea gomendatzen da soilik GZ-aren sintoma iradokitzaileak dituzten pazienteetan, eta baita gaixotasuna izateko arrisku altua duten ume taldeetan, sintomak kontuan hartu gabe. Beraz, ondorengo zeinu eta sintoma klinikoek bestelako azalpenik ez badute, GZ-aren probak egitea gomendatzen da: beherakoa, sabeleko min errepikaria, sabel distentsioa, goragale edo gorakoak, idorreria kronikoa, pisu galera edo pisu baxua, garaiera laburra, hazkunderen porrota, pubertaroaren atzerapena, anemia ferropenikoa edo burdin gabezia, amenorrea, dermatitis herpetiformea, ahoko afta errepikakorrak, neke kronikoa, hezur apurketa errepikakorrak trauma txikiekin/osteopenia/osteoporosia eta analisi hepatikoen alterazioa (1, 2, 6).

Arrisku altuko taldeetan ere screening-a gomendatzen da, sintomekiko independenteki: zeliakoen lehen mailako familiarrak, tiroiditis autoinmunea, I motako diabetes mellitusa (DM), IgA eskasi selektiboa, Down sindromea, Turner sindromea, Williams sindromea, Addison gaixotasuna, gaixotasun hepatiko autoinmuneak, gaztaroko artitis kronikoa (1,2,6).

Gaur egun, diagnostikoa manifestazio kliniko, proba serologiko, azterketa genetiko eta histopatologikoen bat-egitearen bitartez burutu daiteke. (1)

Proba serologikoak oso erabilgarriak dira GZ-aren screening-erako eta oso garrantzitsuak dira gaixotasunaren diagnostikorako lehenengo urrats modura (6). Markatzaile serologiko 2 talde nagusi daude zeliakiaren diagnostikorako sentikortasun eta espezifikotasun altua erakutsi dutenak (5):

- Auto-antigenoari zuzendutako antigorputzak: antigorputz anti-transglutaminasa tisularra 2 (anti-TG2) eta antigorputz anti-endomisio (anti-EMA).
- Antigeno erasotzaileari (gliadina) zuzendutako antigorputzak: antigorputz anti-desaminaturiko gliadina peptidoak (anti-DGP).

Antigorputz guzti hauek immunoglobulina A (IgA) edo G immunoglobulina (IgG) oinarritzen dira. Antigorputz hauen emaitzen interpretaziorako odoleko IgA totalaren mailak eskatu behar dira. IgA maila normalak dituztenei IgA-n oinarritutako antigorputzen detekzioa burutuko da. Aldiz, IgA totala oso baxua duten pazienteetan (IgA eskasi selektiboa -IgA < 0.07 mg/dl-) IgG bidezko probak erabili behar dira zeliakia hautemateko (1, 2, 5).

HLA-DQ2 eta HLA-DQ8-aren azterketa genetikoa tresna erabilgarria da GZ-koa baztertzeko bi markatzaileetarako emaitza negatiboa den kasuetan (2, 5). Izan ere, proba honek balio prediktibo negatibo altua du eta gaixotasunaren baztertzea baimentzen du % 99-eko ziurtasunarekin (1). HLA-ren azterketa GZ-aren diagnostia zalantzarri den pazienteengan egin beharko litzateke. Hala ere, haurrengan susmo kliniko altua, zeliakiaren antigorputz espezifikoak altu eta heste meharreko biopsia ekidin nahi denean gomendatzen da HLA-DQ2 eta HLA-DQ8 markatzaileen genotipatzea diagnosiari indarra gehitzeko (2, 6).

Zeliakia susmoaren aurrean, endoskopiak duodenoko mukosaren aldaketa makroskopikoen zuzeneko behaketa baimentzen du, hala nola, patroï festoneatua, tolesen murriztapena eta noduluak behatuz, baina ez dira nahikoak sentikorrek ez espezifikoak GZ-ren diagnostikorako eta biopsia behar izaten da (1).

IgA anti-TG2 edo anti-EMA positiboak dituzten pazienteetan heste biopsia bat egin beharko litzateke GZ-ren diagnostiko ziurra ezartzeko. Salbuespen bat izan daiteke proba serologikoen emaitza oso altuak eta GZ-aren sintoma eta zeinu iradokitzaileak dituzten hautatutako pazienteetan (aurrerago azaldua) (2, 6). Heste-biopsia egiteko ezinbestekoa da pazienteak glutena duen dietarekin egotea (1, 6). Biopsia anitzak hartzea gomendatzen da, bulbo duodenaletik gutxienez lagin bat eta duodenoko bigarren zatian gutxienez 4 lagin, izan ere, gaixotasunaren aldaketa histologikoak distribuzio partxeatua izaten dute edo hasieran bulbo duodenalera mugatuak (1, 2, 6).

Endoskopia eta biopsia ere egokiak dira serologia negatiboa duten pazienteetan GZ-aren susmo kliniko handia dagoen kasutan (5, 6).

Bestalde, anatomia patologikoko azterketaren emaitzak lesio bateragarrien existentzia baieztatzen dute eta lesioen estadia Marsh sailkapenaren arabera egitea baimentzen dute (1): Marsh 1 (linfozito intraepitelialen (LIE) gehikuntza), Marsh 2

(kripten hiperplasia) eta Marsh 3 (biloen atrofia [3a] partziala, [3b] subtotala, [3c] totala) (1.Taula).

Marsh modified (Oberhuber)	Histologic criterion		
	Increased intraepithelial lymphocytes*	Crypt hyperplasia	Villous atrophy
Type 0	No	No	No
Type 1	Yes	No	No
Type 2	Yes	Yes	No
Type 3a	Yes	Yes	Yes (partial)
Type 3b	Yes	Yes	Yes (subtotal)
Type 3c	Yes	Yes	Yes (total)

* >40 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Marsh modified (Oberhuber);

1.Taula. GZ-aren Marsh sailkapen histopatologikoa.

Nahiz eta Marsh 1, 2 eta 3 diagnostikoarekin bateragarriak kontsideratu, deskribatutako lesio histologikoak ez dira zeliakiaren espezifikoak (ez dira patognomonikoak) eta GZ ez den beste enteropatiekin diagnostiko diferentzial egokia burutu behar da (1).

Edozein pazienteetan, hesteetako biopsia GZ-aren diagnostiko ziurtapen handiena lortzeko oso garrantzitsua den arren (5), aukerakoa kontsideratzen da ondorengo baldintza guztiak betetzen dituzten haurretan, 2012an European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease-ek (ESPGHAN) planteaturiko jarraibide berriaren arabera (2) (1.Irudia):

- 1) GZ-aren sintoma eta zeinu iradokitzaileak.
- 2) Anti-TG2-mailak balio normalen goiko muga (BNGM) baino ≥ 10 aldiz handiagoak (anti-TG2 $\geq 10 \times$ BNGM).
- 3) Anti-EMA positiboekin egiaztatzea banandutako bigarren odol-lagin batean.
- 4) HLA-DQ2 eta/edo HLA-DQ8 presentzia.

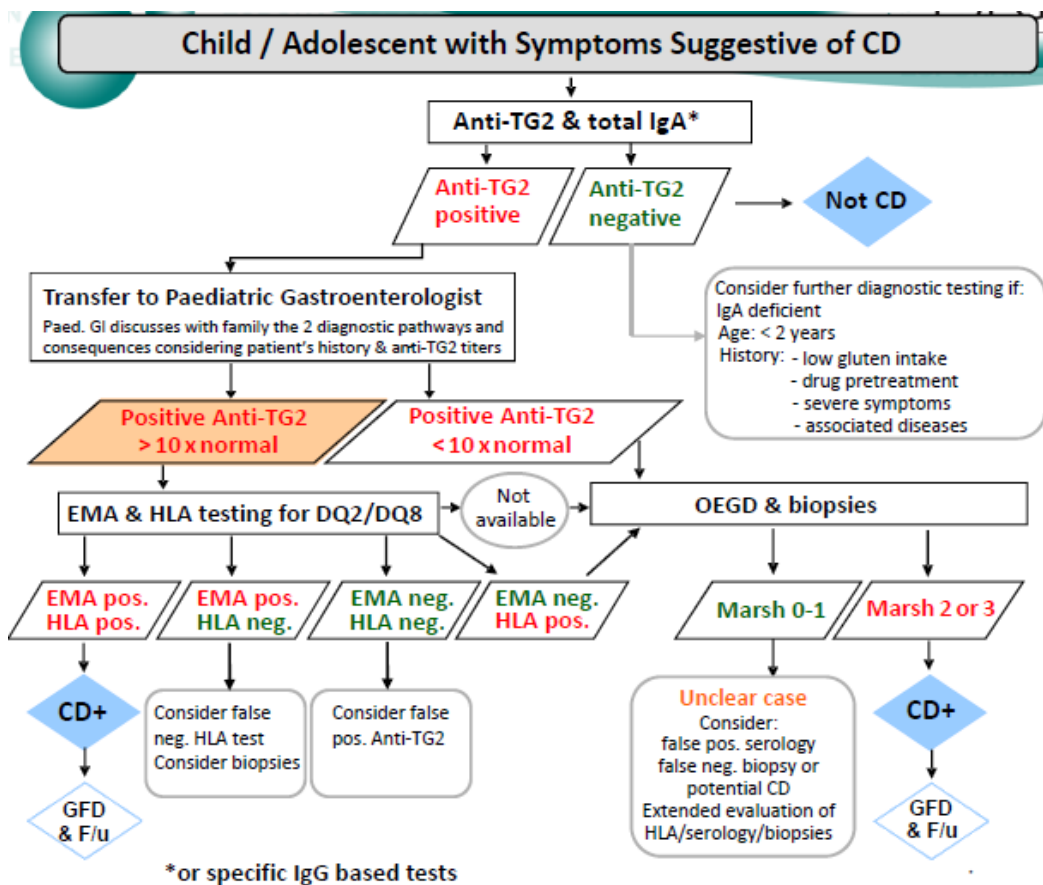


FIGURE 1. Symptomatic patient. CD = coeliac disease; EMA = endomysial antibodies; F/u = follow-up; GFD = gluten-free diet; GI = gastroenterologist; HLA = human leukocyte antigen; IgA = immunoglobulin A; IgG = immunoglobulin G; OEGD = oesophagogastroduodenoscopy; TG2 = transglutaminase type 2.

1.Irudia. 2012 ESPGHAN jarraibide berria GZ-aren diagnostikorako haur eta nerabeetan.

Izan ere, anti-TG2 ≥ 10 x BNGM bada, heste-biloen atrofiarako (Marsh 3) probabilitatea altua dela ikusi da (2, 3). Gainerako kasu guztietan beharrezkoa izango da heste-biopsia burutzea diagnostiko okerrak saihesteko (1, 2, 4, 5, 6).

Bizitza osorako glutenik gabeko dietak, sintomen desagertze osoa, froga serologikoen normalizazioa eta lesio histologikoen erresoluzioa lortzen da pazienteen gehiengoan. Gainera, iraupen mugarik gabeko glutenik gabeko dietak konplikazioak prebenitzen ditu eta morbi-mortalitatea jaisten du epe luzean (3).

2. HELBURUAK

2.1. HELBURU PRINTZIPALA

- Gaixotasun zeliakoaren errebisio bibliografikoa egitea.
- Donostia ospitalean gaixotasun zeliakoarekin diagnostikatu diren ume eta nerabe kasuen errebisioa.

2.2 BIGARREN MAILAKO HELBURUAK

- GZ duten haurren manifestazio klinikoak aztertzea.
- ESPGHAN jarraibide berriaren erabileraren ebaluazioa.

3. METODOAK

3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

PubMed bilaketa elektronikoan erabilitako bilaketa estrategia, ondorengo terminoen konbinazioan oinarritu zen: “Celiac Disease and Children” eta “Celiac Disease and Children and Diagnosis”. Hala ere, lehen strategiaren emaitzak berrikusi ondoren, bilaketa gehigarri bat burutu zen “Celiac Disease and ESPGHAN guidelines” terminoak konbinatuz, horrela ESPGHAN-ak haur eta nerabeen GZ-ren diagnostikorako proposatu zuen jarraibide berriaren ikerketa desberdinen informazio espezifikoa lortzeko asmoz. Hurrengo irizpideak ezarri ziren artikulua aukeratzeko orduan:

- Free full text-ak
- Azken 5 urteetan publikatutako artikulua
- Hizkuntza ingelesa eta gaztelania
- GZ-aren manifestazio kliniko eta diagnostikora zuzenduak.

UpToDate bilaketa elektronikoan ere antzerako bilaketa estrategia erabili zen. Kasu honetan “Celiac disease in children” terminoak erabili ziren. Emaitzak bistaratzean, “Diagnosis of celiac disease in children” eta “Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children” artikulua soilik aukeratu ziren,

umeengan GZ-aren datu orokor, kliniko eta diagnostikoan zentratutako informazio zabala lortzeko asmoz.

Horrez gain, Google bilaketan ere ondorengo asoziazioen protokoloen bilaketara bideratutako estrategia selektiboa burutu zen: “ESPGHAN guidelines celiac disease”, “Guía de diagnóstico de celiaquía en atención primaria” eta “World gastroenterology organisation guidelines on celiac disease”. Horrela, zeliakia gaixotasunaren inguruko datu ugari, manifestazio klinikoak eta diagnostiko protokoloak lortu ziren.

3.2. PAZIENTEAK

Ikerketa erretrospektibo honetan, pazienteak hautatzeko OBI databasea erabili zen. CIE-10 aren arabera, GZ-ri dagokion identifikazioa K90.0 da. Horrela, Donostia ospitalean diagnostikatutako haur eta nerabe zeliakoen zerrenda lortu zen.

Ikerketaren onarpen irizpideak ondorengoak izan ziren:

- 2016-01-01 eta 2018-12-31 bitartean diagnostikatutako kasuak.
- 14 urte baino gutxiagoko umeak.
- GZ-aren sintoma eta zeinu klinikoak izatea, gastrointestinalak zein extraintestinalak.
- Gaixotasun zeliakoaren diagnostiko ziurra izatea.

Bestalde, baztertze irizpideak ondorengoak izan ziren:

- 14 urte baino nagusiagoak
- Manifestazio klinikorik gabekoak
- GZ-isila, latentea eta potentzialaren diagnostikoa izatea.
- GZ izateko arrisku altuko taldekoak (zeliakoen lehen mailako familiarrak, tiroiditis autoinmunea, I motako DM, IgA eskasi selektiboa, Down sindromea, Turner sindromea, Williams sindromea, Addison gaixotasuna, gaixotasun hepatico autoinmuneak eta gaztaroko artritis kronikoa).

Behin hautatutako pazienten zerrenda izanda, “Excel” taula batean ondorengo datuak bildu ziren Donostia ospitaleko pediatria digestiboko historia klinikoetatik:

- Sexua.
- Adina diagnostiko momentuan.

- Aurkeztutako manifestazio klinikoak, gastrointestinalak zein extraintestinalak.
- Datu serologikoak (anti-TG2, anti-EMA, anti-DGP).
- Azterketa genetikoaren emaitzak (HLA-DQ2 eta/edo HLA-DQ8).
- Biopsiaren beharra.
- Aldaketa histopatologikoak Marsh sailkapenaren arabera.

Lana burutzeko Etika Batzordearen onarpena izan genuen. Bildutako datuak anonimoak izan ziren, eta beti ere, paziente guztien konfidentziasuna eta pribatutasuna mantenduz.

3.3. MANIFESTAZIO KLINIKOAK

Lan honetan aztertutako umeez adierazitako manifestazio klinikoak aztertu ziren, ondorengoak izanik:

Alde batetik, sintoma eta zeinu gastrointestinalen artean ondorengoak aztertu ziren: beherakoa, esteatorrea, sabel distentsioa, sabeleko mina, gorakoak eta idorreria.

Bestalde, ondorengo manifestazio extraintestinalak eta alterazio analitikoak aztertu ziren: burdin gabezia (ferropenia ferritina ≤ 20 ng/ml edo burdin serikoa < 59 mg/dl edo transferrina saturazioa $< 15\%$ bezala definitua), anemia ferropenikoa (ferropeniaren baldintzak + hemoglobina < 11 g/dl), anorexia, nekea, suminkortasuna, pisu baxua ($p < 3$) edo pisu galera, garaiara baxua ($p < 3$), hazkuntzaren porrota edo geldialdia, dermatitis herpetiformea, ahoko afta errepikakorrek eta alopezia areata.

3.4. PROZEDURA DIAGNOSTIKOAK

Donostia ospitalean erabiltzen diren probak ondorengoak dira:

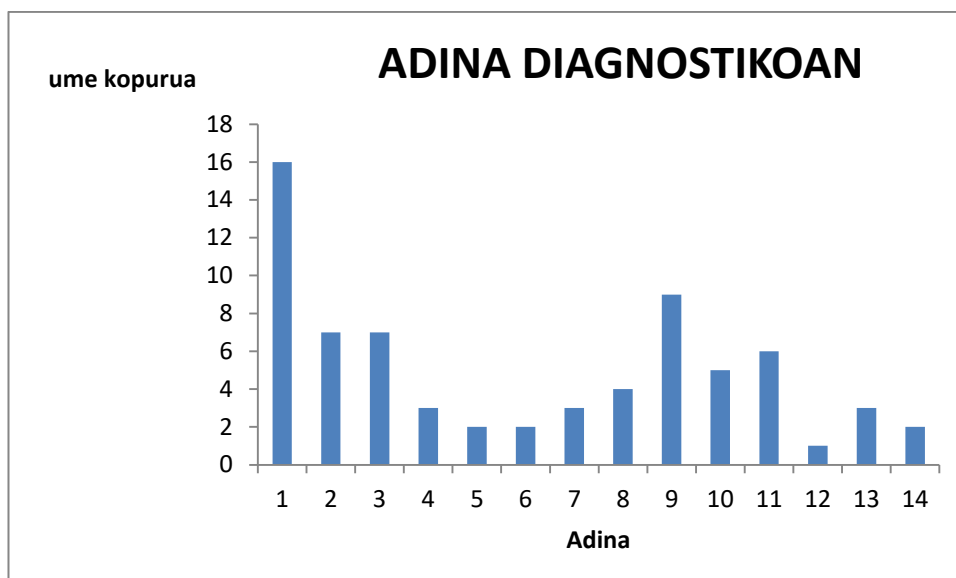
- Proba serologikoak: anti-TG2, anti-EMA eta anti-DGP. Hauek IgA edo IgG-an oinarritzen direlarik.
- Azterketa genetikoa: HLA-DQ2 eta HLA-DQ8-aren genotipaketa.
- Endoskopia eta heste biopsia: gutxienez lagin bat bulbo duodenaletik eta duodenoko 2.zatian gutxienez 4 lagin.

4. EMAITZAK

4.1. PAZIENTEAK

Aurretik metodoetan aipatutako irizpideak kontuan izan da, 78 paziente bildu ziren GZ-rekin diagnostikatuak 2016-01-01 eta 2018-12-31 bitartean. Hasierako 78 umeetatik 8 baztertuak izan ziren. Horietatik 5 GZ izateko arrisku altuko taldean egoteagatik screening bidez diagnostikoa burutu zitzaielako: ume batek Down sindromea zuen, bi haur lehen mailako familiar bat GZ-arekin izateagatik, ume batek I motako diabetes mellitusaren diagnostikoa zuen eta beste ume bat fenotipo berezia izateagatik. Horrez gain, GZ-isilarekin diagnostikatu zitzaion ume bat ere baztertua izan zen, sintomarik ez adierazteagatik eta screening bidez diagnostikatu izan zelako. Azkenik, bi paziente diagnostiko momentuan 15 urte zituztenez, ez ziren ikerketan kontuan hartu 14 urte baino gehiago izateagatik.

Azkenean, ikerketan 70 pazienteek parte hartu zuten, guztiak GZ-aren diagnostiko ziurrarekin. 46 neskatila (%65,71) eta 24 mutiko (%34,29) zeuden. Adin tartea 11 hilabete eta 14 urte bitartekoa izan zen eta bataz besteko adina 5.91 urtekoa. Horietako 16 haur (%22,86) 24 hilabete izan aurretik diagnostikatuak izan ziren, GZ-aren diagnostiko gehienak adin tarte horretan burutu zirelarik. Bestalde, gainerako haurrek ondorengo adina zuten diagnostiko momentuan: 2 urteko 7 haur (%10), 3 urteko 7 haur (%10), 4 urteko 3 ume (%4,29), 5 urteko 2 ume (%2,86), 6 urteko beste 2 ume (%2,86), 7 urteko 3 ume (%4,29), 8 urteko 4 ume (%5,71), 9 urteko 9 ume (%12,85), 10 urteko 5 ume (%7,14), 11 urteko 6 nerabe (%8,57), 12 urteko nerabe bat (%1,42), 13 urteko 3 nerabe (%4,29) eta 14 ureko 2 nerabe (%2,86) (**2.Irudia**).



2.Irudia. Ikerketako umeen adina diagnostiko momentuan.

4.2. MAIFESTAZIO KLINIKOAK

Alde batetik, manifestazio kliniko gastrointestinalak aztertu ziren, ondorengo emaitzak lortuz: beherakoa 38 pazienteetan (%54,29), esteatorrea 7 kasutan (%10), sabeleko distentsioa 27 kasutan (%38,57), min abdominala 30 haurretan (%42,86), gorakoak 15 kasutan (%21,43) eta idorreria 11 pazienteetan (%15,72). **(2.Taula).**

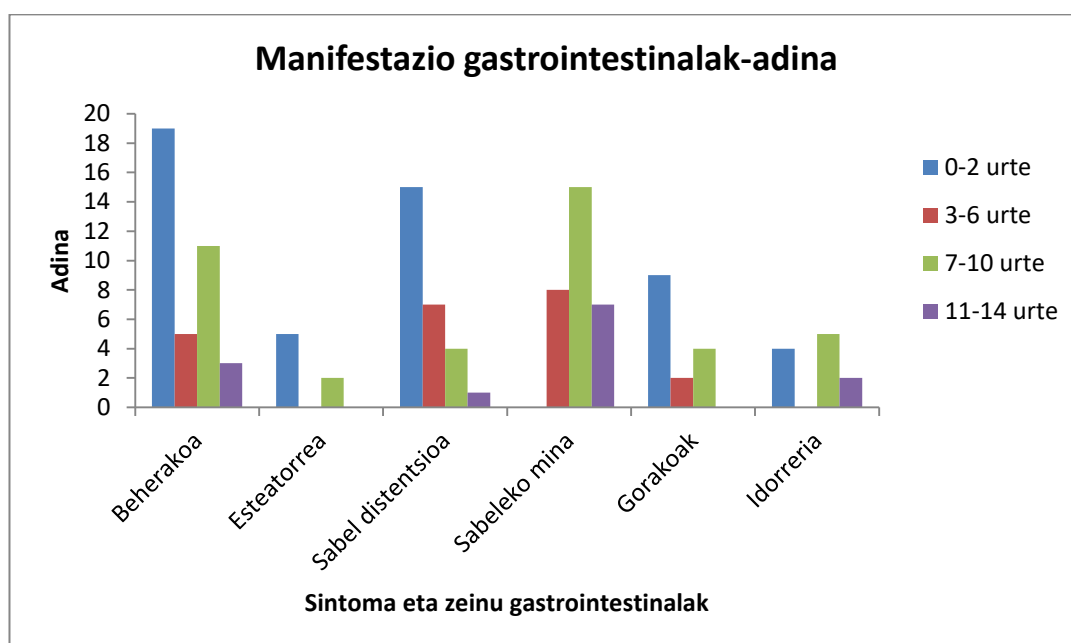
Bestalde, manifestazio extraintestinalesi eta alterazio analitikoei dagokionez: burdin gabezia 34 haurrek (%48,57) aurkeztu zuten eta anemia ferropenikoa 3 kasutan (%4,29) soilik aurkitu zen. Anorexia 8 pazienteek (%11,43) jasan zuten. Nekea beste 8 pazienteek (%11,43). Suminkortasuna 14 pazienteek (%20) azaldu zuten. Pisu baxua ($p < 3$) edota pisu galera 16 haurretan (%22,86) eta hazkuntzaren porrota 4 kasutan (%5,71). Garaiera baxua ($p < 3$), aldiz, 15 kasutan (%21,43) ikusi zen. Gainerako haurrek bai pisua eta bai altuera p3-97 tartean azaldu zuten, pertzentil balio normalen artean. Dermatitis herpetiformea 2 umeek (%2,86) izan zuten, ahoko afta errepikakorrek haur batek (%1,42) eta alopezia areata beste ume batek (%1,42). **(2.Taula).**

Sintoma eta zeinuak	Portzentajea (%)
Beherakoa	38 (%54,29)
Burdin gabezia	34 (%48,57)
Sabeleko mina	30 (%42,86)
Sabel distentsioa	27 (%38,57)
Pisu baxua edo pisu galera	16 (%22,86)
Gorakoak	15 (%21,43)
Garaiera baxua	15 (%21,43)
Suminkortasuna	14 (%20)
Idorreria	11 (%15,72)
Nekea	8 (%11,43)
Anorexia	8 (%11,43)
Esteatorrea	7 (%10)
Hazkuntzaren porrota	4 (%5,71)
Anemia ferropenikoa	3 (%4,29)
Dermatitis herpetiformea	2 (%2,86)
Ahoko afta errepikakorak	1 (%1,42)
Alopezia areata	1 (%1,42)

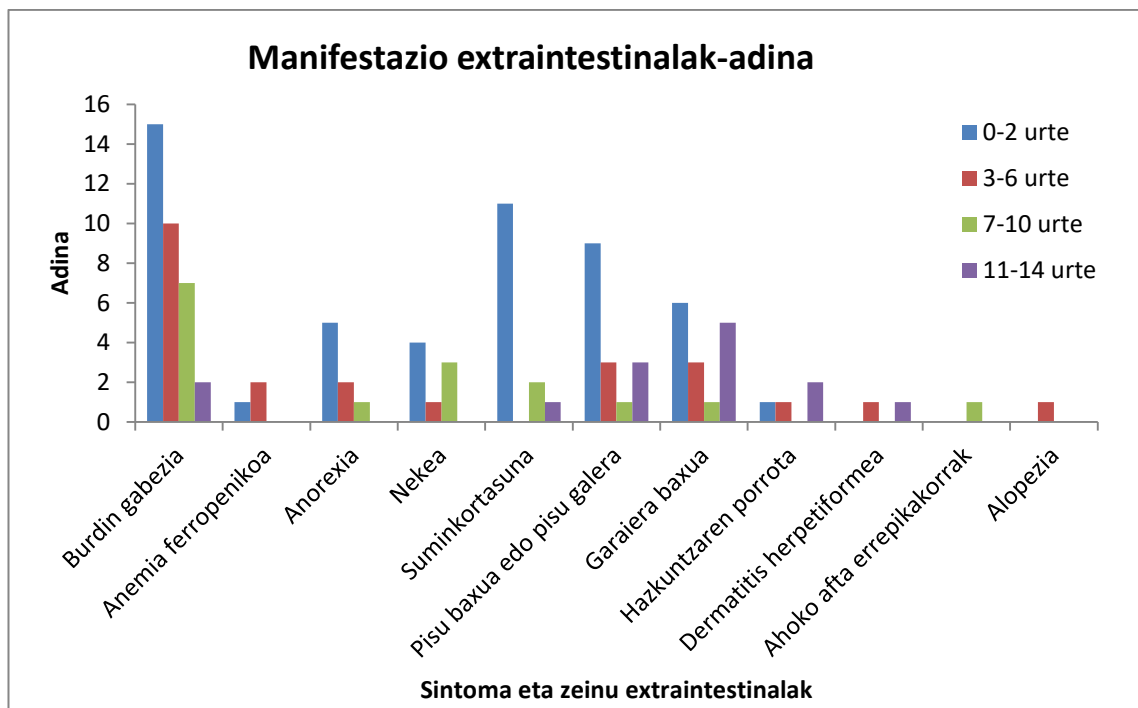
2.Taula. Gure lanean aztertutako pazienteek adierazitako sintoma eta zeinuen portzentajeak.

Klinika bakoitza aurkeztu zuten umeen adinarekin ere aztertu zen: Beherakoa pairatu zuten 38 pazienteetatik 19 hurrek (%50) 0-2 urte zituzten (hauek gehiengoak izanik), 3-6 urte bitartean 5 haur (%13,16), 7-10 urteko 11 ume (%28,95), eta 11-14 urteko 3 nerabe (%7,89). Esteatorrea jasan zuten 7 haurren artean, 5 paziente (%71,43) 0-2 urtekoak eta 2 ume (%28,57) 7-10 urtekoak, 3-6 urte eta 11-14 urte artean ez zegoen inor. Sabel distentsioa zuten 27 haurretatik, 0-2 urte artekoak 15 (%55,55) ziren, 3-6 urtekoak 7 ume (%25,93), 7-10 urteko 4 haur (%14,81) eta 10-14 urteko nerabe bat (%3,70). Sabeleko mina izan zuten 30 kasutatik, 0-2 urteko bat ere ez, 3-6 urteko 8 haur (%26,67), 7-10 urteko 15 ume (%50), eta 11-14 urteko 7 nerabe (%23,33). Gorakoa jasan zuten 15 pazienteetatik, 0-2 urte arteko 9 haur (%60), 3-6 urteko 2 ume (%13,33), 7-10 urteko 4 haur (%26,67) eta 11-14 urteko bat ere ez. Idorreria 11 kasutatik, 0-2 urte tartean 4 haur (%36,36), 3-6 urteko bat ere ez, 7-10 urteko 5 paziente (%45,45) eta 11-14 urte bitartean 2 nerabe (%18,18). **(3.Irudia)**.

Horrez gain, manifestazio extraintestinalak eta alterazio analitikoak ere adinarekin aztertu ziren: burdin gabezia izan zuten 34 haurretatik, 0-2 urteko 15 haur (%44,12), 3-6 urteko 10 (%29,41), 7-10 urteko 7 (%20,59), 11-14 urteko 2 (%5,89). Anemia ferropenikoa 1, 3 eta 6 urte zituzten 3 haurretan eman zen. Anorexia aurkeztu zuten 8 pazientetatik, 0-2 urteko 5 ume (%62,5), 3-6 urteko 2 (%25), 7-10 urteko 1 (%12,5), 11-14 urteko bat ere ez. Nekea beste 8 pazientetan, 1-2 urteko 4 haur (%50), 3-6 urteko 1 (%12,5), 7-10 urteko 3 (%37,5), 11-14 urteko bat ere ez. Suminkortasuna 14 pazientek, horietatik 11 (%78,57) 0-2 urtekoak, 3-6 urteko bat ere ez, 7-9 urteko 2 (%14,29), 11-14 urteko 1 (%7,14). Pisu baxua $p < 3$ edota pisu galera 16 haurretan ikusi zen, 1-2 urteko 9 haurretan (%56,25), 3-6 urteko 3 (%18,75), 7-10 urteko 1 (%6,25), 11-14 urteko 3 (%18,75). Hazkuntzaren porrota 4 kasutan soilik ikusi zen 0-2 urteko 1 (%25), 3-6 urteko 1 (%25), 7-9 urteko bat ere ez, 11-14 urteko 2 (%50). Garaiera baxuko 15 kasutatik, 1-2 urteko 6 (%40), 3-6 urteko 3 (%20), 7-10 urteko 1 (%6,67), 11-14 urteko 5 (%33,33). Dermatitis herpetiforme 2 kasu ikusi ziren 4 eta 11 urteko haurretan. Ahoko afta errepikakor kasu bat 10 urteko ume batean. Alopezia areata 3 urteko haur batean. **(4.Irudia).**



3.Irudia. Lanean pazienteek adierazitako sintoma eta zeinu gastrointestinalen banaketa adinaren arabera.



4.lrudia. Lanean pazienteek adierazitako sintoma eta zeinu extraintestinalen banaketa adinaren arabera.

4.3. PROZEDURA DIAGNOSTIKOAK

4.3.1. Serologia

Aztertutako 70 pazientetan (%100) IgA totala eta IgA anti-TG2 antigorputzen neurketa burutu zen. Horietatik bakarrak IgA eskasi selektiboa erakutsi zuen eta gainontzeko 69 umeeK IgA totalaren maila normalak (%98,57).

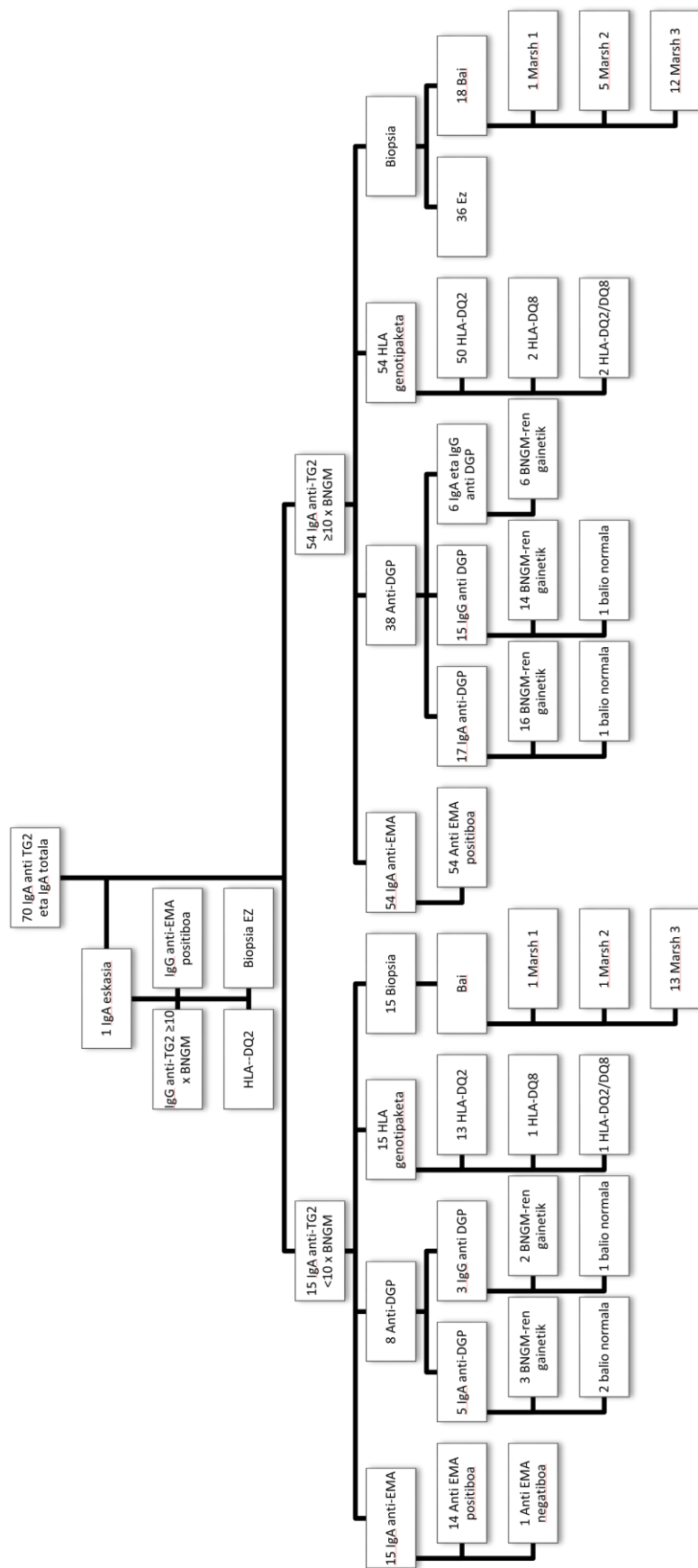
IgA kompetenteak ziren 69 haurretatik 15-tek (%21,43) anti-TG2-IgA <math>< 10 \times \text{BNGM}</math> erakutsi zuten. Hautetako paziente guztiei anti-EMA (%100) egin zitzaizen eta emaitza positiboak izan ziren kasu guztietan paziente batean izan ezik, honek balore normalen barnean erakutsi zuelako (emaitza negatiboa). Anti-EMA antigorputzak neurtzeaz gain, 8 pazientetan (%53,33) anti-DGP-ak ere burutu ziren, 5 pazienteri IgA motakoak, zeintzuek 3 pazientetan BNGM-ren gainera eta beste 2 pazientetan balio normalen barnean eman zutelarik eta gainerako 3-rei IgG, 2 BNGM-ren gainera eta balio normalen barnean bat. Horren gain, IgA anti-TG2 <math>< 10 \times \text{BNGM}</math> izan zuten paziente guztiei HLA-ren genotipaketa burutu zitzaizen (%100), emaitza positiboa izanik guztietan: 13 pazientek (%86,67) positibo eman zuten HLA-DQ2-rako, paziente bakarrak (%6,67) HLA-DQ8-rako eta beste batek (%6,66) positibo

HLA-DQ2/DQ8-rako. Azkenik, GZ-aren diagnostikoa ziurtatzeko denei (%100) egin zitzairen biopsia: Marsh 3 lesioak aurkitu ziren 13 pazienteetan (%86,67), Marsh 2 paziente bakarrean (%6,67) eta Marsh 1 ere paziente bakarrean (%6,67).

Gainerako 54 pazienteek (%77,14) anti-TG2-IgA ≥ 10 x BNGM erakutsi zuten. Kasu honetan ere, anti-EMA egin zitzairen guztiei (%100) eta emaitza positibo izan zen paziente guztietan. Aldiz, anti-DGP-ak ez ziren guztietan eskatu, 38 pazienteetan egin ziren (%70,37); 17 pazienteri (%31,48) IgA anti-DGP bakarrik burutu zitzairen, guztiek BNGM-ren gainetik eman zutelarik batek izan ezik, eta 15 (%27,78) pazienteri IgG anti-DGP bakarrik, guztiek BNGM-ren gainetik batek izan ezik. Bestalde, 2 motatako anti-DGP (IgA eta IgG) burutu zitzairen 6 pazienteri (%11,11), guztiek bi antigorputzak BNGM-ren gainetik eman zutelarik, eta 16 kasutan (%29,63) ez zen burutu bat ere ez. Horrez gain, HLA-ren azterketa genetikoa burutu zitzairen IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM izan zuten guztiei (%100), kasu honetan ere denek adierazi zuten HLA-DQ2 eta/edo HLA-DQ8 aleloetarako bateragarritasuna: 50 pazienteek HLA-DQ2-rako positiboa (%92,59), 2 kasutan HLA-DQ8 (%3,70) eta beste 2 pazienteek HLA-DQ2/DQ8-rako positiboa (%3,70). ESPGHAN-en jarraibide berria kontuan hartuz, IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM + anti-EMA positibo bigarren odol lagin batean + HLA-DQ2 edo/eta HLA-DQ8 aleloren presentzia + GZ-ren sintoma eta zeinu iradokitzaileak erakutsi zuten 36 pazienteetan (%66,67) GZ-ren diagnostikoa biopsia gabe burutu zen. Hala ere, 18 pazienteetan (%33,33) biopsia burutu zen, aldaketa histologikoak Marsh sailkapenean batu zirelarik: Marsh 3 izan zuten 12 pazienteek (%66,67), Marsh 2 aldaketak 5 pazienteetan (%27,78) eta Marsh 1 paziente bakarrean (%5,55).

Serologia probetan, IgA eskasia eman zuen paziente bakarra (%1,42) aurkitu zen (IgA <0.05). Hau jakinda, haur honi serologia proba guztia IgG antigorputz bidez egin zitzaion: IgG Anti TG2 ≥ 10 x BNGM eta IgG anti-EMA positiboa. Gainera, azterketa genetikoan HLA-DQ2-rako positiboa eman zuen, eta GZ-aren sintoma eta zeinu iradokitzaileak izateagatik diagnostikoa biopsia gabe burutu zitzaion.

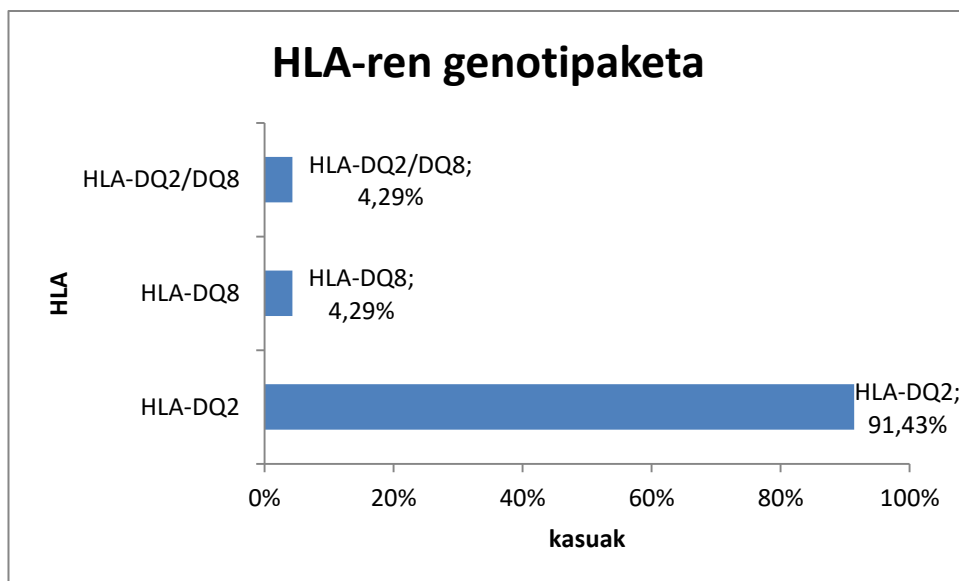
Horrez gain, ikerketa honetan anti-DGP-ak (IgA nahiz IgG) 46 pazienteetan (%52,85) burutu ziren, 6 urtetik beherako haur guztiei (37 haur) eta 7-14 urte bitartekoan artean soilik 9 kasutan burutu zen.



5. Irudia. Hasierako serologia probaren Anti-TG2 eta IgA totalaren emaitzen arabera egindako ondorengoko probak eta hauen emaitzak.

4.3.2. HLA-ren azterketa genetikoa

Pazienteen %100-ari egin zitzaion HLA-ren azterketa genetikoa eta %100 emaitza positiboa erakutsi zuten HLA-DQ2 eta/edo HLA-DQ8-rako: 64 pazientek HLA-DQ2 presentzia (%91,43), 3 pazientek HLA-DQ8 (%4,29) eta beste 3 kasutan HLA-DQ2/DQ8 (%4,29) (6.Irudia).



6.Irudia. HLA-ren prebalentzia gure lanean.

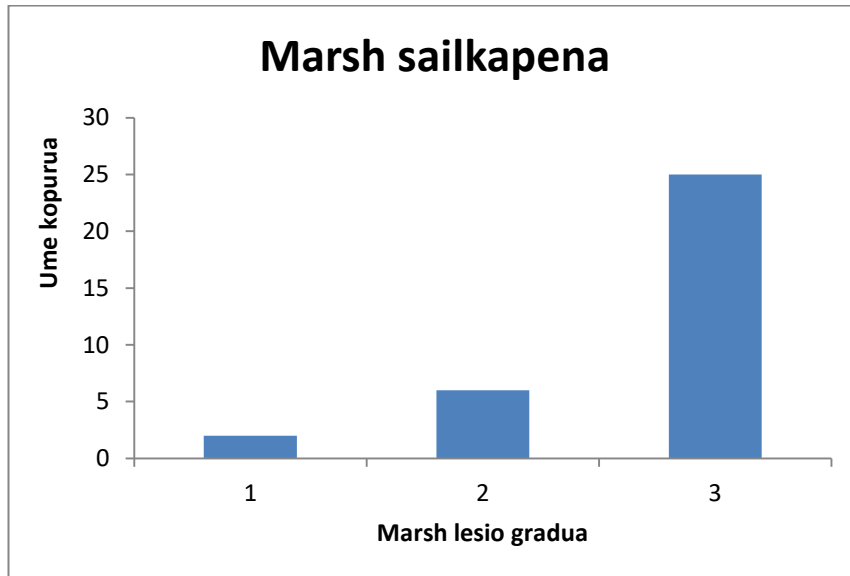
4.3.3. Biopsia

Lan honetan parte hartu zuten 70 kasuetatik, 33 pazienteri (%47,14) heste meharreko biopsia burutu zitzaion, horietatik 18 (%54,55) IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM zutelarik eta 15 (%45,45) IgA anti TG2 < 10 x BNGM.

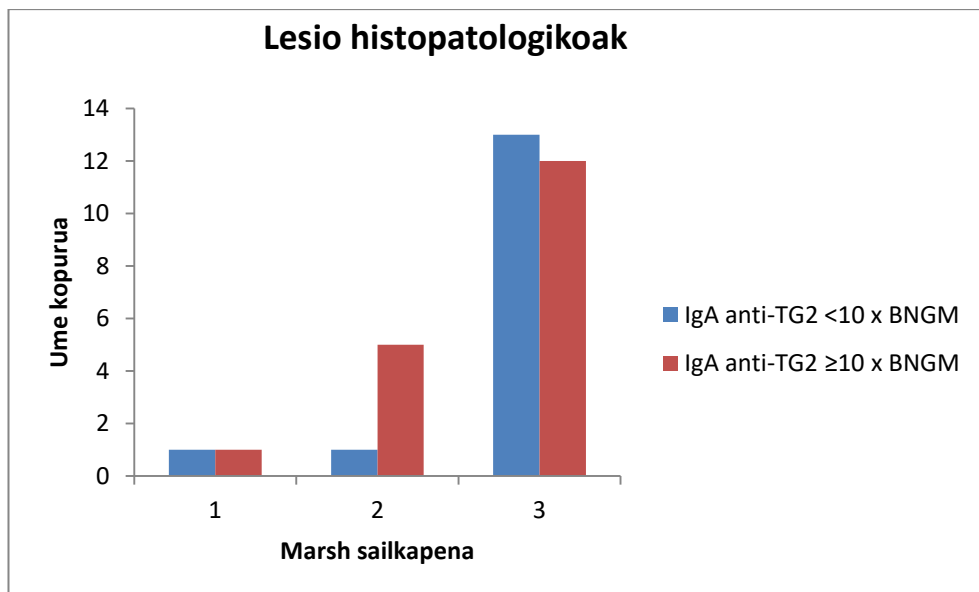
Marsh sailkapenean oinarritutako aldaketa histopatologikoei dagokionez, ondorengo emaitzak lortu ziren: 2 pazientek (%6,06) soilik erakutsi zuten Marsh 1, 6 haurrek (%18,18) Marsh 2 eta gainontzeko 25 kasutan (%75,76) Marsh 3. (7.Irudia).

Ondoren, serologiako emaitzak kontuan hartuta talde bakoitzean ikusitako Marsh sailkapena zehaztu zen: IgA anti-TG2 < 10 x BNGM izan zuten 15 haurren artean Marsh 1 solik kasu bakarra (%6,67), Marsh 2 beste paziente bat (%6,67) eta gainontzeko 13 pazientetan (%86,66) Marsh 3 aldaketak aurkitu ziren. Aldiz, IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM izan zuten 18 kasuen artean, Marsh 1 kasu bakarra (%5,55),

5 paziente (%27,78) Marsh 2 eta 12 pazientetan (%66,67) Marsh 3 aldaketak aurkitu ziren (**8.Irudia**). Azken talde honetan pazienteak monosintomatikoak edo oligosintomatikoak izan ziren.



7.Irudia. Marsh lesio histopatologikoen emaitza orokorra gure lanean.



8.Irudia. Marsh lesioen ebaluazioa IgA anti-TG2 ≥10 x BNGM eta IgA anti-TG2 <10 x BNGM paziente taldeak desberdinduta.

Bestalde, 37 kasuetan (%52,86) ez zen heste meharreko biopsia burutu, eta guztiek IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM zutela ikusi zen hasierako serologia proban, salbuespen batekin, IgA eskasia adierazi zuen haurra, honetan IgG-an oinarrituriko probak burutu zirelarik. Gainera, paziente hauetan ikusi zen ESPGHAN-ek ezarritako jarraibidearen baldintza guztiak betetzen zituztela: GZ-aren sintoma eta zeinu iradokitzaile nahikoak, IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM, IgA-anti EMA positibo bigarren odol lagin baten eta/edo anti-DGP positiboa eta HLA-DQ2 eta/edo HLA-DQ8 presentzia. IgA eskasia zuen haurraren kasuan ere baldintza guztiak bete zituen, baina serologia probak IgG-an oinarriturik, eta biopsia gabe diagnostikatua izan zen.

IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM erakutsi zuten 36 kasutan GZ-aren diagnostikoa biopsiarik gabe ezarri zitzaizen, guztiei burutu zitzaizen IgA anti-EMA (%100) eta anti-DGP (IgA eta/edo IgG), bi kasutan izan ezik (%94,44). Antigorputz hauen emaitzak positiboak izanik guztietan. Kasu hauetan, paziente gehienak haur txikiak ziren, 25 (%69,44) haur 3 urtetik beherakoak izanik. 4-7 urte bitartean 6 haur (%16,67) eta 8-11 5 ume (%13,89), 12-14 urteko haurrik ez zegoen. Paziente hauetan ondorengo klinika jaso zelarik: beherakoa 25 haurretan (%69,44), esteatorrea 5 (%13,89), sabel distentsioa 22 (%61,11), sabeleko mina 9 (%25), idorreria 4 (%11,11), anorexia 7 (%19,44), suminkortasuna 11 (%30,56), nekea 6 (%16,67), pisu baxua edo pisu galera eta hazkuntzaren porrota 11 (%30,56), garaiera baxua 3 (%8,33), gorakoak 14 (%38,89), burdin gabezia 25 (%69,44) eta azal lesioak 2 (%5,56).

IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM izanik biopsia egin zitzaizen 18 kasutan, guztiei anti-EMA neurtu zitzaizkien eta 5 pertsoneri anti-DGP. Gaixo hauek ondorengo sintomak eta zeinuak adierazi zituzten era monosintomatiko edo oligosintomatikoan: 6 hurrek beherakoa (%33,33), 1 esteatorrea (%5,56), 5 idorreria (%27,78), sabel distentsioa 2 (%11,11), sabeleko mina 9 (%50), anorexia 1 (%5,56), suminkortasuna 2 (%11,11), nekea 1 (%5,56), 4 garaiera baxua (%22,22), 4 pisu baxua (%22,22), 5 burdin gabezia anemiarik gabe (%27,78), 2 azaleko lesioak (%11,11). Kasu honetan ume nagusiagoak eta nerabeak ziren gehienak, 3 urtetik beherako 2 haur soilik (%11,11) zeudelarik. Gainontzeko 16 umeak (%88,89) 7-14 urte tartekoak ziren (7-9 urte 7 eta 10-14 urtekoak 9).

5. EZTABAIDA

Lan erretrospektibo bat burutu dugu Donostia ospitalean pediatriako digestibo sailean GZ-ren diagnostikoa jaso zuten 70 kasuen errebisioa burutuz, eta emaitzak errebisio bibliografikoarekin alderatu ziren.

5.1. PAZIENTEAK

Aztertutako 70 neska-mutikoen erlazioa 2:1 izan zen gutxi gora behera (46 neska : 24 mutil), eta bibliografian emandako datu epidemiologikoekin bat dator (1).

GZ-ren diagnostikatzerakoan haurrek zuten adinari erreparatuz, Donostia ospitalean haur gehienak 24 hilabete izan aurretik diagnostikatu ziren (%22,86), eta 2-3 urte bitartean ere kasu nahikoa mantendu ziren eta hurrengo adin gailurra 9 urterekin izan zen. Bibliografiaren arabera, GZ lehen haur txikietan (6 eta 24 hilabete bitartean) aurkezten zela adierazten dute glutena dietan sartu ondoren eta gaur egun, aldiz, 10 eta 40 urte bitartekoen artean agertu ohi dela diote, eta gaixotasunaren aurkezpenaren aldaketa honen arrazoa baliteke amagandiko edoskitze luzeagoak eta haurren dietan glutenaren sarrera atzeratuagoak eragina izan dezaketela diote (6).

Egia da, gure lanean GZ biztanleria pediatriakoan soilik aztertu genuela, 11 hilabete eta 14 urte bitarteko haurretan, eta honekin esan dezakegu Donostia ospitalean pediatriako pazienteen artean kasu gehienak 11 -24 hilabete bitartean aurkezten direla.

5.2. MANIFESTAZIO KLINIKOAK

GZ-ak heterogenotasun kliniko handia adierazten duen gaixotasuna da eta gaixotasunaren susmoa handitzen duten malabsortzioaren manifestazio klinikoak eta sintoma eta zeinu gastrointestinalak ondo ezagutzen dira, baina gaur egun paziente gehienek manifestazio extraintestinalak azaltzen dituzte diagnostiko momentuan (3, 8, 7). Gainera, umearen adinaren arabera ere klinikan desberdintasunak aurkitzen dira (1).

Bibliografiaren arabera, GZ duten 6 eta 24 hilabete bitarteko haurretan sintoma eta zeinu gastrointestinalak izaten dituzte, beherakoa, anorexia, sabel distentsioa,

sabeleko mina, eta hazkuntzaren atzerapena edo pisu galera, eta batzuek gorakoak ere izan ditzakete (6). Diagnostikoa atzeratzen bada, umeak malnutrizio larria jasan dezake (6). Aldiz, ume nagusiagoetan eta nerabeetan azaltzen dituzten sintoma eta zeinu gastrointestinalak antzerakoak dira, baina arinagoak izaten dira. Paradoxikoki, gaixotasunak idorreria edo beherakoa eragin ditzake. Beherakoa agertzen den kasuetan esteatorrea ere ohikoa izaten da. Sabel distentsioa eta sabeleko mina ere ohikoak dira. Sintoma hauek klinika extraintestinalekin batera aurkeztu ditzakete edo azken hauek bakarrik, besteak beste, hazkuntzaren atzerapena, pisu galera, garaiera baxua, burdin gabezia edo anemia ferropenikoa, sintoma neurologikoak, eta osteopenia (6).

Gure ikerketan, adierazpen kliniko gastrointestinalak nagusitu ziren extraintestinalekiko, batez ere, beherakoa (%54,29), sabeleko mina (%42,86) eta sabel distentsioa (%38,57). Hala ere, burdin gabezia (%48,57) bigarren manifestazio ohikoena izan zen.

Ikusi zen 0-2 urteko haur txikietan, beherakoa, esteatorrea, sabel distentsioa eta gorakoak izan zirela sintoma eta zeinu gastrointestinal ohikoenak. Hala ere, sabeleko mina, bibliografian adin talde honetako sintoma ohiko bezala agertzen den arren, gure ikerketan ez da horrela izan, izan ere, haur txiki hauek oraindik ez dute mina ondo adierazten eta horren ordez suminkortasuna adieraztea oso ohikoa dela ikusi dugu. Bestalde, bibliografiarekin alderatuta, adin honetako haurretan, oso ohikoak izan dira ondorengo manifestazio extraintestinalen aurkezpena, burdin gabezia, suminkortasuna, pisu baxua edo galera eta garaiera baxua.

Ume nagusiagoetan, 3-6 urte eta 7-10 urteko haur taldeetan, beherakoa, sabeleko mina, sabel distentsioa eta burdin gabezia izan dira sintoma eta zeinu ohikoenak. Ondoren, prebalentzia txikiagoan esteatorrea, idorreria, gorakoak, nekea, pisu baxua edo galera, garaiera baxua eta anorexia aurkitu ziren. Kasu gutxi batzuk ere egon ziren suminkortasuna, hazkuntzaren porrota, dermatitis herpetiformea eta alopeziarekin.

Nerabeetan (11-14 urteko umeetan), aldiz, sabeleko mina eta garaiera baxua izan ziren klinikan gehien adierazi zutena. Prebalentzia baxuagoan beherakoa, idorreria,

pisu baxua edo galera eta hazkuntzaren porrota aurkitu ziren. Kasu bakar batzuk egon ziren suminkortasuna, eta dermatitis herpetiformea aurkeztu zutenak.

Beraz, ikerketa honetan sintoma eta zeinu gastrointestinalak extraintestinalak baino ohikoagoak izan dira, kasu gehienak 0-2 adin taldeko haurretan eman direlarik. Baina adin talde horretan ere ohikoa den pisu baxua edo galera eta suminkortasuna azaltzeaz gain, burdin gabezia gehien ikusi den manifestazio extraintestinala izan da. 3-6 eta 7-10 urte taldeetan sintoma gastrointestinalak ohikoagoak izan dira, baina extraintestinal gehiago agertu dira, nahiz eta kasu isolatuetan izan. 11-14 urteko nerabeetan sintoma gastrointestinal eta extraintestinalen prebalentzia antzekoa izan da, eta extraintestinalak ere kasu gutxi batzuk izan diren arren, gehiago antzeman dira. Hortaz, haurren adinaren arabera GZ-ren sintoma eta zeinuen desberdintasuna ere antzeman dira.

5.3. PROZEDURA DIAGNOSTIKOAK

5.3.1. Serologia

GZ-aren sintomak eta zeinu iradokizaileak dituzten pazienteak identifikatzeko lehenengo tresna GZ-aren antigorputz espezifikoak detektatzeko proba bat da, ondoren GZ diagnostikoa zehazteko edo baztertzeko proba gehiago burutuko direlarik (adibidez, azterketa serologiko zehatzagoa, HLA genotipaketa, heste meheko biopsia) (2). Antigorputz espezifikoen proba pazienteak glutenaren dietan dagoela egin behar da (2, 6).

Paziente sintomatikoen hasierako azterketarako, odol-lagin batetik IgA anti-TG2 edo EMA detektatzeko proba gomendatzen da (2). IgA totala ezagutzen ez bada, honen neurketa gomendatzen da (2). Lehen edo bigarren mailako IgA eskasi humoralak duten gaixoetan, gutxienez IgG bidezko GZ-aren antigorputzak neurtzeko proba bat gomendatzen da (IgG anti-TG2, IgG anti-DGP, edo IgG anti-EMA) (2, 5).

IgA anti-TG2 hasierako azterketarako erabiltzen diren lehen lerroko antigorputzak dira, beren sentikortasun eta espezifikotasun altua dela eta baita koste-eraginkortasun gehiago dutelako beste antigorputz probak baino (2, 5, 6). Diagnostikorako bere sentikortasuna maximoa da (>%95), baina espezifikotasuna (%90) anti-EMA-k

baino pixka bat baxuagoa dute (1). Bi urte baino gutxiagoko umeetan sentikortasuna zertxobait baxuagoa da, baina %90 inguruan daude (6).

IgA anti-EMA neurketa IgA anti-TG2 bezain zehatza da (sentikortasuna anti-TG2-ak baino baxuagoa da (%80-90), baina bere espezifikotasuna %100 hurbil), baina hau garestiagoa da eta operadorearen interpretazio menpekoa da (6). Horregatik, normalean anti-EMA-k bigarren lerroko proba gisa erabiltzen dira, gehienetan anti-TG2-etako emaitza positiboak egiaztatzeko gordetzen dira, bereziki anti-TG2-tituluak ez direnean oso altuak (6). Izan ere, anti-TG2 maila baxuak GZ-arekin zerikusirik ez duten beste zenbait kasutan ere deskribatu dira, esaterako, beste gaixotasun autoinmunitetan, infekzioak, tumoreak, miokardioko kalteak, gibelesko nahasteak eta psoriasian (2). Antigorputz hauek ez daude EMA-rekin erlazionaturik, horregatik, EMA-k fidagarritasun handiagoa du GZ-aren diagnostikoan (2).

Anti-TG2 eta/edo EMA antigorputzen proba positiboak GZ izateko probabilitate handiarekin erlazionatzen da haur eta nerabeetan (2).

Anti-DGP antigorputzak GZ diagnostikorako doitasun ona dute ere (6). Baina anti-TG2 eta EMA antigorputz probek anti-DGP probak baino zehaztasun handiagoa dute, ezaugarri bereziak egon ezean (IgA eskasia selektiboa edo 2 urte baino txikiagoko haurretan). Izan ere, IgA eskasia selektiboa edo 2 urte baino txikiagoko haurretan anti-TG2 eta EMA-ren probek sentikortasun baxuagoa dute GZ detektatzeko eta beraz, antigorputz espezifikoa bat baino gehiagoren azterketa gomendatzen da horietako bat anti-DGP izanik, hauek baitute sentikortasun handiena 2 kasu horietan (2, 6).

Donostia ospitalean aztertutako 70 pazienteei burutu zitzairen lehenik IgA totala eta IgA anti-TG2 antigorputzak (%100). Guztiek azaldu zuten IgA totalaren maila normalak, haur batek izan ezik, honek IgA eskasia erakutsi zuen eta IgG-an oinarrituriko antigorputzen neurketa burutu zitzaion. IgA kompetenteak ziren 69 pazienteek IgA anti-TG2 maila handituak erakutsi zuten, batzuek IgA anti-TG2 < 10 x BNGM (%21,43) eta beste batzuek IgA anti-TG2 \geq 10 x BNGM (%77,14).

Aurretik bibliografian azaldu bezala, IgA anti-TG2 egin eta hauen balioak handituak agertu ondoren, IgA anti-EMA-aren neurketa burutu zen haur guztietan (%100), bai IgA anti-TG2 positibo baxua eta IgA anti-TG2 oso altua izan zutenei. Beraz,

Donostia ospitalean IgA anti-TG2 altuak ziurtatzeko beti anti-EMA neurketa egiten dute, horrela azaldu daitezkeen faltsu positiboak saihestuz. Horrez gain, ez soilik 2 urte baino gutxiagoko haurrei, baizik eta 6 urtetik beherako haur guztiei anti-DGP-ak (IgA edo/eta IgG) egin zitzaizkien (37 paziente), 7-14 urte bitartekoen artean soilik 9 kasutan soilik burutu ziren. Beraz, Donostia ospitalean esan dezakegu 6 urtetik beherako pazienteei anti-DGP (IgA edo/eta IgG) egiten zaiela, baina baita IgA anti-EMA. Horrela, 3-4 antigorputzen neurketa burutzen da eta serologiaren sentikortasuna handiagoa izango da GZ-aren diagnostikoa bideratzeko.

IgA eskasiaren kasuan, IgG anti-TG2 eta IgG anti-EMA burutu zitzaizkion, baina kasu honetan ez zen bibliografian azaldutakoa bete. Izan ere, bibliografiaren arabera, kasu hauetan anti-TG2 eta anti-EMA antigorputzek sentikortasun mugatua dutenez, bigarren antigorputz baten neurketa bezala IgG anti-DGP gomendatzen da, hau baita sentikortasun handiena duen antigorputza kasu hauetan (2, 6).

5.3.2. HLA-ren azterketa genetikoa

GZ-an HLA-DQ2 eta HLA-DQ8 izeneko markatzaile genetiko espezifikoaren aurrean joera genetiko handia dago. Pazienteen gehiengoa HLA-DQ2 eta/edo HLA-DQ8 positiboak dira; %90-ak baino gehiagok HLA-DQ2-aren presentzia adierazten dute eta gainerako %5ak inguru HLA-DQ8 (1).

HLA-DQ2 eta HLA-DQ8-rik adierazten ez duten pazienteetan, GZ-aren diagnostiko ez probablea egiten dute, izan ere, HLA-DQ2-aren sentikortasuna handia da (%91 batz bestea) eta HLA-DQ8-rekin konbinatuta (gutxienez horietako bat positiboa), are handiagoa (%96). GZ-ren diagnostikoan HLA-DQ-aren genotipaketaren eginkizun nagusia, gaixotasuna baztertzea da. (2)

HLA-ren azterketa GZ-aren diagnosis zalantzarri den pazienteengan egin beharko litzateke, esaterako, antigorputz espezifikoak negatiboak eta heste meheko biopsian aldaketa infiltratibo arinak erakusten duten indibiduotan. Hala ere, susmo kliniko altua eta zeliakiaren antigorputz espezifiko altuak dituzten haurretan (IgA anti-TG2 \geq 10 x BNGM) GZ-ren diagnostikoa heste meheko biopsia gabe burutzea kontsideratzen denean, HLA-DQ2 eta HLA-DQ8 markatzaileen genotipaketa egitea gomendatzen da haur hauetan diagnosis sendotzeko (2, 6).

Donostia ospitalean paziente guztiei burutu zitzaien (%100) HLA-ren genotipaketa eta guztiek (%100) markatzaileraren bat positibo adierazi zuten; %90ak baino gehiagok HLA-DQ2 adierazi zuten (zehazki %91,43) eta %5-tak inguru HLA-DQ8, bibliografian adierazitako bezala.

Gainera, susmo kliniko handiko haurretan, GZ-aren sintoma eta zeinu iradokitzaileak, IgA anti-TG2 $\geq 10 \times$ BNGM eta bigarren odol lagin batean IgA anti-EMA positiboaren presentzia zutenei, HLA azterketa burutu zitzaien eta HLA-DQ2 edo/eta HLA-DQ8 emaitza positiboaren aurrean, GZ-aren diagnostikoa heste biopsia gabe burutu zitzaien ESPGHAN-ek adierazitakoa jarraibidearen baldintza guztiak betez. Hala ere, IgA anti-TG2 antigorputz maila altuak ez zituzten haurretan ere (IgA anti-TG2 $< 10 \times$ BNGM), HLA-ren azterketa genetikoa burutu zen gaixotasunaren susmo handia zegoelako.

Beraz, Donostia ospitalean GZ-aren susmo kliniko handia dagoen kasu guztietan, proba serologikoak positibo eman ondoren (IgA anti-TG2 antigorputz maila baxuak, nahiz altuekin) HLA-ren genotipaketa burutzen da biopsia burutu aurretik.

5.3.3. Biopsia

IgA anti-TG2 edo anti-EMA positiboak dituzten indibiduoetan heste meheko biopsia beharrezkoa da GZ-aren diagnostia ezartzeko eta horrela diagnostiko okerrak saihesteko (1, 6). Hala ere, ebaluazio histologikoa baztertu egin daiteke GZ-ren sintoma iradokitzaileak eta IgA anti-TG2 maila altuak (IgA anti-TG2 $\geq 10 \times$ BNGM) dituzten pazienteetan, zeintzuek EMA positiboarekin egiaztatu diren bigarren odol lagin batean eta HLA-DQ2 eta/edo HLA-DQ8 positiboa adierazi duten (2). Irizpide guztiak bete eta ebaluazio histologikorik burutu gabe glutenik gabeko dieta bat hasi duten pazienteetan, ondorengo jarraipenean hobekuntza sintomatiko esanguratsua izan beharko eta GZ-antigorputz espezifikoaren proben normalizazioa (2, 6).

Planteamendu berri honen sostengua 3 ikerketa luzeren eskutik dator, zeintzuek adierazi zuten, anti-TG2 maila oso altuak eta EMA positiboa duten gaixo sintomatikoaren %98 baino gehiagok, hesteetako biopsiaren emaitzak zeliakiarekin bat zetorrela (2), anti-TG2 $\geq 10 \times$ BNGM bada, heste-biloen atrofiarako (Marsh 3) probabilitatea altua dela, hau da, IgA anti-TG2 maila altuak lesio histologiko

larriagoekin lotzen dela (2, 4). Ikerketa horietako batean, IgA anti-TG2 oso altua eta EMA positiboaren konbinazioak sentikortasuna, espezifikotasuna eta balio prediktibo positiboa %69.3, %96.8 eta %99.6 izan ziren hurrenez-hurren. Horrez gain, malabsortzioaren sintomak (beherakoa, pisua galera, pisu irabazte eskasa edo anemia ferropenikoa) ere azaltzen badira, espezifikotasuna eta balio prediktibo positiboa ia %100 hurbiltzen direla diote. HLA-ren azterketa ere proposatua zen diagnostikoari sendotasuna emateko (izan ere, GZ eraginkortasunez baztertua izango da HLA-DQ2 edo HLA-DQ8 negatiboa duen edozein pazientetan) (6).

Anti-TG2 antigorputzak positiboak badira kontzentrazio baxuan eta anti-EMA negatiboa bada, GZ-aren diagnostikoa izateko probabilitatea txikiagoa da. Horregatik, susmo kliniko altuaren aurrean, heste meheko biopsia bat egin beharko da GZ aurkezten den argitzeko (2).

Gure lanean, IgA anti-TG2 $<10 \times$ BNGM zituzten paziente guztiei biopsia egin zitzaien diagnostikoa ziurtatzeko. Izan ere, nahiz eta GZ-aren sintoma eta zeinu iradokitzaileak, anti-EMA positiboa (batek izan ezik) eta HLA-aren presentzia izan, IgA anti-TG2 maila baxuak adierazi zituzten (ez zuten IgA anti-TG2 $\geq 10 \times$ BNGM), eta ondorioz, ez zituzten ESPGHAN baldintza guztiak bete biopsiarik gabe GZ-aren diagnostikoa ezarri ahal izateko. IgA anti-TG2 $<10 \times$ BNGM eta EMA proba negatiboa erakutsi zuen kasu bakarra egon zen, honi ere biopsia burutu zitzaion GZ-aren susmo kliniko handia zegoelako eta lesio histologiko bateragarriak azaltzen zituenez GZ-ren diagnostikoa ezarri zitzaion. Planteamendu guzti horiek bibliografiarekin bat datoz.

Aldiz, IgA anti-TG2 $\geq 10 \times$ BNGM zuten 54 kasutatik soilik 18 pazienteri biopsia burutu zitzaien. Izan ere, nahiz eta IgA anti-TG2 maila oso altuak, anti-EMA positiboa eta HLA-ren presentzia izan, kasu hauetan klinika monosintomatikoa edo oligosintomatikoa adierazi zuten, sintoma eta zeinu gastrointestinal apalagoekin eta extraintestinal gehiagorekin edo azken hauek soilik adieraziz. Manifestazio kliniko eta azaltzeko era horiek zailagoa egin zuten GZ-aren klinika iradokitzaile bezala identifikatzea. Ondorioz, honek guztiak GZ-ren diagnostikoa zalantzan jarri zuen eta diagnostiko ziurra ezartzeko biopsia egitea erabaki zen, guztietan lesio histopatologiko bateragarriak aurkituz eta GZ-ren diagnostikoa ezarriz.

Egia da, GZ-aren sintoma eta zeinu iradokitzaileak ez direla gaixotasunaren espezifikoa eta horregatik, zalantzaren aurrean beti diagnostikoa ziurtatu behar da heste meheko biopsia baten bitartez, pazienteei bizitza osorako glutenik gabeko dieta gomendatu aurretik.

Hala ere, duela gutxiko ikerketa baten, ikusi zen soilik manifestazio extraintestinalak eta ESPGHAN jarraibide berriak proposatutako ezaugarriak zituzten haurretan GZ-aren diagnostikoa modu fidagarrian egin zitekeela duodenoko biopsiarik gabe (9).

Bestalde, ikusi zen IgA anti-TG2 maila altuak (IgA anti-TG2 ≥ 10 x BNGM) zituztenen artean, Marsh 2 eta Marsh 3 lesioak gailentzen zirela, %18,18 eta %75,76 hurrenez hurren. Aldiz, IgA anti-TG2 < 10 x BNGM zutenetan, gehiengoak %86,66ak Marsh 3 lesio histopatologikoak azaltzen zituela, eta gutxiengo batek Marsh 1 (%6,67) edo Marsh 2 (%6,67). Honekin esan dezakegu, gure azterketan lesio histologiko larriagoak (Marsh 3) ez direla IgA anti-TG2 maila altuekin lotzen, eta beraz, ez datorrela bat bibliografian adierazitakoarekin. Izan ere, IgA anti-TG2 maila baxuekin ere gehiengoak Marsh 3 azaldu baitzuen.

6. ONDORIOAK

Ikerketa honen arabera, Donostia ospitalean adin pediatriakoan diagnostikatzen diren GZ-aren kasu gehienak oso adin txikietako haurretan diagnostikatzen direla ikusi da eta manifestazio kliniko gastrointestinalak adieraziz nagusiki. Gaixotasunarekiko dagoen klinikoen kontzientzia, sintoma eta zeinu desberdinen ezagutza eta proba serologikoen bidezko screening-erako baliabidea handia baita.

Gainera, ESPGHAN-en jarraibideak jarraitzen dituztela argi ikusi da, ume askori biopsia bezalako teknika erradikala ekidinez. Hala ere, oraindik aurrerapauso bat egitea gelditzen da, baldintza guztiak bete arren, biopsia burutu baita kasu gutxi batzuetan, paziente monosintomatiko edo oligosintomatikoen kasuetan gehienbat. Hala ere, jarraibide berria denez eta oraindik hainbat ikerketa burutzen ari direnez planteamendu honen erabilgarritasunaren inguruan, ziur aski urte batzuetara oraindik biopsia gehiago ekidingo dira.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018. Erabilgarria: http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2018-05/SESCS_2018_Protocolo_diag_precoz_EC.pdf [Sarrera 2018ko irailaren 4ean].
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IRR, Mearin MLL, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012 Jan; 54(1):136–60. Erabilgarria: <http://www.espgghan.org/guidelines/gastroenterology> [Sarrera 2018ko urriaren 4ean].
3. Hill ID. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. UpToDate, 2018. Erabilgarria: www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-children [Sarrera 2018ko irailaren 27an].
4. Smarrazzo A, Misak Z, Costa S, Mičetić-Turk D, Abu-Zekry M, Kansu A, et al. Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a real life prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2017 Jan 21; 17(1):17.
5. Bai J, Fried M, Corazza G, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. Celiac Disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2016. Erabilgarria: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceeliac-disease/ceeliac-disease-english> [Sarrera 2018ko urriaren 5ean].
6. Hill ID. Diagnosis of celiac disease in children. UpToDate, 2018. Erabilgarria: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children> [Sarrera 2018ko irailaren 27an].

7. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients*. 2018 Jun 12;10(6).
8. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients*. 2018 Aug 3;10(8).
9. Bozzola M, Meazza C, Gertosio C, Pagani S, Larizza D, Calcaterra V, et al. Omitting duodenal biopsy in children with suspected celiac disease and extra-intestinal symptoms. *Ital J Pediatr*. 2017 Jul 15; 43(1):59.