

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

TESIS DOCTORAL

Katia Regina Pena Schesquini Roriz



Barcelona, 2023

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia,
i Medicina Preventiva i Salut Pública

UAB
**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN LOS
ÚLTIMOS 10 AÑOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS:
CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Katia Regina Pena Schesquini Roriz

Directores:

Prof. Isabel Badell Serra

Dra. Gloria Maria Fraga Rodríguez

Tutor:

Prof. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Barcelona, Septiembre 2023

@kativaschesquiniroriz

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORAT:
Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia,
i Medicina Preventiva i Salut Pública



ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Katia Regina Pena Schesquini Roriz

Barcelona, Septiembre 2023

Quiero dedicar mi tesis doctoral a:

Mi madre y mi padre

Gracias por su gran apoyo y cuidado continuo.

Mi esposo y mis dos hijas

Inmensamente agradecida por estar a mi lado
en este día, ahora y siempre...

Sois mi inspiración y mi guía para alcanzar
este logro memorable...

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento a Dios, por la vida y la oportunidad de ampliar mis conocimientos.

A mis padres, por haber sido mi principal apoyo en la búsqueda del conocimiento.

A mi esposo Renato y mis hijas Renata y Rebeca, por el coraje demostrado en los muchos desafíos que hemos afrontado juntos durante nuestro tiempo de doctorado, viviendo en España.

A mis hermanos Sara, Davi y Daniel por su apoyo en este proyecto.

A la Prof. Isabel Badell Serra, directora de mi tesis, por la oportunidad de compartir su vasto conocimiento, apoyo e interés en este proyecto y también por su paciencia para enseñar y por su amistad. Siempre le estaré agradecida.

A la Dra. Gloria Maria Fraga Rodríguez, mi codirectora, por su incentivo en este proyecto, por su apoyo en la corrección de la tesis, por su paciencia al enseñar y compartir sus experiencias profesionales. Muchas gracias.

Al Profesor Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria, tutor de mi tesis, por sus amplios conocimientos de la Pediatría y haber aceptado la tutoría. Muchas gracias.

A la Dra. Joselyn Betancourt, por recibirme en su consulta de gastroenterología y por compartir el cuidado de sus pacientes.

A Dra. Laura Martinez por toda la colaboración poniendo a disposición los exámenes de los pacientes celíacos.

A la Dra. Susana Boronat, jefa del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España), por aceptarme en la unidad para ampliar mis conocimientos.



A Rosario Gaitán, siempre eficiente y colaboradora en este estudio.

Al Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España, por darme la oportunidad de realizar este trabajo y por haber contribuido a mi formación.

A la Universidad Federal de Rondônia Porto Velho, Brasil, por el apoyo académico encaminado a ampliar el conocimiento de los maestros.

Al Dr. Jeferson Araújo Sodré, por todo el apoyo y orientación con respecto a la documentación en la Universidad Federal de Rondônia Porto Velho, Brasil, durante este proyecto. Muchas gracias.

A todos los compañeros de trabajo del Departamento de Medicina de la Universidad Federal de Rondônia Porto Velho, Brasil, en especial a los pediatras Ana Eulalia Pimentel, Andresa Tumelero, Filipe Sousa, Graca Guedes, Izaura César, Liliana Bandos y Reginaldo Lourenço, por su apoyo en este proyecto.



ÍNDICE

1. RESUMEN	19
2. ABSTRACT	23
3. ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS	27
4. INTRODUCCIÓN	31
4.1. HISTORIA	31
4.2. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	34
4.3. EPIDEMIOLOGÍA	35
4.4. FISIOPATOLOGÍA	38
4.5. FACTORES GENÉTICOS	40
4.6. FACTORES AMBIENTALES	42
4.7. PRESENTACIÓN CLÍNICA	45
4.7.1. SÍNTOMAS PRINCIPALES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	46
4.7.2. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	46
4.7.3. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES.....	47
4.7.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS.....	48
4.7.5. ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS.....	49
4.7.6. ALTERACIONES OCULARES	53
4.7.7. ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS.....	53
4.7.8. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	54
4.8. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	56
4.8.1. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	57
4.8.2. ANÁLISIS HISTOLÓGICO INTESTINAL	59
4.8.3. MARCADORES GENÉTICOS.....	61
4.8.4. ACTUALIZACIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	62



4.9. TRATAMIENTO	65
4.9.1. DIETA LIBRE DE GLUTEN.....	65
4.9.2. NUEVOS TRATAMIENTOS.....	66
4.9.3. ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA.....	68
5. JUSTIFICACIÓN	73
6. HIPÓTESIS	77
7. OBJETIVOS	81
7.1. OBJETIVO GENERAL	81
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	81
7.2.1. Objetivos específicos del primer estudio (Estudio 1).....	81
7.2.2. Objetivos específicos del segundo estudio (Estudio 2).....	81
8. MATERIAL Y MÉTODOS	85
8.1. MATERIAL Y MÉTODOS - ESTUDIO 1:	85
8.1.1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	86
8.1.2. PROTOCOLO DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	86
8.2. MATERIAL Y MÉTODOS - ESTUDIO 2:	87
8.2.1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	88
8.2.2. PROTOCOLO DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	88
9. RESULTADOS	91
9.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO 1	91
9.1.1. ENFERMEDAD CELÍACA CLÁSICA.....	94
9.1.2. ENFERMEDAD CELÍACA NO CLÁSICA.....	95
9.1.3. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES Y OTRAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS.....	95
9.1.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD CELÍACA.....	96



9.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO 2	98
10. DISCUSIÓN	111
10.1. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 1	111
10.2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 2.....	115
11. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	123
11.1. FORTALEZAS.....	123
11.2. LIMITACIONES.....	123
12. CONCLUSIONES.....	127
12.1. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 1	127
12.2. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 2	128
13. BIBLIOGRAFÍA.....	131
14. ANEXOS.....	147
14.1. DOCUMENTO DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	147
14.2. PRIMER ARTÍCULO.....	148
14.3. SEGUNDO ARTÍCULO	159





LISTA DE TABLAS DE RESULTADOS RELATIVAS AL ESTUDIO 1

Tabla 1.1 Las principales características de la enfermedad celíaca clásica y no clásica.....	91
Tabla 1.2 Comparación de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca por grupos (clásico y no clásico)	96
Tabla 1.3 Comparación de comorbilidades asociadas a enfermedad celíaca entre la forma clásica y no clásica	97

LISTA DE FIGURAS DE RESULTADOS RELATIVAS AL ESTUDIO 1

Figura 1.1 La edad al diagnóstico de los casos de EC clásica y no clásica (promedio \pm DE).....	92
Figura 1.2.A y 1.2.B Frecuencia y tasa acumulada de enfermedad celíaca clásica y no clásica. por edad de diagnóstico. En evidencia (recuadro) la edad promedio por grupo cuando se alcanzó el 50% del total de casos.....	92
Figura 1.3 Distribución de casos por rango de edad de enfermedad celíaca clásica y no clásica	93
Figura 1.4 Número de casos por grupos (clásicos y no clásicos) por año durante el tiempo del estudio.....	94
Figura 1.5 Causas que llevaron al diagnóstico de los casos no clásicos (%) y edad promedio de diagnóstico. EC: Enfermedad celíaca. MES: Promedio de error estándar	95
Figura 2.1 La expresión de DQ2 positivo entre familiares de primer grado (FPG)	102





LISTA DE TABLAS DE RESULTADOS RELATIVAS AL ESTUDIO 2

Tabla 2.1 Principales características de los casos de enfermedad celíaca estudiados.....	98
Tabla 2.2 Pruebas diagnósticas y el índice de sensibilidad de cada examen.....	99
Tabla 2.3 Hallazgos clínicos y pruebas realizadas entre los grupos DQ2 (+) y DQ2 (-)	100
Tabla 2.4 Hallazgos clínicos y pruebas realizadas entre los grupos DQ2 (+) / DQ8 (+) y DQ2 (+) / DQ8 (-).....	101
Tabla 2.5 Perfiles atróficos y no atróficos de la biopsia con las características clínicas de los pacientes y pruebas realizadas	108

LISTA DE FIGURAS DE RESULTADOS RELATIVAS AL ESTUDIO 2

Figura 2.1 La expresión de DQ2 positivo entre familiares de primer grado (FPG).....	102
Figura 2.2 Niveles de IgA total para todos los pacientes estudiados con los casos de deficiencia de IgA (círculo azul).....	102
Figura 2.3.A Representación del histograma de los anticuerpos antitransglutaminasa de los pacientes	103
Figura 2.3.B Niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa representados en un diagrama de dispersión con una distribución no normal	103
Figura 2.3.C Representación del histograma y niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa tras transformación logarítmica	104
Figura 2.3.D Niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa-Logarítmica representados en un diagrama de dispersión que tiene una distribución normal.....	104
Figura 2.4 Regresión lineal con una correlación inversa entre la edad de los pacientes y los niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de base logarítmica (AATG-L); $p=0,04$	105



Figura 2.5 Grupos de anticuerpos antitransglutaminasa (< 1000 y > 1000 U/ml) en relación con los subtipos de Marsh en porcentaje (%)106

Figura 2.6.A Porcentaje de cada subtipo de Marsh de las biopsias duodenales de los pacientes107

Figura 2.6.B Promedio de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de base logarítmica (AATG-L) por subtipo de la clasificación de Marsh. *Presencia de significación estadística entre el subtipo 0 (normal) y el subtipo IIIc; p=0,04107



1. RESUMEN

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Las proteínas correspondientes al gluten son trigo, centeno y cebada. La EC tiene una combinación variable de manifestaciones clínicas que definen la forma clásica y no clásica (clasificación de Oslo). En las últimas décadas, ha habido cambios con una disminución de la severidad y aumento de manifestaciones extraintestinales y también un incremento de otras enfermedades asociadas a la EC.

El diagnóstico se basa en pruebas específicas y en la evaluación de marcadores genéticos que tienen un valor predictivo positivo en casi un 90-95%. La principal prueba diagnóstica en la actualidad son los anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) y los principales marcadores genéticos son los haplotipos del sistema HLA (DQ2 y DQ8).

El objetivo general de la tesis es evaluar las características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de los casos de alergia al gluten en diez años de estudio en la Unidad de Pediatría del Hospital de La Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España.

Los objetivos específicos se dividieron en dos partes:

1. Hallazgos clínicos: Comparar los casos de EC clásica y no clásica en términos de características demográficas, biopsia duodenal, manifestaciones extraintestinales y comorbilidades asociadas.
2. Hallazgos diagnósticos: Establecer correlaciones de pruebas genéticas/pruebas de anticuerpos y otros hallazgos del paciente, como las manifestaciones clínicas y de la biopsia intestinal.

Materiales y Métodos

Debido a la gran cantidad de datos recopilados y a las diferentes características de los mismos, la tesis está compuesta por dos estudios con diferentes enfoques que se denominaron Estudio 1 y Estudio 2.



- Estudio 1: “Estudio clínico de diez años basado en la comparación de la enfermedad celíaca clásica y no clásica”. Estudio de cohortes retrospectivo comparativo de enero de 2008 a diciembre de 2018.
- Estudio 2: “Diagnóstico de la enfermedad celíaca: Correlaciones de los anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) y de los marcadores genéticos (HLA-DQ2 / DQ8)”. Es un estudio retrospectivo de 2008 a 2018 y el criterio de selección fueron los casos confirmados de EC que se han sometido a pruebas de marcadores genéticos (HLA-DQ).

Resultados

- Estudio 1: Se incluyeron un total de 128 casos: 84 EC clásica (66%) y 44 no clásica (34%). El antecedente familiar de EC se identificó en el 14% de los casos sin diferencias entre grupos. La edad al diagnóstico fue distinta para EC clásica y no clásica ($4,9 \pm 4$ y $8,3 \pm 4$ años respectivamente; $p < 0,001$). Se encontraron cambios importantes dentro de la presentación clásica, incluyendo monosíntomas y una tasa significativamente mayor de atrofia intestinal; $p = 0,04$. El síntoma principal de la EC no clásica fue el dolor abdominal recurrente. Las manifestaciones extraintestinales se identificaron en el 42% y ocurrieron en ambos grupos. La comparación entre grupos mostró diferencias en las tasas de migraña y deficiencia de vitamina D y fueron mayores para la EC no clásica ($p < 0,05$). Las enfermedades asociadas ocurrieron en 10,9% y la diabetes mellitus tipo 1 fue significativa para el grupo de EC no clásica ($p = 0,04$).
- Estudio 2: Se incluyeron un total de 112 casos con una edad media de 6 ± 4 años. HLA-DQ2 fue positivo en 93% y DQ8 en 61%. Los marcadores genéticos negativos (HLA-DQ2 / DQ8) representaron el 4,5% del total de casos. En la comparación entre los grupos HLA [DQ2 (+) y DQ2 (-)], solo la variable diabetes mellitus tipo 1 fue mayor en el grupo DQ2 (-), $p = 0,05$. Se realizó una segunda comparación considerando la asociación entre el grupo DQ2 (+) y DQ8 (+) / DQ8 (-). Esta comparación mostró que el subgrupo DQ2 (+) / DQ8 (+) ha tenido una tasa significativa más alta de diabetes mellitus tipo 1 ($p = 0,023$). El haplotipo DQ2 fue positivo para un miembro de la familia en el 35%.



Los niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) oscilaron entre 0 y 36,745 U/ml. Se identificó una correlación inversa entre la edad y los niveles de AATG-L ($p=0,043$).

Se realizó biopsia duodenal en el 66% en la evaluación diagnóstica. Pacientes con AATG mayores a 1000 U/ml (23% del total) presentaron correlación positiva con el perfil de biopsia con atrofia intestinal ($p=0,029$). Los casos de biopsia normal y tipo IIIb tuvieron una diferencia significativa de AATG-L ($p=0,04$).

El perfil de biopsia atrófica presentó una correlación positiva con retraso de crecimiento y los anticuerpos antitransglutaminasa > 1000 U/ml, pero una correlación negativa con estreñimiento.

Conclusiones

- Estudio 1: La EC clásica fue el perfil más prevalente y presentó una disminución en la severidad de los síntomas, sin embargo, se mantuvo una mayor tasa de atrofia intestinal. El dolor abdominal recurrente fue el principal síntoma de la EC no clásica. Las manifestaciones extraintestinales y enfermedades asociadas, como la diabetes mellitus tipo 1, presentaron una tendencia creciente de ocurrencia entre los casos de EC no clásica.
- Estudio 2: El DQ2 fue la principal prueba genética con sensibilidad; sin embargo, los casos de diabetes mellitus tipo 1 presentaron una expresión significativa del marcador genético DQ8. Los niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa disminuyeron con el aumento de la edad y presentaron una correlación positiva con la atrofia intestinal.





2. ABSTRACT

Introduction

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy triggered by gluten ingestion in genetically susceptible individuals. The proteins corresponding to gluten are wheat, rye, and barley. CD has a variable combination of clinical manifestations named classical and non-classical CD (Oslo classification). In recent decades, there have been changes with a decrease in severity and an increase in extraintestinal manifestations, as well as an increase in other diseases associated with CD. The diagnosis is based on specific tests and the evaluation of genetic markers that have a predictive value of almost 90-95%. The main diagnostic test at present is the transglutaminase antibody (TGA) and the main genetic markers are the haplotypes of the HLA system (DQ2 and DQ8). The general objective of this thesis is to evaluate the epidemiological, clinical and diagnostic characteristics of gluten allergy cases in ten years of study in the Pediatric Unit of the Hospital de La Santa Creu i Sant Pau in Barcelona, Spain. The specific objectives were divided into two parts: (1) Clinical findings (comparing classical and non-classical CD cases in terms of demographic characteristics, duodenal biopsy, extraintestinal manifestations, and associated comorbidities); and (2) Diagnostic findings (establish correlations of genetic/antibodies tests and other patient findings such as clinical manifestations, and biopsy findings).

Materials and methods

Due to the large amount of data collected, and the different characteristics of the data, the thesis is composed of two studies with different approaches named studies 1 and 2.

- Study 1: “Ten-year clinical study based on the comparison of classic and non-classic celiac disease”. A comparative retrospective cohort study from January 2008 to December 2018.



- Study 2: “Diagnosis of celiac disease: Correlations of the transglutaminase antibody and the genetic markers (HLA-DQ2 / DQ8)”. A retrospective study from 2008 to 2018 and the selection criteria were confirmed CD cases that had genetic marker tests (HLA-DQ).

Results

- Study 1: A total of 128 cases were included: 84 classical CD (66%) and 44 non-classical (34%). A family history of CD was identified in 14% of the cases with no differences between groups. The age at diagnosis was different for classical and non-classical CD (4.9 ± 4 and 8.3 ± 4 years; $p < 0.001$), respectively. Important changes were found within the classic presentation, including monosymptoms and a significantly higher rate of intestinal atrophy; $p = 0.04$. The main symptom of non-classical CD was recurrent abdominal pain. Extra intestinal manifestations were identified in 42% and occurred in both groups. The comparison between groups showed differences in the rates of migraine and vitamin D deficiency; they were higher for non-classical CD ($p < 0.05$). Associated diseases occurred in 10.9%; and type 1 diabetes was significant for the non-classical CD group ($p = 0.04$).
- Study 2: A total of 112 cases with a mean age of 6 ± 4 years were included. HLA-DQ2 was positive in 93% and DQ8 in 61%. Negative genetic markers (HLA-DQ2 / DQ8) represented 4.5% of cases. No significant differences were found between the HLA-DQ2 (+) and DQ2 (-) haplotypes; as well as for the subdivision of the DQ2 (+) group into DQ8 (+) and DQ8 (-). Only type 1 diabetes was higher in the DQ2 (-) group; $p = 0.05$ and in the DQ8 (+); $p = 0.023$. The DQ2 haplotype was positive for one family member (35%). Anti-transglutaminase (TGA) antibody levels ranged from 0 to 36.745 U/mL. An inverse correlation between aging of pediatric cases and TGA-L levels was identified ($p = 0.043$). The TGA greater than 1000 U/ml was found in 23% and presented a positive correlation with the atrophy biopsy profile ($p = 0.029$). Duodenal biopsy was performed in 66% of the diagnostic evaluation. Normal biopsy and type IIIb cases had a significant difference of TGA-L ($p = 0.04$). The atrophic biopsy profile presented a positive correlation with growth failure and transglutaminase > 1000 U/ml, but a negative correlation with constipation.



Conclusions

- Study 1: Classical CD was the most prevalent profile and presented a decrease in the severity of symptoms including monosymptoms; however, a higher rate of intestinal atrophy was maintained in this group. Recurrent abdominal pain was the main symptom for non-classical CD. The extraintestinal manifestations and associated diseases presented an increasing tendency of occurrence among the cases of non-classical CD.
- Study 2: DQ2 was the main genetic test with high sensitivity; however, the cases of diabetes presented a significant expression of DQ8. Transglutaminase levels decreased with aging of patients and showed a positive correlation with intestinal atrophy.





3. ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS

AA: Alopecia areata

AAE: Anticuerpos antiendomiso de la clase IgA

AAE IgG: Anticuerpos antiendomiso de la clase IgG

AAG: Anticuerpos antigliadina

AAPDG: Anticuerpos antipeptidos deaminados de gliadina

AATG: Anticuerpos antitransglutaminasa de la clase IgA

AATG-L: Anticuerpos antitransglutaminasa de la clase IgA de base logarítmica

AATG IgG: Anticuerpos antitransglutaminasa de la clase IgG

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGY-010: *Egg Yolk Anti-gliadin Antibody*

AMG 714: *Fully human immunoglobulin monoclonal antibody (IgG) against IL-15*

Anti-TNF-a: Anticuerpos anti-Factor de necrosis antitumoral alfa

AV: Atrofia de las vellosidades

BI: Biopsia intestinal

CC: Calcificaciones cerebrales

CPA: Células presentadoras de antígeno

CRISPR/Cas9: *Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats Associated Protein 9*

DA: Dermatitis atópica

DAR: Dolor abdominal recurrente

DE: Desviación estándar

DH: Dermatitis herpetiforme

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DSG: Dieta sin gluten

EAI: Enfermedades autoinmunes

EC: Enfermedad celíaca

ECR: Enfermedad celíaca refractaria

ECRI: Enfermedad celíaca refractaria tipo I

ECRII: Enfermedad celíaca refractaria tipo II

EE.UU: Estados Unidos de América



- ELISA:** Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
- ERGE:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- ESPGHAN:** *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*
- FPG:** Familiares de primer grado
- HLA:** *Human Leucocyte Antigen* (Antígeno leucocitario humano)
- HLA I:** *Human Leucocyte Antigen Class I* (Antígeno leucocitario humano de clase I)
- HLA II:** *Human Leucocyte Antigen Class II* (Antígeno leucocitario humano de clase II)
- IC:** Intervalo de confianza
- ICV:** Inmunodeficiencia común variable
- IFN- α :** Interferon alfa
- IFN- γ :** Interferon gamma
- IgA:** Inmunoglobulina A
- IgE:** Inmunoglobulina E
- IL-15:** Interleukina-15
- IMC:** Índice de masa corporal
- LIE:** Linfocitos intraepiteliales
- LES:** Lupus eritematoso sistémico
- LPO:** Liquen plano oral
- LSN:** Límite superior de la normalidad
- MCH:** *Major Histocompatibility Complex* (Complejo mayor de histocompatibilidad)
- MEI:** Manifestación extraintestinal
- MTG:** Microbial transglutaminase
- NASPGHAN:** *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*
- NHANES:** *National Health and Nutrition Examination Survey*
- PPM:** Parte por millón
- RIC:** Rango intercuartil
- TG2:** Autoanticuerpos contra la transglutaminasa tisular
- Th1:** Linfocitos que secretan citoquina 1 (T helper 1)
- Th2:** Linfocitos que secretan citoquina 2 (T helper 2)
- UC:** Urticaria crónica
- VC:** Vasculitis cutánea



INTRODUCCIÓN



4. INTRODUCCIÓN

4.1. HISTORIA

El intestino humano se ha desarrollado durante más de 2 millones de años y se ha transformado en un órgano que podría tolerar los antígenos alimentarios. La revolución agrícola del período neolítico generó la introducción de un gran número de antígenos alimentarios previamente desconocidos para el hombre, incluyendo proteína de leche de vaca, cabra y burro, así como huevo y cereales. La mayoría de los individuos fueron capaces de adaptarse a esta gama de antígenos presentes en los alimentos.

La enfermedad celíaca (EC), desde una perspectiva histórica, posiblemente ha existido desde la introducción del trigo y otros componentes de las gliadinas (centeno, cebada y avena) en la alimentación de los seres humanos. El informe del primer registro sobre la enfermedad celíaca se hizo en el siglo II, en Capadocia y se le otorga al médico griego *Aretaeus*, quien reportó un trastorno crónico de la digestión y alteración de la absorción intestinal en adultos, conduciendo a un estado de desnutrición. Este se considera el informe más antiguo de la EC¹.

En 1880 Samuel Jones Gee, pediatra inglés, escribió sobre los signos de malabsorción, que conceptualiza como “enfermedad celíaca”: Una molestia que podría estar presente en personas de todas las edades, pero principalmente en niños que tenían una clínica bien definida y caracterizada por indigestión, diarrea crónica, fatiga y pérdida de peso^{1,2}. En los EE.UU, la EC ha sido descrita por Christian Herter a mediados del siglo XX y era conocida como “Gee-Herter” en honor a los autores, los doctores Gee y Herter^{1,2}. En este tiempo, los niños celíacos eran sometidos al único tratamiento aceptado, que consistía en una dieta denominada “dieta del plátano” o “dieta Fanconi”, que era compuesta únicamente por frutas y verduras.

La descripción histórica más sorprendente y relevante de la enfermedad celíaca la hizo el pediatra holandés Willem Karel Dicke. Entre las décadas de 1930 y 1940, este doctor



estableció un vínculo entre la parte principal de la composición proteica del trigo (gluten) y la manifestación de la EC^{3,4,5,6}.

En 1941, el doctor Dicke propuso una dieta sin trigo después de indicar y probar varias dietas con las familias de los pacientes, incluida una dieta sin trigo⁷.

Fue durante el llamado “invierno del hambre”, en el período de la Segunda Guerra Mundial en los Países Bajos, cuando, por la falta de pan, se observó una mejoría clínica en muchos de los pacientes celíacos. Pero después de la reintroducción de panes en la dieta, estas personas han tenido un retorno significativo de los síntomas de la enfermedad. Así, los efectos tóxicos relacionados con el trigo ha sido aceptado más ampliamente². A pesar de esta asociación causa efecto, la EC no tenía un diagnóstico claro, al igual que ocurre con otras enfermedades crónicas en ese tiempo³.

En 1969, se establecieron criterios más estrictos para el diagnóstico de la enfermedad celíaca durante la reunión anual de ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*). Estos criterios se denominaron Criterios Interlaken (1969), o también conocidos como “regla de las 3 biopsias intestinales” (BI)⁸. Esta sociedad, en primer lugar, definió la obligación de demostrar alteraciones intestinales con atrofia de las vellosidades, ante la presencia de consumo de gluten por parte de los pacientes. Secundariamente, seguiría la completa normalización histológica de estas alteraciones vellosas en una dieta sin gluten. En tercer lugar, las lesiones histológicas vellosas deberían reaparecer tras la reintroducción del gluten. Este método se denominó “Prueba de Provocación”. La exigencia de realizar la biopsia tenía como objetivo diferenciar la EC de otras causas de enteropatías y así demostrar el carácter permanente de la intolerancia al gluten⁸.

Los criterios de Interlaken se redefinieron años después y solo las siguientes situaciones tendrían que pasar la “Prueba de Provocación” del gluten⁹:

1. Niños menores de dos años en el momento de la primera biopsia intestinal (BI) para descartar otras causas de enteropatías.



2. Pacientes que habían iniciado dieta sin gluten (DSG) antes de realizar la primera BI.
3. Cuando, por diversas causas, no se hubiera realizado la primera BI antes de iniciar una dieta sin gluten.
4. Si la BI no muestra una lesión característica.
5. En cualquier circunstancia en que haya duda del diagnóstico.

En 1970 se publicó en la *Acta Paediatrica Scand*, la primera definición consensuada de EC y se definió el concepto de EC que se tipificó como pionero⁹. En ese momento, la EC se conceptualizaba como una condición permanente de intolerancia al gluten. Además, los pacientes presentaban una atrofia de las vellosidades, pero se revertía con una DSG y presentaban recaídas (síntomas y atrofia de las vellosidades) con la reexposición al gluten. Por lo tanto, la EC ha sido reconocida por científicos y académicos como un trastorno de autoinmunidad asociado con la ingesta del gluten, una proteína compleja presente principalmente en el el trigo³.



4.2. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

En el pasado, la visión de la EC era la de una enteropatía muy rara, que aparecía en los primeros años de vida y el principal grupo de personas afectadas eran las de origen europeo^{8,10}. En ese momento, los principales términos utilizados para referir esta enfermedad eran esprúe, enfermedad celíaca, intolerancia al gluten y enteropatía sensible al gluten.

En junio de 2011, se creó un grupo de estudio sobre EC y se discutió en el 14º Simposio Internacional de Enfermedad Celíaca en la ciudad de Oslo (Noruega). Los miembros del grupo de trabajo procedían de Suecia, Estados Unidos, Argentina, Italia, Reino Unido, Finlandia y Noruega. Las definiciones creadas en Oslo para la enfermedad celíaca fueron publicadas en el año de 2013 por la revista médica GUT (*International Journal in Gastroenterology and Hepatology*)³. El concepto de EC de Oslo es: “EC se define como una enteropatía crónica inmunomediada del intestino delgado desencadenada después de la exposición al gluten en la dieta en individuos genéticamente predispuestos”³.

Una nueva descripción ha sido hecha por Anderson y Mackay basados en nuevos conocimientos sobre genética y el antígeno leucocitario humano: “La EC se caracterizó como una enfermedad relacionada con una autoinmunidad y en particular, con antígenos leucocitarios humanos específicos” (*Human Leucocyte Antigen - HLA*)^{1,11}.

En 2012, se reunió el grupo de trabajo de diagnóstico de la EC de la ESPGHAN y definió la EC como: “Una enfermedad sistémica, inmunomediada, causada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles”^{10,12}. Esta definición caracterizó a la EC como una enteropatía que presenta una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos para la EC, además de los haplotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8. Los anticuerpos más específicos y estudiados de la EC son anticuerpos contra la gliadina, anticuerpos contra la transglutaminasa tisular (AATG), anticuerpos contra el endomisio (AAE) y anticuerpos antipeptidos desamidados de gliadina (AAPDG)^{8,10}.



4.3. EPIDEMIOLOGÍA

En la epidemiología de la enfermedad celíaca, la tasa de ocurrencia general en toda la población mundial es de alrededor del 1%^{7,2}. Recientemente, la tasa global de EC parece estar aumentando en los últimos años y según algunos estudios puede situarse en torno al 1,2 a 1,4% con un rango entre 0,5 a 1,26% de la población mundial y una tasa estimada de 1 en cada 100 personas^{13,14}.

Otra forma de estudiar la prevalencia de la EC es considerar personas con alto riesgo y sin riesgo. La prevalencia puede variar del 4,5% entre las personas consideradas de alto riesgo y del 0,75% para las personas sin riesgo¹⁵. Las personas de alto riesgo incluyen a los familiares de pacientes con EC, niños con síntomas asociados a la enfermedad celíaca (diarrea, dolor abdominal y estreñimiento) y niños con otros procesos asociados a la enfermedad celíaca (diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, anemia, infertilidad y osteoporosis)¹⁶. Se ha demostrado que la EC no es exclusiva de los países industrializados, sino que incluye el norte de África, Oriente Medio e India. Estos países tienen una incidencia muy cerca a la de los países europeos^{17,18}. Sin embargo, dada la distribución mundial del factor causal (el gluten), esta difusión heterogénea no sorprende. Se ha demostrado que los Saharauis, una población argelina, tienen la mayor prevalencia de EC (casi el 6%) entre todas las poblaciones del mundo¹⁹.

Estudios con suero almacenado muestran que la prevalencia de la EC ha aumentado de cuatro a cinco veces en los últimos 50 años y se desconoce el motivo de este aumento, aunque puede estar asociado con la llamada “hipótesis higiénica”. Esta teoría cree que este aumento puede estar relacionado con la exposición a microorganismos específicos y aumento del uso de antibióticos⁷. A pesar de los avances en nuestra comprensión de la fisiopatología y la mejora de las herramientas de diagnóstico, el aumento de la EC ha sido una epidemia silenciosa⁷.

Los estudios apuntan a un aumento creciente en el diagnóstico de EC debido a métodos diagnósticos modernos y más precisos. Las tendencias de cambio en la prevalencia se demostraron a través de un estudio de población en América del Norte (entre 1950 y 2001) que identificó un aumento de 0,9 por 100.000 (entre 1950 y 1989) a 3,3 por



100.000 (a partir de la década de 1990)²⁰. Debido a estos cambios en la prevalencia, la tasa general de la EC en este estudio fue del 2,1 por 100.000. El perfil de los pacientes con el denominado riesgo celíaco parece poder cambiar según la etnia, origen de su país y región geográfica. En EE.UU, estudios basados en biopsias intestinales de pacientes demuestran una prevalencia de alrededor del 0,7 a 0,8%². De estos pacientes, el grupo de personas en el que se considera más prevalente la EC sería el de raza blanca, frente a una menor incidencia en afroamericanos o latinos residentes en este país². También en este estudio, la prevalencia de EC tuvo un aumento drástico de 1:133 en pacientes considerados de riesgo, a 1:56 en los que tiene síntomas de la EC. Además, pacientes que tenían familiares de primer grado con EC presentaron una tasa de 1:22 y los que tenían familiares de segundo grado una tasa de 1:39².

Informes del Reino Unido han demostrado, en general, que la incidencia de la población sin selección específica ha alcanzado el umbral de 19 por 100.000 personas/año entre 2010 y 2011²¹.

Dentro de Europa, la EC tiene una prevalencia diversa, que va desde tasas altas en Suecia y Finlandia (2-3%) hasta tasas más bajas en el Reino Unido y Alemania con 0,3 y 0,7% respectivamente⁷. En España, estudios realizados en las comunidades de Madrid, Asturias y País Vasco aportan datos de prevalencia en población adulta de 1:370 y en niños de 1:118 a 1:220⁸. Según la última encuesta de los casos de EC en España publicada en 2022, el país avanza de la misma manera que en el resto de Europa. Este estudio concluye que la presentación clínica más frecuente sigue siendo la forma clásica (65,1%), siendo la diarrea el síntoma más frecuente (45,9%)²². La edad con la mayor prevalencia del diagnóstico de la EC se encuentra todavía en la primera infancia (4 años)²².

Después de EE.UU y Europa, existen pocas publicaciones sobre la prevalencia de EC en otros países. Hay informes de que en China, la EC tiene una baja prevalencia debido a la escasez de los haplotipos DQ2 y DQ8, en la población china⁷. En la India, en el estado de Punjab (noroeste del país), la EC tiene una prevalencia del 1%. Esta prevalencia puede explicarse por la base alimentaria de esta región está compuesta por trigo⁷, a diferencia de otras partes del país que usan más arroz como base alimentaria.



La EC puede tener una prevalencia distinta entre regiones de un mismo país. Un ejemplo es un estudio poblacional basado en “*National Health and Nutrition Examination Survey*” 2009-2014 de EE.UU (NHANES), que analizó datos sobre condiciones relacionadas con el gluten y mostró una mayor proporción de personas que viven en latitudes al norte mayores que 35°. Estas personas evitan más el consumo de gluten que las personas que viven al sur de esta latitud, independientemente de la raza o el origen étnico, el nivel socioeconómico o el índice de masa corporal²³. Esto tendría una relación directa con la prevalencia de EC.

Una situación intrigante es conocer si evitar el consumo de gluten podría ser una buena manera de disminuir la posibilidad de desarrollar EC u otras alergias. Algunos estudios mostraron que los trastornos autoinmunes y alérgicos son más comunes entre las personas que evitaban el gluten²⁴. Sabemos la gran importancia que tiene el grado de exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos, y también la influencia de factores ambientales relacionados con el desarrollo de la EC. Ensayos aleatorizados multicéntricos no han demostrado un mayor riesgo de EC con respecto al momento de exposición del paciente al gluten así como si existe algún efecto beneficioso y de protección de la leche materna en el desarrollo de la EC^{25,26,27}.

Otro punto importante es el reconocimiento que la concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos es alta pero no universal, y esta concordancia parece estar solo modestamente relacionada con la presencia del HLA (*Human Leucocyte Antigen*) así como también la exposición neonatal temprana al gluten, puede estar relacionada con un mayor riesgo de EC en niños²⁷.



4.4. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad son complejos y no se conocen completamente, pero estos empiezan con la ingestión de gluten. La gliadina presente en el gluten no es degradada por la mucosa gástrica, intestinal y por la secreción pancreática. Su fracción llamada alfa-gliadina permanece en el intestino humano y sus péptidos pueden atravesar la barrera epitelial intestinal por mecanismos no bien conocidos. Este proceso probablemente ocurre en algún momento cuando se altera la permeabilidad intestinal debido a la ruptura de la barrera mucosa, permitiendo que estos fragmentos migren a través de la mucosa herida. Una de las razones es, tal vez, el efecto de los virus o bacterias específicas durante las infecciones intestinales⁶.

Las fracciones de alfa-gliadina, una vez presentes en la lámina propia de la mucosa lesionada, interactúan con las células presentadoras de antígeno (CPA) desencadenando el proceso de reacción alérgica al gluten². En los pacientes celíacos se produce una reacción inflamatoria por la respuesta inmune a esta fracción de gliadina, ocasionando una mayor afectación de la porción superior (yeyuno) del intestino delgado, con infiltración del epitelio de la lámina propia por células inflamatorias, llevando a un cuadro clínico de atrofia intestinal⁶.

La patogenia de la EC está relacionada no solo con los factores genéticos y ambientales, sino que también involucra a los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. En el caso de una *respuesta inmunitaria innata* dentro de la capa epitelial, la gliadina estimula la secreción de interleuquina-15 (IL-15) que conduce a una regulación ascendente de los receptores asesinos naturales en los linfocitos intraepiteliales. Estos conducen a la muerte celular y también alteran la permeabilidad celular de la pared intestinal. En la *respuesta inmunitaria adaptativa*, el gluten es desamidado por la transglutaminasa tisular cuando alcanza la lámina propia, aumentando su inmunogenicidad. Los fragmentos de gliadina se unen a receptores HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígeno y, a su vez, activan las células T CD4+.

Los linfocitos T CD4 activados secretan citoquinas que se clasifican en dos tipos: T helper 1 que produce la citoquina 1 (Th1) y T helper 2 que produce la citoquina 2 (Th2). De



esta manera sigue una respuesta Th1 mediada por interferón gamma (IFN- γ) y, en menor medida, una respuesta Th2 conduciendo a una cascada proinflamatoria, que destruye y remodela los tejidos a través de las metaloproteinasas de la matriz. La respuesta Th2 puede conducir a una mayor producción de anticuerpos contra la transglutaminasa tisular y el gluten pero su papel en el desarrollo de manifestaciones extraintestinales de la EC no está claro².

El desencadenamiento de esta respuesta inmune está directamente relacionado con la manifestación clínica de la EC. La respuesta puede verse reflejada en diversos grados de malabsorción intestinal por lesión asociados con el deterioro de la mucosa intestinal debido al grado de intensidad de la respuesta inmunológica de cada paciente⁸.



4.5. FACTORES GENÉTICOS

El complejo mayor de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex* - MHC) en humanos es una parte importante del sistema inmunitario y está controlado por genes ubicados en el cromosoma 6. Las moléculas MHC presentan antígenos y se dividen en 2 clases principales: Moléculas MHC de clase I (HLA I: *Human Leucocyte Antigen Class I*) y moléculas MHC de clase II (HLA II: *Human Leucocyte Antigen Class II*). Una parte significativa de la predisposición a la EC se asigna a la región del sistema HLA de la clase II. Esta región tiene una función crucial en la inmunogénesis de la EC⁶. Las moléculas del MHC de clase II constan de 2 cadenas polipeptídicas (alfa [α] y beta [β]); cada cadena tiene un dominio de unión a péptidos, un dominio similar a inmunoglobulina y una región transmembrana con una propagación citoplasmática²⁸.

Hay muchas variantes genómicas (polimorfismo) que tienden a heredarse juntas y que se denominan haplotipos. Un haplotipo específico típicamente refleja una combinación única de variantes que residen cerca unas de otras en un mismo cromosoma. Los principales haplotipos asociados a EC son los haplotipos DQ2 y DQ8²⁹. El haplotipo DQ2 es representado por la secuencia de alelos codificada como DQA1*0501/DQB1*0201 y el haplotipo DQ8 como DQA1*0301/DQB1*0302.

La primera asociación entre EC y heterodímero HLA-DQ α/β fue publicado por Ludvig M. Sollid *et al.* del Instituto de Inmunología de Trasplantes y del Departamento de Pediatría del Hospital Nacional, Universidad de Oslo (Noruega) en 1989³⁰.

En la población general, el haplotipo HLA-DQ2 está presente en alrededor del 30 al 40%, aunque en pacientes con EC su presencia se expresa en más del 90%. Un menor número de pacientes tienen la presencia del haplotipo HLA-DQ8 (25%)^{31,32}. El porcentaje de casos que no presentan ninguno de estos haplotipos se estima entre 3-5%. La incidencia de los pacientes diagnosticados de EC, que son HLA-DQ2 y HLA-DQ8 negativos, varía entre diferentes estudios de poblaciones, llegando hasta el 24%^{31,32}.

El vínculo principal entre la manifestación de la EC y los mecanismos involucrados en el sistema HLA tiene como agente principal, la transglutaminasa. Su acción es desaminar



fragmentos específicos de gliadina en la lámina propia, uniéndolos a las moléculas HLA expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA). El proceso continúa con el sistema HLA-DQ que presenta los epítomos del gluten (partículas altamente antigénicas) a las células CD4+. Esta fuerte asociación genética se basa en el papel central de las células T CD4+ que secretan citocinas proinflamatorias y son responsables de la producción de anticuerpos IgM, IgG e IgA contra la transglutaminasa tisular, la gliadina y el endomisio³³. Hasta hoy se han identificado 39 genes HLA que confieren predisposición a la EC y que están asociados en las respuestas inflamatoria e inmune de las personas³³.

Hay otros factores genéticos (base de la herencia) asociados con el desarrollo de la EC. Los principales son los antecedentes familiares y el género femenino.

La prevalencia de desarrollar EC entre familiares de primer grado puede variar de 5,5% al 22%, pero puede aumentar entre hermanos de pacientes con EC^{34,35}. En términos generales, el haplotipo HLA DQ2 confiere el mayor riesgo genético para el desarrollo de EC y justifica “los antecedentes familiares” como un factor de riesgo.

El género se discute como un potencial factor de riesgo, pero la literatura disponible muestra resultados controvertidos³⁶. Estudios en EE.UU muestran la misma prevalencia en hombres y mujeres³⁶. Sin embargo, un estudio sueco y otro multicéntrico mostraron una mayor prevalencia de EC entre las mujeres^{37,38}. Aún se desconocen los marcadores genéticos asociados al género femenino responsables de un mayor riesgo de EC².



4.6. FACTORES AMBIENTALES

En las últimas décadas, se han identificado un mayor número de casos diagnosticados de la EC. Este incremento se explica, en parte, por los cambios en la metodología y el uso correcto de los criterios diagnósticos, así como por la aplicación de pruebas más sensibles y específicas para EC³⁹. Otro factor asociado a este aumento en el diagnóstico de EC es la mejora en el conocimiento de la enfermedad por parte de los doctores y de los propios pacientes que consultan los sistemas electrónicos de información sobre sus síntomas y posibles diagnósticos.

La introducción del gluten en la dieta y los factores ambientales son los principales responsables por la aparición de la enfermedad celíaca en individuos genéticamente predispuestos. Los principales factores ambientales estudiados son la lactancia materna, tiempo de introducción del gluten en los niños, microbiota, infecciones intestinales y condiciones socioeconómicas.

Ensayos aleatorizados multicéntricos no han demostrado un aumento del riesgo de EC con respecto al momento de exposición al gluten. Un estudio de intervención aleatoria de alimentación para los niños con alto riesgo de EC, fue hecho en 2014 y mostró que la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre los tres y cuatro meses de edad no cambió el riesgo de enfermedad celíaca a los 3 años de edad⁴⁰.

Cabe señalar que la forma de introducir el gluten y el tipo de dieta estandarizada para los niños puede tener relación con la EC^{40,41}. Un ejemplo fue lo que sucedió con poblaciones distintas (en los campos de refugiados saharauis en África y en los bebés suecos) que tuvieran una alta exposición al gluten en la dieta. Esta alta exposición fue asociada al desarrollo de la EC en una tasa con más de 1%^{40,41,42}.

Otro factor controvertido es si la leche materna es un factor protector del desarrollo de la EC. Los resultados de los estudios que evalúan la lactancia materna y el riesgo de enfermedad celíaca no son concluyentes, ya que la mayoría de éstos fueron estudios retrospectivos^{43,44}.



Otros factores que también están asociados con el desarrollo de EC son la bacteria *Helicobacter pylori*, condiciones infecciosas y el microbioma de los pacientes⁷. En 2013, un estudio transversal analizó más de 100.000 pacientes con biopsias gástricas/duodenales y comparó el estado de colonización por *Helicobacter pylori* en pacientes con y sin EC. Este estudio encontró que la prevalencia de *Helicobacter pylori* fue significativamente menor en pacientes con EC que el grupo de control. Esto refuerza la hipótesis higiénica de que la exposición reducida a las bacterias puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca⁷. Desafortunadamente, los datos subsiguientes han sido contradictorios y necesitan más investigación para definir esta relación.

Otro factor es la asociación de infecciones respiratorias o gastrointestinales tempranas de los niños que pueden tener un papel en el desarrollo de la EC^{45,46}. Los principales agentes infecciosos relacionados son bacterias como el *Campylobacter* o virus como rotavirus y reovirus^{47,48}. El reovirus es un virus inofensivo, pero algunos estudios experimentales han sugerido que su presencia en el intestino puede ser un factor de riesgo potencial para el equilibrio inmunitario intestinal. Este virus puede conducir a la supresión de las células T reguladoras periféricas a los antígenos de la dieta⁴⁹.

Se ha reconocido que existe una relación importante entre la flora intestinal de los niños y el desarrollo de la EC. Pero no está claro si los casos de EC tienen un microbioma diferente de la población no celíaca y si estos cambios del microbioma podrían tener un papel en la patogenia de la EC⁴⁵. Aproximadamente a los tres años de edad, la composición y diversidad de la microbiota intestinal de un niño son muy similares a los de una persona adulta⁵⁰. Los principales cambios en la microbiota que ya han sido vinculados con un mayor riesgo de desarrollar EC son la abundancia de actinobacterias (especie *Bifidobacterium*), una mayor abundancia de firmicutes (parte de la microbiota intestinal), y proteobacteria (que es un filo compuesto por bacterias gram negativo)⁵¹. Un hallazgo interesante es que la disbiosis se asocia con síntomas gastrointestinales persistentes en pacientes con enfermedad celíaca tratados⁵².

En general, los principales agentes infecciosos mejor conocidos que podrían inducir la EC son los virus (enterovirus, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rotavirus y virus de la hepatitis B, C), las bacterias (especies de *Bacteroides*, *Campylobacter Jejuni*, *Pneumococcus*, *M. Tuberculosis* y *H. pylori*)⁵³.



Estudios recientes apuntan elementos relacionados con el tipo y el tiempo de parto como factores relacionados con el desarrollo de la EC⁵⁰. Estos actuarían como facilitador ambiental que cambiaría la colonización intestinal. En los lactantes, la colonización intestinal inicialmente está muy influenciada por la dieta materna y el modo de parto. La colonización del microbioma se produce al nacer durante el paso por el canal vaginal, o a través del microbioma de la piel materna en el caso de una cesárea. En los últimos años, la investigación sobre el desarrollo temprano del microbioma del niño tiene influencia del modo de parto, la nutrición materna/infantil y los antibióticos utilizados por la madre y el recién nacido⁵⁰. Todos estos factores podrían conducir a cambios posteriores en la composición del microbioma intestinal y alteración inmunológica de mucosas. Por esta razón, conduce a un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes y alérgicas.

La evidencia indica que cambios en el proceso habitual de colonización intestinal puede conducir a una modificación de la llamada “relación simbiótica”, que es fundamental para el equilibrio inmunitario y que puede estar relacionada con el desarrollo de la autoinmunidad, como por ejemplo en la EC y la diabetes mellitus tipo 1⁵⁴.

Otra pregunta importante es si el nivel socioeconómico del paciente puede también estar relacionada con el desarrollo de la EC. Un estudio transversal en Gales observó una mayor prevalencia de la EC en niños de nivel socioeconómico más alto². Las razones de esto no están claras, pero, tal vez, tanto la “hipótesis de la higiene” como los comportamientos de búsqueda de salud de los padres con un nivel socioeconómico alto son posibles factores en el diagnóstico más frecuente de la enfermedad celíaca en este grupo⁵⁵. De otra manera, una investigación en pacientes adultos de un centro terciario sugirió que personas con salarios más bajos pueden tener un peor estado de salud y síntomas más severos de EC⁵⁶. De forma general, el nivel socioeconómico del paciente aún no puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de la EC.



4.7. PRESENTACIÓN CLÍNICA

En décadas pasadas, la EC se consideraba una enfermedad rara, que afectaba principalmente a niños y se limitaba a individuos de ascendencia europea. Ahora sabemos que este trastorno se puede detectar a cualquier edad y se considera una de las enfermedades crónicas más comunes que se encuentran en todo el mundo, con una prevalencia de alrededor del 1 al 2% de la población mundial³.

La forma clásica es la presentación más frecuente de la EC y presenta manifestaciones intestinales o extraintestinales con mayor gravedad. Se han reconocido cambios importantes en la presentación de EC en las últimas décadas, principalmente la disminución de la gravedad del síndrome de malabsorción y un incremento en la tasa de casos no clásicos o asintomáticos en poblaciones pediátricas y no pediátricas⁵⁷. Los cambios en la presentación clínica de la EC empezaron en la década de 1970, cuando la edad de diagnóstico era de 2 años. Actualmente, la edad de diagnóstico es de alrededor de 8 años⁵⁷.

El Registro Nacional de Enfermedad Celíaca de España, publicado en 2014, identificó que la principal edad de diagnóstico de la población pediátrica con EC es entre 0-2 años y más del 80% son de la forma clásica de EC⁵⁷. En el último Registro Nacional Español de Enfermedad Celíaca Pediátrica, publicado 2022, se identificó que el 61% son niñas, la mediana de edad al diagnóstico fue de 4 años, la presencia de síntomas gastrointestinales se detectó en 71,4% y la diarrea fue el síntoma más frecuente (45,9%). La presentación clínica predominante fue la forma clásica (65,1%)²².

En adultos, el diagnóstico de EC es a la edad de 45 años en promedio, pero hasta el 20% de los pacientes son diagnosticados a la edad de 60 años o más. En adultos, alrededor del 20% puede tener la denominada forma subclínica de EC^{58,59}. La EC es probablemente una enfermedad infradiagnosticada en la edad adulta, en parte porque muchos pacientes no presentan los síntomas clásicos, como diarrea o signos de malabsorción. De hecho, en los pacientes adultos debido a la ausencia de manifestación intestinal, la sospecha se basa en las manifestaciones extraintestinales (EC no clásica). Las principales manifestaciones extraintestinales son anemia, trastornos de la piel, enfermedad



neurrológica, osteoporosis y función hepática anormal⁶⁰. Destacamos la importancia de considerar los síntomas extraintestinales para el diagnóstico de EC en adultos y buscar activamente manifestaciones extraintestinales asociadas para iniciar una investigación más temprana previniendo así la aparición de complicaciones de la enfermedad.

4.7.1. SÍNTOMAS PRINCIPALES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La presentación clínica de la EC como un síndrome de malabsorción, caracterizado por diarrea y retraso del crecimiento, fue descrita en el pasado por el pediatra holandés Willem Karel Dicke⁶¹. Actualmente, la EC se puede diagnosticar en todas las edades y con una gran variedad de síntomas en su presentación clínica.

4.7.2. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La clasificación principal para la EC es la definida por los criterios de Oslo³:

1. **Forma clásica:** Se define como EC caracterizada por signos y síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y retraso en el crecimiento.
2. **Forma no clásica:** Se refiere a pacientes con EC, pero sin características asociadas a malabsorción. Este grupo de pacientes puede presentar estreñimiento, malestar abdominal y otros síntomas aparte del síndrome de malabsorción.
3. **Forma sintomática:** Caracterizada por síntomas gastrointestinales y/o extraintestinales que tiene una relación directa con ingesta de gluten en la dieta.
4. **Forma latente:** Engloba a aquellos pacientes asintomáticos, con serología positiva para la EC, pero sin alteración de la mucosa intestinal del tipo atrofia de las vellosidades (AV). La forma latente es también llamada de “EC potencial”.
5. **Forma de riesgo genético:** Se refiere a los familiares de pacientes con EC que expresan el antígeno leucocitario humano (HLA DQ2 y/o DQ8). Esta susceptibilidad genética se atribuye a los genes HLA, que son responsables de aproximadamente el 65% de la predisposición³.



Hay una amplitud de trastornos y manifestaciones relacionados con la ingesta del gluten en pacientes clasificados como no celíacos. Estos trastornos incluyen ataxia asociada al gluten, dermatitis herpetiforme (DH) aislada y la sensibilidad al gluten no celíaca². Todos estos trastornos tienen en común la importante mejoría o su remisión completa con la DSG⁶⁰.

La sensibilidad al gluten es un diagnóstico diferencial importante para la EC. Esto se caracteriza por síntomas similares a los de la celiaquía, pero con ausencia de evidencia serológica o histológica de la EC y que presentan mejoría de los síntomas después de la abstinencia al gluten. También puede ser definido como una variedad de manifestaciones que son precipitadas por la ingestión de gluten en individuos en los que se ha excluido la EC^{2,62}.

4.7.3. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Las denominadas manifestaciones extraintestinales son variables e incluyen osteopenia/osteoporosis en el 52% de los pacientes, anemia en el 34%, alteraciones de las transaminasas hepática en el 29% y abortos recurrentes en el 12%³⁹. La modificación de la sintomatología clásica y el surgimiento de manifestaciones extraintestinales tiende a ocurrir más en el grupo de ancianos en comparación con los jóvenes⁵⁹. En la infancia existe una mayor predisposición a los síntomas relacionados con la malabsorción. En los pacientes infantiles, dos tercios de ellos manifiestan la forma clásica y el grupo restante presentan los síntomas considerados atípicos. Entre los síntomas atípicos en la infancia, el dolor abdominal y el retraso de crecimiento⁶³ pueden estar entre los más frecuentes. Sin embargo, la descripción clásica de la EC ha cambiado a largo del tiempo con una disminución de la intensidad del síndrome de malabsorción y un aumento de los síntomas atípicos o manifestaciones extraintestinales. Un estudio de cohorte sugirió que hasta el 20% de los niños pueden tener sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico de EC⁶⁴. Curiosamente, estos niños con sobrepeso u obesidad fueron capaces de mejorar o normalizar su índice de masa corporal (IMC) con la DSG, mientras que los niños que tienen un peso normal desde el momento del diagnóstico parecen estar en riesgo de tener sobrepeso con una DSG⁶⁴.



4.7.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS

Actualmente, se observa que la ocurrencia de la presentación clásica de la EC está en declive, mientras que la manifestación de la EC no clásica (atípica) o silente ha ido en aumento con respecto a la denominada presentación extraintestinal de la EC⁶⁵. Este fenómeno de ascensión de EC ha sido denominado “EC-iceberg”, donde solo el “vértice” del iceberg presenta los síntomas típicos. Vale la pena recordar, como se describe en la literatura, que las manifestaciones extraintestinales ocurren de manera similar tanto en la infancia como en la edad adulta.

En adultos, la anemia, la fatiga, el dolor de cabeza y los trastornos psiquiátricos son los principales hallazgos. Entre los niños, las principales manifestaciones son baja estatura, fatiga y dolor de cabeza⁶⁶.

Los pacientes con EC, en comparación con la población general, tienen una mayor frecuencia de otras patologías inmunomediadas (enfermedades de la piel, diabetes mellitus tipo 1, enfermedades tiroideas, entre otras). Esto puede explicarse, en parte, por la llamada respuesta inmunitaria adaptativa que comienza en el tracto gastrointestinal y luego se traslada a otros tejidos. En cuanto a la frecuencia de aparición de patologías inmunomediadas podemos mencionar la dermatitis atópica (DA), psoriasis, vitiligo, lupus eritematoso sistémico (LES), alopecia areata (AA), liquen plano oral (LPO) y tiroiditis de Hashimoto. Un dato interesante es que el 60% de los pacientes con EC que además tienen enfermedad tiroidea cuando manifiestan otra enfermedad inmunomediada, ésta está ligada a enfermedades de la piel^{67,68}. Estos hallazgos sugieren que existe una conexión entre los sistemas inmunológicos (piel, intestino delgado y tiroides).

Los cambios en la piel de los pacientes con EC son poco conocidos, pero cada vez hay más pruebas que están asociados con la EC. La dermatitis herpetiforme (DH), es considerada una manifestación extraintestinal de indudable ocurrencia de EC. En 2006, Humbert *et al.* hicieron una clasificación para las enfermedades de la piel asociadas con la EC. En esta clasificación, las enfermedades de la piel se separarían en cuatro tipos: alérgicas, autoinmunes, inflamatorias y misceláneas. Entre las causas alérgicas asociadas a la EC se encuentran la urticaria crónica, la urticaria y la dermatitis atópica. Entre las inflamatorias estarían la pitiriasis rubra pilaris, la eritrodermia, el eritema persistente, el eritema migrans necrolítico, la pitiriasis liquenoide y el eritema nodoso⁶⁹. Es importante que exista una interacción entre especialistas gastroenterólogos y dermatólogos para que



sean conscientes de la existencia de diferentes combinaciones que pueden darse entre problemas gastrointestinales y cutáneos en los pacientes con EC¹⁴.

Conocemos la amplitud de la respuesta inmune en la EC y la inmunopatogénesis de las lesiones tanto orales como cutáneas en los pacientes celíacos. Esto se puede entender por la mayor permeabilidad intestinal de estos pacientes, con una acción tóxica de la gliadina directamente sobre la superficie del epitelio intestinal que conduce a la aparición de una sucesión de cambios inflamatorios, que pueden comprometer diversos órganos o tejidos. En el intestino delgado, en la capa submucosa, se produce la acción de la transglutaminasa tisular tipo 2, que descompone el gluten. Esto lleva a una respuesta del linfocito T CD4 que secreta citoquinas 1 (Th1) y estimula a los linfocitos B (encargados de liberar IgE y otras inmunoglobulinas) que contribuyen a la aparición de urticaria y dermatitis atópica. La estimulación del linfocito T CD4 que secreta citoquinas 2 (Th2) es la responsable de producir la liberación de citocinas proinflamatorias, como el interferón alfa (IFN- α) y el interferón gamma (IFN- γ), entre otras. Este mecanismo es importante en dermatitis inmunomediadas como la psoriasis. Estas respuestas inmunitarias pueden desencadenar la aparición de inmunocomplejos circulantes como consecuencia de las interacciones antígeno-anticuerpo que prevalecen en las lesiones vasculíticas⁶⁷.

4.7.5. ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

En los últimos años hay múltiples reportes de la asociación entre la EC y diversas manifestaciones cutáneas que pueden mejorar con una dieta libre de gluten (DSG). La presencia de algunas de estas enfermedades de la piel, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales, debe investigarse para EC. Las siguientes son algunas de las principales afecciones de la piel asociadas con la EC:

1. **Urticaria crónica (UC):** Es una manifestación comúnmente conocida, que ocurre en alrededor del 15 a 25% de todas las personas con EC en algún momento de sus vidas. Su presentación clínica puede variar desde pápulas, angioedema o incluso ambos^{14,70}. En la población general, la urticaria crónica se observa en alrededor del 0,5-1% y puede durar más de seis semanas. Su presencia está directamente relacionada con una baja calidad de vida de estos pacientes. En cuanto a su etiopatogenia, puede estar conectada a la autoinmunidad y se sabe que está relacionada con los alelos HLA-DQ8 y asociada a la EC⁷¹.



En 2017, Kolchir *et al.* declaró que la urticaria espontánea crónica está fuertemente relacionada con varias enfermedades autoinmunes, incluida la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa, el vitíligo, la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide y la EC⁷¹. Esta afirmación nos ayuda a aumentar la prevalencia de UC en pacientes con EC⁷². En pacientes con UC y dieta sin gluten se puede observar mejoría de las lesiones. Esto nos lleva a pensar que la UC puede considerarse una alteración cutánea de la EC¹⁴.

- 2. Dermatitis atópica (DA):** Enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se inicia en la infancia. A pesar de los informes actuales que buscan aclarar su patogenia, aún se desconoce⁷³. Esta condición afecta a 40 millones de personas en todo el mundo, lo que puede anteceder a otros trastornos alérgicos mediados por inmunoglobulina E (IgE) y relacionados con antígenos ambientales, como la DA, asma y rinoconjuntivitis alérgica, que es la llamada tríada atópica con diversidad de síntomas⁷⁴. La presentación clínica de la DA es eritema, liquenificación, descamación, prurigo nodular, prurito y aumento de la sensibilidad de la piel. Estos síntomas pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes y muchos pueden tener limitaciones y sufrir discriminación en la sociedad. La aparición de dermatitis atópica y la EC es bien conocida⁷³. En cuanto a la prevalencia, los niños menores de cinco años son los más afectados⁷⁴. Se cree que el desequilibrio inmunológico asociado a factores relacionados con el medio ambiente, la barrera cutánea, así como la microbiota son favorables para el desarrollo de la DA⁷³.
- 3. Psoriasis:** Enfermedad inflamatoria crónica de la piel de carácter autoinmune multifactorial, con existencia de un elemento genético en asociación con factores ambientales⁷⁵. Tiene una prevalencia de alrededor del 2% al 4% en el grupo de edad adulta⁷⁶. Alrededor de 125 millones de personas se ven afectadas en todo el mundo, incluso en los EE.UU afecta a más de 7,5 millones de personas⁷⁷. En cuanto a las manifestaciones clínicas, tienen un carácter reconocido por frecuentes recaídas, presentándose con placas rojizas, infiltradas, recubiertas por una descamación rugosa y plateada. La localización más frecuente serían los codos y las rodillas, además del cuero cabelludo, región periumbilical y lumbar^{77,78}. Se asocia



a otras enfermedades, entre ellas el síndrome metabólico, artritis inflamatoria y la enfermedad aterosclerótica⁷⁹. Los mecanismos fisiopatológicos relacionados entre la psoriasis y la EC aún no se conocen, pero existen diferentes hipótesis que intentan explicarlos⁸⁰. En primer lugar, se cree que los genes compartidos de los haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) podrían ser responsables de esta asociación.

En segundo lugar, se sabe que los queratinocitos con hiperproliferación en los pacientes con psoriasis producen una cantidad excesiva de interleucina IL-1 y IL-18, que son los signos esenciales para la inducción de la respuesta Th1.

En tercer lugar, la EC aumenta el riesgo de psoriasis, pero el diagnóstico de la EC a menudo se retrasa porque las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles o inespecíficas. En esta asociación se ha observado que los pacientes con psoriasis y EC se benefician de una DSG^{14,81}.

4. **Estomatitis aftosa:** Para muchos estudiosos de la EC, ciertas manifestaciones orales pueden sugerir atípicamente una EC. La estomatitis aftosa ha sido reconocida durante muchos años como un síntoma de EC. Comienza en la infancia y se caracteriza por pequeñas lesiones ulceradas, dolorosas, redondas u ovales, con bordes rojizos y un centro amarillento o incluso grisáceo⁸². Los pacientes sin síntomas intestinales pero con estomatitis recurrente deben considerarse en riesgo de EC y deben someterse a pruebas de detección de EC^{82,83}.
5. **Rosácea:** Caracterizada por un eritema facial recurrente de carácter inflamatorio donde las mujeres son las más afectadas y no existe fisiopatología conocida. Puede ocurrir en pacientes con EC, pero se desconoce la prevalencia⁸⁴.
6. **Alopecia areata (AA):** Se considera una enfermedad autoinmune, que afecta al 2% de la población general y se manifiesta por la caída del cabello, que puede ser localizada o incluso total. No tiene predilección por el sexo y puede afectar a todos los grupos de edad. Aunque su etiología aún no está definida, puede estar asociada a otras enfermedades autoinmunes, como tiroiditis autoinmune, gastritis atrófica, lupus eritematoso sistémico, entre otras. Su ocurrencia en los casos de EC es la misma que la observada en la población general^{85,68}. La alopecia



tiende a desaparecer en aquellos pacientes que siguen una DSG. En los casos de pacientes con AA considerados más graves, se recomienda serología para EC para diagnosticar aquellos casos de pacientes celíacos que no tienen la forma clásica de EC⁸⁶.

7. **Vasculitis cutánea o vasculitis por hipersensibilidad (VC):** Se caracteriza por la llamada vasculitis cutánea de pequeños vasos, que se manifiesta por inflamación en las paredes de las vénulas. En la presentación clínica se destacan púrpura palpable, nódulos cutáneos, vesículas hemorrágicas y *Livedo Reticularis*⁸⁶. La mayoría de las vasculitis se encuentra en las extremidades inferiores. Meyers *et al.* describieron un caso de VC asociado a EC en el que la DSG provocó la desaparición de las lesiones cutáneas⁸⁷.

8. **Dermatitis herpetiforme (DH):** Tiene ocurrencia frecuente con la EC. En 2018 se publicó un artículo de revisión sobre este tema con las principales características de la DH⁸⁸. Aproximadamente el 85% de los pacientes con DH de origen caucásico son portadores de HLA-DQ2, mientras que la mayoría de los demás son portadores de HLA-DQ8⁸⁹. La DH se manifiesta clínicamente por la presencia de vesículas y pápulas pruriginosas en codos, caderas y glúteos. El diagnóstico se puede realizar mediante inmunofluorescencia directa de biopsias que muestran depósitos patognomónicos de inmunoglobulina A (IgA) granular en la dermis papilar. Los pacientes con DH no tienen síntomas gastrointestinales claros. En los pacientes celíacos con DH, que siguen una DSG, el pronóstico de DH se considera óptimo a largo plazo.

Sabemos que las dermatosis asociadas a la EC pueden presentarse en forma de brotes, y el prurito asociado deteriora la calidad de vida de estos pacientes. Este vínculo con el gluten se debe a mecanismos alérgicos, inflamatorios y inmunológicos. El reconocimiento de su posible asociación con la EC puede contribuir para el diagnóstico de la enfermedad, así como una DSG condujo a la restauración de la piel y disminución de los brotes de DH.



4.7.6. ALTERACIONES OCULARES

En pacientes con EC podemos encontrar algunas alteraciones oftalmológicas como ceguera nocturna (nictalopía), ojo seco, catarata, uveítis, orbitopatías asociadas a tiroides, neuromielitis óptica, miositis orbitaria y oclusión de la vena central de la retina⁹⁰. Las alteraciones oculares ocurren principalmente debido a cambios en la absorción de los alimentos por el síndrome de malabsorción que lleva a deficiencias vitamínicas. La principal deficiencia es la de vitamina A que puede estar presente en 7,5 a 32,5% de los pacientes con EC. Esta deficiencia puede causar ceguera nocturna, ojo seco, queratomalacia y úlcera corneal⁹¹.

Otras alteraciones son la disminución de la cantidad/calidad de las lágrimas y cambios en la morfología epitelial de la superficie conjuntival⁹⁰. En el tratamiento de estas complicaciones oculares se utilizan lágrimas artificiales y suplementos de vitamina A y tiende a tener una buena respuesta. Los pacientes tratados con suplementos de vitamina A y una DSG muestran una mejoría en los síntomas⁹². Hay reportes de casos de pacientes jóvenes con EC que desarrollan cataratas, pero hasta el momento, no se conoce la causa de esto. Una posibilidad puede ser la mala absorción de oligoelementos y vitaminas, además de la falta de hidratación adecuada por los pacientes.

En el momento del diagnóstico, alrededor del 20 a 60% de las personas con EC tienen deficiencia de vitamina D. El proceso de malabsorción intestinal conduce a una disminución de la absorción de calcio y vitamina D que produce cambios en la homeostasis cálcica del cristalino, lo cual aumenta la posibilidad de cataratas. Otra observación importante relacionada con la aparición de catarata es el hecho de que los pacientes con EC y diarrea crónica pueden presentar deshidratación con mayor frecuencia, lo que puede también estar relacionado con el desarrollo de catarata⁹³.

Otras deficiencias están más presentes en pacientes con EC en comparación con la población general, como las deficiencias de ácido fólico, vitaminas B6, B9, B12 y selenio⁹⁴.

4.7.7. ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Entre las alteraciones endocrinológicas relacionadas con la EC podemos mencionar la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la tiroiditis autoinmune. La DM1 es la principal enfermedad endocrinológica asociada a la EC. La presencia de DM1 en pacientes con



EC fue descrita por primera vez en 1969 en una publicación hecha por Walker-Smith *et al.* para la revista médica “The Lancet”⁹⁵. En niños y adolescentes se ha observado un aumento del 3% por año de diagnóstico de DM1 entre los portadores de EC^{96,97}. En general, la prevalencia de DM1 en la población portadora de EC es alrededor de 4,4% en Reino Unido; 3,7% en Israel; 4,8% en Grecia; 6,4% en Alemania y hasta un 10,5% en Brasil y un 11,1% en India⁹⁸.

Otro aspecto a analizar es la prevalencia de EC entre la población con DM1. Un estudio publicado en 2007 analizó 113 casos de DM1 e identificó un 6,2% de anticuerpos positivos para EC y la biopsia de yeyuno confirmó la enfermedad celíaca en un 4,4 % de los pacientes. Además, la EC se presentó de forma atípica o silenciosa en la mayoría de los casos con un intervalo impredecible entre el diagnóstico de DM1 y la presentación de la enfermedad celíaca. La situación más común es el diagnóstico primario de DM1 y a través del tiempo el diagnóstico de EC⁹⁸.

Estudios más recientes han asociado la presencia de marcadores genéticos (sistema HLA-DQ) y DM1. La presencia del haplotipo HLA-DR3 / DQ2, se observó en 55% de los casos de DM1 y en 25% de la población general⁹⁹. Un hallazgo importante es que la presencia de HLA-DQ8 en pacientes con EC aumenta la susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar DM1⁹⁶.

4.7.8. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

Las manifestaciones neurológicas se encuentran entre las conocidas como manifestaciones extraintestinales de la EC y han sido descritas desde 1966 con frecuencia variable. La presencia de manifestaciones neurológicas en la infancia es rara en pacientes con EC, pero en el grupo de edad adulta pueden ocurrir hasta en el 36% de los pacientes. La patogenia tiene diferentes mecanismos de ocurrencia, entre ellos los déficits nutricionales e inmunológicos, la toxicidad del gluten, y efecto de autoanticuerpos circulantes⁶⁶. Los principales trastornos neurológicos encontrados son migraña, ataxia, epilepsia, encefalopatía, corea, disfunción del tronco encefálico, mielopatía, mononeuritis múltiple y síndrome de Guillain-Barré. Entre ellos, la ataxia por gluten se considera la principal manifestación neurológica y puede presentarse junto con síntomas gastrointestinales típicos. La mayoría de los pacientes con una dieta sin gluten mostrarán una mejoría en la ataxia⁶⁶.



La segunda manifestación neurológica más común es la neuropatía periférica que puede ocurrir hasta 49% de los como pacientes adultos con EC. La aparición de neuropatía periférica, en pacientes pediátricos con EC se ha observado en torno al 4,7% de los casos. En cuanto a la dieta sin gluten, no quedan claros sus beneficios relacionados con la neuropatía periférica. Algunos autores han descrito la dieta eficaz, mientras que otros han señalado la persistencia y progresión de la neuropatía a pesar de una DSG^{66,100}.

La relación entre epilepsia y EC sigue siendo motivo de incertidumbre y debate. Lo que se sabe es que hay un riesgo moderadamente mayor de epilepsia en pacientes con EC¹⁰¹. Una asociación entre la presencia de calcificación cerebral, epilepsia y EC fue descrito por Sammaritano *et al.* en 1985. En este estudio, los autores sugieren que todos los casos de pacientes diagnosticados de epilepsia con calcificaciones cerebrales y sin causa definida, deben incluirse en el diagnóstico diferencial de la EC¹⁰². Los pacientes tratados tempranamente para la EC con la DSG pueden tener un menor riesgo de desarrollar calcificación cerebral⁶⁶. La mayoría de los pacientes que se adhieren a una dieta sin gluten muestran una mejoría en las convulsiones, incluso logran reducir los medicamentos antiepilépticos pero no hay una resolución completa en las convulsiones^{103,104}.

Entre los trastornos neurológicos, el dolor de cabeza se describe en algunos estudios como asociada a la EC. Serratrice *et al.* mostraron una mayor incidencia de dolor de cabeza (24,8%) en pacientes pediátricos y encontraron que los dolores de cabeza tenían una resolución significativa (hasta 77%) en pacientes que seguían una dieta sin gluten¹⁰⁵. Los trastornos neurológicos y psiquiátricos pueden presentarse con mayor frecuencia en los pacientes con EC, pero la fisiopatología es incierta. En realidad, es crucial una interacción de las especialidades involucradas (neurólogos, psiquiatras y gastroenterólogos) en el seguimiento de estos pacientes con múltiples manifestaciones y posibles diferentes diagnósticos asociados a la EC.



4.8. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

El diagnóstico de EC se basa en la sintomatología (sospecha clínica) asociada a hallazgos serológicos y/o biopsia duodenal. La investigación empieza con la realización de serología a través del análisis de autoanticuerpos. Los más utilizados en la práctica clínica son el anticuerpo antitransglutaminasa de la clase IgA (AATG) y el anticuerpo antiendomiso de la clase IgA (AAE) que se consideran la primera línea de investigación para la EC. Para los pacientes mayores de 2 años, el AATG es la principal prueba serológica para el diagnóstico de la EC y tiene una sensibilidad/especificidad de, al menos, el 95%⁸.

La serología para la detección de anticuerpos específicos para EC es muy sensible principalmente cuando el paciente presenta títulos alterados¹⁰⁶. De éstos, el principal anticuerpo es el AATG que puede presentar variaciones en los niveles identificados según los métodos utilizados¹⁰⁷. Por esto, los centros de análisis deben contar con aparatos electrónicos de alta precisión para mantener su propia rutina estandarizada de confiabilidad de los propios resultados. Otro punto importante es la estandarización del cálculo de la curva de calibración y los valores definidos como límite superior de normalidad. (LSN)¹⁰⁸.

Un otro punto crucial es el consumo de gluten en el momento del estudio serológico de los pacientes. Una dieta sin gluten o la disminución del consumo puede llevar a cambios en los resultados serológicos con una menor respuesta en la detección de autoanticuerpos. La cantidad de consumo de gluten y el tiempo de exposición previa deben ser considerados para definir el mejor momento para realizar las pruebas serológicas¹⁰⁹.

Para casos de alta sospecha de EC y que muestren irregularidades en el consumo, puede ser necesario repetir las pruebas teniendo en cuenta una mayor cantidad y el mayor tiempo de exposición del consumo de gluten.

Al medir los niveles de anticuerpos de la clase IgA, siempre es necesario cuantificar los valores de IgA sérica total de cada paciente, ya que una deficiencia selectiva de IgA requiere solicitar los anticuerpos de la clase IgG¹¹⁰.

Un dato interesante es que muchos estudios intentan asociar los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa IgA con el daño intestinal (grados de atrofia) y realmente parece haber una relación entre ambos, evitando así la biopsia intestinal como criterio diagnóstico de la enfermedad¹¹⁰.



Algunas situaciones pueden llevar a resultados falsos negativos de pruebas serológicas o disminución de los niveles esperados de los autoanticuerpos, como la utilización de inmunosupresores, muestra de sangre hemolizada (material inadecuado) o pacientes con dermatitis herpetiforme. En este último caso, los mecanismos de su ocurrencia no son conocidos^{111,112}.

4.8.1. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio pueden ser generales o específicas. Los pacientes con sospecha de EC deben someterse a exámenes generales para evaluar las funciones orgánicas y las condiciones nutricionales. Entre los exámenes específicos para EC podemos mencionar la prueba de los anticuerpos antitransglutaminasa de la clase IgA (AATG), anticuerpos antiendomio de la clase IgA (AAE) y anticuerpos antipeptidos deaminados de gliadina (AAPDG).

1. **Prueba de los anticuerpos antitransglutaminasa de la clase IgA (AATG):** Esta debe ser la primera prueba debido a su alta sensibilidad y especificidad. Puede ser hecha de forma automatizada y objetiva por distintos métodos. El método principal para detectar la AATG es el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Esta prueba sigue siendo actualmente ampliamente utilizada en el diagnóstico de la enfermedad celíaca y es considerado positivo generalmente para niveles ≥ 18 U/ml.

Estudios indican que los pacientes con títulos AATG aumentados más de 10 veces del límite superior de normalidad (LSN) sugieren la existencia de alteraciones de las vellosidades intestinales, pero es un tema aún controvertido^{107,108}.

Los laboratorios deben extremar las medidas internas de control de calidad, con el cálculo adecuado de la curva de calibración, que incluye un valor de 10 veces el LSN¹⁰⁸. Las pruebas serológicas deben realizarse durante el periodo de consumo de gluten, ya que el nivel de anticuerpos disminuye después de iniciar una dieta baja en gluten o sin gluten. En la opinión de los expertos, si el paciente ha retirado el gluten, se recomienda seguir una dieta normal de, al menos, 3 rebanadas de pan al día durante 1 a 3 meses antes de repetir la prueba serológica del AATG¹⁰⁹.



En la primera determinación de AATG siempre se debe realizar la cuantificación de IgA sérica total, ya que en caso de déficit selectivo de IgA se debe utilizar anticuerpos de la clase IgG (AATG IgG, AAE IgG o AAPDG IgG)¹¹⁰.

Los resultados falsos negativos para el AATG pueden ocurrir en pacientes que han sido tratados con inmunosupresores o que tienen dermatitis herpetiforme. La determinación en muestras de sangre hemolizada también puede dar lugar a una falsa disminución de los niveles de anticuerpos¹¹¹. Además, se han descrito títulos elevados de AATG en la fase inicial de la DM1 y posterior negatividad espontánea de títulos moderados, por lo que recomendamos realizar una BI en estos pacientes para confirmar el diagnóstico de EC¹¹².

2. **Anticuerpos antiendomiso (AAE):** En esta prueba se produce un patrón de tinción restringido a las fibras conectivas que rodean el músculo liso. Se utiliza substrato de tejido esofágico de mono y se detecta la marcación en este tejido de anticuerpos dirigidos contra el endomiso del músculo liso. La principal técnica utilizada para detección del AAE es la inmunofluorescencia indirecta y el resultado puede ser positivo o negativo. La producción de AAE es inducida por la exposición a la gliadina y consiste principalmente en anticuerpos de la clase IgA¹¹³.

Los AAE de la clase IgA presenta una alta sensibilidad y especificidad¹¹⁴. La principal desventaja es que la inmunofluorescencia indirecta es una técnica semicuantitativa, subjetiva, costosa y requiere más tiempo para determinar el AAE. También es necesario contar con un profesional especializado y con experiencia para leer los resultados.

3. **Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada (AAPDG):** Los péptidos de gliadina son desamidados por la transglutaminasa tisular, produciendo un aumento significativo en su inmunogenicidad. Por este motivo, se han desarrollado métodos que detectan anticuerpos anti-péptido desamidado de gliadina que han sustituido a los antiguos anticuerpos antigliadina (AAG). La gran ventaja es que pueden determinarse mediante una técnica objetiva de inmunoensayo enzimático. La sensibilidad y especificidad de AAPDG IgA e IgG son 87,8% (IC 95%: 85,6-89,9) y 94,1% (IC 95%: 92,5-95,5), respectivamente¹¹⁵. La dosificación de AAPDG IgG puede ser utilizada para la investigación de EC en pacientes con deficiencia selectiva de IgA¹¹⁶.



4. **Prueba de lectura rápida:** No son pruebas cuantitativas que se realizan por inmunocromatografía. Utilizan sólo unas pocas gotas de sangre capilar que se difunden sobre un soporte sólido y si es positiva muestra una línea en la ventana de prueba. Esto detecta de forma rápida los AATG y AAPDG. Al considerarse un método no invasivo, se ha indicado su uso como cribado para EC y tiene una buena correlación con la serología estándar. Por lo tanto, es necesario que la lectura sea realizada por un equipo capacitado. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas de lectura rápida para la detección de los anticuerpos AATG y AAPDG es del 94,0% (IC 95%: 90-96) y 94,4% (IC 95%: 91-96), respectivamente. Todavía se considera limitada en términos de uso en la práctica clínica y se recomienda que los resultados obtenidos sean confirmados por el método serológico estándar.

4.8.2. ANÁLISIS HISTOLÓGICO INTESTINAL

La biopsia intestinal para el diagnóstico de EC ya no es obligatoria en todos los casos según la ESPGHAN¹⁰⁷, pero se recomienda a pacientes con serología negativa y alto riesgo de enfermedad celíaca (síntomas de la forma clásica o antecedentes familiares). Para el estudio histológico es recomendable realizar múltiples biopsias mediante examen endoscópico, en las cuales se deben obtener, al menos, 4 fragmentos de duodeno y uno de bulbo¹⁰⁸.

Una relación menor de 2 entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas se considera diagnóstica de EC, al menos en una de las BI¹¹⁷. El patólogo también debe indicar en su informe si la cantidad de la muestra fue suficiente, si tiene características para valorar la altura de las vellosidades, describir el porcentaje de linfocitos intraepiteliales (LIE) en relación con las células epiteliales, si existe presencia de hiperplasia de criptas (presencia de mitosis) así como clasificar el grado de atrofia de las vellosidades. Es importante señalar que la evaluación de la biopsia necesita de patólogos experimentados y criterios estandarizados para evitar subjetividad en el análisis. Existe la posibilidad de divergencias entre patólogos en cuanto a la interpretación histológica, lo que puede dificultar la confirmación diagnóstica de la enfermedad.

Para clasificar las lesiones histológicas se utiliza la clasificación de Marsh modificada por Oberhuber¹¹⁸. En el diagnóstico se requiere la presencia de una lesión Marsh tipo II o III (perfil atrófico), aunque ninguna lesión es patognomónica de EC.



4.8.2.1. CLASIFICACIÓN DE MARSH MODIFICADA:

- **Marsh tipo 0:** Este tipo no difiere histológicamente de una mucosa normal. Enfermedad celíaca muy poco probable. Llamado también de lesión preinfiltrativa.
- **Marsh tipo I:** Recuento superior a 40 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales, con arquitectura vellosa conservada, pero puede ocurrir hiperplasia de las criptas. También llamada de lesión infiltrativa. Esto no se considera suficiente para confirmar el diagnóstico de EC, ya que puede aparecer en otras etiologías, como en las alergias alimentarias, infecciones por diferentes agentes (virus, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y *Helicobacter pylori*) y enfermedades autoinmunes. Visto también en pacientes con una DSG pero que ingieren cantidades mínimas de gluten, pacientes con dermatitis herpetiforme y familiares de los pacientes celíacos sin diagnóstico de EC.
- **Marsh tipo II:** Representa una lesión hiperplásica, que comprende una arquitectura vellosa normal con criptas hiperplásicas y aumento de los linfocitos intraepiteliales, esencialmente linfocitos no mitóticos. Se observa en algunos pacientes con EC sin enteropatía y es inducible en pacientes celíacos tratados con provocación de gluten en dosis moderadas.
- **Marsh tipo III:** Recuento superior a 40 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales con atrofia de las vellosidades (AV) e hiperplasia de las criptas. Este tipo de lesión fue subdividida y establecida por Oberhuber, según el grado de atrofia de las vellosidades:
 - IIIa: AV parcial
 - IIIb: AV subtotal
 - IIIc: AV total (lesión destructiva)
- **Marsh tipo IV:** Recuento superior a 40 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales con daño atrófico irreversible de la mucosa. Es muy rara y no responde a una dieta libre de gluten. Similar a los hallazgos de pacientes con desnutrición del tipo *Kwashiorkor*. También llamado lesión hipoplásica.



Antes de la década de 1970, la histología era el único método de diagnóstico en todos los grupos de edad. Se podría lograr un enfoque menos invasivo para la detección de casos mediante el uso de anticuerpos séricos con sensibilidad y especificidad que podrían evitar la biopsia en casos con diagnóstico serológico. Esto ocurrió con la evolución de las pruebas serológicas modernas con excelente valor predictivo positivo, particularmente los valores de AATG y AAE. Por eso, la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) ha publicado en 2012 los nuevos criterios que permitían el diagnóstico sin biopsia en circunstancias específicas¹¹⁰. Los niños sintomáticos con niveles de AATG > 10 veces el límite superior de la normalidad, AAE positivo y la presencia del antígeno leucocitario humano (haplotipo DQ2 / DQ8) no requerirían una biopsia intestinal. Sin embargo, este criterio para no realización de la biopsia no está consensuado por otras sociedades de gastroenterología pediátrica como la americana (NASPGHAN). Esta sociedad considera esencial una BI positiva (perfil atrófico) para confirmar el diagnóstico de EC en asociación con la historia clínica, los resultados de las pruebas serológicas y la respuesta a una estricta DSG¹¹⁹.

4.8.3. MARCADORES GENÉTICOS

Una característica clave de la EC es su fuerte dependencia de la presencia de alelos de susceptibilidad que codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA DQ2 y DQ8). El primero representa los alelos DQ2.2 y 2.5. El heterodímero HLA-DQ2 consta de una subunidad α y β codificada por los alelos HLA-DQA1*05 y HLA-DQB1*02 presente en el cromosoma 6¹²⁰.

Estos tipos específicos de HLA se observan en más del 98% de los europeos con EC¹²¹. La presencia de HLA-DQ2 o DQ8 es fundamental en la patogenia de la enfermedad y codifican moléculas de reconocimiento inmunitario que facilitan las respuestas de las células T CD4+ al gluten¹²⁰. Las células T reconocen únicamente los péptidos de gliadina presentados por las llamadas células presentadoras de antígenos (CPA) que expresan DQ2 o DQ8 en la superficie celular¹²⁰. Casi todos los pacientes con EC (97%) portan los alelos que codifican las moléculas DQ2 y/o DQ8 o, al menos, una cadena del heterodímero DQ2, generalmente codificada por el alelo DQB1*02³¹.

La aparición de EC en ausencia de los marcadores genéticos es extremadamente rara. La presencia de estos alelos en la población no predice la aparición de EC, ya que están



presentes en el 25 a 50% de la población general y solo 1% de las personas en general tendrá EC. La gran mayoría de estos individuos, a pesar de tener estos alelos, nunca desarrolla la enfermedad¹²².

En vista del valor predictivo negativo de casi el 100%, la tipificación de HLA se ha utilizado como una herramienta de detección en poblaciones de alto riesgo, como los portadores de diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down o síndrome de Turner. La tipificación HLA también se ha utilizado como factor pronóstico de gravedad de la enfermedad y como prueba para complementar en el diagnóstico de casos difíciles. Finalmente, la tipificación HLA-DQ para determinar el riesgo futuro de EC ha sido ampliamente discutida, aunque su uso práctico permanece clínicamente indefinido.

Las pruebas genéticas de individuos podrían eliminar a más del 60% de la población considerada de bajo riesgo de EC (DQ2 o DQ8 negativos) de futuras pruebas de anticuerpos. La identificación de individuos de alto riesgo (DQ2 o DQ8 positivos) permitiría la detección prospectiva, lo que implicaría una intervención terapéutica temprana¹²².

4.8.4. ACTUALIZACIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El último consenso de los criterios diagnósticos de la EC fueron publicados en 2020 en el Guideline de la ESPGHAN¹⁰⁸. Las principales recomendaciones de este consenso son:

- a) La medición de AATG debe realizarse primero en el estudio de EC junto con la cuantificación de IgA sérica. Si se detecta deficiencia de IgA, es necesario estudiar los anticuerpos de la clase IgG.
- b) La posibilidad de diagnosticar EC sin realizar BI en aquellos pacientes asintomáticos, siguiendo los mismos pasos que para los casos sintomáticos. Sin embargo, como el valor predictivo positivo de los niveles elevados de AATG es menor, la decisión de no realizar BI debe evaluarse individualmente y consensuarse con los padres y el paciente, si el paciente tiene la edad adecuada para decidir.
- c) No consideran la posibilidad de diagnosticar EC sin BI en pacientes asintomáticos con DM1, ya que la evidencia científica en este grupo de pacientes es insuficiente.



d) Persiste la necesidad de un diagnóstico con BI en casos de deficiencia de IgA, debido a la falta de datos sobre el valor predictivo de los anticuerpos IgG para lesión intestinal.

e) Establecen que el estudio HLA no es necesario en pacientes en los que se deba realizar una biopsia o el AATG sea superior a 10 veces el límite superior de la normalidad. Solo estaría indicado para el cribado de población de riesgo y en casos dudosos.

La evolución de los criterios diagnósticos de las recomendaciones de la ESPGHAN 2012¹¹⁰ y 2020¹⁰⁸ para la EC determina las siguientes recomendaciones para niños y adolescentes que presenten los síntomas abajo de etiología desconocida:

- **Síntomas gastrointestinales:** Diarrea crónica o intermitente, distensión abdominal, náuseas o vómitos repetidos, dolor abdominal crónico, estreñimiento crónico.
- **Síntomas extraintestinales:** Retraso del crecimiento, pérdida de peso, anemia ferropénica, pruebas de función hepática anormales, aftas orales recurrentes, baja estatura, pubertad retrasada, amenorrea, dermatitis herpetiforme, fatiga crónica, irritabilidad, fracturas óseas debidas a traumatismos triviales/osteopenia/osteoporosis, neuropatía, artritis, artralgia, defectos del esmalte dental.
- **Para los siguientes grupos de riesgo:** Familiares de primer grado de personas con EC, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad hepática autoinmune, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams.

Es fundamental que el pediatra de atención primaria conozca los criterios diagnósticos de la EC actualizados, para poder plantear la sospecha de EC y realizar un primer estudio serológico.

La ESPGHAN recomienda que el diagnóstico lo realice siempre un gastroenterólogo pediatra, ya que esto implica la indicación de una dieta sin gluten para toda vida. En la mayoría de los casos, la confirmación diagnóstica se realiza en un corto periodo de tiempo y la dieta con gluten debe ser mantenida hasta la confirmación del diagnóstico de EC. Es importante enfatizar que el



diagnóstico erróneo de EC (sobrediagnóstico) puede tener consecuencias importantes para el paciente y su familia, afectando la calidad de vida. Los pacientes infradiagnosticados pueden presentar a largo plazo complicaciones graves como la esterilidad, osteopenia, neoplasias gastrointestinales o desarrollar otras enfermedades autoinmunes.



4.9. TRATAMIENTO

4.9.1. DIETA LIBRE DE GLUTEN

El tratamiento de la EC se basa en una dieta totalmente libre de gluten (DSG), que debe instaurarse desde el momento del diagnóstico de la enfermedad celíaca y mantenerse durante toda la vida del paciente. La DSG sigue siendo el único tratamiento eficaz y que garantiza la mejoría de los síntomas, así como la normalización de los cambios en las vellosidades intestinales en la gran mayoría de los pacientes. Un punto importante es que la DSG puede prevenir algunas enfermedades, como las autoinmunes y malignas^{123,124}. La mayoría de los pacientes reducen la ingesta de gluten, pero no adoptan una dieta totalmente sin la presencia del mismo. Estas infracciones dietéticas ocurren con frecuencia y pueden dificultar el seguimiento de los pacientes en cuanto a la mejora de los síntomas y los hallazgos de la BI. Las tasas de exposición al gluten, en pacientes con EC y con una supuesta DSG, puede variar de 8 a 45% y por razones diversas tales como sociales, emocionales o comportamentales^{125,126,127}. Cabe señalar que el elevado coste de los productos sin gluten dificulta enormemente su consumo por imposibilidad económica.

Otra manera en la cual se produce la exposición al gluten es la exposición involuntaria, la denominada contaminación cruzada de los alimentos procesados. Esto puede ocurrir por una preparación inadecuada de los alimentos o durante o procesamiento de granos, cereales y alimentos. Otro hecho encontrado es la producción de alimentos con y sin gluten por parte de la misma empresa, lo que podría aumentar el riesgo de esta contaminación cruzada.

Existe legislación sobre el tema (*Codex Alimentarius – International Food Standards*) que exige información en las etiquetas de los productos sobre la presencia o ausencia de gluten (límite de 20 partes por millón (ppm) de gluten). Sin embargo, falta también una estandarización por las empresas alimentarias para cumplir la legislación¹²⁸.

El grado de tolerancia al gluten es individual para cada paciente, así como la manifestación de los síntomas. Para la mayoría de los pacientes existe el denominado consumo seguro de gluten, es decir, una cantidad de ingesta diaria bien tolerada (< 50 mg/día) aunque para algunos pacientes con EC, el consumo de solo 10 mg/día de gluten es suficiente para desencadenar síntomas y cambios en las vellosidades intestinales¹²⁸.



4.9.2. NUEVOS TRATAMIENTOS

Los denominados tratamientos alternativos se están desarrollando como medidas adyuvantes al tratamiento de la EC. Las principales terapias alternativas actuales son:

1. **Disminución o retirada de los péptidos tóxicos del gluten:** Este tipo de terapia puede instaurarse de varias formas, una de ellas sería antes de que el alimento esté disponible para el consumidor o incluso disfrazar la función antigénica antes de que llegue a la mucosa intestinal. Estas nuevas terapias utilizan la ingeniería genética, que puede hacer que los alimentos sufran una modificación, donde los cereales que contienen gluten tienen proteínas con inmunogenicidad reducida. Un dato interesante es que la forma ancestral o salvaje del trigo se describe como menos inmunogénica que las formas actuales^{129,130}. Estas modificaciones genéticas están permitiendo el desarrollo de especies de trigo con menor cantidad o totalmente libres de gluten, mediante un proceso denominado hibridación.

Esta modificación genética también puede ocurrir con cebadas que contienen menos gluten (5 ppm)¹³¹. La investigación ha utilizado la intervención del ácido ribonucleico para modificar la expresión de las proteínas del gluten¹³². Una vez modificados, pueden ser consumidos por celíacos y por pacientes que tengan la denominada sensibilidad al gluten no celíaca.

Existe una nueva tecnología llamada CRISPR/Cas9 (*Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats Associated Protein 9*) que tiene la capacidad de disminuir la α -gliadina en la composición del grano. Esto genera un alimento con actividad inmunogénica disminuida¹³³.

Cabe señalar que existen normas y reglamentos relativos a los alimentos genéticamente modificados. Esto puede necesitar tiempo y generar un alto costo antes de que puedan ser liberados para el consumo de los pacientes.

2. **Modificación del gluten a través de microorganismos:** Se utilizan una asociación de probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*) con el gluten, pero parece que por sí solo no puede usarse como tratamiento único y es necesaria la asociación a una DSG¹³⁴.



3. **Anticuerpos neutralizantes antigliadina:** En un reciente estudio de fase II desarrollaron anticuerpos neutralizantes antigliadina extraídos de la yema de huevo oral llamado de AGY-010 (*Egg Yolk Anti-gliadin Antibody*). Los anticuerpos AGY-010 han demostrado eficacia para neutralizar el efecto tóxico del gluten y permitir al intestino delgado absorber la gliadina. Denominado “efecto neutralizante sobre la absorción de gliadina”¹³⁵.
4. **Enzimas que degradan el gluten:** La terapia consiste en la utilización de medicamentos orales con enzimas o microorganismos con propiedades degradantes del gluten. Se concentra en inactivar los péptidos de gluten antes de que ingresen en el intestino delgado. Es actualmente uno de los tratamientos más prometedores para ayudar a los pacientes con EC evitando la ingestión accidental de gluten y promoviendo una mejor calidad de vida^{134, 136}.
5. **Bloqueador del HLA-DQ2:** Esta terapia consiste en una modificación de harinas o masas madres con *Microbial transglutaminase* (MTG) y N-metil-lisina. El MTG se deriva de *Streptomyces Mobaraensis* y provoca una modificación del gluten y pérdida de afinidad por la molécula HLA-DQ2, lo que conduce a una menor activación de los linfocitos T intestinales y por lo tanto, menos respuestas inflamatorias intestinales¹³⁷.
6. **Regulación de la respuesta inmune:** El AMG 714 (*Fully human immunoglobulin monoclonal antibody (IgG) against IL-15*). Este es el primer anticuerpo monoclonal anti-IL-15 que se investiga para el tratamiento de la EC. Es un estudio de fase IIa, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Este estudio recomienda el uso del AMG 714 en pacientes con enfermedad celíaca refractaria¹³⁸.
7. **Terapias prometedoras:** Existe también una propuesta de terapias dirigidas a la modulación de la barrera intestinal. El acetato de larazotida - AT-1001 y INN-202 son los moduladores utilizados en estudios experimentales, y ha mostrado mejores resultados en la sintomatología, así como en la reducción de anticuerpos AATG en los pacientes con EC¹³⁹.
Una de las terapias más esperadas es la terapia inmunomoduladora (vacuna). Se centra en el uso de 3 epítomos de gluten en la inmunización, lo que induce



la expansión de las células T reguladoras, que lleva a la tolerancia al gluten¹⁴⁰. La vacuna Nexvax2® (ImmusanT, Cambridge, MA, EE.UU) es uno de varios fármacos que han llegado a ensayos clínicos de fase II para así tener una vacuna específica para la EC. Esta vacuna es exclusiva para pacientes con el genotipo HLA-DQ2 (+)¹⁴¹.

Otra línea de investigación es el uso de antiinflamatorios hormonales, como los corticoides (budesonida) o fármacos no hormonales como la mesalazina en pacientes con EC. La budesonida se ha utilizado para tratar los síntomas de la llamada enfermedad celíaca refractaria. Además, nuevos estudios indican también que la mesalazina puede tener un efecto beneficioso sobre la inflamación de la mucosa en estos pacientes¹⁴².

4.9.3. ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA

La enfermedad celíaca refractaria (ECR) se caracteriza por la persistencia de malabsorción y atrofia de las vellosidades intestinales después de 1 año de DSG estricta comprobada por un dietista¹⁴³. La edad media al diagnóstico de la ECR es de alrededor de 50 años, siendo rara en los niños y, hasta el momento, se desconoce su patogenia¹⁴⁴. La frecuencia de la ECR aún no se conoce y existen pocos informes al respecto. Los estudios han informado una tasa de ECR entre 0,7 a 1,5% de los casos de EC^{145,146}.

Para hacer el diagnóstico de ECR, es necesario excluir otras causas autoinmunes (enteropatía autoinmune y la inmunodeficiencia común variable)^{144,147}, pero existe la posibilidad de un mecanismo inmunológico secundario a la ingestión de gluten que desarrollaría la autoinmunidad permanente con síntomas severos, incluso sin la presencia de una dieta que contenga gluten.

La diarrea es el síntoma predominante, mientras que el dolor abdominal, la pérdida de peso, el hipoesplenismo y los sudores nocturnos también se observan en orden decreciente de frecuencia. Los análisis de sangre demuestran hipoalbuminemia en los pacientes con enfermedad celíaca refractaria.

Existen dos subgrupos de ECR:



1. **Enfermedad celíaca refractaria tipo I:** Presenta malabsorción en curso o de aparición reciente similar a la enfermedad celíaca clásica no tratada. Por lo tanto, el diagnóstico de la ECR tipo I es un desafío diferenciar con las causas alternativas de la enfermedad celíaca sintomática de respuesta lenta.
2. **Enfermedad celíaca refractaria tipo II:** Tiene una presentación mucho más grave que el tipo I caracterizado por una pérdida intensa de proteínas y desnutrición severa. La biopsia tiene una población de células T que prevalece en el aumento de linfocitos intraepiteliales, el hallazgo de duodenoyeyunitis ulcerosa o la presencia de una población considerable de células T aberrantes, que pueden identificarse mediante inmunohistoquímica, citometría de flujo y análisis clonal.

La presencia de los haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 están presentes en 77% de los casos de ECR¹⁴⁴. Hasta el momento, no existe un tratamiento específico, pero parece haber una mejoría de los síntomas con el uso de inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF α (factor de necrosis tumoral alfa)¹⁴⁸.







JUSTIFICACIÓN



5. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad celíaca afecta predominantemente a la población pediátrica y puede tener complicaciones graves para los casos no diagnosticados o para los que tienen un diagnóstico confirmado, pero no siguen una dieta libre de gluten. El Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en Barcelona, España, tiene un Servicio de pediatría general, con una unidad de gastroenterología pediátrica en el que realizan el diagnóstico y seguimiento de los casos de EC. Esta unidad no tiene datos específicos sobre esta enfermedad en su población. Se justifica conocer el comportamiento de esta importante enfermedad que tiene un número expresivo de casos en nuestro servicio. Este estudio se basa en conocer los cambios que se han sucedido en la última década en la población celíaca, considerando las características epidemiológicas, presentación clínica de la enfermedad, los criterios utilizados para el diagnóstico y también la expresión de los marcadores genéticos de los pacientes y sus familias. El período elegido para el estudio fue de 10 años porque corresponde al tiempo de cambio en el perfil de la enfermedad según la literatura.

Los cambios que se han producido en la EC en la última década, de acuerdo con la literatura, van desde un aumento de la edad al diagnóstico, disminución de la presentación clásica y una subida en los números de las formas no clásicas y de enfermedades asociadas a la EC.

Considerando que la tesis presenta distintos datos recogidos (datos epidemiológicos y clínicos, exámenes específicos y estudio genético de los pacientes y sus familias), justifica dividir el estudio en dos partes. La primera está dirigida principalmente a los aspectos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad. La segunda parte analiza el diagnóstico con las pruebas específicas, hallazgos de la biopsia intestinal y resultados de marcadores genéticos de la población pediátrica estudiada.





The background of the page is a solid, warm brown color. Overlaid on this background is a large, faint, stylized graphic of a plant branch with several pointed, leaf-like shapes. The graphic is rendered in a slightly darker shade of brown than the background, creating a subtle, textured effect. The word "HIPÓTESIS" is printed in a clean, white, sans-serif font, positioned in the upper right quadrant of the page.

HIPÓTESIS

6. HIPÓTESIS

Basado en los cambios de la EC reconocidos a largo de los años, las hipótesis de la tesis se dividen en dos partes, como se explica en el apartado Justificación.

- Para la primera parte (**Estudio 1**) que está relacionada con los aspectos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad celíaca, las hipótesis son:
 - Un cambio en la edad del diagnóstico de la EC en nuestro servicio con posible aumento de la edad en comparación con datos de la literatura actual.
 - Disminución en la severidad para el grupo clásico de la EC, incluyendo la presencia de monosíntomas o la ausencia de diarrea.
 - Una tasa más alta de la forma no clásica que la forma clásica.
 - La presencia significativa de manifestaciones extraintestinales en los pacientes.
 - Una tasa de atrofia intestinal más baja en el grupo de EC clásica que en la literatura actual.
 - Aumento significativo de las enfermedades asociadas a la EC, como la diabetes mellitus tipo 1.
- Para la segunda parte (**Estudio 2**) con foco en las pruebas específicas y los marcadores genéticos, las principales hipótesis planteadas son:
 - Una tasa de positividad (DQ2 y DQ8) superior al 90% para la población con EC estudiada.
 - Pequeña cantidad de casos con marcadores genéticos negativos (<1%).
 - Diferencias en las expresiones genéticas de los pacientes en cuanto a características demográficas, presentación clínica y enfermedades asociadas a EC.
 - Alta sensibilidad para pruebas diagnósticas como los anticuerpos antitransglutaminasa y el marcador genético DQ2 superiores al 80%.
 - Posible correlación de los anticuerpos antitransglutaminasa con algunas características demográficas (edad al diagnóstico, sexo, entre otros) y hallazgos de la biopsia en el momento del diagnóstico de la EC.







OBJETIVOS



7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar las características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de los casos de enfermedad celíaca en diez años de estudio (2008-2018) en el Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

7.2.1. Objetivos específicos del primer estudio (Estudio 1)

- Clasificar los casos en la forma clásica y no clásica según la clasificación de Oslo.
- Intentar establecer correlaciones entre las formas de presentación clínica, con la clasificación de Oslo y los datos epidemiológicos.
- Identificar las principales manifestaciones extraintestinales y enfermedades asociadas con la enfermedad celíaca en nuestra población de estudio, estableciendo las diferencias entre los grupos de presentación clínica (clásica y no clásica).
- Identificar posibles diferencias en las características epidemiológicas y de presentación de los casos a lo largo de los años del estudio (2008 y 2018).

7.2.2. Objetivos específicos del segundo estudio (Estudio 2)

- Presentar las principales pruebas realizadas en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, especificando las más sensibles del estudio.
- Identificar posibles correlaciones entre las características epidemiológicas, pruebas serológicas, presentación clínica (clasificación de Oslo) y enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca.



- Mostrar la tasa de marcadores genéticos positivos (DQ2 y DQ8) para pacientes y familiares de primer grado e intentar correlacionarlos con características clínicas, pruebas serológicas y las biopsias de los pacientes.
- Identificar la tasa general de biopsias realizadas en el momento del diagnóstico y clasificar las biopsias en un perfil atrófico/no atrófico, además de establecer las diferencias entre estos dos grupos clásico y no clásico.
- Identificar posibles correlaciones entre los resultados de AATG con otros hallazgos (características demográficas, presentación clínica y resultados de la biopsia) en la población estudiada.



The background is a solid, warm brown color. On the left side, there are two vertical, stylized leaf patterns. Each pattern consists of a central stem with several pairs of pointed, teardrop-shaped leaves branching out. The leaves are rendered in a slightly darker shade of brown than the background. The patterns are positioned in the upper half of the page, with the right pattern being shorter than the left one.

MATERIAL Y MÉTODOS

8. MATERIAL Y MÉTODOS

La tesis se compone de dos estudios con diferentes enfoques que se denominaron Estudio 1 y Estudio 2. Las secciones de la tesis, correspondientes a material y métodos, resultados y discusión, se presentan considerando el Estudio 1 y el Estudio 2.

8.1. MATERIAL Y MÉTODOS - ESTUDIO 1

“COMPARACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA CLÁSICA Y NO CLÁSICA: DIEZ AÑOS DE ESTUDIO”

Estudio de cohorte retrospectivo de EC en población pediátrica del Servicio de pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España. Los datos de cada paciente seleccionado se obtuvieron retrospectivamente de las historias clínicas desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018. Los casos tenían diagnóstico confirmado, según la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN)¹⁰⁸. Se excluyeron los pacientes con sensibilidad al trigo. Los participantes fueron clasificados según los criterios del consenso de Oslo. Se compararon los grupos de EC clásica y no clásica y las principales variables analizadas fueron sexo, edad al diagnóstico, edad de inicio de los síntomas, antecedentes familiares, síntomas principales, manifestaciones extraintestinales, biopsia duodenal y comorbilidades asociadas. Los hallazgos de la biopsia se describieron de acuerdo con la clasificación de Marsh¹⁴⁹. El estreñimiento y la acidez estomacal se han descrito como otros trastornos digestivos. El retraso del crecimiento se clasificó de acuerdo con las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud para la población pediátrica¹⁵⁰. Solo se consideraron en este estudio los pacientes con, al menos, un año de seguimiento después de iniciar una dieta libre de gluten (DSG).



8.1.1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para las variables cuantitativas se utilizó el promedio \pm DE (desviación estándar) o mediana con intercuartil según la normalidad de la distribución. Se utilizó la prueba t de Student para variables cuantitativas en la comparación entre los grupos de EC clásica y no clásica. Se usó el Chi-cuadrado para comparar frecuencias (datos categóricos). Para eventos con baja frecuencia de ocurrencia (≤ 5) se utilizó la prueba exacta de Fisher. Para algunas variables dependientes se calculó un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró que $p < 0,05$ tenía significación estadística. El análisis se realizó con SPSS v.26 (Chicago, Illinois). Los gráficos fueron realizados por el software Prism versión 8.4.2 (GraphPad Software, Inc, California).

8.1.2. PROTOCOLO DEL COMITÉ DE ÉTICA

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España, con número de protocolo: IIBSP-CEL-2019-32 (**ANEXO 1**).



8.2. MATERIAL Y MÉTODOS - ESTUDIO 2:

“DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA: CORRELACIONES DEL ANTICUERPO ANTITRANSGLUTAMINASA, BIOPSIA DUODENAL Y MARCADORES GENÉTICOS (HLA-DQ2/DQ8)”

Este es un estudio de los casos confirmados de enfermedad celíaca del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España. Los datos se recopilaron con base en los registros médicos de 2008 a 2018 de forma retrospectiva.

El diagnóstico se basa en los criterios de la ESPGHAN¹⁰⁸: Síntomas sugestivos, niveles séricos 10 veces el límite superior de la normalidad de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA (AATG) y antiendomiso IgA (AAE) positivos¹⁰⁸. Solo se consideraron las pruebas realizadas en el momento del diagnóstico. Los principales parámetros analizados fueron las características demográficas, los síntomas clínicos (según la clasificación de Oslo), los resultados de las biopsias, los anticuerpos (AATG y AAE) y los marcadores genéticos de los pacientes y sus familiares de primer grado.

Las pruebas específicas de EC realizados fueron IgA total, anticuerpo antitransglutaminasa IgA y anticuerpo antiendomiso IgA. Los pacientes con deficiencia de IgA tenían el diagnóstico de EC por las pruebas de la clase IgG. La IgA sérica se midió a través de un kit comercial ELISA con un nivel considerado como normal por encima de 80 mg/dl. Los anticuerpos antiendomiso IgA se determinaron por inmunofluorescencia indirecta y se expresa en prueba negativa o positiva. Los AATG de la clase IgA se determinaron por un kit ELISA comercial que se considera positivo para niveles ≥ 18 U/ml. Para los pacientes con dos medidas de AATG, se consideró el mayor valor. Durante el período de nuestro estudio, los pacientes no se sometieron a la prueba de anticuerpos antipeptido desaminado antigliadina.

Los estudios genéticos se realizaron con el kit comercial DQ-CD mediante amplificación del ácido desoxirribonucleico (ADN) por reacción en cadena de la polimerasa e identificación de alelos. Los resultados se expresaron nominando DQ2 = DQB1*0201 y DQ8 = DQB1*0302.

La biopsia intestinal se describió según la clasificación de Marsh¹⁴⁹. Los perfiles encontrados se subclasificaron en perfil atrófico (grados Marsh IIIa, IIIb y IIIc) y perfil no atrófico (grados Marsh 0, I o II).



8.2.1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para las variables cuantitativas se utilizó la media o mediana en función de la normalidad de la distribución. Para los datos categóricos se utilizaron las pruebas Chi-cuadrado y exacta de Fisher. Basados en el estudio de Smarrazzo *et al.*¹⁵¹ se hizo una transformación de base logarítmica decimal para muestras de AATG (AATG-L) con el fin de llegar a una distribución normal y utilizarla en comparaciones con otras variables. Se realizó ANOVA de una vía para comparaciones múltiples y post-hoc por Bonferroni y Turkey. Los coeficientes de correlación t de Kendall se calcularon sobre la base de muchos parámetros (hallazgos clínicos, marcadores genéticos y pruebas serológicas) en perfiles atróficos y no atróficos de biopsia. Para el análisis multivariado y la regresión lineal, los títulos de AATG se definieron como la variable dependiente, mientras que la edad y los subtipos de biopsia se consideraron como covariables. Se consideró que $p < 0,05$ tenía significación estadística. El análisis se realizó con SPSS v.27. Los gráficos se realizaron con Prism 8.4.2 (GraphPad Software, Inc, California).

8.2.2. PROTOCOLO DEL COMITÉ DE ÉTICA

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España, con número de protocolo: IIBSP-CEL-2019-32 (**ANEXO 1**).





RESULTADOS

9. RESULTADOS

9.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO 1

Ciento veintiocho casos pediátricos tuvieron diagnóstico confirmado de EC entre 2008 y 2018. Con base en el consenso de Oslo, 84 pacientes (66%) presentaron EC clásica y 44 casos (34%) EC no clásica. Inicialmente, diez pacientes fueron clasificados como casos asintomáticos; sin embargo, en la evaluación clínica primaria se encontraron manifestaciones extraintestinales, por lo que se clasificaron como sintomáticos (EC no clásica). El género predominante fue el femenino (57,8%), sin embargo, se encontraron diferencias entre los grupos 51,2% versus 70,5% respectivamente; $p=0,036$ para clásica y no clásica, respectivamente. Las principales características de los grupos se resumen en la **Tabla 1.1**.

Tabla 1.1. Las principales características de la enfermedad celíaca clásica y no clásica

Características principales	Total n=128 (%)	Clásica n=84 (%)	No clásica n=44 (%)	Valor de <i>p</i>
Género femenino	74 (57,8)	43 (51,2)	31 (70,5)	0,036
Más de dos años de síntomas*	90 (70)	35 (27,4)	55 (43,2)	< 0,01
Falta de crecimiento	19 (14,8)	15 (17,8)	4 (9,1)	ns
Historia familiar	18 (14,1)	15 (17,9)	3 (6,8)	ns
Biopsia duodenal (clasificación de Marsh)	82 (64,1)	54 (64,3)	28 (63,6)	ns
- No atrófica (Marsh 0-II)	34 (41,5)	17 (31,5)	17 (60,7)	ns
- Atrófica (Marsh III)	48 (58,5)	37 (68,5)	11 (39,3)	0,04

* Antes del diagnóstico de EC; ns: no significativo



La edad media al diagnóstico fue de $6,1 \pm 4$ años. La comparación de la edad al diagnóstico entre los grupos mostró una diferencia de tres años mayor para el grupo de EC no clásica. **Figura 1.1.**

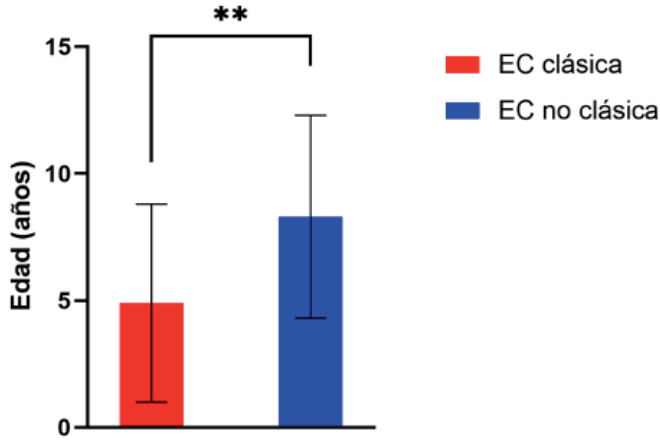


Figura 1.1: La edad al diagnóstico de los casos de EC clásica y no clásica (promedio \pm DE).

Además, la EC clásica presentó dos picos de prevalencia de casos diagnosticados (2-3 y 6-10 años). De manera diferente, la EC no clásica presentó solo un pico en la primera infancia (1-5 años). **Figuras 1.2.A y 1.2.B.**

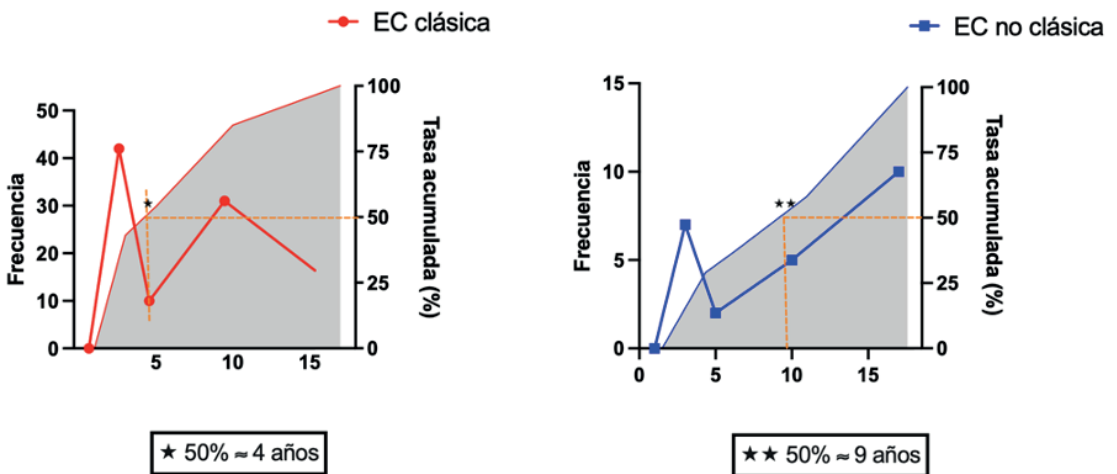


Figura 1.2.A y 1.2.B: Frecuencia y tasa acumulada de enfermedad celíaca clásica y no clásica, por edad de diagnóstico. En evidencia (recuadro) la edad promedio por grupo cuando se alcanzó el 50% del total de casos.



La relación de las edades de rango por grupos mostró una distribución opuesta entre ellos. Predominio de la forma clásica en los primeros años de vida y de la forma no clásica en la adolescencia. **Figura 1.3.**

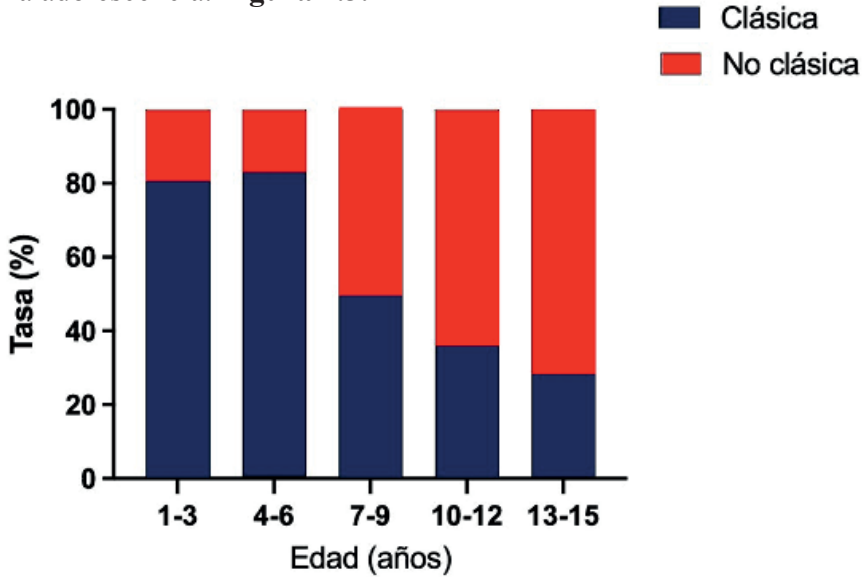


Figura 1.3: Distribución de casos por rango de edad de enfermedad celíaca clásica y no clásica.

El número de casos por año mostró la prevalencia del grupo de EC clásica durante los primeros ocho años y una inversión con el aumento de EC no clásica en los dos últimos años del estudio. En general, hubo un aumento en el número de casos diagnosticados a partir de 2015 en comparación con los años iniciales del estudio (2008 a 2014) y predominio de los casos clásicos de forma general. En 2016 hubo una reversión con un mayor número de casos de EC no clásica que prevaleció hasta el final del estudio (2018). **Figura 1.4.**



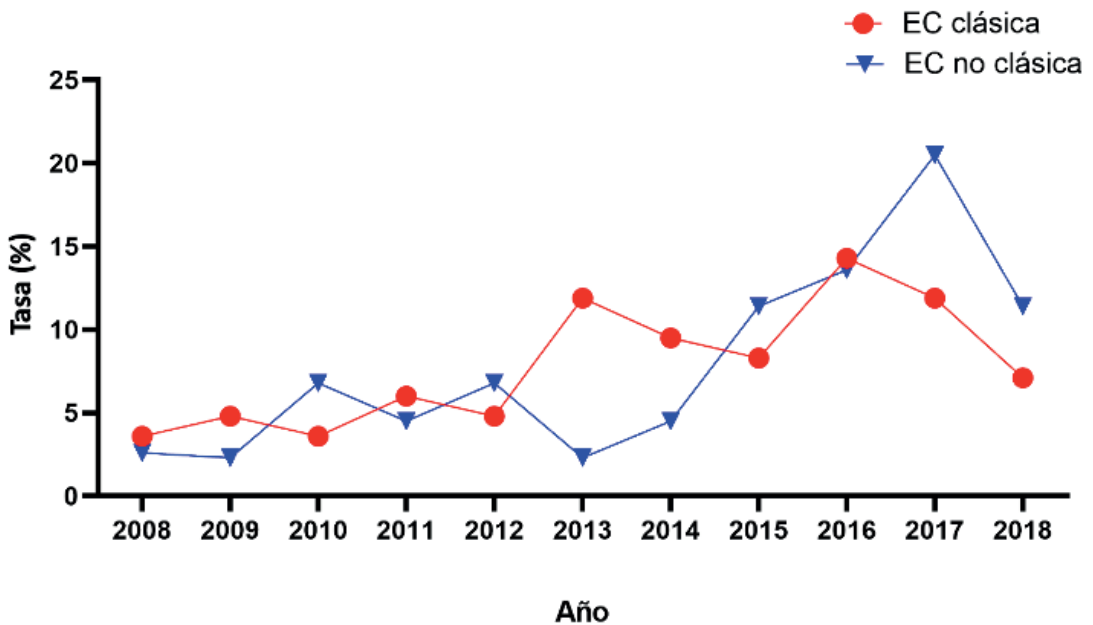


Figura 1.4: Número de casos por grupos (clásicos y no clásicos) por año durante el tiempo del estudio.

La biopsia duodenal se realizó en el 64,1% de los pacientes como evaluación diagnóstica. La EC clásica presentó mayor tasa de atrofia duodenal (68,5% contra 39,3%); $p=0,040$. En general, la adhesión a una dieta libre de gluten (DSG) disminuyó un 37,5% desde el diagnóstico hasta el año de seguimiento y no se encontraron diferencias entre los grupos clásico y no clásico.

9.1.1. ENFERMEDAD CELÍACA CLÁSICA

Los principales síntomas fueron diarrea (71,4%) y distensión abdominal (61,3%). La principal asociación fue diarrea con distensión abdominal (48%), seguida de distensión abdominal con retraso del crecimiento (15%). En este grupo se encontraron síntomas aislados: diarrea (15%), retraso de crecimiento (13%) y distensión abdominal (9%). El estreñimiento se ha encontrado entre los casos clásicos en asociación con otros síntomas: distensión y dolor abdominal, retraso de crecimiento y diarrea alternada con estreñimiento.



9.1.2. ENFERMEDAD CELÍACA NO CLÁSICA

La presencia de síntomas antes del diagnóstico (> 2 años) fue significativamente mayor para el grupo no clásico (43%) que para el grupo clásico (27%); $p < 0,01$. Casi el 50% del grupo presentó dolor abdominal recurrente (DAR) como síntoma principal, seguido del estreñimiento, que se presentó en el 34% de los casos.

Un hallazgo interesante fueron las razones que llevaron al diagnóstico de EC en los casos no clásicos: dolor abdominal recurrente (47,8%), antecedentes familiares de EC (23%) y presencia de enfermedad autoinmune (diabetes mellitus tipo 1) para 18,2% del grupo, con una edad mayor para los pacientes con dolor abdominal recurrente y enfermedades autoinmunes que las otras razones que llevaron al diagnóstico. **Figura 1.5.**

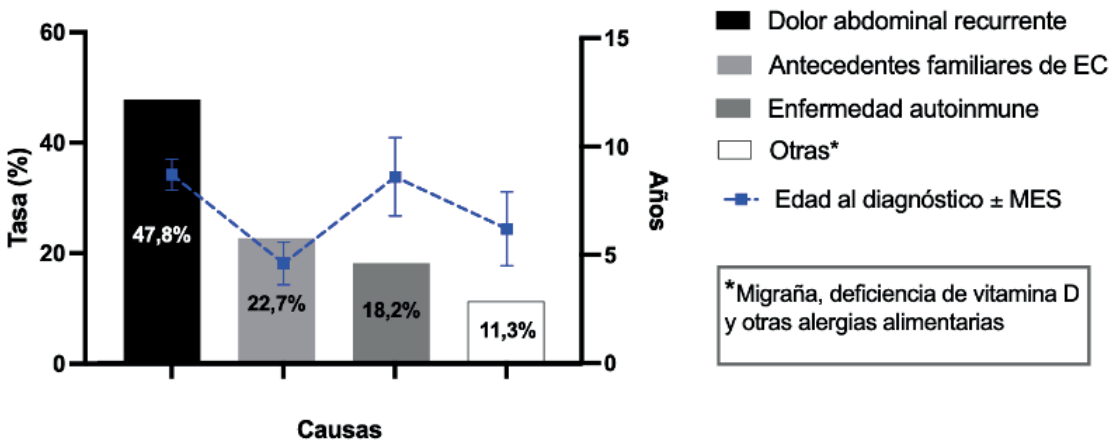


Figura 1.5: Causas que llevaron al diagnóstico de los casos no clásicos (%) y edad promedio de diagnóstico. EC: Enfermedad celíaca. MES: Promedio de error estándar.

9.1.3. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES Y OTRAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

En general, se encontraron en el 42% de los casos de EC. Las principales manifestaciones extraintestinales fueron la deficiencia de hierro (14,1%) y los trastornos neuropsiquiátricos (14,1%). La comparación entre los grupos (clásico y no clásico) mostró una diferencia estadísticamente significativa para la deficiencia de vitamina D y el trastorno neurológico (migraña). Las tasas fueron más altas para el grupo no clásico: deficiencia de vitamina D (10x) y migraña (4x). Se presentan en la **Tabla 1.2.**



Tabla 1.2: Comparación de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca por grupos (clásico y no clásico)

Manifestaciones extraintestinales	Casos n=128 (%)	Clásica n=84 (%)	No clásica n=44 (%)	Valor de <i>p</i>
Manifestaciones neuropsiquiátricas	18 (14,1)	12 (14,3)	6 (13,7)	ns
Irritabilidad	8 (6,2)	7 (8,3)	1 (2,3)	ns
Migraña	7 (5,5)	2 (2,4)	5 (11,4)	0,034
Otros *	3 (2,4)	3 (3,6)	0	ns
Manifestaciones cutáneas	17 (12,5)	11 (13,1)	6 (13,7)	ns
Dermatitis herpetiforme	3 (2,3)	2 (1,6)	1 (0,8)	ns
Varios**	14 (10,9)	9 (10,7)	5 (11,4)	ns
Deficiencia de hierro	18 (14,1)	14 (16,7)	4 (9,1)	ns
Deficiencia de vitamina D	6 (4,7)	1 (1,2)	5 (11,4)	0,01
Deficiencia de vitamina A	2 (1,6)	2 (2,4)	0	ns
Fatiga	11 (8,6)	8 (9,5)	3 (6,8)	ns

* Trastorno por déficit de atención e insomnio

** Prurigo nodular, urticaria crónica, dermatitis atópica, eczema subagudo; ns: no significativo

En cuanto a los demás trastornos digestivos, el estreñimiento fue el principal y se presentó en el 25,8% de los casos de EC, seguido de trastornos diversos asociados (pirosis, gastritis, hemorroides, duodenitis y otras asociaciones), que se encontraron en el 8,6% de los casos. En este grupo de pacientes con trastornos digestivos, la mayoría (70%) refirió mejoría de los síntomas tras iniciar una dieta sin gluten (DSG). No se encontraron diferencias en la comparación entre los grupos clásico y no clásico.

9.1.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD CELÍACA

Las enfermedades autoinmunes se identificaron en el 10,9%. La diabetes mellitus tipo 1 fue la más prevalente seguida del hipotiroidismo. La tasa de diabetes fue 4 veces mayor en el grupo no clásico que en el grupo clásico de EC ($p=0,047$). Todos los pacientes diabéticos tenían EC confirmada tras el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. La edad



promedio en el diagnóstico de EC para los casos de diabetes mellitus tipo 1 fue de $9,6 \pm 5$ años (IC 95%: 6-13). Se identificaron otras alergias alimentarias en el 14,8%: alergia a la leche (5%) y alergias múltiples (5%). **Tabla 1.3.**

Tabla 1.3: Comparación de comorbilidades asociadas a enfermedad celíaca entre la forma clásica y no clásica

Comorbilidades asociadas	Casos n=128 (%)	Clásica n=84 (%)	No clásica n=44 (%)	Valor de <i>p</i>
Enfermedades autoinmunes:	14 (10,9)	4 (4,8)	10 (22,7)	0,008
Diabetes mellitus tipo 1*	7 (5,5)	2 (2,4)	5 (11,4)	0,047
Hipotiroidismo	4 (3,1)	1 (1,2)	3 (6,8)	ns
Otras**	4 (3,1)	1 (1,2)	3 (3,8)	ns
Otras alergias alimentarias	19 (14,8)	13 (15,5)	5 (11,4)	ns
Deficiencia de IgA	4 (3)	3 (3,6)	1 (2,3)	ns

* Un caso presentó diabetes mellitus tipo 1 asociada al hipotiroidismo

** Psoriasis, hepatitis autoinmune, anemia hemolítica, síndrome de Sjögren. ns: no significativo



9.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO 2

En este estudio se incluyeron 112 casos de EC. La edad media al diagnóstico fue de 6 ± 4 años y el 69% se clasificó como EC clásica. Las características demográficas se presentan en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1: Principales características de los casos de enfermedad celíaca estudiados

Características Total (n=112)		Frecuencias	Porcentaje
Género	Masculino	47	42%
	Femenino	65	58%
Grupos de edad	<i>Niño pequeño</i> : < 2 años de edad	34	33%
	<i>Niño</i> : 2-12 años de edad	55	53%
	<i>Adolescente</i> : > 12 años de edad	15	14%
Inicio de los síntomas	< 2 años	73	66%
	> 2 años	39	34%
Historia familiar de EC	Sí	17	15%
	No	95	85%
Clasificación de Oslo	Clásica	77	69%
	No clásica	35	31%
Enfermedades autoinmunes	Diabetes mellitus tipo 1	6	5,4%
	Hipotiroidismo	4	3,6%
Dermatitis herpetiforme	Sí	3	2,7%
	No	109	97,3%

EC: Enfermedad celíaca

Se identificó retraso del crecimiento en el 24% de los casos. Las pruebas diagnósticas realizadas y el índice de sensibilidad de cada prueba se presentan en la **Tabla 2.2**.



Tabla 2.2: Pruebas diagnósticas y el índice de sensibilidad de cada examen

Métodos de diagnóstico	Positivo	Negativo
DQ2 (+)	93%	7%
DQ8 (+)	61%	39%
Anticuerpos antitransglutaminasa IgA	90%	10%
Anticuerpos antiendomiso IgA	80%	20%
Atrofia en biopsia (Marsh III)	61%	39%

Todos los casos realizaron, al menos, una prueba genética: DQ2 (100%) y QD8 (73%) y su tasa de positividad fue del 93% y 61%, respectivamente. Los marcadores genéticos negativos (DQ2 y DQ8) representaron el 4,5% de los casos estudiados. El análisis de estos grupos no presentó diferencias en comparación con el grupo “Marcadores Genéticos Positivos” para todos los parámetros analizados.

Los casos seleccionados se dividieron en dos grupos: DQ2 (-), DQ2 (+) que fueran comparados. El grupo DQ2 (+) se subdividió en dos nuevos grupos: DQ8 (+) y DQ8 (-). Sus comparaciones se presentan en las **Tablas 2.3 y 2.4**. En la comparación entre DQ2 (+) y DQ2 (-), no se encontraron diferencias para la mayoría de las variables analizadas. Solo la variable “diabetes mellitus tipo 1” fue significativamente mayor en el grupo DQ2 (-) 25% que en el DQ2 (+) 4%; $p=0,05$. De la misma forma, la comparación de los subgrupos DQ2 (+) [(DQ8 (+) y DQ8 (-)], no alcanzó significación estadística para casi todas las variables analizadas, pero la variable "diabetes mellitus tipo 1" fue significativamente mayor en el subgrupo DQ8 (+) que DQ8 (-), 13% y 0% respectivamente; $p=0,023$.



Tabla 2.3: Hallazgos clínicos y pruebas realizadas entre los grupos DQ2 (+) y DQ2 (-)

Características analizadas	DQ2 positivo N=104 (93%)	DQ2 negativo N=8 (7%)	Valor de <i>p</i>
Hallazgos clínicos			
Edad (años)	7,8 ± 5	6 ± 4	0,29
Género femenino	91%	9%	0,46
Historia familiar	14%	25%	0,34
Inicio de los síntomas > 2 años	35%	37%	0,57
Perfil clásico	70%	50%	0,25
Retraso del crecimiento	26%	0%	0,19
Diabetes mellitus tipo 1	4%	25%	0,05
Hipotiroidismo	3,8%	0%	1
Dermatitis herpetiforme	2,9%	0%	1
Otras alergias alimentarias	8%	0%	1
Pruebas			
DQ2 (+) en la familia	36%	25%	1
IgA total promedio (mg/dl)	124 ± 73	132 ± 54	0,75
AATG-L (promedio ± DE)	2,4 ± 0,7	2,2 ± 1	0,66
Anticuerpos antiendomiso IgA (+)	78%	100%	0,19

AATG-L: Anticuerpos antitransglutaminasa IgA de base Logarítmica 10. DE: Desviación estándar.



Tabla 2.4: Hallazgos clínicos y pruebas realizadas entre los grupos DQ2 (+) / DQ8 (+) y DQ2 (+) / DQ8 (-)

Características analizadas	DQ2 (+) / DQ8 (+) n=30 (40%)	DQ2 (+) / DQ8 (-) n=45 (60%)	Valor de p
Hallazgos clínicos			
Edad (años)	6,9 ± 4	5,5 ± 4,3	0,19
Género femenino	65%	35%	0,2
Historia familiar	13%	9%	0,4
Inicio de los síntomas >2 años	46%	54%	0,4
Perfil clásico	37%	63%	0,47
Retraso del crecimiento	13,3%	28%	0,9
Diabetes mellitus tipo 1	13,3%	0%	0,023
Hipotiroidismo	6,7%	2,2%	0,35
Dermatitis herpetiforme	3,3%	2,2%	0,6
Otras alergias alimentarias	7%	7%	< 0,9
Pruebas			
DQ2 (+) en la familia	38%	23%	0,32
IgA total promedio (mg/dl)	124 ± 78	109 ± 78	0,42
AATG-L (promedio ± DE)	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,6
Anticuerpos antiendomiso IgA (+)	85%	78%	0,49

AATG-L: Anticuerpos antitransglutaminasa IgA de base Logarítmica 10. DE: Desviación estándar.

Entre los familiares de primer grado (FPG), el 15% tenía antecedentes de, al menos, un miembro de la familia con EC. Solo el marcador genético (HLA-DQ2) fue realizado en las familias con EC (58%). Todos los miembros de la familia (padres y hermanos) realizaron el marcador genético (HLA-DQ2). El HLA-DQ2 fue positivo en 35% (un familiar) y 11% (dos familiares). El padre fue el miembro más prevalente en el estudio genético de la familia (69%). **Figura 2.1.**



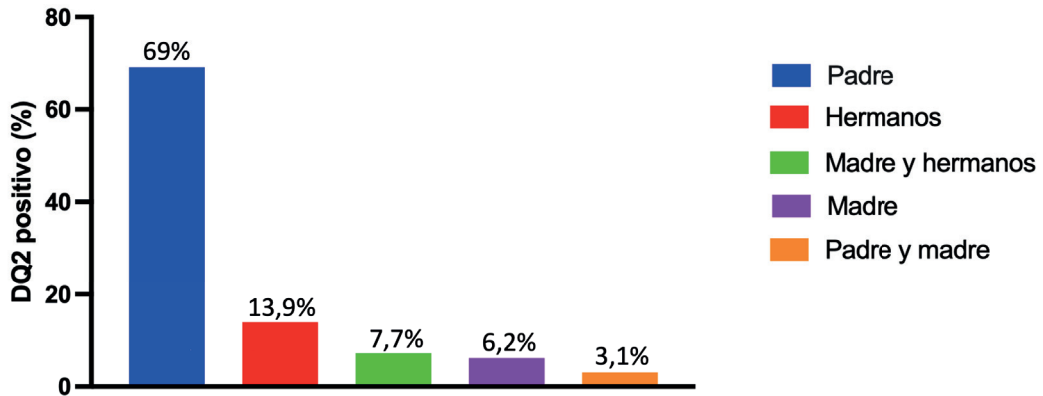


Figura 2.1: La expresión de DQ2 positivo entre familiares de primer grado (FPG).

Como era de esperar, los casos con antecedentes familiares de EC presentaron una tasa más alta de HLA-DQ2 positivos que los casos sin antecedentes familiares de EC (90% contra 26% respectivamente; $p < 0,001$).

El promedio de IgA total fue de 123 ± 73 mg/dl y 4 casos (3%) presentaron deficiencia de IgA. Estos casos fueron probados para la clase IgG (AATG y AAE) y resultaron positivos para EC. **Figura 2.2.**

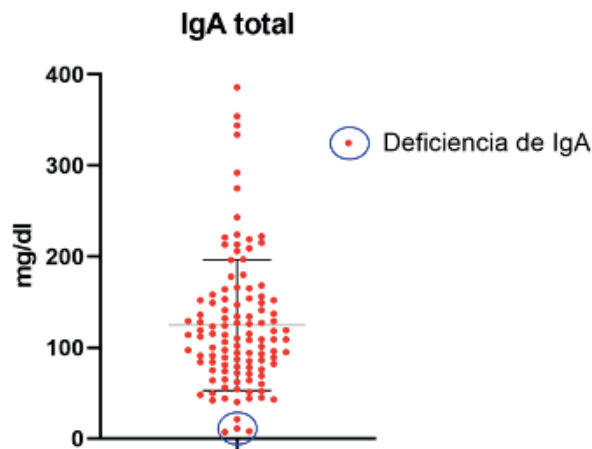


Figura 2.2: Niveles de IgA total para todos los pacientes estudiados con los casos de deficiencia de IgA (círculo azul).

No se encontró correlación entre AAE positivo y negativo con otras variables (promedio de los AATG-L), marcadores genéticos (DQ2 o DQ8), características clínicas y perfiles de biopsia atrófica/no atrófica.



Los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) variaron entre 0 y 36.745 U/ml con una distribución no normal. **Figura 2.3.A y 2.3.B.** La mediana de AATG fue de 146 U/ml (IC 95%: 67-988). Con respecto a las grandes variaciones en los niveles de AATG, no se utilizó la mediana de AATG por ser una representación inexacta. Se realizó una transformación logarítmica en base 10 a anticuerpos antitransglutaminasa (AATG-L) para obtener una distribución normal. **Figura 2.3.C y 2.3.D.**

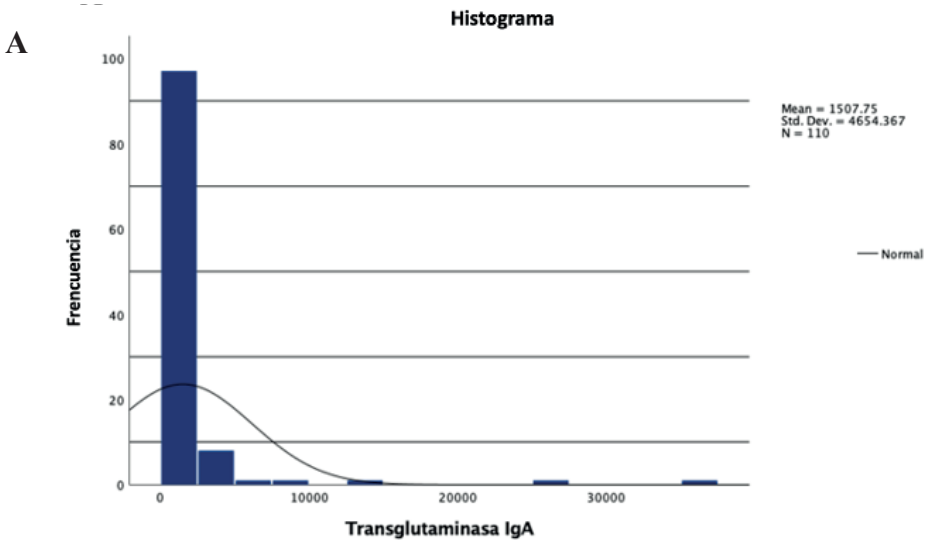


Figura 2.3.A: Representación del histograma de los anticuerpos antitransglutaminasa de los pacientes.

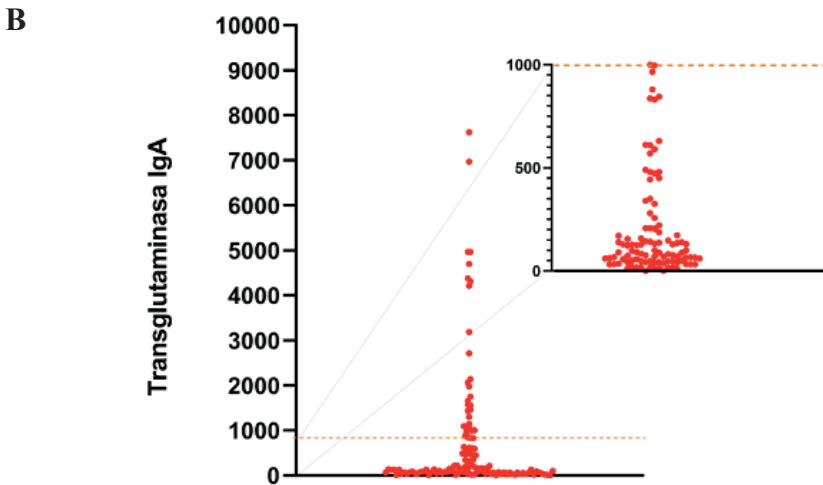


Figura 2.3.B: Niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa representados en un diagrama de dispersión con una distribución no normal.



C

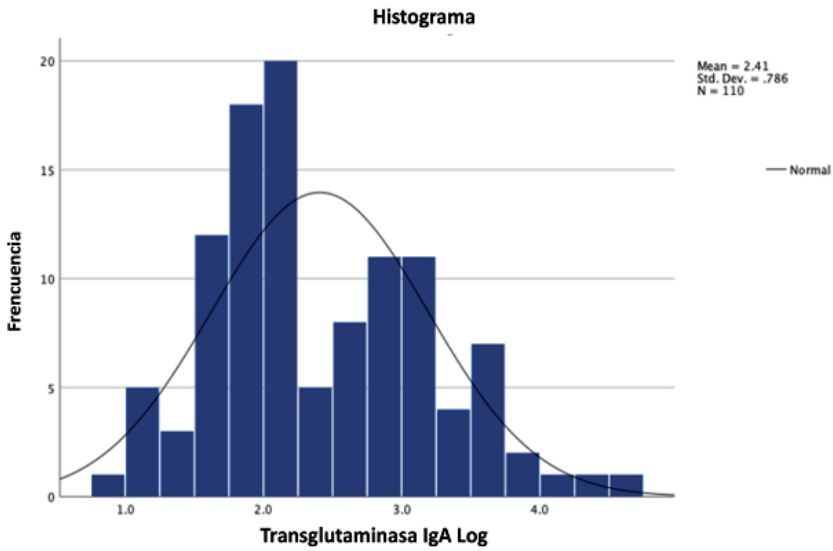


Figura 2.3.C: Representación del histograma y niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa tras transformación logarítmica.

D

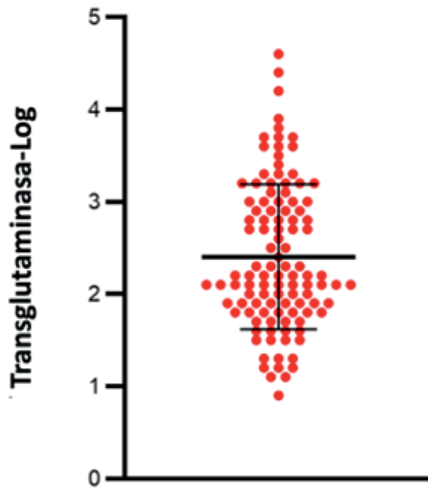


Figura 2.3.D: Niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa-Logarítmica representados en un diagrama de dispersión que tiene una distribución normal.



El promedio de AATG-L fue de $2,4 \pm 0,8$ U/ml y el punto de corte para los niveles positivos fue ≥ 1 . El AATG-L se utilizó en un análisis multivariado con las variables: Clasificación de Oslo, edad al diagnóstico, perfiles de biopsia y marcadores genéticos. El análisis de lo AATG-L no presentó correlación con las características demográficas, la clasificación de Oslo y la aparición de síntomas. Sin embargo, la ESPGHAN ha considerado lo AATG como prueba de menor precisión para niños menores de 2 años, pero el análisis de lo AATG-L entre los grupos (< 2 y > 2 años) no presentó diferencias entre ellos en este estudio ($p=0,09$).

Según la ESPGHAN108, uno de los criterios para el diagnóstico confirmatorio de EC es los AATG con valores > 10 veces el límite superior de la normalidad. En este estudio, 63% de los casos presentó este criterio. Además, la comparación de la edad promedio al diagnóstico para el grupo que tenía lo AATG > 10 veces en comparación con el grupo < 10 veces, fue significativamente menor para el grupo > 10 veces ($5,3 \pm 4$ contra $7,4 \pm 4$ años, respectivamente; $p=0,017$). Con base en este hallazgo, se realizó un modelo de regresión lineal, lo cual evidenció una correlación inversa entre la edad y los niveles de AATG-L con una disminución lenta a lo largo de los años para todos los casos de este estudio ($p=0,043$). **Figura 2.4.**

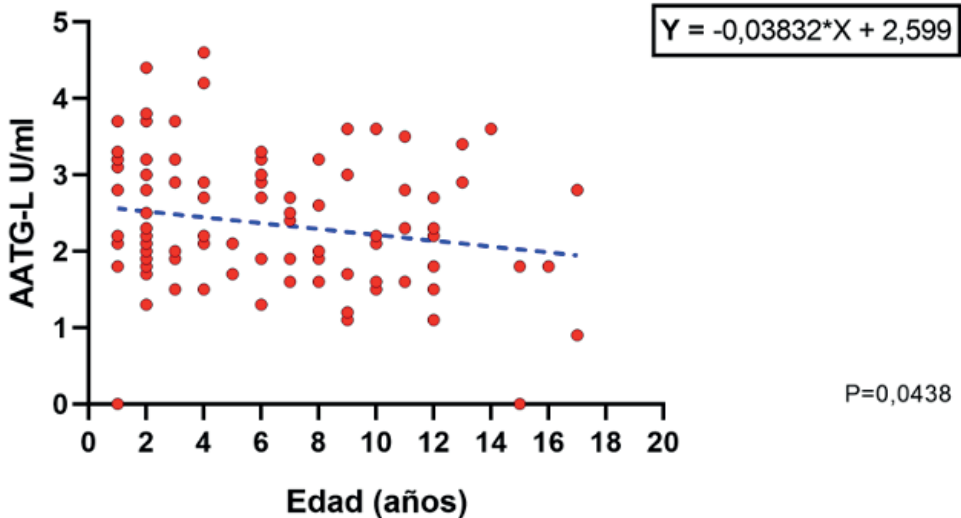


Figura 2.4: Regresión lineal con una correlación inversa entre la edad de los pacientes y los niveles de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de base logarítmica (AATG-L); $p=0,04$.



De forma inesperada, 26 casos (23%) obtuvieron niveles de AATG superiores a 1000 U/ml (extremadamente altos). Un análisis de este grupo (> 1000 U/ml) mostró una correlación positiva con el perfil de biopsia atrófica (26% contra 6,7%; $p=0,029$). La distribución total de los casos (< 1000 y > 1000 U/ml) entre los subtipos de la clasificación de Marsh mostró una línea simétrica pero opuesta entre ellos. **Figura 2.5.**

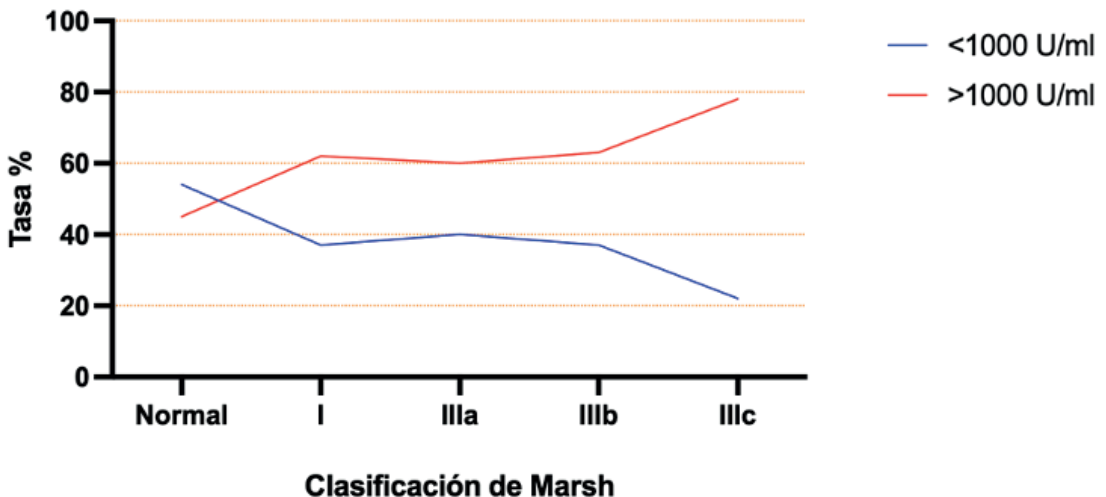


Figura 2.5: Grupos de anticuerpos antitransglutaminasa (< 1000 y > 1000 U/ml) en relación con los subtipos de Marsh en porcentaje (%).

En general, la biopsia duodenal se realizó al diagnóstico de EC en 76 casos (68%) y el subtipo más frecuente fue el tipo IIIb (35%). No se identificó el subtipo II. **Figura 2.6.A.** Como era de esperar, el grupo clásico presentó mayor tasa de biopsia atrófica que el grupo de EC no clásica (78% contra 21%, $p=0,02$). En general, se encontró un promedio del AATG-L distinto entre los perfiles de biopsia atrófica frente a no atrófica ($2,4 \pm 0,8$ y $2,1 \pm 0,5$ respectivamente; $p=0,022$). En un subanálisis, que incluyó todos los subtipos de la clasificación de Marsh, se identificó una diferencia significativa de AATG-L solo entre los grupos de biopsia normal y tipo IIIb con valor de p (ajustado)=0,04. **Figura 2.6.B.**



Biopsia duodenal

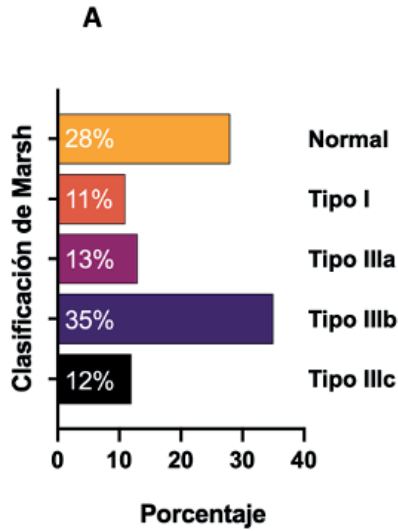


Figura 2.6.A: Porcentaje de cada subtipo de Marsh de las biopsias duodenales de los pacientes.

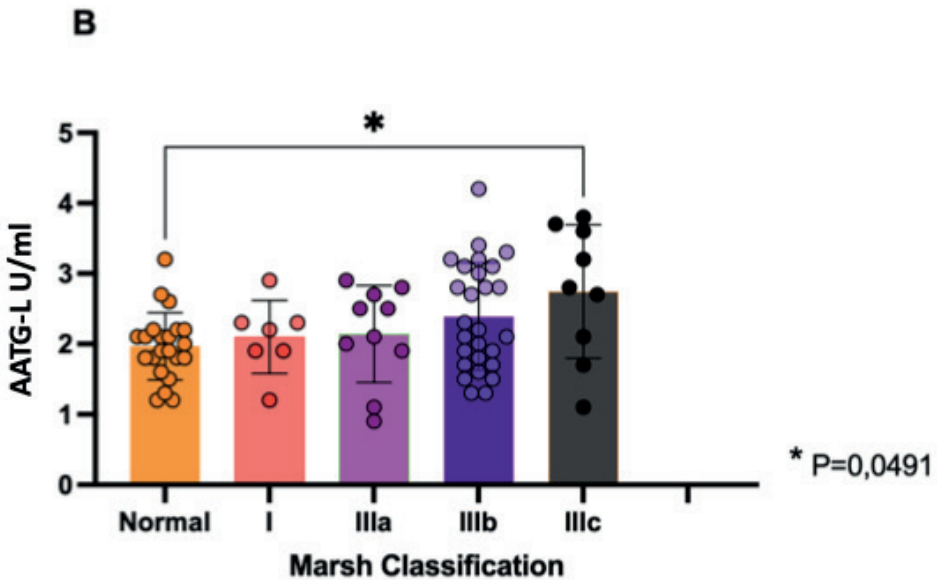


Figura 2.6.B: Promedio de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de base logarítmica (AATG-L) por subtipo de la clasificación de Marsh. *Presencia de significación estadística entre el subtipo 0 (normal) y el subtipo IIIc; p=0,04.



La biopsia duodenal se realizó en el 66% como evaluación diagnóstica. Una correlación positiva fue identificada entre el grupo con biopsia duodenal atrófica y las variables “retraso del crecimiento” y “AATG > 1000 U/ml”. Se encontró una correlación inversa (negativa) para la variable “estreñimiento”. **Tabla 2.5.**

Tabla 2.5: Perfiles atróficos y no atróficos de la biopsia con las características clínicas de los pacientes y pruebas realizadas

Perfil	No atrófico	Atrófico	Coefficiente de correlación	Valor de <i>p</i>
Género femenino	37,2%	62,8%	,053	0,65
EC clásica	30,8%	69,2%	-,262	0,22
Edad < 2 años	37%	63%	-,037	0,75
Estreñimiento	64,7%	35,3%	-,277	0,015
Deficiencia de peso o altura	21,1%	78,9%	,218	0,059
DQ2 (+)	38,6%	61,4%	,063	0,58
DQ8 (+)	43,8%	56,3%	-,090	0,51
AATG >1000 (U/ml)	14,3%	85,7%	,245	0,033
Anticuerpos antiendomiso (+)	41,5%	58,5%	-,036	0,789

EC: Enfermedad celíaca clásica. AATG: Anticuerpos antitransglutaminasa





DISCUSIÓN

10. DISCUSIÓN

10.1. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 1

La enfermedad celíaca es una de las enfermedades más prevalentes y tiene una frecuencia entre 1:100 a 1:250 personas en los países occidentales⁸. En términos de prevalencia global, España presenta una baja tasa de prevalencia entre 0,2 al 0,8%¹⁸. El Registro Nacional de Enfermedad Celíaca de España (2014) identificó que la edad principal de diagnóstico es entre 0 a 2 años y más del 80% de los casos tienen la presentación clásica de EC⁵⁷. En el último Registro Nacional de Enfermedad Celíaca de España (2022), la edad de diagnóstico fue de 4 años y la forma clásica se encontró en el 65,1%²². Como conclusión los dos estudios, con un intervalo de tiempo de 8 años entre ellos, identificaron un aumento en la edad al diagnóstico y una disminución en la forma clásica de EC en la España.

En nuestro estudio, identificamos una tasa más baja de casos de EC clásica (66%) que la identificada en el último registro nacional. Esto refleja que tuvimos una mayor tasa de casos de EC no clásica (44%). En cuanto a la edad al diagnóstico para el grupo clásico, identificamos un pico bimodal: El primer pico más alto (entre 1 y 3 años) y el segundo pico más bajo (entre 6 y 10 años). Creemos que el pico bimodal representa un cambio en la presentación clásica de la EC, donde el primer pico corresponde a pacientes con síntomas de síndrome de malabsorción y tienen un diagnóstico precoz. El segundo pico representa pacientes con monosíntomas con diagnóstico tardío. Otros autores han encontrado resultados similares^{57,42}.

El retraso del crecimiento es uno de los hallazgos más importantes que puede hacer sospechar de EC en la infancia, incluso en la actualidad¹⁵². Existe una relación directa entre EC y retraso del crecimiento. La EC representa alrededor del 8,3% de los niños con retraso del crecimiento¹⁵³. Esta tasa es mucho más común que la deficiencia de la hormona del crecimiento o cualquier otro trastorno orgánico como causa de la baja estatura. El retraso del crecimiento se refiere al fracaso de peso y altura o ambos; sin embargo, la tasa de retraso del crecimiento de los pacientes con EC es inexacta¹⁵³. En nuestro estudio, identificamos una tasa general de retraso del crecimiento de casi el 15% y la comparación entre los grupos identificó una tasa dos veces mayor para el



grupo clásico que el grupo no clásico. Esto refleja una relación directa de síndrome de malabsorción con el retraso del crecimiento.

Los cambios en la presentación clínica de la EC comenzaron en la década de 1970, cuando la edad de diagnóstico era de 2 años. Actualmente, la edad ronda los 8 años⁵⁷. El motivo de este cambio se debe al aumento de casos de EC asintomática y no clásica que conducen a un diagnóstico tardío de EC. También se refleja en una edad distinta en el momento del diagnóstico entre los grupos, que se duplicó para el grupo no clásico frente al grupo clásico ($8,3 \pm 4,1$ frente a $4,9 \pm 3,9$ respectivamente, con significación estadística; $p < 0,001$). Cilleruelo *et al.* también encontraron resultados similares con un mayor número de casos en ambos perfiles entre 6 y 15 años. Por otro lado, identificamos una tasa de antecedentes familiares del 14,1% que fue inferior a la encontrada por este autor (19,4%)⁵⁷.

La definición de Oslo para la enfermedad celíaca fue un logro importante para la comunidad médica a pesar de las dudas y las diferentes interpretaciones que quedan sobre los signos o síntomas de la enfermedad celíaca³. De manera objetiva, se ha utilizado esta nomenclatura debido a que agrega mejor los síntomas y hallazgos que otras clasificaciones utilizadas en el pasado como típico y atípico. Los principales síntomas de la EC clásica incluyen diarrea, esteatorrea o retraso del crecimiento. Otros síntomas importantes, que pueden asociarse a una EC clásica, son la distensión y el dolor abdominal. La distensión abdominal puede ocurrir con o sin otros síntomas clásicos⁸. En nuestro estudio, identificamos distensión abdominal sin asociación con otros síntomas en el 9% del grupo clásico. Según el consenso de Oslo, estos pacientes deben clasificarse como EC no clásica debido a la presentación de monosíntomas y la ausencia de síntomas del síndrome de malabsorción¹⁰⁸. Consideramos la distensión abdominal un signo muy importante, que puede llevar a los pediatras a sospechar la EC. Asimismo, otros autores consideran la distensión abdominal como uno de los principales signos de la enfermedad celíaca y debe ser considerado como un síntoma clásico de la EC^{154,8}.

El dolor abdominal recurrente (DAR) fue el síntoma principal para el grupo no clásico en nuestro estudio (48%). Dos tercios de los casos de DAR tuvieron un inicio de síntomas dos años o más antes del diagnóstico. Además, la edad de diagnóstico en el grupo que solo tenía DAR (grupo no clásico) fue de 8,3 años contra 4,9 años en el grupo con síntomas clásicos ($P < 0,001$). La falta de síntomas clásicos puede llevar a un retraso en el diagnóstico de la EC. Un estudio sueco sobre DAR (2020), Sjölund *et al.* analizó, 4089 niños, identificó una tasa general de DAR de 26,2 % y las causas del DAR fueron



distintas en diferentes grupos de edad (1, 2, 12 y 16 años). Este estudio mostró que, entre los adolescentes con DAR persistente, 7,3% tenían EC¹⁵⁵.

DAR es una queja común en la infancia y existen muchas razones para ello, creemos que es importante incluir la EC entre los posibles diagnósticos para niños con dolor abdominal recurrente persistente, especialmente en la adolescencia.

Según la literatura, el estreñimiento es un hallazgo común en los casos de EC no clásica⁴². En nuestro estudio, se encontró en casi el 26% de los casos de EC y se identificó en ambos grupos. Aunque la diarrea sigue siendo el síntoma principal de la EC clásica, el estreñimiento se puede también encontrar entre los pacientes con la forma clásica. En nuestro estudio identificamos el estreñimiento asociado a otros síntomas clásicos como distensión con dolor abdominal, retraso del crecimiento y diarrea alternada con estreñimiento. Estos hallazgos sugieren cambios dentro de la presentación clásica de la EC y pueden significar un nuevo perfil clásico con menor severidad y con la posibilidad de monosíntomas.

Otro hallazgo interesante fue la tasa significativa de biopsias duodenales realizadas entre la población con EC al diagnóstico (64%). Aunque la tasa de biopsias realizadas actualmente está disminuyendo en el continente europeo, principalmente debido a las recomendaciones de la ESPGHAN¹⁰⁸, atribuimos este elevado índice de biopsias al considerable número de casos de EC no clásica con síntoma de dolor abdominal recurrente. Esto motivó la inclusión de la endoscopia con biopsia duodenal para la evaluación diagnóstica de estos pacientes. Otros estudios reconocen que la EC no diagnosticada puede conducir a una progresión de la atrofia de las vellosidades intestinales con el tiempo^{156,157}. Esperábamos encontrar un número creciente de casos de Marsh III en el grupo no clásico debido al diagnóstico tardío pero las biopsias mostraron una tasa significativa de atrofia severa tipo Marsh III solo para el grupo clásico. De hecho, la EC no clásica es una forma diferente de presentación de EC con manifestaciones específicas, menos atrofia de las vellosidades intestinales y posiblemente mejor tolerancia a la ingesta de gluten.

Las enfermedades autoinmunes tienen un riesgo de aparición de 3 a 10 veces mayor en los pacientes con EC que en la población general²⁹. Las principales enfermedades identificadas son el hipotiroidismo y la diabetes mellitus tipo 1. Se estima que el hipotiroidismo se presenta en un 10% y la diabetes mellitus tipo 1 en un 4% de la población con EC¹⁵⁸. Identificamos enfermedades autoinmunes en el 10,9% de los casos de EC y la comparación mostró una tasa mayor en el grupo no clásico que en el clásico



(22,7% y 4,5%, respectivamente). La diabetes mellitus tipo 1 se encontró en el 5,5% de los casos de EC, siendo significativamente mayor en el grupo no clásico que en el clásico (11,4% y 2,4%, respectivamente; $p=0,034$). Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 han tenido confirmación de la EC después del diagnóstico de diabetes. Un hallazgo interesante fue que dos de los pacientes diabéticos fueron clasificados con la presentación clásica de EC. Esto puede reflejar una menor gravedad de la presentación de EC, resultando en un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 antes de la EC. Para éstos, la edad al diagnóstico fue alrededor de los 10 años, similar a la encontrada por otros autores^{29,159}.

La manifestación cutánea de la EC es amplia y tiene distintas presentaciones⁶⁷. Abenavoli *et al.* en una revisión de “La piel en la enfermedad celíaca”, identificaron 24 trastornos cutáneos distintos relacionados con la EC. Se les ha denominado “Enfermedades ampollares”, que se caracterizan por la formación solo de ampollas o ampollas con erosión. Las principales manifestaciones cutáneas de la EC son la dermatitis herpetiforme y la psoriasis. La mayoría de éstas presentan mejora con la dieta sin gluten⁶⁷. La dermatitis herpetiforme fue más frecuente en el pasado, principalmente en la década de 1980¹⁵⁷. En la actualidad, se considera una presentación rara y tiene una tasa estimada del 4% de la población celíaca³⁹. La tasa identificada, en nuestro estudio, fue del 2,3% (clásica 2 casos y no clásica 1 caso) pero se encontró un número sustancial de otras erupciones cutáneas en el 11% de la población estudiada y las principales fueron prurigo nodular, urticaria crónica y dermatitis atópica.

Actualmente, la dieta sin gluten es el único tratamiento disponible para los pacientes con EC. La adhesión a una DSG es difícil, especialmente debido a los desafíos emocionales, económicos y sociales asociados con esta restricción dietética, principalmente para la población infantil. En nuestro estudio identificamos una disminución de la adhesión a la DSG desde el diagnóstico hasta un año de seguimiento en 37,5% de los casos estudiados. Esperábamos encontrar menos adhesión en el grupo no clásico debido a manifestaciones oligosintomáticas y una posible mayor tolerancia al gluten, pero los resultados fueron similares para los dos grupos. La adhesión a la DSG sigue siendo un reto, principalmente debido a la disminución de la gravedad de los síntomas para la forma clásica y aumento de casos no clásicos en la actualidad. Esto puede provocar un mayor consumo de gluten por parte de los pacientes.



10.2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 2

La EC continúa siendo importante en la actualidad y ocurre en individuos con predisposición genética. La causa de su ocurrencia tiene un mecanismo inmunogenético complejo que hasta el momento no se conoce por completo¹². Uno de los factores más importantes en su patogenia es el papel de las transglutaminasas. La acción principal de la transglutaminasa es desaminar fragmentos específicos de gliadina en la lámina propia, uniéndolos a las moléculas HLA expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA)⁶. El proceso continúa con el sistema HLA-DQ que presenta los epítomos del gluten (altamente antigénicos) a las células CD4+ que secretarán citocinas proinflamatorias y una respuesta inmunológica con producción de anticuerpos contra transglutaminasa tisular, gliadina y endomisio³³. Entonces, esos anticuerpos circulantes sistémicos pueden ser identificados en la sangre de los pacientes con EC.

Debido al papel relevante en la patogénesis de la EC y su marcada presencia en el suero del paciente, los anticuerpos antitransglutaminasa representan la prueba diagnóstica serológica más importante para la EC. Tiene una sensibilidad de hasta el 90%, una especificidad de alrededor del 96% y una precisión del 98%^{160,161}. En cuanto al diagnóstico de EC en este estudio, la prueba de mayor sensibilidad fue el AATG (93 %). Catassi *et al.* identificaron una sensibilidad para AATG de 0,93 (IC 95%: 0,88-0,97), que fue la misma identificada en nuestro estudio (0,93) es decir, 93%¹⁶².

Un hallazgo interesante fue que la mayoría de los pacientes estudiados (63%) tenían niveles de AATG 10 veces por encima de los límites superiores de la normalidad, pero el 23% tenían niveles superiores a 1000 U/ml (55 veces el límite superior). Estos valores extremos de los niveles de AATG (> 1000 U/ml) representan una respuesta inmunológica exagerada en algunos casos cuya razón se desconoce^{163,164}. Las preguntas principales son: ¿Por qué algunos pacientes con EC pueden tener una respuesta inmunológica muy intensa? y si ¿esta respuesta puede representar cambios en las manifestaciones de la EC? Este tema no ha sido discutido en los estudios sobre EC. En nuestro análisis, estos casos con niveles de AATG extremadamente altos (> 1000 U/ml) presentaron una correlación positiva con los hallazgos de biopsia atrófica (4 veces más atrofia que el grupo con niveles de AATG < 1000 U/ml). Además, en la representación gráfica (**Figura 2.5**) vemos un aumento proporcional de los casos con niveles de AATG > 1000 U/ml con el aumento del daño intestinal.



Según la ESPGHAN, los niveles de AATG por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad con la presencia de síndrome de malabsorción, son los principales criterios para el diagnóstico de EC. En nuestro estudio, identificamos niveles de AATG que variaban entre 30 y 36.754 U/ml con una distribución no normal. Debido a estas enormes variaciones, no se utilizó la mediana de AATG por representar una variable imprecisa. La media es el promedio de todos los valores de los datos y la mediana es solo la mitad de la posición de los valores. Smarrazzo *et al.* en un estudio de diagnóstico de la enfermedad celíaca en países mediterráneos, utilizaron una transformación logarítmica para los niveles de AATG¹⁶⁵. Esta técnica estadística se utiliza para muestras con gran dispersión (desviación estándar extrema) transformando, la muestra, a una distribución normal con confiabilidad en los resultados de los análisis estadísticos con su uso. Con base en el estudio de Smarrazzo *et al.* realizamos la misma estrategia estadística de transformar los niveles de AATG para obtener una distribución normal. Una transformación logarítmica es una herramienta estadística que supone una varianza constante en el contexto del modelado lineal, lo que permite el análisis de datos con resultados fiables. Nos permitió comparar el promedio de AATG con otras variables importantes (manifestaciones clínicas, otras pruebas serológicas y hallazgos histológicos) y correlacionar AATG con otras variables continuas, como la edad al diagnóstico, preservando la confiabilidad de los resultados. Esto nos permitió identificar una correlación entre el aumento de la edad y los valores del AATG. Es necesario resaltar que cuando los niveles de AATG muestran gran variabilidad, en estudios poblacionales, es importante valorar la transformación logarítmica como recurso estadístico para el análisis de AATG.

Se reconoce que la severidad de la presentación clínica ha disminuido en las últimas décadas³⁹, por lo que esperamos encontrar el predominio de la EC no clásica en un futuro próximo, aunque para la población pediátrica, la presentación clásica sigue siendo la más prevalente, según un estudio reciente²². Identificamos la presentación clásica en casi el 70% de los casos, lo que ha sido confirmado por otros autores^{22,166}.

En general, el sexo femenino es el predominante entre los casos de EC¹⁶⁷. Un aumento de EC no clásica, asintomática o silenciosa a lo largo del tiempo puede asociarse a una prevalencia similar para mujeres y hombres en el futuro. Un hallazgo interesante fue la presencia del marcador genético (HLA-DQ2), entre los familiares de los pacientes con EC, predominantemente en el género masculino (padre) en el 69%. Sin embargo, la enfermedad es más común en el género femenino, pero no se conocen los mecanismos involucrados en la transmisibilidad ni tampoco si existen genes ligados al sexo asociados



a la herencia genética transmitida. Asimismo, desconocemos por qué en nuestro estudio el principal familiar con marcador genético fue el padre, aunque la enfermedad fue mayor en el sexo femenino. Un metaanálisis publicado en 2018 sobre la prevalencia global de EC identificó que actualmente la EC sigue siendo más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción 1,5 veces mayor¹⁸.

El análisis de los AATG presentó correlación con la edad al diagnóstico y también con el grado del daño intestinal en la biopsia. La primera correlación (AATG con la edad) ha sido reportada de forma contradictoria a lo largo de los años. Al principio de los años 2000, un estudio con un gran número de casos (2774) identificó un aumento de AATG relacionado con el aumento de la edad de los pacientes con EC¹⁶⁸. De manera opuesta, Vivas *et al.* (2008) identificaron que los AATG se correlacionaron inversamente con la edad⁶³. Otro estudio no encontró diferencias entre los niveles de AATG y la edad¹⁶⁹. En nuestro estudio, identificamos una disminución del nivel de AATG relacionada con el aumento de la edad de la población con EC estudiada. Este análisis, lo hemos hecho con base en un modelo de regresión lineal que tiene una mejor precisión que la utilizada en los otros estudios mencionados (comparaciones de promedios o medianas). Para la segunda correlación identificada (AATG con el grado de daño intestinal), Taavela *et al.* (2013) identificaron también que un aumento de los valores séricos de AATG se asoció con un aumento del grado de daño histológico intestinal (atrofia)¹⁷⁰. Nosotros identificamos una correlación positiva donde el aumento del AATG-L correspondió a un incremento de intensidad de daño intestinal. Un subanálisis de los subtipos de la clasificación de Marsh alcanzó significación entre el grupo de biopsia normal y el tipo IIIc. Esto sugiere que existe una correlación positiva entre el autoanticuerpo principal y el daño intestinal (gravedad de la enfermedad), pero la intensidad de la respuesta inmunitaria de los autoanticuerpos parece ser individual, como hemos visto en los valores de AATG identificados entre los pacientes. Tuvimos consecutivamente valores más altos de AATG entre los subtipos de Marsh analizados (I, IIIa, IIIb, IIIc) pero solo fue significativo entre los subtipos con biopsia normal y el tipo IIIc (perfiles extremos). En los últimos años, se ha lanzado una nueva prueba para el diagnóstico de EC. Es la prueba del anticuerpo antigliadina desamidada IgG que ha sido indicada para niños menores de dos años, de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades de gastroenterología pediátrica como ESPGHAN y NASPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* y *North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*). Este algoritmo de detección



se basa en estudios que mostraron una menor precisión de lo AATG en ese grupo pediátrico^{110,171}. El anticuerpo antigliadina desamidada IgG no estaba disponible en el período de este estudio en nuestro servicio. En este estudio analizamos la prueba del AATG positiva entre niños menores y mayores de 2 años y no encontramos diferencia entre ellos. Este hallazgo se confirmó recientemente en un metanálisis sobre el tema que no identificó diferencias entre los niveles de AATG entre < 2 y > 2 años de edad¹⁶². Además, este metanálisis identificó que los anticuerpos antitransglutaminasa IgA tenía una sensibilidad superior que el anticuerpo antigliadina desamidada como prueba de detección de la EC. Los autores concluyeron que AATG es la mejor prueba para niños menores de 2 años.

El HLA-DQ2 y HLA-DQ8 son los principales marcadores genéticos estudiados en la alergia al gluten, sin embargo, no son suficientes para justificar la manifestación de la enfermedad celíaca. La literatura afirma que casi el 95% de los pacientes con EC expresan HLA-DQ2 o el heterodímero HLA-DQ8¹⁷². No obstante, en una cantidad variable de casos de EC, es posible que no expresen estos marcadores genéticos, pero sin diferencias en la manifestación de EC que los casos con marcadores genéticos positivos. Los autores han identificado esta condición a tasas distintas. En 2017, Basturk *et al.* identificó un 24% de los casos estudiados con pruebas HLA-DQ negativas y no mostró ninguna diferencia significativa entre este grupo y los casos HLA-DQ positivos en cuanto a las principales manifestaciones de EC y otras pruebas diagnósticas³². Otros análisis han demostrado los mismos resultados en cuanto a marcadores genéticos y atrofia intestinal¹⁷³. Girard *et al.* identificaron una tasa similar de marcador genético negativo para pacientes con biopsia normal y casos con atrofia de las vellosidades (1,2% y 2,5%, respectivamente)¹⁷³. En nuestro estudio identificamos ambos marcadores genéticos negativos (DQ2 y DQ8) en 4,5% de los casos y no presentaron diferencias para todos los parámetros y variables analizadas. Entonces, la presencia de estos marcadores genéticos es crucial para la alergia al gluten, pero existe un mecanismo complejo, no del todo conocido, que conduce a la manifestación clínica de la enfermedad celíaca, incluso en pacientes con marcadores genéticos negativos.

Es importante resaltar que los haplotipos genéticos provienen de la herencia de los padres del paciente. Se estima que alrededor del 40% de la población general tiene estos haplotipos (HLA-DQ2/DQ8) pero solo el 1% de ellos desarrollará esta enfermedad^{18,164}. Identificamos la presencia de haplotipos (HLA-DQ2) en los miembros de la familia en el 35% (alelos HLA-DQ2) pero solo el 15% de ellos tenían casos de EC. La variabilidad



genética es una constancia en las familias y no se puede predecir el desarrollo de casos de EC entre los FPG. Mansouri *et al.* identificaron una tasa del 44% de DQ2 positivo entre 100 FPG de pacientes con EC y concluyeron que la tipificación HLA no es efectiva para predecir EC entre FPG de pacientes con EC.

Otro punto interesante son las comorbilidades asociadas a la EC y que tiene la expresión del genotipo HLA-DQ2 / DQ8. Estos son considerados un factor de alto riesgo para la aparición temprana de diabetes mellitus tipo 1, llamado “acelerador genético”¹⁷⁴. Un estudio demostró que el HLA-DQ2 es un factor de riesgo positivo para la diabetes mellitus tipo 1 en blancos europeos¹⁷⁴. Entre los principales marcadores genéticos, HLA-DQ8 (DQB1* 0302) es el haplotipo más susceptible para desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 en niños^{175,176}. Identificamos que el 13% del grupo DQ2 (+) / DQ8 (+) tenía diabetes y el grupo DQ2 (+) / DQ8 (-) no tenía casos de diabetes (0%); $p=0,023$. Esto se corrobora con la literatura que enfatiza una mayor relación entre HLA-DQ8 y diabetes. Por otro lado, cuando comparamos los grupos DQ2(+) y DQ2(-), el grupo DQ2 (+) tuvo una tasa significativamente mayor de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que el grupo DQ2 (-) (25% contra 4%). La presencia del marcador DQ2 es más frecuente en casos con ambas enfermedades que en pacientes con solo EC¹⁷⁶, pero cuando analizamos a los pacientes con diabetes que no tienen enfermedad celíaca, esta tasa puede llegar casi al 85%¹⁷⁷. Creemos que los marcadores genéticos son factores importantes asociados con el desarrollo de enfermedades como la DM1 y la EC; sin embargo, pueden ocurrir incluso en ausencia de estos marcadores genéticos.





FORTALEZAS Y LIMITACIONES



11. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

11.1. FORTALEZAS

Estudio que evalúa un largo período de tiempo (10 años), con un número considerable de casos de un solo centro, que permite comprender y reportar los cambios ocurridos a lo largo de los años de la enfermedad celíaca con mayor credibilidad de los datos estudiados.

Este estudio ayuda a conocer las características de la presentación clínica y cómo se realizaba el diagnóstico de EC en los pacientes de nuestro servicio.

Contribuye a establecer pautas para mejorar la atención a los pacientes con enfermedad celíaca.

Consideramos que este estudio estimula a despertar el interés de los profesionales relacionados con esta enfermedad en nuevas líneas de investigación, como la participación en grupos de trabajo sobre nuevas terapias para la EC.

11.2. LIMITACIONES

La limitación de este estudio se debe al diseño (un estudio de cohorte retrospectivo), en el que no se puede controlar la precisión de la información reportada. Una limitación potencial también es que los datos provienen de un solo centro que representa a una población específica y restringida.





A decorative graphic on the left side of the page, consisting of a vertical stem with several pairs of pointed, leaf-like shapes extending outwards. The leaves are arranged in a symmetrical, branching pattern, resembling a stylized plant or a tree branch. The color is a dark brown or olive green, matching the overall theme of the page.

CONCLUSIONES

12. CONCLUSIONES

12.1. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 1:

Estudio clínico de la enfermedad celíaca:

1. La forma clásica de la enfermedad celíaca, según la clasificación de Oslo, fue el perfil más prevalente, observándose principalmente en la primera infancia.
2. En este estudio, en la forma clásica, se observó una disminución en la intensidad de los síntomas, incluyendo la presencia de monosíntomas, presentando, sin embargo, una mayor tasa de atrofia intestinal severa.
3. En la forma de enfermedad celíaca no clásica, el diagnóstico tiende a ser tardío principalmente en la adolescencia, y el síntoma principal fue el dolor abdominal recurrente.
4. Las manifestaciones extraintestinales y las enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca están presentes en ambos grupos (clásico y no clásico) pero se observaron más frecuentemente de forma significativa en lo grupo no clásico.
5. Las manifestaciones extraintestinales y enfermedades asociadas más frecuentes fueron migraña, deficiencia de vitamina D y diabetes mellitus tipo 1.
6. Entre 2008 y 2015 predominaron los casos de enfermedad celíaca de la forma clásica y en el último periodo de estudio, del 2016 a 2018, la forma no clásica superó a la clásica en términos de número de casos por año, sin otras diferencias en cuanto las características epidemiológicas y de presentación clínica.



12.2. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 2

Estudio de las pruebas diagnósticas de la enfermedad celíaca:

1. Para el diagnóstico de enfermedad celíaca, las pruebas más sensibles fueron HLA-DQ2 y anticuerpos antitransglutaminasa, con una sensibilidad superior al 90%.
2. Los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa disminuyeron con el aumento de la edad. Los pacientes con valores de anticuerpos antitransglutaminasa > 1000 U/ml presentaron mayor daño (atrofia) en la biopsia intestinal.
3. Para los familiares de primer grado el estudio de DQ2 como marcador genético fue positivo en el 35% de ellos, siendo el padre el familiar más frecuentemente positivo.
4. Entre los pacientes con enfermedad celíaca, la diabetes mellitus tipo 1 tuvo una expresión significativa de DQ8.
5. El estudio de biopsia duodenal en la evaluación diagnóstica de la enfermedad celíaca, fue superior a la recomendada por la literatura (68%). El subtipo más frecuente fue el tipo IIIb (35%). El grupo clásico presentó la mayor tasa de biopsia con atrofia (78%).
6. El perfil de biopsia atrófica presentó una correlación positiva con el retraso de crecimiento y con nivel de anticuerpos antitransglutaminasa > 1000 U/ml, pero una correlación negativa con el estreñimiento.





BIBLIOGRAFÍA

13. BIBLIOGRAFIA

1. Anderson WH, Mackay IR. Gut reactions - from celiac affection to autoimmune model. *N Engl J Med.* 2014;371(1):6-7. doi:10.1056/NEJMp1405192
2. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):226-243. doi:10.1007/s12016-018-8691-2
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
4. Popp A, Mäki M. Changing pattern of childhood celiac disease epidemiology: Contributing factors. *Front Pediatr.* 2019;7(AUG):1-16. doi:10.3389/fped.2019.00357
5. Zhu J, Mulder CJJ, Dieleman LA. Celiac Disease: Against the Grain in Gastroenterology. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(4):161-169. doi:10.1093/jcag/gwy042
6. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front Pediatr.* 2018;6:350. doi:10.3389/fped.2018.00350
7. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ.* 2015;351:h4327. doi:10.1136/bmj.h4347
8. Polanco Allué I, Doforno RA, Martín FA et al. *Enfermedad Celíaca Presente y Futuro.* 1st ed. (Allué IP, ed.). Madrid: Editora Ergon; 2013.
9. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand.* 1970;59.:461-463.
10. Sood A, Midha V, Makharia G, et al. A simple phenotypic classification for celiac disease. *Intest Res.* 2018;16(2):288-292. doi:10.5217/ir.2018.16.2.288
11. Hardy MY, Tye-Din JA, Stewart JA, et al. Ingestion of oats and barley in patients with celiac disease mobilizes cross-reactive T cells activated by avenin peptides and immuno-dominant hordein peptides. *J Autoimmun.* 2015;56:56-65. doi:10.1016/j.jaut.2014.10.003
12. D'Avino P, Serena G, Kenyon V, Fasano A. An updated overview on celiac disease: from immunopathogenesis and immuno-genetics to therapeutic implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(3):269-284. doi:10.1080/1744666X.2021.1880320
13. Tanner G, Juhász A, Florides CG, et al. Preparation and Characterization of Avenin-Enriched Oat Protein by Chill Precipitation for Feeding Trials in Celiac Disease. *Front Nutr.* 2019;6:162. doi:10.3389/fnut.2019.00162
14. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, et al. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients.* 2018;10(7):800. doi:10.3390/nu10070800



15. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: Clinical features and mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;5(7):56. doi:10.3389/fped.2019.00056
16. Van Gils T, Bouma G, Bontkes HJ et al. Self-reported oral health and xerostomia in adult patients with celiac disease versus a comparison group. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;124(2):152-156. doi:10.1016/j.oooo.2017.05.475
17. Yap TW-C, Chan W-K, Leow AH-R, et al. Prevalence of serum celiac antibodies in a multiracial Asian population--a first study in the young Asian adult population of Malaysia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121908. doi:10.1371/journal.pone.0121908
18. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
19. Catassi C, Räscher IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet (London, England)*. 1999;354(9179):647-648. doi:10.1016/s0140-6736(99)02609-4
20. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):19-27. doi:10.1053/jcgh.2003.50004
21. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Increasing incidence of celiac disease in a north American Population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):818-824. doi:10.1038/ajg.2013.60
22. Pérez Solís D, Cilleruelo Pascual ML, Ochoa Sangrador C, et al. Spanish National Registry of Paediatric Coeliac Disease: Changes in the Clinical Presentation in the 21st Century. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):805-811. doi:10.1097/MPG.0000000000003424
23. Unalp-Arida A, Ruhl CE, Choung RS et al. Lower Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Related Disorders in Persons Living in Southern vs Northern Latitudes of the United States. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1922-1932.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.012
24. Kim HS, Unalp-Arida A, Ruhl et al. Autoimmune and Allergic Disorders are More Common in People with Celiac Disease or on a Gluten-free Diet in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(10):e416-e423. doi:10.1097/MCG.0000000000001100
25. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics*. 2015;135(2):239-245. doi:10.1542/peds.2014-1787
26. Ludvigsson JF, West J, Ekbom A, Stephansson O. Reduced risk of breast, endometrial and ovarian cancer in women with celiac disease. *Int J Cancer*. 2012;131(3):244-250. doi:10.1002/ijc.26454
27. Lionetti E, Catassi C. The Role of Environmental Factors in the Development of Celiac Disease: What Is New? *Diseases*. 2015;3(4):282-293. doi:10.3390/diseases3040282



28. Peter J. Delves, University College London, London U. Human Leukocyte Antigen (HLA) System. MSD MANUAL Professional Version. [https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/biology-of-the-immune-system/human-leukocyte-antigen-hla-system#:~:text=The human leukocyte antigen \(HLA,\(TCR\) on T cells.](https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/biology-of-the-immune-system/human-leukocyte-antigen-hla-system#:~:text=The human leukocyte antigen (HLA,(TCR) on T cells.) Accessed April 8, 2023.
29. Lauret E, Rodrigo L. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *Biomed Res Int.* 2013;1:11-17. doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/127589> Review
30. Sollid LM, Markussen G, Ek J et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J Exp Med.* 1989;169(1):345-350. doi:10.1084/jem.169.1.345
31. Fallang LE, Bergseng E, Hotta K et al. Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol.* 2009;10(10):1096-1101. doi:10.1038/ni.1780
32. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(4):256-261. doi:10.5114/pg.2017.72099
33. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(1):23-38. doi:10.1007/s12016-016-8557-4
34. Polvi A, Eland C, Koskimies S et al. HLA DQ and DP in Finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet.* 1996;23(3):221-234. doi:10.1111/j.1744-313x.1996.tb00117.x
35. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet.* 1987;40(1):1-14.
36. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD et al. Screening for Celiac Disease in a North American Population: Sequential Serology and Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1333-1339. doi:10.1038/ajg.2011.21.Screening
37. Liu E, Lee HS, Aronsson CA et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014. 2014;371(1):42-49. doi:10.1007/s13312-014-0492-y
38. Lauret E, Rodrigo L. Review Article Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *Biomed Res Int.* 2013;2013(1):1-17. doi:[doi.org/10.1155/2013/127589](http://dx.doi.org/10.1155/2013/127589)
39. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: A 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/s12876-014-0194-x
40. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-1315. doi:10.1056/nejmoa1404172
41. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-1303. doi:10.1056/nejmoa1400697



42. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Dig Liver Dis.* 2016;48(1):16-22. doi:10.1016/j.dld.2015.09.018
43. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics.* 2013;131(3):e687-694. doi:10.1542/peds.2012-1015
44. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005;293(19):2343-2351. doi:10.1001/jama.293.19.2343
45. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G et al. Infections and risk of celiac disease in childhood: A prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(10):1475-1484. doi:10.1038/ajg.2015.287
46. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, et al. HHS Public Access. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):694-702. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.033.
47. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2333-2340. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x
48. Riddle MS, Murray JA, Cash BD et al. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: A retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* 2013;58(11):3242-3245. doi:10.1007/s10620-013-2733-7
49. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 2017;356(6333):44-50. doi:10.1126/science.aah5298
50. Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac disease and the microbiome. *Nutrients.* 2019;11(10):2403. doi:10.3390/nu11102403
51. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* 2015;64(3):406-417. doi:10.1136/gutjnl-2014-306931
52. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(12):1933-1941. doi:10.1038/ajg.2014.355
53. Lerner A, Arleevskaya M, Schmiedl A, Matthias T. Microbes and viruses are bugging the gut in celiac disease. Are they friends or foes? *Front Microbiol.* 2017;8:1392. doi:10.3389/fmicb.2017.01392
54. Allan Walker W. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(SUPPL.2):8-15. doi:10.1159/000354907



55. Whyte LA, Kotecha S, Watkins WJ, Jenkins HR. Coeliac disease is more common in children with high socio-economic status. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014;103(3):289-294. doi:10.1111/apa.12494
56. Oza SS, Akbari M, Kelly CP, et al. Socioeconomic risk factors for celiac disease burden and symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(4):307-312. doi:10.1097/MCG.0000000000000366
57. Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, et al. Spanish National Registry of Celiac Disease: Incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(4):522-526. doi:10.1097/MPG.0000000000000446
58. Olivencia Palomar P, Ruiz AC, Scapa MM et al. Enfermedad celíaca del adulto y linfocitos intraepiteliales. ¿Nuevas opciones para el diagnóstico? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(9):555-559. doi:10.1157/13128293
59. Kalkan Ç, Karakaya F, Soykan I. Similarities and differences between older and young adult patients with celiac disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2060-2067. doi:10.1111/ggi.13020
60. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8-21. doi:10.1097/MCG.0000000000001267
61. Yan D, Holt PR, Willem Dicke. Brilliant clinical observer and translational investigator. discoverer of the toxic cause of celiac disease. *Clin Transl Sci*. 2009;2(6):446-448. doi:10.1111/j.1752-8062.2009.00167.x
62. Vinagre-Aragón A, Zis P, Grunewald RA, Hadjivassiliou M. Movement disorders related to gluten sensitivity: A systematic review. *Nutrients*. 2018;10(8):1034. doi:10.3390/nu10081034
63. Vivas S, Ruiz De Morales JM, Fernandez M, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2360-2365. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01977.x
64. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: Clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):528-531. doi:10.1097/MPG.0b013e3182276d5e
65. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75-79. doi:10.1097/MPG.0000000000001420
66. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, et al. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106393. doi:10.1016/j.yebeh.2019.06.036
67. Abenavoli L, Dastoli S, Bennardo L, et al. The skin in celiac disease patients: The other side of the coin. *Med*. 2019;55(9):578. doi:10.3390/medicina55090578
68. Persechino F, Galli G, Persechino S, et al. Skin manifestations and coeliac disease in paediatric population. *Nutrients*. 2021;13(10):3611. doi:10.3390/nu13103611



69. Humbert P, Pelletier F, Dreno B et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2006;16(1):4-11.
70. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: A prospective study of 139 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004;59(8):869-873. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x
71. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196-1208. doi:10.1016/j.autrev.2017.10.003
72. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Rashtak S et al. Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population-based cohort study. *Eur J Dermatology.* 2013;23(5):681-687. doi:10.1684/ejd.2013.2158
73. Plötz SG, Wiesender M, Todorova A, Ring J. What is new in atopic dermatitis/eczema? *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(4):441-458. doi:10.1517/14728214.2014.953927
74. Lorette G. Atopic dermatitis. *Rev du Prat.* 1991;41(6):561-562.
75. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512-516. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.013
76. Christophers E. Clinical dermatology - Review article Psoriasis P epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-320.
77. Saunders SP, Moran T, Floudas A, et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic March requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):482-491. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.045
78. Marks J, Shuster S. Intestinal malabsorption and the skin. *Gut.* 1971;12(11):938-947. doi:10.1136/gut.12.11.938
79. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology Junko. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-390. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064.Psoriasis
80. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and Risk of Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Dermatol.* 2017;62(1):41-46. doi:10.4103/0019-5154.198031
81. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M et al. Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):350-358. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.017
82. Chavan M, Jain H, Diwan N et al. Recurrent aphthous stomatitis: A review. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(8):577-583. doi:10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x
83. Asquith P, Cooke WT. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J.* 1976;1(6000):11-13. doi:10.1136/bmj.1.6000.11



84. Egeberg A, Hansen PR, Gislasen GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):667-672.e1. doi:10.1016/j.jaad.2015.11.004
85. Corazza GR, Andreani ML, Ventura N et al. Celiac disease and alopecia areata: Report of a new association. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1333-1337. doi:10.1016/0016-5085(95)90597-9
86. Mokhtari F, Panjehpour T, Naeini FF et al. The Frequency Distribution of Celiac Autoantibodies in Alopecia Areata. *Int J Prev Med*. 2016;7:109. doi:10.4103/2008-7802.190607
87. Meyers S, Dikman S, Spiera H et al. Cutaneous vasculitis complicating coeliac disease. *Gut*. 1981;22(1):61-64. doi:10.1136/gut.22.1.61
88. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K et al. Dermatitis herpetiformis: A common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients*. 2018;10(5):602. doi:10.3390/nu10050602
89. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES et al. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens*. 1997;49(1):29-34. doi:10.1111/j.1399-0039.1997.tb02706.x
90. Uzel MM, Citirik M, Kekilli M, Cicek P. Local ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease. *Eye*. 2017;31(7):1093-1098. doi:10.1038/eye.2017.31
91. Gilbert C. The eye signs of vitamin A deficiency. *Community eye Heal*. 2013;26(84):66-67.
92. Dotan G, Goldstein M, Stolovitch C, Kesler A. Pediatric Pseudotumor Cerebri Associated With Low Serum Levels of Vitamin A. *J Child Neurol*. 2013;28(11):1370-1377. doi:10.1177/0883073812474344
93. Fousekis FS, Katsanos A, Katsanos KH, Christodoulou DK. Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *Int Ophthalmol*. 2020;40(4):1049-1054. doi:10.1007/s10792-019-01254-x
94. Alzaben AS, Turner J, Shirton L et al. Assessing Nutritional Quality and Adherence to the Gluten-free Diet in Children and Adolescents with Celiac Disease. *Can J Diet Pract Res*. 2015;76(2):56-63. doi:10.3148/cjdpr-2014-040
95. Walker-Smith JA, Vines R, Grigor W. Coeliac disease and diabetes. *Lancet* (London, England). 1969;2(7621):650. doi:10.1016/s0140-6736(69)90363-8
96. Akirov A. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes*. 2015;6(5):707-714. doi:10.4239/wjd.v6.i5.707
97. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-2033. doi:10.1016/S0140-6736(09)60568-7



98. Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J.* 2007;83(976):132-136. doi:10.1136/pgmj.2006.049189
99. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, et al. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):456-460. doi:10.1016/j.ejim.2013.01.016
100. Djuric Z, Kamenov B, Katic V. Celiac disease manifested by polyneuropathy and swollen ankles. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2636-2638. doi:10.3748/wjg.v13.i18.2636
101. Ludvigsson JF, Zingone F, Tomson T et al. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease: a population-based cohort study. *Neurology.* 2012;78(18):1401-1407. doi:10.1212/WNL.0b013e3182544728
102. Bernasconi A, Bernasconi N, Andermann F, et al. Celiac disease, bilateral occipital calcifications and intractable epilepsy: mechanisms of seizure origin. *Epilepsia.* 1998;39(3):300-306. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01377.x
103. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* (London, England). 1992;340(8817):439-443. doi:10.1016/0140-6736(92)91766-2
104. Cernibori A, Gobbi G. Partial seizures, cerebral calcifications and celiac disease. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16(3):187-191. doi:10.1007/BF02282986
105. Serratrice J, Disdier P, de Roux C et al. Migraine and coeliac disease. *Headache.* 1998;38(8):627-628. doi:10.1046/j.1526-4610.1998.3808627.x
106. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G et al. Defining thresholds of antibody levels improves diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):398-403; quiz e32. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.025
107. Román Riechmann E, Castillejo de Villasante G, Cilleruelo Pascual ML, et al. Rational application of the new European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 criteria for the diagnosis of coeliac disease. *An Pediatr.* 2020;92(2):110.e1-110.e9. doi:10.1016/j.anpedi.2019.12.001
108. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-156. doi:10.1097/MPG.0000000000002497
109. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: *Expert Review Gastroenterology.* 2019;156(4):885-889. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.010



110. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
111. Wolf J, Haendel N, Remmler J et al. Hemolysis and IgA-antibodies against tissue transglutaminase: When are antibody test results no longer reliable? *J Clin Lab Anal.* 2018;32(4):e22360. doi:10.1002/jcla.22360
112. Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, et al. Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2012;57(5):1314-1320. doi:10.1007/s10620-011-2016-0
113. Barakauskas VE, Lam GY, Estey MP. Digesting all the options: Laboratory testing for celiac disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014;51(6):358-378. doi:10.3109/10408363.2014.958813
114. Wolf J, Petroff D, Richter T, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology.* 2017;153(2):410-419.e17. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.023
115. Chou R, Bougatsos C, Blazina I et al. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(12):1258-1268. doi:10.1001/jama.2016.10395
116. Villalta D, Tonutti E, Prause C, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem.* 2010;56(3):464-468. doi:10.1373/clinchem.2009.128132
117. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, et al. Validation of Morphometric Analyses of Small-Intestinal Biopsy Readouts in Celiac Disease. *PLoS One.* 2013;8(10):e76163. doi:10.1371/journal.pone.0076163
118. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-1194. doi:10.1097/00042737-199910000-00019
119. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, et al. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):156-165. doi:10.1097/MPG.0000000000001216
120. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB102: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212329. doi:10.1371/journal.pone.0212329
121. Horan MP, Chai SY, Munusamy N, et al. High rates of variation in HLA-DQ2/DQ8 testing for coeliac disease: Results from an RCPAQAP pilot program. *J Clin Pathol.* 2018;71(10):900-905. doi:10.1136/jclinpath-2018-205209



122. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, et al. Presence of DQ2.2 associated with DQ2.5 increases the risk for celiac disease. *Autoimmune Dis.* 2016;2016:5409653. doi:10.1155/2016/5409653
123. Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno M de L. New insights into non-dietary treatment in celiac disease: Emerging therapeutic options. *Nutrients.* 2021;13(7):2146. doi:10.3390/nu13072146
124. Silvester JA, Graff LA, Rigaux L et al. Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(6):612-619. doi:10.1111/apt.13725
125. Fernández Miaja M, Díaz Martín JJ, Jiménez Treviño S et al. Study of adherence to the gluten-free diet in coeliac patients. *An Pediatr.* 2021;94(6):377-384. doi:10.1016/j.anpedi.2020.06.017
126. Moreno MDL, Cebolla Á, Munõz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017;66(2):250-257. doi:10.1136/gutjnl-2015-310148
127. Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, et al. Hypervigilance to a Gluten-Free Diet and Decreased Quality of Life in Teenagers and Adults with Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1438-1448. doi:10.1007/s10620-018-4936-4
128. Hidyat. Standard For Foods For Special Dietary Use For Persons Intolerant To Gluten. In: *Codex Alimentarius.* World Health Organization; 2015:1-4. www.codexalimentarius.org.
129. Zanini B, Petroboni B, Not T, et al. Search for atoxic cereals: a single blind, cross-over study on the safety of a single dose of Triticum monococcum, in patients with celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:92. doi:10.1186/1471-230X-13-92
130. Vaquero L, Comino I, Vivas S, et al. Tritordeum: a novel cereal for food processing with good acceptability and significant reduction in gluten immunogenic peptides in comparison with wheat. *J Sci Food Agric.* 2018;98(6):2201-2209. doi:10.1002/jsfa.8705
131. Tanner GJ, Blundell MJ, Colgrave ML, Howitt CA. Creation of the first ultra-low gluten barley (*Hordeum vulgare* L.) for coeliac and gluten-intolerant populations. *Plant Biotechnol J.* 2016;14(4):1139-1150. doi:10.1111/pbi.12482
132. Troncone R, Auricchio R, Granata V. Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(3):329-333. doi:10.1097/MCO.0b013e3282f795f8
133. Jouanin A, Gilissen LJWJ, Schaart JG, et al. CRISPR/Cas9 Gene Editing of Gluten in Wheat to Reduce Gluten Content and Exposure-Reviewing Methods to Screen for Coeliac Safety. *Front Nutr.* 2020;7:51. doi:10.3389/fnut.2020.00051
134. Kõiv V, Tenson T. Gluten-degrading bacteria: availability and applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021;105(8):3045-3059. doi:10.1007/s00253-021-11263-5



135. Stadlmann V, Harant H, Korschineck I et al. Novel avian single-chain fragment variable (scFv) targets dietary gluten and related natural grain prolamins, toxic entities of celiac disease. *BMC Biotechnol.* 2015;15:109. doi:10.1186/s12896-015-0223-z
136. Shan L, Marti T, Sollid LM et al. Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: implications for coeliac sprue. *Biochem J.* 2004;383(Pt 2):311-318. doi:10.1042/BJ20040907
137. Ruh T, Ohsam J, Pasternack R et al. Microbial transglutaminase treatment in pasta-production does not affect the immunoreactivity of gliadin with celiac disease patients' sera. *J Agric Food Chem.* 2014;62(30):7604-7611. doi:10.1021/jf501275c
138. Lähdeaho M-L, Scheinin M, Vuotikka P, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(12):948-959. doi:10.1016/S2468-1253(19)30264-X
139. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1311-9. e6. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.008
140. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med.* 2010;2(41):41ra51. doi:10.1126/scitranslmed.3001012
141. Di Sabatino A, Lenti M V., Corazza GR, Gianfrani C. Vaccine immunotherapy for celiac disease. *Front Med.* 2018;5:187. doi:10.3389/fmed.2018.00187
142. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;163(5):1461-1469. doi:10.1053/j.gastro.2022.07.086
143. Al-Toma A. Refractory celiac disease. In: Mohammad Rostami-Nejad, ed. *Gluten-Related Disorders: Diagnostic Approaches, Treatment Pathways, and Future Perspectives.* London: Elsevier; 2021:213-221. doi:10.1016/B978-0-12-821846-4.00008-5
144. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(3):323-328. doi:10.1586/17474124.2014.887438
145. West J. Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective. *Gastroenterology.* 2009;136(1):32-34. doi:10.1053/j.gastro.2008.11.026
146. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):923-928. doi:10.1038/ajg.2011.104
147. Akram S, Murray JA, Pardi DS et al. Adult Autoimmune Enteropathy: Mayo Clinic Rochester Experience Salma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(11):1282-1290. doi:10.1016/j.cgh.2007.05.013



148. Daum S, Sahin E, Jansen A, et al. Adult autoimmune enteropathy treated successfully with tacrolimus. *Digestion*. 2003;68(2-3):86-90. doi:10.1159/000074520
149. Michael N Marsh. Antigen Challenge. *Gut*. 1990;(31):111-114. doi:10.1007/978-1-4419-6247-8_13142
150. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1-190.
151. Smarrazzo A, Stellato P, Arcidiaco C, et al. Variability of anti-human transglutaminase testing in celiac disease across Mediterranean countries. *World J Gastroenterol*. 2017;23(24):4437-4443. doi:10.3748/wjg.v23.i24.4437
152. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease : a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142. doi:10.1186/s12916-019-1380-z
153. Saari A, Harju S, Mäkitie O et al. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):e1525. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.25
154. Fernández-Fernández S, Borrell B, Cilleruelo ML, et al. Prevalence of celiac disease in a long-Term study of a spanish at-genetic-risk cohort from the general population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):364-370. doi:10.1097/MPG.0000000000002195
155. Sjölund J, Uusijärvi A, Tornkvist NT, et al. Prevalence and Progression of Recurrent Abdominal Pain, From Early Childhood to Adolescence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(5):930-938.e8. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.047
156. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):913-921. doi:10.1038/ajg.2014.77
157. Auricchio R, Mandile R, Rosaria M, et al. Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal. *Gastroenterology*. 2019;157(2):413-420.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.004>.
158. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and glandular autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10:814. doi:10.3390/nu10070814
159. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: A general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2483-2488. doi:10.2337/dc06-0794
160. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27-38. doi:10.4291/wjgp.v8.i2.27
161. Zintzaras E, Gemenis AE. Performance of antibodies against tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease: Meta-analysis. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(2):187-192. doi:10.1128/CVI.13.2.187-192.2006



162. Catassi GN, Pulvirenti A, Monachesi C et al. Diagnostic accuracy of iga anti-transglutaminase and igg anti-deamidated gliadin for diagnosis of celiac disease in children under two years of age: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14:7. doi:10.3390/nu14010007
163. Singh A, Verma AK, Das P, et al. Non-immunological biomarkers for assessment of villous abnormalities in patients with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):438-445. doi:10.1111/jgh.14852
164. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53-71. doi:10.5409/wjcp.v10.i4.53
165. Smarrazzo A, Misak Z, Costa S, et al. Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: A real life prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):17. doi:10.1186/s12876-017-0577-x
166. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho M-L, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr*. 2015;167(5):1109-1115.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.07.057
167. Lima RF, Maria da Silva Kotze L, Kotze LR et al. Gender-Related Differences in Celiac Patients at Diagnosis. *Arch Med Res*. 2019;50(7):437-441. doi:10.1016/j.arcmed.2019.11.007
168. Baldas V, Not T, Tommasini A, et al. Anti-transglutaminase antibodies and age. *Clin Chem*. 2004;50(10):1856-1860. doi:10.1373/clinchem.2004.036012
169. Agardh D, Matthias T, Wusterhausen P et al. Antibodies against neo-epitope of microbial and human transglutaminase complexes as biomarkers of childhood celiac disease. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(3):294-302. doi:10.1111/cei.13394
170. Taavela J, Kurppa K, Collin 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(2):166-171.e1. doi:10.1016/j.cgh.2012.09.030
171. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):156-165. doi:10.1097/MPG.0000000000001216
172. Sciurto M, Fornaroli F, Gaiani F, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: What role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89:17-21. doi:10.23750/abm.v89i9-S.7953
173. Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin JL, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: Is intestinal biopsy still mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):729-733. doi:10.1097/MPG.0b013e31820a724d
174. Van Autreve JE, Weets I, Gulbis B et al. The rare HLA-DQA1*03-DQB1*02 haplotype confers susceptibility to type 1 diabetes in whites and is preferentially associated with early clinical disease onset in male subjects. *Hum Immunol*. 2004;65(7):729-736. doi:10.1016/j.humimm.2004.04.004



175. Erlich H, Valdes AM, Noble J et al. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk: Analysis of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Families. *Diabetes*. 2008;57(4):1084-1092. doi:10.2337/db07-1331
176. Moheb-Alian A, Forouzesh F, Sadeghi A, et al. Contribution of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes in type one diabetes patients with/without celiac disease. *J Diabetes Complications*. 2019;33(1):59-62. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.10.001
177. Oliveira DR, Rebelo JF, Maximiano C, et al. HLA DQ2/DQ8 haplotypes and anti-transglutaminase antibodies as celiac disease markers in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(2):229-236. doi:10.20945/2359-3997000000457





ANEXOS



14. ANEXOS

14.1. DOCUMENTO DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Xavier Borràs, en su calidad de Director Médico de la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y vista la autorización del Comité Ético de la Investigación con Medicamentos,

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta del promotor **INSTITUT DE RECERCA HSCSP**, para que sea realizado en este Centro el estudio observacional titulado: **“Estudio Analítico Retrospectivo de La Evolución en los últimos 10 Años de los Pacientes Pediátricos con Enfermedad Celíaca en un hospital terciario”**.

CÓDIGO: **IIBSP-CEL-2019-32**

Nº EUDRACT: **NO PROCEDE**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Isabel Badell Serra / S. Pediatria .**

Que acepta la realización de dicho estudio observacional en este Centro.

Lo que firma en Barcelona, a 29 de mayo de 2019.

FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
Direcció Mèdica



14.2. PRIMER ARTÍCULO



Open Journal of Pediatrics, 2022, 12, 309-319

<https://www.scirp.org/journal/ojped>

ISSN Online: 2160-8776

ISSN Print: 2160-8741

Classical and Non-Classical Celiac Disease Comparison: Ten Years of Study

Katia Regina Pena Schesquini-Roriz^{1,2*}, Jocelyn Cristina Betancourt Castellanos¹,
Laura Martínez Martínez¹, Gloria Maria Fraga Rodríguez¹,
Susana Boronat Guerrero¹, Isabel Badell Serra¹

¹Department of Pediatrics, Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Department of Medicine, Federal University of Rondônia, Porto Velho, Brazil

Email: *katiasesquini@unir.br

How to cite this paper: Schesquini-Roriz, K.R.P., Castellanos, J.C.B., Martínez, L.M., Rodríguez, G.M.F., Guerrero, S.B. and Serra, I.B. (2022) Classical and Non-Classical Celiac Disease Comparison: Ten Years of Study. *Open Journal of Pediatrics*, 12, 309-319. <https://doi.org/10.4236/ojped.2022.122034>

Received: March 2, 2022

Accepted: April 24, 2022

Published: April 27, 2022

Copyright © 2022 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: Celiac disease (CD) is an immune-mediated systemic disorder triggered by gluten. It has a variable combination of clinical manifestations and changes that have been occurring in recent decades however they are not known in detail. The purpose of the article is to compare Classical and Non-Classical CD cases in terms of demographic characteristics, duodenal biopsy, extraintestinal manifestations, and associated comorbidities. **Materials and Methods:** A comparative retrospective cohort study from January 2008 to December 2018. **Results:** A total of 128 cases were included: 84 Classical (66%) and 44 Non-Classical CD (34%). The family history of CD was identified in 14% of cases without differences between groups. The age at diagnosis was distinct for Classical and Non-Classical CD (4.9 ± 4 and 8.3 ± 4 years old; $p < 0.001$), respectively. Important changes were found within the classical presentation, including mono symptoms and a significantly higher rate of intestinal atrophy; $p = 0.04$. The main Non-Classical CD symptom was recurrent abdominal pain. The extraintestinal manifestations (EIM) were identified in 42% and occurred in both groups. The comparison between groups showed differences in rates of migraine and vitamin D deficiency and was higher for Non-Classical CD ($p < 0.05$). Associated diseases occurred in 10.9%, and type 1 diabetes was significant for the Non-Classical CD group ($p = 0.04$). **Conclusion:** The classical CD was the most prevalent profile and presented a decrease in the severity of symptoms however remain a higher rate of intestinal atrophy. Recurrent abdominal pain was the main symptom of Non-Classical CD. Extraintestinal manifestations and associated diseases presented an increasing trend of occurrence among cases of Non-Classical CD.



Keywords

Celiac Disease, Gluten Allergy, Extra-Intestinal Manifestation, Disease Associated with Celiac Disease

1. Introduction

Celiac disease (CD) is one of the most prevalent permanent immune-mediated multisystem disorders affecting genetically predisposed people, which leads to a greater occurrence among first-degree family members [1] [2] [3]. It is triggered by eating gluten and other similar proteins such as wheat, rye, barley, and triticale (a mix of wheat and rye) [4] [5]. Patients present varying intestinal or extra-intestinal manifestations which can reflect or not degrees of intestinal mucosal atrophy [6]. Since 2011, the definitions proposed by the *Oslo Consensus* have been used to classify the spectrum of clinical manifestations ranging from asymptomatic to symptomatic CD [7] [8]. The symptomatic presentation is sub-classified as Classical CD (malabsorption syndrome), Non-Classical CD (absence of malabsorption syndrome with the presence of extraintestinal manifestation), or potential CD (positive serology and normal small intestinal biopsy) [9].

It has been recognized that important changes have occurred in the CD presentation in the last decades. The severity of malabsorption syndrome has decreased and the rate of non-classical/asymptomatic cases has increased in pediatric and non-pediatric populations [10] [11]. Details about these changes are scarce. It is not clear whether the changes also affect the presentation of classic CDs or if there are important differences between classical and non-classical CDs. In addition, CD researchers continue to emphasize the importance of clinical studies, especially those that focus on the clinical manifestations of CD, to identify these changes in detail [12] [13].

The objective of this study is to show in detail the comparison between Classical and Non-Classical CD cases over ten years.

2. Materials and Methods

A retrospective CD cohort study in the pediatric population at a Spanish University hospital. The data for each selected patient was obtained retrospectively by the medical records from January 2008 to December 2018. The cases have confirmed diagnosis according to the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) criteria: suggestive symptoms, serum levels 10 times the upper limit of normal transglutaminase IgA, and positive endomysial antibodies IgA [14]. Patients with wheat sensitivity were excluded. The participants were classified according to the Oslo Consensus criteria. The groups (Classical and Non-Classical CD) were compared and the main variables analyzed were sex, age at diagnosis, age of symptom onset, family history, main symptoms, extra-intestinal manifestations, duodenal biopsy, and as-



sociated comorbidities. The biopsy findings were described according to the Marsh classification as atrophic (Marsh 3 grade) and non-atrophic (Marsh 0 - 2 grades) profile [15]. Obstipation and heartburn have been described as other digestive disorders. Growth failure was classified according to the World Health Organization growth charts for the pediatric population [16]. Only patients with at least one year of follow-up (FU) after starting a gluten-free diet (GFD) were considered in this study. The Ethics Committee at Hospital de la Santa Creu I Sant Pau (Barcelona, Spain) approved this study, under study protocol number IIBSP-CEL-2019-32.

For the quantitative variables, the mean \pm SD (standard deviation) or median with interquartile was used according to the normality of the distribution. Student t-test was used for quantitative variables in comparison between groups (Classical and Non-Classical CD). The Chi-square was used to compare frequencies (categorical data). Fisher's exact test was used for events with a low frequency of occurrence (< 5 cases). A 95% confidence interval (CI) was calculated for some dependent variables. A 2-tailed $p < 0.05$ was considered as having statistical significance. The analysis was performed using SPSS v.26 (Chicago, Illinois) and graphics were performed by Prism 8.4.2 (GraphPad Software Inc, California).

3. Results

One hundred and twenty-eight pediatric cases confirmed diagnosis of CD between 2008 and 2018. Based on the Oslo Consensus, 84 patients (66%) presented Classical CD and 44 cases (34%) Non-Classical CD. Initially, ten patients were classified as asymptomatic cases; however, in the primary clinical evaluation, extra-intestinal manifestations were found and they were classified as symptomatic cases type Non-Classical CD. The main characteristics between groups are summarized in **Table 1**.

The prevalent gender was female (57.8%), however, differences were found between groups 51.2% *versus* 70.5% for Classical and Non-Classical groups respectively; $p = 0.036$.

Table 1. The main characteristics between classical and non-classical celiac disease.

Main Characteristics	Overall cohort n = 128 (%)	Classical n = 84 (%)	Non-classical n = 44 (%)	P value
Gender (female)	74 (57.8)	43 (51.2)	31 (70.5)	0.036
More than two years of symptoms *	90 (70)	35 (27.4)	55 (43.2)	<0.01
Growth failure	19 (14.8)	15 (17.8)	4 (9.1)	ns
Family history	18 (14.1)	15 (17.9)	3 (6.8)	ns
Duodenal biopsy (Marsh classification)	82 (64.1)	54 (64.3)	28 (63.6)	-
Non-atrophic (Marsh 0 - 2 grades)	34 (41.5)	17 (31.5)	17 (60.7)	ns
Atrophic (Marsh 3 grade)	48 (58.5)	37 (68.5)	11 (39.3)	0.04

*Before the diagnosis of CD.



Overall, the mean age at diagnosis was 6.1 ± 4 years and the age per group showed a difference of three years greater for the Non-Classical CD group (Figure 1). Classical CD presented two peaks of diagnosed cases (2 - 3 and 6 - 10 years old) (Figure 2(a)). A distinct pattern was found for the Non-classical CD group (Figure 2(b)). In addition, the relation of range ages by groups showed an opposite distribution between them (Figure 3).

The number of cases per year showed the prevalence of the Classical group over the first eight years and an inversion with the increase of Non-Classical in the last two years of the study (Figure 4).

The duodenal biopsy was performed in 64.1% of patients as a diagnosis evaluation. The Classical CD presented a higher rate of duodenal atrophy (68.5% against 39.3%); $p = 0.040$.

Overall, the adherence to a gluten-free diet (GFD) decreased by 37.5% from the diagnosis to one-year follow-up and no difference was found between groups.

3.1. Classical CD

The main symptoms were diarrhea (71.4%) and abdominal distension (61.3%). The principal association was diarrhea plus abdominal distension (48%), followed

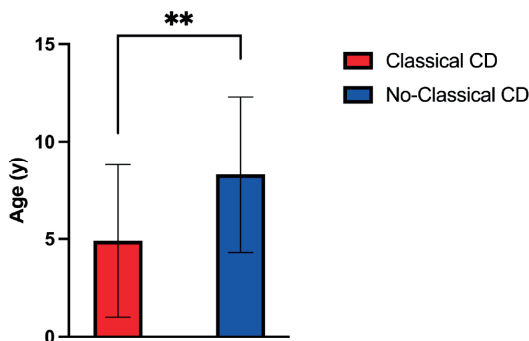


Figure 1. The age at diagnosis for Classical and Non-Classical CD cases (Mean \pm SD).

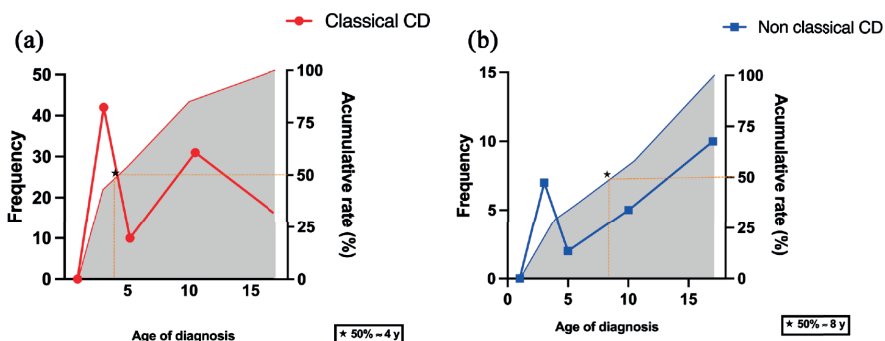


Figure 2. Classical and Non-Classical Celiac Disease frequency and accumulative rate by age of diagnosis and the mean age per group when 50% of cases are reached.



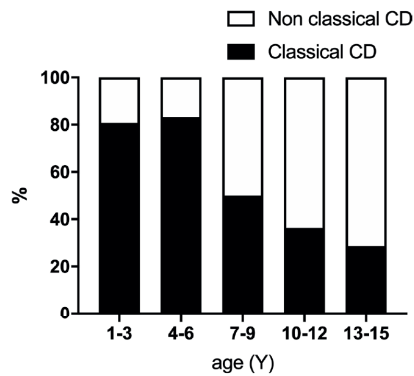


Figure 3. Distribution of cases by age range of Classical and Non-classical CD.

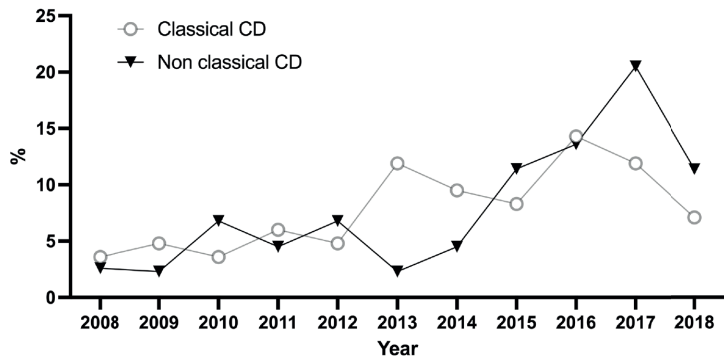


Figure 4. Numbers of cases by group per year during the 10 years of the study.

by abdominal distension plus growth failure (15%). Isolated symptoms were found in this group: isolated diarrhea (15%), growth failure (13%), and abdominal distension (9%). Constipation has been found among classical cases in association with other symptoms (failure to thrive and diarrhea alternating with constipation).

3.2. Non-Classical CD

The presence of symptoms for two years or more, prior to diagnosis, was significantly higher for the Non-Classical (43%) than the Classical CD group (27%); $p < 0.01$. Almost 50% of them presented recurrent abdominal pain (RAP) as the main symptom (34%) followed by constipation.

An interesting finding was the reasons that led to the diagnosis of CD in Non-Classical cases: recurrent abdominal pain (48%), family history of CD (23%), and presence of autoimmune disease (18%), especially type 1 diabetes.

3.3. Extra-Intestinal Manifestations (EIM) and Others Digestive Manifestations

Overall, they were found in 42% of CD cases, and the main IEMs were iron defi-



ciency (14.1%) and neuropsychiatric disorders (14.1%). Comparison between groups showed a statistically significant difference for vitamin D deficiency and neurological disorder (migraine). These extraintestinal manifestations were higher for non-classical CD cases with 10-fold higher vitamin D deficiency and 4-fold higher migraine than for the classic CD group (Table 2).

In terms of other digestive disorders, constipation was the main one and occurred in 25.8% of CD cases, followed by miscellaneous disorders (heartburn, gastritis, hemorrhoids, duodenitis, and associations), which were found in 8.6% of cases. Most patients with other digestive disorders (70%) reported improvement after starting a gluten-free diet (DGF). No differences were found between the compared groups.

3.4. Diseases Associated with CD

The autoimmune diseases were identified in 10.9%. Type 1 diabetes was the most prevalent followed by hypothyroidism. The diabetes rate was 4 fold higher in the Non-Classical than in the Classical CD group ($p = 0.047$). All diabetic patients had confirmed CD diagnosis after the diabetes diagnosis (Table 3). The mean age at CD diagnosis for diabetes cases was 9.6 ± 5 years (95% CI 6 - 13 years). Other dietary allergies were identified in 14.8%: milk allergy (5%) and multiple allergies (5%).

4. Discussion

Celiac disease is one of the most prevalent diseases and has a frequency between

Table 2. Comparison of extra-intestinal manifestation between Classical and Non-classical Celiac Disease.

Extra-Intestinal Manifestation	Overall cohort n = 128 (%)	Classical n = 84 (%)	Non-classical n = 44 (%)	<i>P value</i>
Neuropsychiatric Manifestations	18 (14.1)	12 (14.3)	6 (13.7)	ns
Irritability	8 (6.2)	7 (8.3)	1 (2.3)	ns
Migraine	7 (5.5)	2 (2.4)	5 (11.4)	0.034
Others*	3 (2.4)	3 (3.6)	0	ns
Skin Manifestations	17 (12.5)	11 (13.1)	6 (13.7)	ns
Dermatitis Herpetiformis	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	ns
Miscellaneous**	14 (10.9)	9 (10.7)	5 (11.4)	ns
Iron deficiency	18 (14.1)	14 (16.7)	4 (9.1)	ns
Vitamin D deficiency	6 (4.7)	1 (1.2)	5 (11.4)	0.01
Vitamin A deficiency	2 (1.6)	2 (2.4)	0	ns
Fatigue	11 (8.6)	8 (9.5)	3 (6.8)	ns

*Attention deficit disorder and Insomnia; **Prurigo nodularis, chronic urticaria, atopic dermatitis, sub-acute eczema.



Table 3. Comparison of comorbidities associated with CD between Classical and Non-classical Celiac Disease.

Comorbidities associated	Overall cohort n = 128 (%)	Classical n = 84 (%)	Non-classical n = 44 (%)	P value
Autoimmune Diseases (AID)	14 (10.9)	4 (4.8)	10 (22.7)	0.008
Diabetes type I*	7 (5.5)	2 (2.4)	5 (11.4)	0.047
Hypothyroidism	4 (3.1)	1 (1.2)	3 (6.8)	ns
Other**	4 (3.1)	1 (1.2)	3 (3.8)	ns
Other Dietary Allergies	19 (14.8)	13 (15.5)	5 (11.4)	ns
IgA deficiency	4 (3)	3 (3.6)	1 (2.3)	ns

*One case presented associated diabetes and hypothyroidism; **Psoriasis, Auto-Immune Hepatitis, Hemolytic Anemia, Sjogren' Syndrom

1:100 and 1:250 people in western countries [17]. In terms of global prevalence, Spain presents a low rate from 0.2% to 0.8% [13]. The Spanish National Registry of Celiac Disease (2014) identified the main age at diagnosis for CD population between 0 - 2 years and more than 80% are classical CD presentation. When compared, our study identified a lower rate for Classical CD (66%) and a higher rate for Non-Classical CD cases (44%) than the Spanish Registry. In terms of age at diagnosis for the classical group, we identified a bimodal peak: the first highest peak (between 1 - 3 years) and the second-lowest peak (between 6 - 10 years). We believe that the bimodal peak represents a change in the classical presentation of CD, where the first peak corresponds to patients with symptoms of malabsorption syndrome, and who have an early diagnosis. The second peak represents patients with mono symptoms with late diagnosis. Other authors have found the same results [18] [19].

The changes in CD clinical presentation started in the 1970s when the age of diagnosis was 2 years old. Nowadays the age is around 8 years old [18]. This change is increasing of asymptomatic and Non-Classical CD cases that lead to a later CD diagnosis. In our study, a distinct age at diagnosis between groups was found which was doubled for the Non-Classical CD than for the classical group.

The Oslo classification was an important accomplishment for the medical community despite doubts and different interpretations remain about the signs or symptoms of celiac disease [7]. The main symptoms of classical CD include diarrhea, steatorrhea, weight loss, or growth failure. Another important symptom, which can be associated with a classic CD, is abdominal distension. It can occur with or without other classical symptoms [17]. We identified isolated abdominal distension in 9% of the Classical group. According to the Oslo Consensus, these patients should be classified as Non-Classical CD due to the presentation of mono symptoms and the absence of malabsorption syndrome [14]. We consider abdominal distention a very important sign, which can lead pediatricians to suspect CD. Likewise, other authors consider abdominal distension as



one of the main signs of celiac disease and should be considered a Classical CD symptom [3] [17].

Growth failure is one of the most important findings that can lead to suspicion of CD in childhood [10]. In this study, we identified a general rate of growth failure of almost 15% and the comparison between groups showed a two-fold higher growth failure rate for the Classic group than for the Non-Classical group. Although not statistically significant, malabsorption syndrome is closely related to growth failure, which remains an important finding for Classical CD cases.

Recurrent abdominal pain was the main symptom for the Non-Classical group in our study (48%). Two-thirds of RAP cases had this symptom for two years prior to the diagnosis and nearly 50% of cases had 5 years of symptom. A populational Swedish study about RAP (2020), in the pediatric population, identified 7.3% of CD among adolescents with persistent RAP [20]. Although RAP is a common childhood complaint for different reasons, it is important to include CD testing for children with persistent recurrent abdominal pain, especially in adolescence.

According to literature, constipation is a common finding in Non-Classical CD cases [19]. In this study, it was found in almost 26% of CD cases and was presented in both groups. Although diarrhea remains the main symptom of classical CD, constipation can be found in the classical cases. In this study, we identified obstipation associated with other classical symptoms such as distension, failure to thrive, and diarrhea alternating with constipation. It suggests changes within classical CD presentation, which means a new classical profile with less severity (oligosymptomatic or monosymptomatic form).

Another interesting finding was the significant rate of duodenal biopsies performed among the CD population (64%). Even though the rate of biopsies performed is decreasing in the European continent, mainly due to ESPGHAN recommendations [14]. We attribute this large number of biopsies due to the great number of Non-Classical CD cases with the symptom of recurrent abdominal pain. It led to the inclusion of endoscopy with duodenal biopsy as a diagnostic evaluation for these patients. We expected to find an increasing number of Marsh III cases for the Non-Classical group due to late diagnosis. Differently, the biopsy score showed a lower rate of severe atrophy (Marsh III) in this group. Indeed, the Non-Classical CD is a subtype with specific manifestations, less intestinal villous atrophy, and possible better tolerance to gluten intake. Some studies identified a progression of intestinal villous atrophy over time for undiagnosed CD cases [21] [22]. We believe that the progression of villous atrophy may occur in patients with classic CD and is less probable in Non-classic CD cases.

Autoimmune diseases have a risk of occurrence from 3 to 10-fold higher in the CD population than in the general population. The main diseases identified are diabetes and hypothyroidism which are estimated to occur in 4% and 10% of the CD population respectively [23]. We identified a similar rate of autoimmune diseases (10.9%) and type 1 diabetes in 5.5% of CD cases. The comparison between groups showed a significant rate for the Non-Classical CD group (22.7%



vs 4.5%). We attribute this finding to the oligosymptomatic manifestations for the non-classical CD and the confirmed CD after the diagnosis of autoimmune diseases. Although studies have suggested a potential pathogenic role for gluten in T1D, the exact mechanisms by which it may play a role in the onset and development of T1D are still not fully understood [24] [25].

Currently, the gluten-free diet is the only treatment available for CD patients. Adherence to the GFD is difficult, especially because of the emotional, economic, and social challenges associated with this dietary limitation. We identified a decrease in GFD adherence from the diagnosis to the one year of follow-up (37.5%). We expected to find fewer GFD adherence in the Non-Classical group due to oligosymptomatic manifestations, but it was similar for the Classical CD group. Adherence to GFD remains a challenge, mainly due to the decrease in symptom severity for classical and non-classical cases that can be reflected in increased gluten consumption by patients despite medical advice.

The limitation of this study is due to the design (a retrospective cohort study), in which the accuracy of reported information cannot be controlled. A potential limitation also is the data comes from a single center that represents a specific and restricted population.

5. Conclusions

Overall, the diagnosis of CD tends to be late for oligosymptomatic or Non-Classical cases. Regarding the number of cases per year, the Non-Classical cases exceed the Classical cases in the last two years of the study.

The Classical CD was the most prevalent profile and the diagnosis occurred mainly in early childhood. A decrease in the intensity of symptoms was found in this group, including the presence of mono symptoms however it presented a higher rate of severe intestinal atrophy.

The Non-Classical CD profile occurred mainly in adolescence and the principal symptom was recurrent abdominal pain. Extraintestinal manifestations and diseases associated with CD can be present in both groups; however, migraine, vitamin D deficiency, and type 1 diabetes were significantly higher in the Non-Classical CD group. Prospective studies are needed to confirm these findings.

Acknowledgements

We would like to thank our study participants, their families, and the pediatricians at de la Santa Creu I Sant Pau. Especially, the pediatric team for their involvement in patient management and allow us to make this study. The study design was conceived by IBS and KPSR.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this paper.



References

- [1] Almallouhi, E., King, K.S., Patel, B., *et al.* (2017) Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-Based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **65**, 432-437. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001532>
- [2] Nellikkal, S.S., Hafed, Y., Larson J.J., Murray, J.A. and Absah, I. (2019) High Prevalence of Celiac Disease among Screened First-Degree Relatives. *Mayo Clinic Proceedings*, **94**, 1807-1813. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.027>
- [3] Fernández-Fernández, S., Borrell, B., Cilleruelo, M.L., *et al.* (2019) Prevalence of Celiac Disease in a Long-Term Study of a Spanish At-Genetic-Risk Cohort from the General Population. *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **68**, 364-370. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002195>
- [4] Hardy, M.Y., Tye-Din, J.A., Stewart, J.A., *et al.* (2015) Ingestion of Oats and Barley in Patients with Celiac Disease Mobilizes Cross-Reactive T Cells Activated by Avenin Peptides and Immuno-Dominant Hordein Peptides. *Journal of Autoimmunity*, **56**, 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.10.003>
- [5] Fasano, A. and Catassi, C. (2012) Clinical Practice. Celiac Disease. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 2419-2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1113994>
- [6] Gujral, N., Freeman, H.J. and Thomson, A.B. (2012) Celiac Disease: Prevalence, Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 6036-6059. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036>
- [7] Ludvigsson, J.F., Leffler, D.A., Bai, J.C., *et al.* (2013) The Oslo Definitions for Celiac Disease and Related Terms. *Gut*, **62**, 43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
- [8] Gaiani, F., Graziano, S., Boukid, F., Prandi, B., Bottarelli, L., Barilli, A., Dossena, A., Marmioli, N., Gulli, M., de' Angelis, G.L. and Sforza, S. (2020) The Diverse Potential of Gluten from Different Durum Wheat Varieties in Triggering Celiac Disease: A Multilevel *in Vitro*, *ex Vivo* and *in Vivo* Approach. *Nutrients*, **12**, Article 3566. <https://doi.org/10.3390/nu12113566>
- [9] Kurppa, K., Salminen, J. and Ukkola, A. (2012) Utility of the New ESPGHAN Criteria for the Diagnosis of Celiac Disease in At-Risk Groups. *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **54**, 387-391. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182407c6b>
- [10] Volta, U., Caio, G., Stanghellini, V. and De Giorgio, R. (2014) The Changing Clinical Profile of Celiac Disease: A 15-Year Experience (1998-2012) in an Italian Referral Center. *BMC Gastroenterology*, **14**, Article No. 194. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0194-x>
- [11] Ellia, L., Ferretta, F., Orlando, S., *et al.* (2019) Management of Celiac Disease in Daily Clinical Practice. *European Journal of Internal Medicine*, **61**, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.11.012>
- [12] Popp, A. and Mäki, M. (2019) Changing Pattern of Childhood Celiac Disease Epidemiology: Contributing Factors. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article No. 357. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00357>
- [13] Singh, P., Arora, A., Strand, T.A., *et al.* (2018) Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 823-836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
- [14] Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., *et al.* (2020) European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac



- Disease 2020. *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **70**, 141-156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>
- [15] Marsh, M.N. (1990) Grains of Truth: Evolutionary Changes in Small Intestinal Mucosa in Response to Environmental Antigen Challenge. *Gut*, **31**, 111-114. <https://doi.org/10.1136/gut.31.1.111>
- [16] Kuzmarsk, R.J., Ogden, C.L., Guo, S.S., *et al.* (2002) 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital and Health Statistics*, **246**, 1-190.
- [17] Allué, I.P., Doforno, R.A., Martin, F.A., Sanz, E.A., García, C.B., Romero, M.C.C., *et al.* (2017) Enfermedad celíaca: Presente y futuro. Ergón, Madrid.
- [18] Cilleruelo, M.L., Roman-Riechmann, E., Sanchez-Valverde, F., *et al.* (2014) Spanish National Registry of Celiac Disease: Incidence and Clinical Presentation. *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **59**, 522-526. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000446>
- [19] Tapsas, D., Hollén, E., Stenhammar, L. and Fälth-Magnusson, K. (2016) The Clinical Presentation of Coeliac Disease in 1030 Swedish Children: Changing Features over the Past Four Decades. *Digestive and Liver Disease*, **48**, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.09.018>
- [20] Sjölund, J., Uusijärvi, A., Tornkvist, N.T., *et al.* (2021) Prevalence and Progression of Recurrent Abdominal Pain, From Early Childhood to Adolescence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 930-938.E8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.047>
- [21] Auricchio, R., Tosco, A., Piccolo, E., *et al.* (2014) Potential Celiac Children: 9-Year Follow-Up on a Gluten-Containing Diet. *American Journal of Gastroenterology*, **109**, 913-921. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.77>
- [22] Auricchio, R., Mandile, R., Del Vecchio, M.R., *et al.* (2019) Progression of Celiac Disease in Children with Antibodies against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology*, **157**, 413-420.E3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.004>
- [23] Kahaly, G.J., Frommer, L. and Schuppan, D. (2018) Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*, **10**, Article 814. <https://doi.org/10.3390/nu10070814>
- [24] Lauret, E. and Rodrigo, L. (2013) Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 127589. <https://doi.org/10.1155/2013/127589>
- [25] Ludvigsson, J.F., Ludvigsson, J., Ekbom, A. and Montgomery, S.M. (2006) Celiac Disease and Risk of Subsequent Type 1 Diabetes: A General Population Cohort Study of Children and Adolescents. *Diabetes Care*, **29**, 2483-2488. <https://doi.org/10.2337/dc06-0794>



14.3. SEGUNDO ARTÍCULO

9/17/23, 7:45 PM

Final Review | Wiley Authors



My Submissions

Katia 

Pediatric Allergy and Immunology

[JOURNAL HOME](#)
[AUTHOR GUIDELINES](#)
[EDITORIAL CONTACT](#)
Powered by [Atypon ReX](#)

Submission Overview

Initial Submission

This manuscript has been submitted to the editorial office for review. Changes cannot be made during editorial review, but you can view the information and files you submitted, below.

Article Type	Original Article		
Title	CELIAC DISEASE DIAGNOSIS: TRANSGLUTAMINASE, DUODENAL BYOPSY AND GENETIC MARKERS (DQ2/DQ8) CORRELATIONS		
Manuscript Files	Name	Type of File	Size
	Manuscript.docx	Main Document - MS Word	82.7 KB
	LIST OF FIGURES.docx	Image	660.9 KB
	Supplementary Material.docx	Supplementary Material for Review	4.3 MB
	Cover letter.docx.pdf	Cover letter / Comments	128.2 KB
Abstract	<p>Background: Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy triggered by gluten ingestion in genetically susceptible individuals. The haplotypes HLA-DQ2 and DQ8, transglutaminase (TGA) antibodies, and biopsy findings have predictive value for CD diagnosis. This objective was to establish correlations between these methods and other patient findings, such as clinical presentation, in the CD pediatric population.</p>		



9/17/23, 7:45 PM

Final Review | Wiley Authors

Methods: This was a retrospective cohort study, and the selection criteria were confirmed CD cases with genetic tests performed. Statistical analysis was done through One-way ANOVA, Kendall's correlation coefficient, and linear regression.

Results: This study included 112 patients, with a mean age of 6±4 years. HLA-DQ2 was positive in 93% and DQ8 in 61%. The percentage of negative genetic markers (DQ2/DQ8) was 4.5%. A comparison of DQ2 and DQ8 with the clinical findings and tests did not identify any differences. Only cases of type I diabetes presented significant negative expression for DQ2 (-); p=0.05 and positive expression for DQ8(+); p=0.023. The TGA antibody levels ranged from 0 to 36,745U/ml. An inverse correlation was found between age and TGA-L level (p = 0.043). In 23% of the cases, the TGA levels were greater than 1000 and presented a positive correlation with the atrophy biopsy profile (p=0.029). Patients with an atrophic biopsy profile (Marsh III) had a positive correlation with growth failure and transglutaminase >1000 but a negative correlation with constipation.

Conclusion: DQ2 was the more sensitivity genetic test. Diabetes cases presented significant DQ8 expression. Transglutaminase levels decreased with age and were positively correlated with intestinal atrophy.

Authors

Name	Email	Country/Location	Roles
Katia Schesquini-Roriz ^{1, 2} Corresponding Author  0000-0002-4377-0107	katiaschesquini@unir.br	Brazil	Investigation, Methodology, Writing - original draft, Formal analysis, Software
Jocelyn Cristina Betancourt Castellanos ¹	jbetancourt@santpau.cat	Spain	Investigation, Methodology
Laura Martinez Martinez ¹	lmartinezma@santpau.cat	Spain	Resources, Validation
Susana Boronat Guerrero ¹	sboronat@santpau.cat	Spain	Project administration, Validation,



9/17/23, 7:45 PM

Final Review | Wiley Authors

				Data curation
	Gloria Maria Fraga Rodriguez ¹	gfraga@santpau.cat	Spain	Conceptualization, Project administration, Writing - review & editing
	Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria ³	carlos.rodrigo@uab.cat	Spain	Data curation, Validation, Resources, Visualization, Project administration
	Isabel Badell Serra ¹	ibadell@santpau.cat	Spain	Supervision, Writing - review & editing, Project administration

Affiliations	<ol style="list-style-type: none"> 1. Department of Pediatrics, Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain 2. Department of Medicine, Federal University of Rondônia, Porto Velho, Brazil 3. Germans Trias i Pujol de Badalon, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain
---------------------	--

Additional Information	<p>Funders No funding was received for this manuscript</p> <p>Topics of paper FOOD ALLERGY; food allergy: diagnostic techniques; food allergy: genetics; GASTROENTEROLOGY; GENETICS</p> <p>Is this submission for a special issue? No, this is not for a special issue</p>
-------------------------------	---



9/17/23, 7:45 PM

Final Review | Wiley Authors

Has this manuscript been submitted previously to this journal?

No, it wasn't submitted previously

Would you like to make your research publicly available as a preprint?

No, I do not want to preprint my manuscript

Transparent Peer Review

Yes, I agree to participate in Transparent Peer Review

Informed Consent

Yes, human subjects were involved

Yes, I have stated that Informed Consent was obtained, or provided an explanation in my Methods section.

Social media mention preferences

No response provided

Are you submitting a Systematic Review?

No, I am not submitting a Systematic Review

Are you submitting a randomized controlled trial?

No, I am not submitting a randomized controlled trial

Suggested Reviewers

No response provided

Opposed Reviewers

No response provided

Cover Letter / Comments

Yes, I'd like to add a cover letter or comments

(see [Manuscript Files](#))



9/17/23, 7:45 PM

Final Review | Wiley Authors

History	Submitted On	17 September 2023 by Katia Schesquini-Roriz
		➤ Show this version history
	Submission Started	17 September 2023 by Katia Schesquini-Roriz

[Privacy policy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Contact us](#) | [Help](#) | [Cookie Preferences](#)

©Atypon Systems, LLC [Atypon ReX](#)







UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona