



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Farmàcia

Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de
l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal

**MARCADORES CLÍNICOS Y ESTUDIO DE
ESTILO DE VIDA EN EL SEGUIMIENTO DE LA
ENFERMEDAD CELÍACA**

Programa doctoral de Ciencias de la Alimentación

València, 2020

Presentada por:

Marta Miró Fernández

Dirigida por:

Dra. Lara Manyes i Font

Dr. Manuel Lozano Relaño

La **Dra. Lara Manyes i Font**, Profesora Contratada Doctora de la Universitat de València y el **Dr. Manuel Lozano Relaño**, Profesor Ayudante Doctor de la Universitat de València,

CERTIFICAN QUE:

La licenciada en Farmacia **Marta Miró Fernández** ha realizado bajo su dirección el trabajo que lleva por título **Marcadores clínicos y estudio de estilo de vida en el seguimiento de la enfermedad celíaca**, y autorizan su presentación para optar al título de Doctor por la Universitat de València.

Y para que así conste, expiden y firman el siguiente certificado.

Burjassot, octubre de 2020

Dra. Lara Manyes i Font

Dr. Manuel Lozano Relaño

“Haz los días más largos y las noches más cortas”

Guillermina Font Pérez

Agradecimientos

Cuánto mayor es el reto, más grande es la recompensa del trabajo bien realizado, agradecer a todas aquellas personas que han estado a mi lado apoyándome para conseguir éste gran éxito.

En primer lugar, quisiera hacer mención especial a mis directores de tesis.

A la Dra Lara Manyes por su continuo apoyo en el día a día durante esta larga etapa, corrigiéndome y dándome las pautas para poder avanzar y realizar esta tesis, y sin cuya dedicación no podría haber realizado este trabajo.

Al Dr. Manuel Lozano por la gran dedicación y esfuerzo, ayudándome a solventar y realizar de la mejor manera este trabajo.

También me gustaría expresar mi gratitud a la Dra. Guillermina Font por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su magnífico grupo de investigación, formarme tanto a nivel profesional como personal y ayudándome a conseguir mis metas, todo ello acompañado de un gran ambiente de trabajo.

Agradecer vuestra paciencia, dedicación, esfuerzo y cariño que han sido clave para la consecución de este trabajo, he disfrutado mucho junto a vosotros, contagiándome de vuestra sabiduría y grandes consejos.

Por otra parte, también me gustaría nombrar al Dr. Jorge Molina Santiago, Jefe de Servicio del Laboratorio Clínico del Hospital San Agustín de Linares (Jaén), por facilitarnos el acceso a los datos de laboratorio, sin los cuales no podría haberse realizado este trabajo.

Finalmente, agradecer también el visto bueno del comité de ética de Jaén y la directora médico del Hospital San Agustín para llevar a cabo el estudio.

También quisiera mostrar mi agradecimiento a todos los miembros que conforman el Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Farmacia por el apoyo y buen trato recibido.

Al Dr. Jordi Mañes por su apoyo, cariño y confianza en mí, y a la Dra. Carmen Escrivá por estar siempre dispuesta a ayudarme y resolver mis dudas en la distancia.

Para finalizar, y no por ello menos importante, agradecer a mi familia y amigos, especialmente a mis padres y hermano, pilares fundamentales de mi vida, que han estado a mi lado en todo momento sacándome la mejor sonrisa en estos años, responsables de enseñarme los valores de los cuales me han hecho crecer y formarme como persona.

A mi pareja, Alberto, por su apoyo incondicional y paciencia durante esta larga etapa.

Por vosotros va dedicada esta tesis y todos los logros que aún están por llegar, me siento muy afortunada de teneros, gracias por todo.

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico, crónico y de origen autoinmune que afecta a individuos genéticamente susceptibles. Se presenta con una gran variedad de signos, síntomas y enfermedades asociadas, incluso también puede cursar de manera asintomática, lo que hace difícil su diagnóstico. La EC se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres y a edades más tempranas que a los hombres. Debido a la gran heterogeneidad en la forma de presentación de la EC, se ha llevado a cabo una revisión sistemática, donde estudios recientes, muestran una variación del espectro clínico de la enfermedad en función de la edad. En niños pequeños predomina la forma clásica con síntomas como distensión abdominal, pérdida del apetito, diarrea y pérdida de peso; esta forma de presentación típica es más intensa en niños menores de dos años. En niños mayores son frecuentes las manifestaciones atípicas como el dolor abdominal, reflujo, vómitos, fatiga y talla baja, entre otros. En adultos se observa una reducción de la forma de presentación clásica e incremento de la no clásica o atípica. El incremento en la prevalencia en los últimos años y la variación del espectro clínico hacia una forma atípica con síntomas extradigestivos o incluso asintomática, causa retraso en su diagnóstico, por lo que deben reconocerse para que se detecte de manera más precoz.

El diagnóstico de la EC ha mejorado mucho en los últimos años debido a la creciente incidencia de esta patología y a la precisión de los nuevos métodos de detección. Es por ello que en la presente Tesis Doctoral se ha realizado un estudio en los municipios del norte de Jaén (Andalucía, España) para evaluar la incidencia de la EC atendiendo a los determinantes clínicos y socio-demográficos. Se ha seleccionado una muestra de conveniencia de 254 pacientes diagnosticados entre 2007 y 2017: 212 fueron confirmados para la EC, 18 permanecieron con sospecha de EC y 24 fueron considerados pacientes silentes o asintomáticos. El 95,3% de los sujetos obtuvieron un resultado positivo en el diagnóstico genético-molecular (HLA), siendo mayoritario el grupo de pacientes de sexo femenino (58,7%). Además, en las mujeres se asoció en mayor medida con diarrea y dolor abdominal (54,3% y 66,2%, respectivamente). En pacientes jóvenes (menores de 18 años) se ha observado una atrofia de las vellosidades intestinales más severa y una mayor concentración de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-TGt)

en comparación con los adultos, sin embargo, presentaron mejor adhesión al tratamiento y se recuperaron mejor que el grupo de mayor edad.

El déficit de hierro (Fe) y presentar otras patologías asociadas, fueron factores relacionados con la prevalencia de la EC. El análisis multivariante ajustado por sexo y edad mostró una asociación directa entre la lesión intestinal y el déficit de Fe, la presencia de vómitos y el número de enfermedades asociadas con la EC. Los resultados más novedosos del presente estudio se refieren a la asociación entre el nivel de lesión intestinal y la multimorbilidad asociada a la EC.

SUMMARY

Celiac disease (CD) is a systemic, chronic and autoimmune disorder that affects genetically susceptible individuals. It is characterized by a wide variety of signs, symptoms and associated diseases, but it can also be even asymptomatic which makes its diagnosis difficult. CD is diagnosed more often in women at a younger age than in men. Due to the great heterogeneity in the manifestation of CD a systematic review has been carried out, finding that recent studies show a variation in the clinical spectrum of the disease depending on age. In young children the classic form predominates with symptoms such as abdominal distension, loss of appetite, diarrhea and weight loss. This typical presentation is more evident in children under two years of age. Atypical manifestations such as abdominal pain, reflux, vomiting, fatigue and short stature, among others, are common in older children. In adults, a reduction in the classical form of presentation and an increase in the non-classical or atypical form is observed. The increase in prevalence in recent years and the variation of the clinical spectrum towards an atypical form with extradigestive or even asymptomatic symptoms causes a delay in its diagnosis, so better etiology recognition must be developed for an earlier diagnosis.

Diagnosis of CD has improved greatly in recent years due to the increasing incidence of this pathology and the precision of new detection methods. That is why in this Doctoral Thesis a study was carried out in the municipalities of the north of Jaén (Andalusia, Spain) to evaluate the incidence of CD according to the clinical and socio-demographic determinants. A convenience sample of 254 patients diagnosed between 2007 and 2017 was selected: 212 were confirmed for CD, 18 remained suspected of CD and 24 were considered silent or asymptomatic patients. 95.3% of the subjects obtained a positive result in the genetic-molecular diagnosis (HLA), being the majority from the group of female patients (58.7%). Furthermore, in women it was associated to a greater extent with diarrhea and abdominal pain (54.3% and 66.2%, respectively). More severe intestinal villus atrophy and a higher concentration of anti-tissue transglutaminase (anti-TGt) antibodies was observed in young patients (under 18 years of age) compared to adults. However, they presented better adherence to treatment and they recovered better than the older group.

Iron deficiency (Fe) and presenting other associated pathologies were factors related to the prevalence of CD also. The multivariate analysis adjusted for sex and age showed a direct association between intestinal injury and Fe deficiency, presence of vomiting and number of diseases associated with CD. The most innovative results of the present study refer to the association between the level of intestinal injury and the multimorbidity associated with CD.

Índice de contenidos

Índice de tablas	III
Índice de figuras	III
Abreviaturas	IV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Evolución histórica de la enfermedad celíaca	6
1.2. Concepto de enfermedad celíaca	10
1.3. Epidemiología, prevalencia y grupos de riesgo en la enfermedad	12
1.4. Inmunopatogenia	13
1.4.1. Respuesta inmune innata	16
1.4.2. Respuesta inmune adaptativa	16
1.5. Manifestaciones clínicas	17
1.5.1. Formas de presentación	17
1.5.2. Manifestaciones clínicas y enfermedades asociadas	18
1.6. Diagnóstico de la enfermedad celíaca	24
1.6.1. Marcadores serológicos	24
1.6.2. Marcadores genéticos	27
1.6.3. Biopsia	29
1.6.4. Estudio histopatológico	30
1.7. Otras patologías relacionadas con la ingesta de gluten	33
1.7.1. Alergia al trigo (AT)	33
1.7.2. Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), “hipersensibilidad al trigo no celíaca”, “síndrome de intolerancia al trigo”	34
1.8. Enfermedad celíaca no respondedora y enfermedad celíaca refractaria (ECNR)	35
1.9. Tratamiento y prevención de la enfermedad celíaca. Nuevas estrategias terapéuticas en fase de desarrollo	37
1.10. Seguimiento del paciente	39
1.10.1. Péptidos inmunogénicos del gluten (GIP)	40
1.11. Dieta sin gluten	41
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	45
3. RESULTADOS	51

3.1. Estudios clínicos sobre la enfermedad celíaca (2014-2019): revisión sistemática de la prevalencia de la presentación clínica y enfermedades asociadas por edades.	53
3.2. Association between small-bowel mucosal damage and related diseases: observational study in celiac patients.	77
3.3. Adherence to dietary treatment and clinical factors associated with anti-transglutaminase antibodies in celiac disease.	97
4. DISCUSIÓN	127
4.1. Formas de presentación de la EC	130
4.2. Lesión intestinal y patologías asociadas	133
4.3. Título de anticuerpos anti-TGt IgA	137
5. CONCLUSIONES	143
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147

Índice de tablas

Tabla 1. Signos y síntomas sugestivos de la EC	19
Tabla 2. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas a la EC	21
Tabla 3. Prevalencia de EC en grupos de alto riesgo	22
Tabla 4. Comparación entre EC, AT, SGNC	35
Tabla 5. Clasificación de alimentos en función del contenido de gluten	42

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado	32
--	----

Lista de abreviaturas

AGA	Anticuerpos antigliadina
Anti-TGt	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana.
AT	Alergia al trigo
BSG	British Society of Gastroenterology
CPA	Células Presentadoras de Antígenos
DH	Dermatitis herpetiforme
DM-I	Diabetes Mellitus tipo 1
DPG	Péptidos deaminados de la gliadina
DSG	Dieta sin gluten
EC	Enfermedad celíaca
ECNR	Enfermedad celíaca no respondedora
ECR	Enfermedad celíaca refractaria
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ELS	Sistema de Licencia Europeo
EMA	Anticuerpos antiendomiso
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
FACE	Federación de Asociaciones de Celíacos de España
Fe	Hierro
GIP	Péptidos inmunogénicos del gluten
HLA-DQ2	Marcador genético (heterodímero DQ2)
HLA-DQ8	Marcador genético (heterodímero DQ8)
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFN- γ	Interferón gamma
IgA	Inmunoglobulina A
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IL 6	Interleukina 6
IL-15	Interleukina 15
IL-17	Interleukina 17

IL-21	Interleukina 21
LIEs	Linfocitos intraepiteliales.
LT CD4+	Linfocitos T colaboradores
LT CD8+	Linfocitos T citotóxicos
MALT	Tejido linfoide asociado a mucosas
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NK o NKG2D	Célula Natural killer-citotóxica natural
OMS	Organización Mundial de la Salud
PTI	Púrpura trombocitopénica inmune
SGNC	Sensibilidad al gluten no celiaca
TGt-2/TGt	Transglutaminasa tisular tipo 2 (enzima)
Th1	Linfocitos T helper 1
TLR-2	Toll-like receptor

1. INTRODUCCIÓN

GENERAL

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es la enteropatía crónica de origen inmune más frecuente a nivel mundial, desencadenada por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos. Se trata de una enfermedad sistémica, por lo que puede alterar a más órganos aparte del intestino delgado considerado como el principal afectado, lo que dificulta su diagnóstico. Se caracteriza por la presentación conjunta de manifestaciones clínicas (digestivas y/o extradigestivas), anticuerpos específicos en suero como los antitransglutaminasa tisular (anti-TGt), antiendomiso (EMA) y péptidos deaminados de la gliadina (DPG), los cuales sustituyen a los antigliadina (AGA), haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8, evaluación de biopsia duodenal con alteraciones histopatológicas características como el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIEs), atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas; y respuesta a la dieta sin gluten (DSG) mediante entrevista (Husby et al., 2012; Husby et al., 2020; Oxentenko & Rubio-Tapia, 2019).

La EC es una patología muy frecuente con una prevalencia mundial del 1-3% (Popp et al., 2019). La incidencia de EC se ha incrementado en los últimos años según la edad y área geográfica, las tasas en personas adultas han aumentado de 3,08/100.000 habitantes en el año 1995 a 11,13/100.000 habitantes en 2005 y en niños y niñas de 2,08/100.000 habitantes por año (1981-1985) a 6,89/100.000 habitantes por año (2001-2005) (Hurley et al., 2012). Afecta alrededor de 1:100 – 1:150 de la población general en países occidentales, aunque se estima que el porcentaje podría ser aún mayor, ya que se trata de una enfermedad infradiagnosticada, por lo que se conoce como la “*teoría del iceberg celíaco*”, la parte del iceberg que quedaría fuera del agua representa la forma clásica de la EC y la parte sumergida aquellas formas asintomáticas y atípicas que permanecen sin diagnóstico. La EC es la enfermedad genética más frecuente entre la población caucásica, afectando en mayor proporción a mujeres que a hombres con una relación 2-3:1. En general puede manifestarse a cualquier edad, aunque hay una mayor incidencia entre los niños de 1-3 años y adultos de entre 30-50 años (Elli et al., 2019).

El gluten, ha sido identificado como agente causal desencadenante de la EC desde 1950 (Tye-Din et al., 2018). Está presente en el grano del trigo, cebada, centeno, y otras especies como la espelta, el *triticale* (híbrido de trigo y centeno) y *tritordeum* (híbrido de

trigo y cebada). Se trata de una fracción proteica e insoluble en agua, que aporta viscosidad, elasticidad y palatabilidad a los alimentos que lo contienen. Está compuesto por prolaminas (solubles en etanol) y gluteninas. A las proteínas del trigo se les conoce como *gliadinas*, centeno *secalinas*, cebada *hordeínas*, estos fragmentos proteicos no digeridos son potencialmente tóxicos para los celíacos y desencadenan la respuesta inmunológica (Jiménez Ortega et al., 2016; Vaquero et al., 2015). En el caso de la avena, varios estudios han documentado que sus proteínas, las *aveninas*, son seguras para la mayoría de los pacientes celíacos, sin embargo, es un cereal que se contamina fácilmente, a nivel agrícola e industrias alimentarias, con el trigo, centeno y cebada, por lo que sólo se recomiendan en pacientes en remisión de la enfermedad. Para considerar un alimento sin gluten, el producto final debe contener una cantidad de gluten inferior a 20 mg/Kg (Hoffmanová et al., 2019).

La EC se desencadena por la combinación de factores ambientales (gluten), genéticos (haplotipos HLA DQ2/DQ8) e inmunológicos (inmunidad innata y adaptativa) que llevan a una pérdida de tolerancia oral al gluten. La digestión incompleta de las proteínas contenidas en el gluten (gliadina y glutenina) resisten a la degradación enzimática, por lo que se acumulan péptidos de gran tamaño que alteran la permeabilidad intestinal, atraviesan el epitelio y son deaminados por la transglutaminasa tisular-2 (TGt-2) liberada durante la inflamación (principal autoantígeno de la EC). En la respuesta innata se libera interleukina 15 (IL-15) y se activan los LIEs del tipo *natural killer* provocando una acción citotóxica sobre los enterocitos. La respuesta adaptativa está mediada por linfocitos TCD4+ y moléculas HLA DQ2/DQ8, además se liberan citoquinas proinflamatorias como interferón- γ (IFN- γ). Esta respuesta inmune genera una cascada inflamatoria que es la responsable de las lesiones en la mucosa intestinal, produciéndose un síndrome de malabsorción y déficits nutricionales (Arranz & Garrote, 2010; Moscoso & Quera, 2016).

Es difícil hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad en la práctica clínica habitual, y sobre todo a nivel de Atención Primaria, por la gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas (clásicas, no clásicas, o incluso asintomática), que se produce no sólo a nivel digestivo, sino que además afecta a otros órganos o sistemas, y se manifiesta de forma diferente según la edad (niños, adolescentes o adultos) (Kelly et al., 2015). Además, la EC suele relacionarse con otras patologías de base inmunológica (diabetes

mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjögren), endocrinas (síndrome de Addison), trastornos genéticos (síndromes de Down, Turner, Williams), y otros grupos de riesgo como el déficit selectivo de IgA y familiares de primer grado de pacientes celíacos, en estos casos se eleva la prevalencia de padecer EC (Lindfors, Ciacci, et al., 2019).

Los pacientes celíacos con frecuencia presentan deficiencias nutricionales debidas al síndrome de malabsorción intestinal, como déficits de hierro (Fe), vitaminas del grupo B (B12 y B6), vitamina D, folato y zinc. También se incrementa el riesgo de mortalidad en los adultos celíacos debidas a complicaciones graves como linfomas de células T y B no-Hodgkin si no se sigue un riguroso control dietético y seguimiento de la enfermedad. Por tanto, el retraso en el diagnóstico perjudica la calidad de los pacientes y aumenta la morbi-mortalidad (Kelly et al., 2015).

El diagnóstico de la EC se realiza siempre que el paciente siga una dieta normal que incluya gluten. Se basa en la sospecha clínica, determinación de anticuerpos específicos en suero y como prueba confirmatoria, la realización de una biopsia duodenal, para detectar las alteraciones histopatológicas. Ésta última podría evitarse en algunos niños si cumplen con una serie de criterios propuestos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN). Los marcadores genéticos se utilizan en caso de un diagnóstico incierto y como cribado en aquellos que pertenezcan a grupos de riesgo, debido a que la prevalencia de los haplotipos HLA DQ2 en la población general varía del 0-40% y del DQ8 entre el 0-20%, por tanto, hay individuos que son portadores del gen y no desarrollar nunca la EC (Ludvigsson et al., 2014).

Una vez confirmado el diagnóstico de EC y al tratarse de una patología crónica, el único tratamiento posible sería una dieta estricta exenta de gluten de por vida, para corregir de manera progresiva y por completo todas las alteraciones funcionales; esto conlleva la desaparición de síntomas, normalización de los anticuerpos en sangre y resolución de las lesiones histológicas. En el momento que se vuelve a reintroducir el gluten en la dieta reaparece de nuevo la sintomatología. Estos pacientes deben ser tratados además por nutricionistas profesionales para adecuar la dieta y suplementar vitaminas, oligoelementos y minerales para evitar las carencias nutricionales que hayan podido surgir tras la enfermedad (Al-Toma et al., 2019).

Uno de los problemas que se presentan en los pacientes celíacos con pocos recursos, es el elevado coste de los productos sin gluten con respecto a los productos

convencionales. Las ayudas económicas, según la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), para la compra de productos sin gluten en España no existen, aunque sí en algunas Comunidades Autónomas como Navarra, Extremadura y País Vasco. Además, en muchos países europeos, los productos sin gluten están incluidos dentro del Régimen de la Seguridad social o se destina algún tipo de ayuda, por lo que despierta gran interés el desarrollo de nuevas terapias alternativas a la dieta sin gluten.

1.1. Evolución histórica de la enfermedad celíaca

La afectación celíaca se conoce desde hace años, en la segunda mitad del siglo II a. de C, Areteo de Capadocia, médico contemporáneo de Galeno, fue el primer autor que usó el término “koliakos” (abdomen), que significa “aquellos que sufren del intestino” y definió celíaco a aquellos que no digerían los alimentos, apareciendo intactos en el contenido fecal. Por lo que se intuía un posible problema en la absorción de nutrientes y como consecuencia una falta de energía, relacionándola con la pérdida de peso y debilidad. Areteo afirmó que el estado celíaco se refiere a una enfermedad crónica y no a una causa transitoria, que afecta únicamente a pacientes adultos, incluso afirmó que la enfermedad era más común entre los ancianos y las mujeres. Sus escritos fueron traducidos al inglés por Francis Adams y editados por Sydenham Society en 1856. Años más tarde, en 1888, el pediatra Samuel Gee, fue conocido por su publicación “*La afectación celíaca*”, que marcó el inicio del conocimiento en esta patología y despertó así el interés de la comunidad científica. Sospechó que la EC se debía a trastornos de la dieta, un tipo de indigestión crónica, con distintas formas de presentación y manifestaciones clínicas diferentes en niños y adultos, que pueden padecerlo uno, ninguno o varios miembros de una misma familia, además pudiendo aparecer a cualquier edad, afectando especialmente a niños de entre 1 y 5 años. Además, describe la distensión abdominal como un síntoma característico de la EC clásica en niños (Dowd & Walker-Smith, 1974; Ortigosa, 2008).

En 1908, Christan Archibald Herter publicó nuevos casos de EC conocidas como “*infantilismo intestinal*”, observando en la flora digestiva de recién nacidos la persistencia anormal de ciertos microorganismos, relacionando la enfermedad con un posible foco infeccioso.

En 1921, Frederick Still observó en estos pacientes con afectación digestiva que el pan agravaba los síntomas, aunque no le dió suficiente importancia.

En 1924, apareció la “*dieta de las bananas*” por Sydney Haas, en la que producía diarreas grasas, pero era una dieta bien tolerada. Observó, en un experimento realizado en niños, cómo sustituyendo el pan y los cereales de la dieta por bananas, mejoraban los síntomas digestivos.

En 1926, Santiago Cavengt Gutiérrez, pediatra español que publicó los primeros casos de enfermedad celíaca en España en la revista *La Pediatría Española*.

En 1928, Guido Fanconi observó alteraciones metabólicas como déficits de calcio, fosfato, vitamina C y acidosis metabólica en niños afectados por esta enfermedad.

Dorothy Andersen en 1947, pudo definir la EC como diarrea persistente en niños de larga evolución, distensión abdominal y pérdida de peso asociados a una intolerancia alimentaria (García Nieto, 2013).

Entre los años 1939-1945, Dicke observó en niños celíacos una mejoría en sus síntomas tras la retirada de la harina de trigo y centeno de su dieta, hecho relevante y seguido por otros investigadores para determinar la posible causa existente entre dichos cereales y la clínica digestiva. Weijers y Van de Kamer en 1950 siguieron los hechos de Dicke, determinó la materia grasa en heces a través del método descrito por él y sus colegas, observó que tras la retirada de estos cereales disminuyeron los síntomas y los ácidos grasos en heces (esteatorrea). Esto fue confirmado por Charlotte Anderson y su equipo, realizaron un experimento en diez niños celíacos con dos tipos de dieta, una exenta de harina de trigo y otra conteniendo este cereal, observaron tras la retirada del trigo de la dieta, una mejoría de los síntomas a las pocas semanas y al reintroducirlo volvían a empeorar. Además, se extrajo el almidón y otros componentes del trigo, y lo administraron en la dieta de dos niños celíacos y mostraron mejoría, por lo que concluyeron que “la masa de gluten resultante” era la parte dañina. Por tanto, ya desde 1950 a los pacientes celíacos se les retiró el gluten de la dieta (Anderson et al., 1952).

En 1954, Julian Paulley, patólogo inglés, examinó 4 casos de pacientes adultos (dos hombres y dos mujeres), describió en tres de ellos esteatorrea idiopática con hallazgos similares a la colitis ulcerosa o enfermedad Crohn observando alteraciones de la mucosa intestinal y en un cuarto caso describió el grado de atrofia intestinal en un paciente celíaco tras realizar una biopsia digestiva. Los cuatro casos estudiados

presentaban inflamación crónica intestinal, las muestras fueron obtenidas mediante laparotomía (Paulley, 1954).

En 1957, Crosby y Kugler fabricaron una cápsula endoscópica con unas cuchillas unido a un tubo de polietileno de 2-3 metros de longitud, que pasa a través de la vía oral, atravesando el cardias y píloro para llevar al intestino delgado y tomar la biopsia duodenal, es un método fiable con mínimo riesgo; este hallazgo fue clave para el diagnóstico de la EC (Crosby & Kugler, 1957).

En 1960, Shiner y Doniach y otros investigadores como Rubin, Brandborg, Phelps y Taylor, demostraron a través de la biopsia duodenal los diferentes grados de atrofia vellositaria en la mucosa de los pacientes celíacos e intolerantes al trigo y observaron que son las mismas alteraciones que se producen en la esteatorrea idiopática de los adultos, además sugieren que las lesiones intestinales son irreversibles y que pueden persistir de por vida. En ese mismo año, Charlotte Anderson realizó un estudio de la biopsia intestinal en un grupo de 17 niños (8 mujeres y 9 hombres menores de 11 años) recientemente diagnosticados, descubrió que tras la retirada del gluten de la dieta, todos los pacientes mostraban una rápida mejoría en la arquitectura histológica de la mucosa, en cuanto a la forma, tamaño y número de vellosidades. Además afirma que las alteraciones histológicas producidas en la mucosa digestiva de pacientes celíacos están directamente asociadas con la ingesta de gluten (Anderson, 1960).

Booth en 1970 usó el término de enterocitos y enteroblastos; y sugirió que podría haber un déficit de las enzimas responsables de la digestión de las proteínas en los enterocitos, por tanto, se acumularía el péptido tóxico del gluten y provocaría rotura de la membrana lisosomal y daño en la célula intestinal. La administración de la DSG favorece la recuperación de los déficits enzimáticos responsables de la digestión del gluten y restaura la mucosa digestiva, siendo la respuesta más rápida en niños que en adultos (Booth, 1970).

En 1972 Ferguson y Carswel, realizaron un estudio en niños (33 de ellos con EC), tomaron muestras de suero para averiguar si existía la presencia de anticuerpos debida a la secreción intestinal frente a los péptidos del gluten, o si por el contrario se producían anticuerpos ante otras muchas proteínas de la dieta. Para ello determinaron las precipitinas en suero frente a las proteínas de la dieta utilizando una técnica de difusión con una batería de 10 antígenos conocidos y observaron un aumento de éstas ante

cereales como trigo o centeno, proteínas de vaca y huevo en niños celíacos comparados con los no celíacos, no se obtuvieron datos concluyentes debido al pequeño tamaño de muestra a estudio (Ferguson & Carswell, 1972).

Unsworth descubrió los anticuerpos antigliadina (AGA) en suero de 8 pacientes con dermatitis herpetiforme (DH), demostrando su unión a las fibrillas de reticulina tanto en la piel normal como en pacientes con DH (el 20% de los pacientes con DH presentan anticuerpos antirreticulina circulantes, que desaparecen tras retirar el gluten de la dieta), ambos anticuerpos parecen ser los responsables de los depósitos de IgA acumulados en la dermis papilar que son diagnosticados a través de una biopsia de piel, hallazgo característico de pacientes con DH (Unsworth et al., 1981) y Chorzelski descubrió los anticuerpos EMA en pacientes con DH y celíacos. Son autoanticuerpos impulsados por el gluten y dirigidos contra las fibras del músculo liso intestinal. Además relacionaron la elevación de AGA y EMA tipo IgA con un aumento del daño intestinal (Chorzelski et al., 1984); ambos descubrimientos fueron de los más importantes para el diagnóstico de la EC.

En 1989 Sollid y colaboradores secuenciaron el ADN de 94 niños celíacos noruegos para determinar el heterodímero relacionado con la enfermedad celíaca de la región HLA clase II. Los resultados de su estudio determinaron los siguientes haplotipos, el 95,7% de los pacientes celíacos eran DR3 + y el 3,2% eran heterocigotos DR5/7 (Sollid et al., 1989).

En 1995 se destaca la aportación de Marsh, observó la permeabilidad de los LIEs en la lámina propia responsables de la atrofia de vellosidades intestinales e hiperplasia de las criptas, junto a la activación de otras células como neutrófilos, eosinófilos y citoquinas inducen una respuesta inflamatoria en los enterocitos y su relación con la patogénesis de la enfermedad. A partir de estos hallazgos, realizó una clasificación en función del grado de lesión de la mucosa intestinal (pre-infiltrativa, infiltrativa-hiperplásica, destructiva plana y atrofia hipoplásica) (Marsh & Crowe, 1995).

El descubrimiento de Dieterich fue un hecho clave para el diagnóstico y seguimiento de la EC. Identificó el enzima TGt, principal autoantígeno de la EC, reconocida por los anticuerpos EMA. Los anticuerpos anti-TGt se detectan mediante la técnica de enzimoinmunoanálisis (ELISA) y destacan por su elevada sensibilidad y especificidad (Dieterich et al., 1997).

A partir del siglo XXI, se descubrió el péptido 33-mer de la gliadina como principal factor desencadenante de la respuesta inflamatoria en pacientes celíacos. Ésta fracción es la responsable de la toxicidad del gluten por su capacidad para resistir la acción de las enzimas digestivas (Shan et al., 2002).

1.2. Concepto de enfermedad celíaca

Un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) definieron la EC en el año 2012 *como una alteración sistémica de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas relacionadas, en individuos con predisposición genética, caracterizada por la combinación variable de manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de la EC (anti-TGt, EMA, DPG), haplotipos HLA DQ2/DQ8 y enteropatía* (Husby et al., 2012).

Es difícil el reconocimiento de esta enfermedad debido a la gran variabilidad e intensidad de signos y síntomas que presenta, incluso puede ser asintomática. Son frecuentes las alteraciones digestivas aunque hoy día se ha incrementado el índice de casos que cursan con manifestaciones sistémicas no digestivas o atípicas. Puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la infancia y adolescencia, también se manifiesta en la edad adulta e incluso en edad avanzada. A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la enfermedad, persiste el elevado número de pacientes que aún están sin diagnosticar. Afecta con una mayor proporción a mujeres que a hombres 2-3:1, probablemente por ser más susceptibles de desarrollar enfermedades autoinmunes o porque se detecte de forma más precoz por la aparición de parámetros analíticos alterados como el metabolismo del calcio y osteoporosis o del hierro (Jiménez Ortega et al., 2016). Existen varias suposiciones sobre el predominio de la EC en mujeres, en ellas se diagnostican con mayor frecuencia otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, esclerosis múltiple y tiroiditis autoinmune, probablemente asociado a factores hormonales, genéticos y ambientales; además utilizan más los servicios de atención médica, como las visitas con el ginecólogo, que suelen comenzar de manera rutinaria en la etapa final de la adolescencia, experimentan embarazos y llevan un seguimiento más periódico que los hombres, por lo que existe más probabilidad de

realizar pruebas para su detección; y generalmente las mujeres son más sintomáticas (Dixit et al., 2014; Van Gils et al., 2016).

Cada vez es más frecuente diagnosticar nuevas patologías relacionadas con el gluten, entre las que destacan la sensibilidad al gluten no celíaca o alergia al trigo. En la actualidad, los síntomas clásicos que sugieren enfermedad celíaca son, diarrea crónica o estreñimiento, retraso en el crecimiento y pubertad, anemia por déficit de hierro, náuseas, vómitos, distensión abdominal, estomatitis aftosa recurrente (úlceras bucales), dermatitis herpetiforme, osteopenia y osteoporosis, infertilidad, amenorrea, perfil hepático alterado y alteraciones neurológicas. Algunos pacientes celíacos pueden desencadenar complicaciones como el adenocarcinoma de células T (Kelly et al., 2015).

Alrededor del 35% de los pacientes con EC son más susceptibles de padecer otras enfermedades autoinmunes de manera conjunta como la DM-I, tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo y otros trastornos hepáticos, dermatológicos y cardíacos de origen autoinmune (Hujoel et al., 2019; López Casado et al., 2018).

El único tratamiento eficaz en un paciente celíaco es una dieta estricta libre de gluten tanto si existen síntomas como si no, por lo que debe excluirse de la dieta el trigo, cebada, centeno, espelta, kamut, escanda menor y derivados. Actualmente están en desarrollo nuevas terapias que neutralizan los efectos tóxicos del gluten, como peptidasas, sequestradores de gliadina, control de la permeabilidad intestinal, inmunoterapias e ingeniería genética (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

Otras comorbilidades asociadas a la EC que pueden relacionarse con el retraso en el diagnóstico o la ausencia del mismo y que conllevan a la continuidad de la enfermedad y complicaciones a largo plazo son las alteraciones de la densidad ósea (osteopenia, osteoporosis con mayor riesgo de fracturas), alteraciones psiquiátricas (depresión, ansiedad) y neurológicas (migraña, epilepsia, neuropatía periférica, ataxia), resultados de embarazo desfavorables (abortos recurrentes) y el aumento de malignidad intestinal en pacientes sintomáticos. Es por ello necesario la detección precoz de la enfermedad y tratamiento adecuado (Spijkerman et al., 2016).

1.3. Epidemiología, prevalencia y grupos de riesgo en la enfermedad

La EC se ha incrementado de manera notable en los últimos treinta años (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). En España la prevalencia oscila alrededor de 1/71 en la población infantil y 1/357 entre la población adulta (Mariné et al., 2011).

La prevalencia de EC es un 3-6% mayor en aquellos pacientes con DM-I, superior al 20% entre familiares de primer grado y hasta el 3% en pacientes con osteoporosis. A través del cribado serológico, van apareciendo cada vez nuevos casos de EC, gracias a su elevada sensibilidad y especificidad. Tras la recopilación de datos realizada por Catherine y su equipo, se determinó la prevalencia en Norte América (0,152% 1:658) y Europa Occidental (2,67% 1:37). En el Reino unido, Suecia, Países bajos, Irlanda y Finlandia rondan el 1-1,5% (Catherine et al., 2005).

Estudios más recientes afirman que en Europa es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, con una mayor prevalencia en Finlandia e Italia con respecto al Norte de Irlanda y Alemania (Mustalahti et al., 2010).

En el estudio de Fasano y colaboradores (2003) se determinó la prevalencia de EC en la población con factores de riesgo (familiares de primer grado o con síntomas sugestivos de EC) y aquella población sin riesgo. La prevalencia de EC es similar en Europa y EEUU, con un 4,54% en los familiares de primer grado de pacientes celíacos y un 0,75% en los grupos sin riesgo o población general. Se incrementa la prevalencia de EC en aquellos que padecen otras patologías como DM-I, anemia, artritis, artrosis, osteoporosis, infertilidad y síndrome de Down, incluso en ausencia de sintomatología gastrointestinal. Este estudio incluyó una mayor prevalencia en la en la población caucásica del 94%, del 3% en la Americana y Africana, el 1,5% en la hispana y del 1% en la Asiática (Fasano et al., 2003).

Otros autores determinaron la prevalencia de la EC mediante la determinación de anticuerpos en suero o por biopsia duodenal. En el estudio de Not et al., (1998) realizado en donantes de sangre sanos se analizó la prevalencia mediante la determinación de los anticuerpos AGA y confirmación con los EMA, con resultados del 0,4% (1:250) (Not et al., 1998) y en el estudio de Green et al., (2000) se analizaron a pacientes con déficits nutricionales, alteraciones del metabolismo óseo y tumores malignos para la realización

de la biopsia duodenal, a través de los resultados obtenidos mediante endoscopia, los datos de prevalencia fueron 0,5% (1:200) (Green et al., 2000). La prevalencia en estudios italianos ha sido similar a los que se ha demostrado en estudios americanos con un margen entre 0,2% y 0,94%. La prevalencia de EC en niños italianos en edad escolar (6-12 años) es elevada, en el trabajo de Tommasini et al., (2004) se determinó una prevalencia de 1:106 mediante biopsia y de 1:96 con anticuerpos positivos en suero y portadores del síndrome HLA DQ2/DQ8, además dos tercios de los casos no presentaron ningún síntoma (Tommasini et al., 2004); otro estudio realizado en escolares finlandeses de entre 7-16 años mostró una prevalencia estimada a través de biopsia de 1:99 y mediante anticuerpos y genética positiva en 1:67 (Mäki et al., 2003).

La población saharai, de origen bereber, es la que presenta la mayor prevalencia de la enfermedad a nivel mundial representa un 5,6%, debido a la elevada frecuencia del componente genético entre sus habitantes y al consumo de gluten, componente principal en su dieta (Catassi et al., 1999).

Un estudio realizado en las diferentes regiones de Rusia publicado recientemente, muestra una prevalencia estimada de EC en la población general entre 0,20%-0,57%, que puede aumentar hasta un 15,98% en grupos de riesgo (Savateeva et al., 2017); En Irán se estimó una prevalencia de EC a través de una revisión sistemática y metaanálisis del 3% usando los métodos serológicos para su diagnóstico y del 2% mediante biopsia (Mohammadibakhsh et al., 2017).

1.4. Inmunopatogenia

El gluten se define como la masa que queda tras eliminar los componentes solubles en el agua de la harina de trigo. Este producto resultante contiene 75-85% de proteínas y 15-25% de lípidos e hidratos de carbono insolubles. Pero cuando nos referimos al gluten, hablamos de la fracción proteica insoluble tanto en agua como en soluciones salinas diluidas (Vaquero et al., 2015). En él se diferencian dos tipos de proteínas, que también se encuentran en la mayoría de los cereales, que son las prolaminas (solubles en etanol) y las gluteninas (parcialmente solubles en soluciones ácidas o alcalinas diluidas). Las prolaminas del trigo se conocen como gliadinas, del centeno secalinas, de la cebada hordeínas y de la avena aveninas. La gliadina (fracción soluble en alcohol del gluten) es la mayor responsable de la toxicidad. En concreto la

fracción 33-mer p57-89 de la α -gliadina debido a su resistencia a la proteólisis a nivel gástrico y enzimas pancreáticas, provoca una reacción inflamatoria a nivel intestinal e interacciona con la lámina propia provocando atrofia de las vellosidades (Green & Cellier, 2007).

La EC es una patología autoinmune en la que participan diversos factores genéticos, ambientales e inmunológicos y la combinación de estos puede desencadenar el desarrollo de la enfermedad:

- Factores genéticos: En la EC interviene la participación de un componente genético (HLA DQ2, presentes en el 95% de los pacientes celíacos y el sólo el 5% expresan DQ8). Este heterodímero de riesgo está presente aproximadamente en el 30% de la población general, y sólo el 1% desarrolla la enfermedad, por tanto, la presencia del componente genético es necesaria pero no suficiente para su desarrollo, o dicho de otra manera, la importancia de determinar el HLA radica en que presenta un elevado valor predictivo negativo, y en ausencia de este se podría excluir el diagnóstico de la EC. Además se han identificado otros genes no-HLA que parece que podrían participar en la susceptibilidad a la EC (Vaquero et al., 2015; Vitoria & Bilbao, 2013).

- Factores ambientales: El agente causal de la enfermedad es el gluten y se relaciona tanto con la cantidad como con la frecuencia de ingestión, constituido por las proteínas del trigo, cebada, centeno y avena, y de otras variedades tales como la espelta, escanda, kamut y triticale (Kagnoff, 2007). No se encuentra en el maíz ni en el arroz. La fracción tóxica del gluten es la 33-mer α -gliadina, es sustrato para la transglutaminasa tisular (TGt) expresada en la lámina propia. Esta enzima, la TGt, se une a la gliadina deaminando residuos de glutamina a glutamato, lo que favorece la unión al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA DQ2/DQ8), desencadenando así la respuesta inmune. Además la alteración de la permeabilidad intestinal, presencia de infecciones o desequilibrio en la flora intestinal pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad celíaca (Herrera et al., 2009).

Recientes estudios afirman que una exposición continuada a infecciones gastrointestinales como Enterovirus, Adenovirus, Rotavirus y Reovirus junto a una mayor ingesta de gluten, podría desencadenar EC en niños con susceptibilidad genética. Las

infecciones por enterovirus incrementó el riesgo de EC en niños mayores de 1 año sin lactancia materna (Lindfors, Lin, et al., 2019). Otros estudios también afirman la asociación entre infecciones por microorganismos entéricos con un mayor riesgo de desarrollo de EC en edad pediátrica, concluyendo que estas infecciones virales presentan similitud de epítomos virales con epítomos inmunogénicos de la gliadina (Vaquero et al., 2015). Estudios de alto nivel de evidencia científica han desmitificado el impacto de la edad de introducción del gluten y del papel protector de la lactancia materna. En el estudio PREVENT-CD se observó que la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre los 4 a los 6 meses de edad, comparado con la introducción a los 6 meses, no redujo el riesgo de desarrollar EC. Otro estudio multicéntrico CELIPREV, se seleccionaron recién nacidos con riesgo de EC, fueron divididos en dos grupos, al primero se introdujo el gluten a los 6 meses y al segundo a los 12 meses, se observó que la lactancia materna no se asoció con el desarrollo de la EC, aunque los autores aconsejan que la introducción tardía de gluten podría retrasar el desarrollo de la EC (Ribes Koninckx et al., 2015).

Según la literatura, el tipo de parto puede influir en la patogénesis de la EC, el parto por vía vaginal se ha considerado efecto protector de la EC con respecto a la cesárea. Sin embargo, otros trabajos no han podido confirmar este efecto protector y se requiere de más estudios (Lionetti et al., 2017).

Varios trabajos han demostrado el papel de las exposiciones estacionales y el desarrollo de la enfermedad. Se ha observado un incremento del riesgo de la EC en niños nacidos en las estaciones de primavera y verano con respecto a los nacidos en invierno. Una de las hipótesis del aumento del riesgo de EC en los nacidos en primavera/verano es que estos bebés cuando son destetados, introducen el gluten sobre otoño/invierno, época característica de exposición a infecciones virales estacionales (Namatovu et al., 2016).

- Factores inmunológicos: la toxicidad del gluten afecta a la mucosa intestinal, y van a participar los diferentes mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa, involucradas en la patogenia de la EC, aunque el mecanismo exacto de la patogenia de la enfermedad aún se desconoce.

1.4.1. Respuesta inmune innata

Producida en las células epiteliales de la mucosa intestinal. Participan tres tipos de células en la defensa de nuestro organismo, son las células de Paneth, células tipo M y células dendríticas, ésta última conecta la inmunidad innata con la adaptativa a través de la activación de los linfocitos T (Herrera et al., 2009). La fracción tóxica del gluten, α -gliadina induce la expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-15, produciendo alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal y apoptosis de los enterocitos, ya que promueve la activación de los linfocitos T CD8+, que expresan a su vez receptores de células tipo NK, NKG2D (Natural killer-citotóxica natural), cuyos ligandos son moléculas de estrés, MIC-A y MIC-E expresadas en los enterocitos, lo que convierte a éstas células en diana de la citotoxicidad mediada por los LIEs; la IL-15 induce la producción de IFN- γ en los LIE, esta interacción conduce a la muerte del epitelio intestinal (Arranz & Garrote, 2010).

1.4.2. Respuesta inmune adaptativa

Mediada por los linfocitos T CD4+ presentes en la lámina propia, reconocen a la α -gliadina sólo cuando son presentados por las células dendríticas junto a las moléculas HLA DQ2/DQ8; DQ2 tiene afinidad por aminoácidos de carga negativa en posiciones centrales mientras que DQ8 más por las posiciones externas. Los péptidos del gluten estimula los linfocitos T que induce la liberación de IFN- γ hacia la respuesta Th1. Los linfocitos T CD4+ activan a los linfocitos B, que son los que produce los anticuerpos antiendomiso, antigliadina y antitransglutaminasa, este último dirigido contra la TGt. La TGt es liberada por la inflamación, convierte la glutamina en ácido glutámico, necesario para la unión al HLA DQ2/DQ8. Por tanto, los péptidos del gluten por su elevado contenido en prolina y glutamina se hacen resistentes a la proteólisis, formándose fragmentos grandes como la 33-mer α -gliadina, que es sustrato para la TGt, cuya inmunogenicidad para los linfocitos T del intestino del celíaco aumenta tras la deaminación por la TGt-2 (Arranz & Garrote, 2010).

Recientemente, se ha descubierto un subtipo de células T implicado en la patogénesis de la EC, las células Th17, mediante la liberación de isotipos de la IL-17 (IL 17A). En un estudio demostraron elevados niveles de esta interleukina en biopsias de pacientes con EC activa comparados con aquellos con EC inactiva, y su posible relación

con la atrofia vellositaria. Esta IL 17A suele expresarse conjuntamente con el IFN- γ , incrementando la producción de neutrófilos y estimulando los mecanismos relacionados con la inflamación (Agarwal et al., 2016).

1.5. Manifestaciones clínicas

La EC presenta un amplio abanico de formas clínicas de expresión con signos y síntomas muy difusos que son los responsables del retraso en el diagnóstico en muchos pacientes.

1.5.1. Formas de presentación

Según la ESPGHAN clasifica la enfermedad celíaca en los siguientes grupos, clásica, silente o asintomática, latente y potencial (Husby et al., 2012).

Enfermedad celíaca clásica: Aquella que se manifiesta con sintomatología típica, marcadores serológicos positivos, HLA DQ2/DQ8 y biopsia duodenal alterada. Pero actualmente los síntomas atípicos suelen ser más comunes que los clásicos y por eso cambió la nomenclatura de la forma clásica (frecuente en la infancia) y atípica (frecuente en adultos) por la definición de EC con signos y síntomas gastrointestinales (diarrea crónica o intermitente, estreñimiento, distensión y dolor abdominal, flatulencia, náuseas y vómitos) y EC con signos y síntomas extraintestinales (anemia ferropénica, talla baja, retraso en la pubertad, disminución de la densidad ósea, irritabilidad, neuropatía, amenorrea, defectos del esmalte dentario, dermatitis herpetiforme, fatiga crónica, elevación de las enzimas hepáticas, artralgias).

Enfermedad celíaca silente: Se caracteriza por la presencia de anticuerpos, HLA y lesión histológica, pero sin signos ni síntomas que hagan sospechar de EC.

Enfermedad celíaca latente: Se presenta un HLA compatible con la EC pero sin enteropatía, es decir, sin alteraciones en la mucosa intestinal. El paciente puede o no presentar sintomatología clínica y, con o sin anticuerpos positivos.

Enfermedad celíaca potencial: Cuando hay presencia de anticuerpos específicos y HLA compatible con EC, sin alteraciones histológicas en la biopsia, con o sin sintomatología clínica. El paciente podrá desarrollar o no enteropatía.

Otros estudios más recientes clasifican las formas de presentación de la EC de la siguiente manera (Glissen Brown & Singh, 2019; Van Kalleveen et al., 2018):

- 1) La EC clásica se caracteriza por presentar sintomatología digestiva, destacando la diarrea crónica, pérdida de peso, síndrome de malabsorción (esteatorrea), retraso en el desarrollo y “crisis celíacas” (diarrea, distensión abdominal, hipotensión, hipoproteinemia con alteraciones metabólicas severas), ésta última sobre todo en niños y niñas.
- 2) La EC no clásica o atípica se asocia tanto a manifestaciones gastrointestinales (dolor y distensión abdominal, estreñimiento, vómitos) como manifestaciones extraintestinales (anemia ferropénica, aumento de enzimas hepáticas, osteopenia y osteoporosis, artritis, aftas orales, defectos del esmalte dentario, fatiga, talla baja, DM-I, tiroiditis autoinmune, DH, infertilidad de origen desconocido y alteraciones neurológicas).
- 3) En la EC asintomática no aparece ningún síntoma, pero los pacientes deben ser tratados con una dieta estricta libre de gluten, en la que se ha podido comprobar que mejora la calidad de vida. Se incluyen la EC silente, la latente y la sensibilidad al gluten no celíaca.

1.5.2. Manifestaciones clínicas y enfermedades asociadas

La gran variedad de signos y síntomas asociados a la EC se pueden dividir en función de los distintos grupos de edad (niños, adolescentes y adultos) en el que están involucrados múltiples órganos. En el niño pequeño, dolor y distensión abdominal, diarrea crónica, náuseas, vómitos, pérdida de peso, apatía, anemia ferropénica, retraso en el crecimiento y trastornos del estado de ánimo o irritabilidad. En el niño mayor o adolescente, además de los anteriores, pueden cursar con períodos de diarrea y estreñimiento, irregularidades menstruales, cefaleas, aftas orales, osteopenia y/o artralgias. En el adulto, suele presentarse un amplio rango de signos y síntomas como dolor abdominal, diarrea crónica o estreñimiento, esteatorrea, vómitos, pérdida de peso, dispepsia, dolores óseos/osteoporosis (déficit de vitamina D) y articulares, hipertransaminemia, parestesias, infertilidad, abortos de repetición, astenia, depresión,

epilepsia, fatiga, ansiedad, malnutrición crónica que provoca déficit de hierro (anemia ferropénica), folato y/o vitamina B12, ésta última deficiencia relacionada posiblemente con la neuropatía periférica. Hallazgos dermatológicos como DH (con una prevalencia del 24% de los pacientes), psoriasis, alopecia areata y urticaria (Al-Bawardy et al., 2017; Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). En las guías consultadas no hacen referencia a qué edades se refieren cuando hablan de niño pequeño, mayor y adolescente o adulto. Pero según el Ministerio de Salud, entendemos que niño pequeño es menor de 2 años, niño mayor entre 2 y 11 años, adolescente de 12 a 18 años y adultos mayor de 18 años.

Tabla 1. Signos y síntomas sugestivos de la EC (Husby et al., 2020).

Gastrointestinales	Extraintestinales	Condiciones asociadas
Diarrea (crónica o intermitente)	Pérdida de peso	Familiares de primer grado
Estreñimiento (crónico que no responde a tratamiento)	Retraso en el desarrollo, Crecimiento, pubertad tardía	Trastornos autoinmunes: DM-I, enfermedad tiroidea, enfermedad hepática
Dolor y distensión abdominal	Talla baja	Síndromes de Down, Turner y Williams
Náuseas y vómitos	Amenorrea	Déficit selectivo de IgA
	Irritabilidad	
	Fatiga crónica	
	Neuropatía	
	Artritis/artralgia	
	Anemia ferropénica crónica	
	Osteopenia/osteoporosis	
	Estomatitis aftosa recurrente	
	Dermatitis herpetiforme	
	Defectos del esmalte dentario	
	Hipertransaminasemia	

Se conoce desde hace años la asociación entre la EC y otras enfermedades de base inmunológica. Por eso es conveniente que el diagnóstico sea lo más precoz posible e instaurar la dieta sin gluten de forma temprana, para reducir la aparición de otros autoanticuerpos que provoquen enfermedades de origen autoinmune. Por lo que debe solicitarse las pruebas de cribado de EC a aquellos pacientes que presenten

sintomatología clínica y en pacientes asintomáticos que pertenezcan a alguno de los grupos de riesgo, como son los familiares de primer grado o con las siguientes enfermedades asociadas.

En la EC pueden coexistir varios trastornos endocrinos autoinmunes, con una afectación monoglandular de la glándula tiroidea en alteración tiroidea o células beta del páncreas en diabéticos insulino dependientes o una afectación poliglandular, cada vez más reconocida, asociada en ocasiones a una EC no diagnosticada de forma prolongada (Freeman, 2016). Una de las primeras asociaciones reconocidas de la EC fue su interacción con la DM-I, descrita en 1969, sobre todo en niños, con una prevalencia que varía del 0,6-16,4% (Lewandowska et al., 2018). Los factores responsables del desarrollo de EC en pacientes con DM-I podrían deberse a que comparten el mismo componente genético, se conoce que el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) está involucrado en la presentación de antígenos peptídicos contenidos en los alimentos con gluten a las células T. Hay estudios que sugieren que el diagnóstico de la DM-I generalmente aparece primero seguido de la EC, y más adelante se podrían desarrollar otras enfermedades autoinmunes adicionales. En estos casos la DSG podría mejorar el control glucémico y prevenir las complicaciones vasculares de la diabetes. Otra interacción común en la EC es la alteración tiroidea (hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis autoinmune), frecuente en adultos, posiblemente por compartir ciertos genes del HLA (Freeman, 2016). Otras manifestaciones endocrinas relacionadas con la EC es la insuficiencia suprarrenal, conocida como enfermedad de Addison autoinmune, asociada con frecuencia en adultos. Muchos de éstos trastornos ocurren por un fallo poliendocrino que puede incluir enfermedad de Addison, tiroiditis, fallo ovárico y EC. Otra asociación frecuente de la EC es la infertilidad y alteraciones en el embarazo, se estima que alrededor del 4% de mujeres infértiles se puede asociar con la EC (Freeman, 2016).

Tabla 2. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas a la EC (Aaron et al., 2019; López Casado et al., 2018; Polanco Allué et al., 2008).

Digestivas	Endocrinas	Reumáticas/tejido conectivo	Dermatológicas	Hematológicas	Cardiovasculares	Neurológicas	Pulmonares nefrológicas	Otras
Cirrosis biliar primaria Hepatitis autoinmune Colangitis esclerosante primaria Hipertransaminasemia idiopática Colitis microscópica Pancreatitis Enteropatía asociada a linfoma de células T EII	DM tipo I Tiroiditis autoinmune Síndrome de Addison	Síndrome de Sjögren LES Artritis reumatoide Artritis reumatoide juvenil/idiopática Espondilitis anquilosante Sacroileitis	DH Alopecia areata Vitíligo Dermatomiositis Psoriasis	PTI	Cardiomiopatía dilatada Pericarditis autoinmune	Ataxia al gluten Neuropatía periférica Encefalopatía progresiva Epilepsia Depresión Neuromielitis óptica Esclerosis múltiple	Sarcoidosis Nefropatía IgA Glomerulonefritis	Familiares de primer grado Síndrome de Down Síndrome de Turner Síndrome de Williams Déficit selectivo de IgA Anemia ferropénica Osteoporosis/riesgo de fracturas Infertilidad y abortos recurrentes Amenorrea Defectos del esmalte dentario Depresión Ansiedad Astenia Fibromialgia

EII (Enfermedad Inflamatoria Intestinal); DM (Diabetes Mellitus); LES (Lupus Eritomatoso Sistémico); DH (Dermatitis Herpetiforme); PTI (Púrpura Trombocitopénica Inmune).

Otra patología relacionada con la EC es la DH, término que fue utilizado por primera vez por Louis Duhring en 1884. Se trata de una enfermedad cutánea crónica caracterizada por la presencia de lesiones pruriginosas y polimórficas. Se presentan con lesiones eritematosas, urticaria, pápulas, vesículas y ampollas, con períodos de actividad y remisión. Con una prevalencia del 25% en pacientes con EC, pudiendo aparecer a cualquier edad. El único tratamiento para la DH es una dieta sin gluten (Alonso-Llamazares et al., 2007).

Tabla 3. Prevalencia de EC en grupos de alto riesgo (Arranz & Garrote, 2009; Husby et al., 2012; Lindfors, Ciacci, et al., 2019).

PATOLOGÍA	PREVALENCIA DE EC
Dermatitis herpetiforme	100%
Familiares de primer grado	2-20%
Síndrome de Down	5-12%
Diabetes mellitus tipo 1	3-12%
Cirrosis biliar primaria	6%
Tiroiditis autoinmune	4-7%
Hipotiroidismo	4%
Hipertiroidismo	4-14%
Artritis reumatoide	7%
Síndrome de Sjögren	4-12%
Déficit selectivo de IgA	2-8%
Epilepsia y calcificaciones cerebrales	36%
Alopecia areata	1,8%
Síndrome de Addison	5%
Síndrome de Turner	2-5%
Síndrome de Williams	2-4%

La EC provoca hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia debido a la malabsorción de calcio y vitamina D, como consecuencia en estos pacientes se incrementa el riesgo de fracturas. Hay estudios que relacionan la existencia de un incremento de la prevalencia de EC del 2-3% en poblaciones con baja densidad mineral

ósea en comparación con el 1% o menos de la población general. En adultos con baja densidad mineral ósea y/o riesgo de fracturas (T-score de -2.5 o menos) se eleva el índice de sospecha de enfermedad celíaca, y más en adultos que la EC suele presentarse como silente o atípica (Rios et al., 2013).

Según las guías de práctica clínica de la British Society of Gastroenterology (BSG 2014) no se recomienda el cribado de la población general. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una serie de criterios para establecer un cribado poblacional, pero la EC no cumple con todos ellos, por tanto, sólo se recomienda el cribado para los grupos de riesgo (anemia ferropénica, síndrome de Down, DM-I, osteoporosis, EII, además de los mencionados anteriormente) o búsqueda de casos activos, pero no la detección masiva. Las determinaciones serológicas (anti-TGt IgA) son sensibles, específicas y de coste razonable, aunque su valor predictivo positivo no alcanza el 100%, por lo que podría dar resultados falsos positivos. Otros países como Finlandia y Suecia sí han establecido programas de cribado debido a la elevada prevalencia de la enfermedad. Se discute el papel del cribado universal en la prevención a largo plazo del linfoma intestinal (Ludvigsson et al., 2014).

Según la *National Institute for Health and Care Excellence guidelines* estaría indicado realizar el cribado de la EC en las siguientes condiciones: 1) síntomas abdominales o gastrointestinales persistentes de causa desconocida; 2) retraso en el crecimiento; 3) fatiga prolongada; 4) pérdida de peso inesperada; 5) úlceras bucales persistentes o severas; 6) déficit de hierro, vitamina B12 o folato sin causa asociada; 7) DM-I; 8) enfermedad tiroidea autoinmune; 9) síndrome del intestino irritable; 10) familiares de primer grado de pacientes celíacos. También deben considerarse las pruebas para detectar la EC en: 1) trastornos óseos metabólicos (densidad mineral ósea reducida u osteomalacia; 2) Síntomas neurológicos sin causa asociada (principalmente neuropatía periférica o ataxia); 3) infertilidad inexplicada o abortos espontáneos recurrentes; 4) aumento persistente de la concentración de enzimas hepáticas de causa desconocida; 5) defectos del esmalte dentario; 6) Síndromes de Down y Turner (Lebwohl et al., 2018).

1.6. Diagnóstico de la enfermedad celíaca

Para diagnosticar la EC se emplean cuatro aspectos básicos; la sospecha clínica, anticuerpos específicos en suero (anti-TGt, EMA, DPG), determinación del HLA (DQ2/DQ8) y biopsia intestinal. Esta última se podría evitar en niños y adolescentes que cumplan con los siguientes criterios según la ESPGHAN:

- Sintomatología típica de EC
- Valores de anti-TGt 10 veces por encima del valor normal
- Valores positivos de EMA
- Portador de los haplotipos HLA DQ2/DQ8

Es fundamental continuar con una dieta normal que contenga gluten en la determinación de los anticuerpos específicos en suero y la realización de la biopsia duodenal en aquellos pacientes con sospecha de EC, puesto que la retirada del gluten de la dieta normaliza los anticuerpos en suero y reestablece la mucosa duodenal, por lo que podría dar falsos negativos (Husby et al., 2012).

Las herramientas utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad son el estudio serológico, genético e histológico:

1.6.1. Marcadores serológicos

Los marcadores serológicos estandarizados en el diagnóstico de la EC se pueden dividir en dos grupos: 1) Los autoanticuerpos dirigidos contra el autoantígeno como los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 IgA e IgG (anti-TGt) y los anticuerpos antiendomiso IgA e IgG (EMA). 2) los anticuerpos dirigidos contra el agente tóxico (gliadina) como los anticuerpos antigliadina IgA e IgG (AGA) y anticuerpos contra los péptidos de gliadina deaminados IgA e IgG (DPG). Estas determinaciones son útiles en individuos con síntomas sugestivos de EC, aquellos que no presenten síntomas, pero pertenezcan a grupos de riesgo o con afecciones asociadas a la enfermedad. También se utilizan para determinar la prevalencia de la EC y para la monitorización del tratamiento a la dieta sin gluten (Bai et al., 2016) .

Anticuerpos antigliadina: Son los primeros anticuerpos que se identificaron, se unen a la gliadina nativa. Su baja sensibilidad (42-100%) y especificidad (47-94%), y valor predictivo positivo del 18-31%, hace que no se use en el cribado de la EC, ya que pueden encontrarse

en otras patologías e incluso en controles normales. Los AGA séricos en la EC se elevan en las fases de actividad de la enfermedad de una manera paralela a la ingesta de gluten, por tanto, tras la retirada del gluten de la dieta disminuyen rápidamente hasta hacerse negativos. La edad también influye sobre los niveles de AGA, la elevación es mayor en pacientes menores de dos años, sobre todo los de clase IgA, siendo de baja utilidad diagnóstica en niños mayores y adultos. Además son marcadores del aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal, y pueden aparecer en otros cuadros que asocian alteraciones de la mucosa como esofagitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística e intolerancia a las proteínas de la leche de la vaca (Arranz & Garrote, 2010; Hill et al., 2005; Malamisura et al., 2019).

Anticuerpos antiendomiso: Se unen al endomiso, tejido conectivo ubicado alrededor del músculo liso. Dan lugar a un patrón de tinción característico, dirigidos contra las fibras de reticulina del tejido conectivo que rodea al músculo liso del esófago de mono o de cordón umbilical humano, revolucionó el diagnóstico serológico de la EC. El antígeno identificado es la TGt-2. Las pruebas deben ser tituladas, los títulos séricos positivos de anticuerpos antiendomiso IgA aunque sean bajos, son específicos de la EC. Presentan una sensibilidad del 86-100% y una elevada especificidad del 97-100%, y un valor predictivo positivo del 83%. Estos anticuerpos se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), se requiere de personal muy experimentado para la interpretación de la variabilidad de los resultados de los test (Arranz & Garrote, 2010; Bai et al., 2016; Malamisura et al., 2019).

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular: Se usan ampliamente en la práctica clínica actual. El enzima transglutaminasa tisular es el principal antígeno con el que reaccionan los EMA. Éste enzima (TGt-2) es muy ubicua, se expresa en el intestino y otros tejidos como hígado, músculos, piel (que actúa como antígeno diana en la dermatitis herpetiforme), sistema nervioso central (que es la enzima transglutaminasa neuronal, diana de los anticuerpos que producen lesión en el cerebelo y ataxia por gluten) (Husby et al., 2012). Estos anticuerpos se determinan mediante técnicas automatizadas, por lo que depende menos del observador para interpretar los resultados y son más rentables, se trata de un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Presentan una sensibilidad del 78-100% y una especificidad entre el 90-100%, y un valor predictivo

positivo del 72%. Los test que detectan los anticuerpos anti-TGt, sobre todo clase IgA, son los que se utilizan hoy día tanto para el despistaje de la EC como para el seguimiento de la adherencia a la DSG de los pacientes celíacos, además existe una clara concordancia entre el alto título de anticuerpos anti-TGt y la alteración en la mucosa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que entre el 2-3% de los pacientes celíacos presentan un déficit de la IgA, y sólo en estos casos se recomienda realizar los anticuerpos anti-TGt tipo IgG y/o IgG anti-péptidos deaminados de la gliadina (DGP). Éstos anticuerpos tienen algunas limitaciones pudiendo dar falsos positivos en hepatopatías, artritis reumatoide, psoriasis o enfermedad de Crohn, por lo que en éstas enfermedades es aconsejable validar los casos positivos en anticuerpos anti-TGt con los EMA, por ser éstos últimos más específicos (Arranz & Garrote, 2010; Bai et al., 2016; Kelly et al., 2015; Malamisura et al., 2019).

Anticuerpos anti-péptidos deaminados de la gliadina: Estos son los test serológicos más recientes. Van dirigidos contra fragmentos de gluten, una vez han sido deaminados por el enzima transglutaminasa tisular, en el intestino. Se determinan mediante la técnica ELISA. Presentan una sensibilidad diagnóstica del 80-95% y una especificidad del 80-90%. Estos no ofrecen ninguna ventaja considerable sobre la medición de los anti-TGt como primera prueba de cribado, sin embargo los DPG tipo IgG son ligeramente más sensibles que lo anti-TGt tipo IgG, por lo que se consideran la mejor opción en pacientes con déficit selectivo de IgA y en niños menores de 2 años puede ser el primer marcador en positivizarse (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018; Rashid & Lee, 2016).

Los marcadores serológicos son de gran utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que, que en muchos casos la presencia de estos anticuerpos en suero puede indicar la existencia de transgresiones dietéticas. Estos marcadores serológicos son además útiles en pacientes con formas subclínicas y el despistaje en poblaciones de riesgo. El desarrollo de los marcadores serológicos de la EC ha cambiado el manejo de los cuadros malabsortivos y en determinados casos la sustitución de la biopsia intestinal (Rubio-Tapia et al., 2013).

Según la guía National Institute for Health and care Excellence (NICE 2015), los marcadores serológicos de primera elección en niños, jóvenes y adultos son los siguientes: la determinación de la inmunoglobulina IgA total y los anticuerpos anti-TGt IgA, si ésta última es débilmente positiva, es decir dudosa, se recomienda realizar la determinación de los anticuerpos EMA IgA. Considerar los anticuerpos tipo IgG (EMA, anti-TGt, DGP) si hay déficit de IgA. El resultado positivo en uno de estos tres anticuerpos se considera positiva la serología (Downey et al., 2015).

1.6.2. Marcadores genéticos

La EC, como se ha mencionado anteriormente, es producida por la combinación de factores: 1) Medioambientales (pérdida de tolerancia al gluten); 2) Inmunológicos y; 3) Genéticos (predisposición genética). Para desarrollar la enfermedad es necesario ser portador del componente genético. En la población caucásica, el 95% de los pacientes celíacos poseen el heterodímero HLA-DQ2 (codificado por los alelos HLA DQB1*02 y DQA1*05), ya sea en homocigosis y asociados a DR3 (DQ2.5), o en heterocigosis, en individuos DR5/DR7 (DQ7.5/DQ2.2). El resto (5%) muestra un segundo heterodímero, el HLA-DQ8 (codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302), o son portadores de uno de los alelos del DQ2 por separado, DQB1*02 (como parte de la molécula DQ2.2) o DQA1*05 (en la molécula DQ7.5). Esta prueba tiene un valor predictivo negativo alto, cercano al 100%, pero un bajo valor predictivo positivo y, por tanto, su papel principal es excluir casi por completo un diagnóstico de EC. Sin embargo, la tipificación del HLA no se realiza de forma rutinaria para el diagnóstico de la EC; esto es debido a que en torno al 30% de la población general de raza blanca es portadora del HLA-DQ2 o HLA-DQ8, y sólo el 4% de estos individuos desarrollará la EC. Por eso las moléculas HLA son necesarias, pero no suficientes para el desarrollo de la enfermedad. La determinación de los marcadores genéticos sólo muestra el riesgo a desarrollar la enfermedad en relación a la población general. Éste parámetro se reserva para descartar la enfermedad en los casos en que la biopsia intestinal sea no concluyente, en aquellos que ya están con la dieta libre de gluten y por tanto la serología puede ser negativa y en familiares de primer grado de pacientes celíacos (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018; Malamisura et al., 2019; Rashid & Lee, 2016). La tipificación del HLA también es útil en pacientes que pertenezcan a grupos de riesgo, cuya prevalencia de

presentar EC se eleva, como es el caso de pacientes con síndrome de Down, entre el 4-15% de estos pacientes manifiestan la EC, por lo que ésta determinación descartaría la enfermedad de manera sencilla (Wouters et al., 2009).

En el estudio de Megiorni et al., 2008, se observa que las mujeres son portadoras con mayor frecuencia que los hombres de los alelos DQA1 y DQB1 que codifican los dímeros DQ2 y/o DQ8. Por tanto, esta determinación genética tiene un valor predictivo negativo calculado del 99,1% en mujeres y del 90,5% en hombres, lo que indica la necesidad de considerar el género en el cálculo del riesgo de la enfermedad. La prevalencia de EC y la mayoría de las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en el sexo femenino (Megiorni et al., 2008).

Estudios sobre la asociación genómica en la enfermedad celíaca han descubierto un gran número de genes no-HLA asociados con la EC. Muchos de ellos se asocian a otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, DM-I, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, sugieren que puede haber una predisposición autoinmune común (Murch, 2016).

El estudio genético a pesar de no incluirse como protocolo inicial puede ser de gran utilidad si se plantean las siguientes situaciones, recopiladas por un grupo de trabajo del gobierno de Canarias (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018):

- En pacientes con diagnóstico incierto, fuerte sospecha clínica y serología negativa, si existe riesgo genético, se debe considerar la realización de una biopsia.
- Para identificar pacientes con riesgo elevado (familiares de primer grado y enfermedades asociadas) que tienen serología positiva y biopsia normal. Los individuos con genética positiva deben realizarse controles analíticos periódicos y seguimiento clínico, puesto que pueden desarrollar la enfermedad posteriormente.
- En los casos en los que no haya respuesta a la retirada del gluten de la dieta, realizar la genética, para descartar un diagnóstico erróneo.
- Según la ESPGHAN, el estudio genético debe realizarse en niños con fuerte sospecha clínica y anticuerpos anti-transglutaminasa IgA elevados, para evitar la realización de la biopsia duodenal. En niños asintomáticos con elevado riesgo de padecer EC sí se recomienda la genética como cribado inicial, si presentan un haplotipo de riesgo, se solicita el estudio serológico y si éste es positivo realizar biopsia.

1.6.3. Biopsia

Actualmente la biopsia intestinal es la prueba de oro para detectar la enteropatía o grado de atrofia vellositaria en el diagnóstico de la EC. Las muestras histológicas deben tomarse cuando los pacientes siguen una dieta rica en gluten, si se ha empezado a restringir el gluten de la dieta antes de realizar esta prueba es necesario reintroducirlo. Aquellos pacientes con pérdida de peso, anemia, diarrea, inflamación intestinal o que padezcan alguna alteración autoinmune que haga sospechar de EC deben realizarse la biopsia duodeno-yeyunal (tomada a través de la cápsula peroral o por endoscopia). La atrofia de las vellosidades se distribuye de forma irregular por el intestino, por tanto se recomienda la toma de entre 4 a 6 biopsias de la segunda/tercera porción del duodeno (al menos 4 muestras) y otra biopsia de la zona del bulbo duodenal, puesto que pueden existir lesiones parcheadas y puede pasar desapercibida si sólo se toma una muestra.

Según la ESPGHAN, en niños y adolescentes con signos y síntomas compatibles de EC, con títulos de anticuerpos anti-TGt superior a 10 veces el intervalo de referencia, un resultado positivo de anticuerpos EMA, presencia de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8, en estos casos la probabilidad de atrofia es alta y podría diagnosticarse de EC sin la necesidad de realizar biopsia duodenal (Husby et al., 2012; Lebowhl et al., 2018).

La respuesta histológica a la DSG en pacientes con atrofia de vellosidades intestinales confirma un diagnóstico de EC. La tipificación del HLA y la respuesta histológica pueden ayudar en la confirmación o descarte de la EC en pacientes con EC seronegativa (Rubio-Tapia et al., 2013). La prevalencia de EC seronegativa es del 6-22% de todos los casos diagnosticados, así que en aquellos pacientes que se someten a una endoscopia alta por anemia, pérdida de peso o diarrea, debe ser confirmada mediante biopsias duodenales independientemente del resultado de la serología de la EC (Ludvigsson et al., 2014).

La cápsula endoscópica es una técnica que permite obtener imágenes de calidad del intestino delgado sin molestias ni complicaciones. Ha demostrado gran sensibilidad (92%), especificidad (100%) y reproducibilidad en el diagnóstico de atrofia de las vellosidades en pacientes con sospecha de EC. Permite detectar hallazgos como pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad, fisuras y prominencia de la vasculatura submucosa, también es útil en pacientes celíacos que no responden al tratamiento. En aquellos pacientes que hayan sido sometidos a una

endoscopia alta y las pruebas de laboratorio, síntomas o características endoscópicas hagan sospechar de EC, se debe realizar la biopsia duodenal como prueba confirmatoria (Ludvigsson et al., 2014). El resultado del estudio anatomopatológico permite detectar la presencia de lesiones compatibles con la EC como el incremento de LIEs, atrofia vellositaria intestinal e hiperplasia de las criptas según la evolución de la enfermedad, clasificadas por Marsh. Las lesiones tipo 2 y 3 de Marsh se consideran diagnóstico de EC. Sin embargo, existen otras causas que provocan atrofia vellositaria duodenal como la giardiasis, esprue colágeno, inmunodeficiencia común variable, enfermedad de Crohn, intolerancia a alimentos aparte del gluten, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, entre otras, por lo que, no es un hallazgo patognomónico específico de la EC y por ello es fundamental llevar a cabo un adecuado diagnóstico diferencial (Moscoso & Quera, 2016).

1.6.4. Estudio histopatológico

La enteropatía provocada por los productos de degradación del gluten causa daño en los enterocitos y acaba provocando atrofia de las vellosidades intestinales con aplanamiento de la superficie de la mucosa. El cuadro histológico varía dependiendo del estadio clínico de la enfermedad y de su severidad (Arranz & Garrote, 2009).

El informe realizado por el clínico sobre el estudio histopatológico debe aportar información sobre el número de biopsias realizadas y su orientación, características de la arquitectura duodenal (atrofia vellositaria normal, parcial, subtotal o total), contenido de la lámina propia (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos), presencia de glándulas de Brunner, presencia de hiperplasia de las criptas, altura o profundidad de las criptas, recuento de LIEs (<25 LIEs/100 enterocitos se considera normal, y mayor de éste valor se considera infiltración linfocitaria) (Ludvigsson et al., 2014).

Linfocitos intraepiteliales (LIEs): Uno de los hallazgos más relevantes de la enteropatía provocada por el gluten es el incremento de LIEs (>25 LIE/100 enterocitos) conocido como duodenitis linfocítica, puede aparecer en el 5,4% de la población, que va asociado a la atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas, aunque no es específico de la EC sino que se pueden producir en otras enfermedades como la giardiasis (parasitosis provocada por *Giardia lamblia*), intolerancia alimentaria, enteropatía autoinmune, *Helicobacter pylori*, fármacos, esprue tropical, EII, etc. Los LIEs son una subpoblación heterogénea de

linfocitos T, juegan un papel inmunológico importante en la mucosa del intestino, interactúan con las células epiteliales intestinales y pueden inducir apoptosis. Más del 95% de los LIE son CD3+ CD2+, y alrededor del 70%-80% son CD8+. En individuos normales, la mayoría son CD3+ CD8+ (Arranz & Garrote, 2009; Lindfors, Ciacci, et al., 2019; Moscoso & Quera, 2016).

Cambios en la lámina propia: Una mucosa con alteraciones de las vellosidades suele ir acompañada con un incremento de células en la lámina propia, sobre todo linfocitos y células plasmáticas. Además puede existir la presencia de eosinófilos, cuya etiología puede ser alérgica, estas células forman parte del sistema linfoide asociado a mucosas (MALT), que junto con el aumento de linfocitos ayuda al diagnóstico de EC. La presencia de neutrófilos puede verse también como parte del infiltrado inflamatorio, estas células no forman parte de la mucosa digestiva normal. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos son específicos de la EC (Arranz & Garrote, 2009).

Atrofia de las vellosidades intestinales e hiperplasia de las criptas: Para la valoración de éstas es muy importante realizar los cortes con la adecuada orientación. Se considera un cociente normal vellosidad/cripta mayor de 2,5; cocientes menores se consideran atrofia. Otro parámetro que indica una mucosa digestiva normal es cuando existe al menos cuatro vellosidades con forma “en dedo de guante” en el mismo corte. Para el diagnóstico inicial y el seguimiento de EC se requiere confirmar la presencia de alteraciones histológicas asociadas a esta enfermedad, para ello surgió la clasificación de Marsh, primer autor que relacionó la ingestión del gluten con el daño progresivo de la mucosa intestinal, posteriormente revisada y modificada por Oberhuber y colegas (Arranz & Garrote, 2009).

- Tipo 0: *lesión pre-infiltrativa*. Mucosa morfológicamente normal.
- Tipo 1: *Lesión infiltrativa*. Mucosa con una arquitectura normal pero presenta un incremento de LIEs en la lámina propia como único hallazgo. Aunque Marsh no definió el número de LIEs por unidad de área de epitelio absorbente. Esta fase no diagnostica la enfermedad.

- Tipo 2: *Lesión infiltrativa-hiperplásica*. Mucosa con arquitectura vellositaria normal, pero con incremento de LIEs e hiperplasia de las criptas.
- Tipo 3: *Lesión destructiva*. Esta fase ya diagnostica la EC. Se caracteriza por un incremento de LIEs y en función del grado de atrofia se dividen en los siguientes subgrupos según Oberhuber que ampliaron la clasificación de Marsh en:
 - Tipo 3a o atrofia vellositaria parcial: grado pequeño o moderado de acortamiento de las vellosidades.
 - Tipo 3b o atrofia vellositaria subtotal: indica que solo quedan algunas vellosidades acortadas.
 - Tipo 3c o mucosa plana o atrofia vellositaria total: indica que no se reconocen vellosidades y la superficie es plana.

Más recientemente, Corazza – Villanacci, divide la EC en tres grados: Grado A o no atrófica con criptas y arquitectura vellositaria normal pero con incremento de LIEs; grado B que se subdivide a la vez en grado B1 (relación vellosidad/cripta <3:1) y grado B2 (sin vellosidad detectable) (Arranz & Garrote, 2009; Marsh & Crowe, 1995; Moscoso & Quera, 2016).

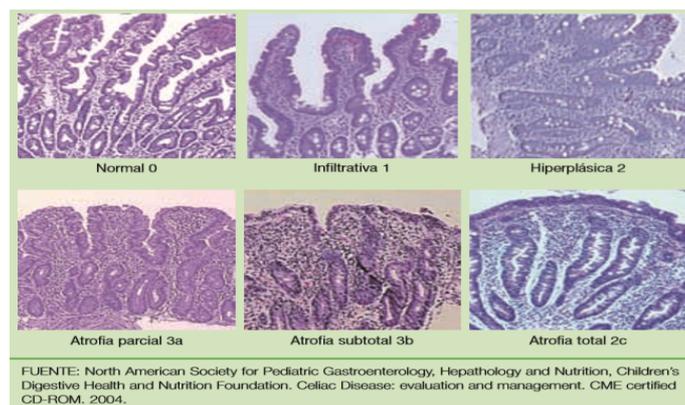


Figura 1. Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado.

Tomado de: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepathology and Nutrition, Children's Digestive Health and Nutrition Foundation. Celiac disease: evaluation and management. CME certified CD-ROM. 2004.

Es muy importante la función de los gastroenterólogos a la hora de distinguir la EC de otras patologías que alteran la mucosa intestinal; muchos médicos recomiendan repetir la biopsia tras 6-24 meses de tratamiento con una dieta estricta sin gluten fundamentalmente para para confirmar el diagnóstico y valorar la eficacia post-tratamiento, aunque no es universal (Gibiino et al., 2019).

1.7. Otras patologías relacionadas con la ingesta de gluten

El diagnóstico de EC y de otras patologías relacionadas con la ingesta de gluten, requiere una dieta normal con gluten hasta que haya un diagnóstico confirmatorio. Ha crecido el interés de la población en las dietas sin gluten, una moda nada aconsejable, puesto que podría dar falsos negativos en pacientes que de forma voluntaria y sin un diagnóstico previo confirmado siguen una DSG (Rubio-Tapia et al., 2012). La tendencia en la venta de productos sin gluten ha aumentado, se estima que en Estados Unidos en 2003 fue de 100 millones de dólares a 2,5 billones de dólares en el año 2010 (Burkhardt et al., 2018). Un estudio estadounidense informó que el 30% de los adultos han disminuido su ingesta de gluten o incluso lo están evitando por completo (Krigel & Lebwohl, 2016).

1.7.1. Alergia al trigo (AT)

Se define como una reacción inmunológica adversa a las proteínas del trigo, mediado por la inmunoglobulina E (IgE). Se trata de una reacción de hipersensibilidad alimentaria que se produce por un desequilibrio entre una reacción alérgica y los mecanismos de tolerancia. La prevalencia varía del 0,5-9% de la población general, siendo más frecuente en niños. El paso del trigo a través de la mucosa intestinal origina la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos (CPA), éstas activan a los linfocitos T, se origina una cooperación entre los linfocitos T y B que inducen la síntesis de IgE específicas al trigo produciendo la activación de los eosinófilos. A continuación, se fijan las IgE específicas a los órganos diana, así tras un segundo contacto con el alérgeno se induce la liberación de los mediadores mastocitarios que son el origen de los diversos signos clínicos. La aparición de los síntomas se podría clasificar en manifestaciones cutáneas (urticaria, eczema), gastrointestinales (diarrea, vómitos) o respiratorios (asma), también se podrían ver afectados varios sistemas (anafilaxia inducida por el ejercicio); asociados con la alergia alimentaria pueden aparecer de forma

inmediata o retardada. La sensibilización aparece principalmente tras la ingestión, pero también puede ser mediante inhalación (harina de trigo) o por el contacto con la piel (cosméticos). Los síntomas pueden ir desde urticaria hasta angioedema y shock. La mayoría de niños alérgicos al trigo también sufren dermatitis atópica y otras alergias alimentarias. La prueba diagnóstica probablemente más eficaz sea la exposición oral del alimento con el alérgeno, otras son la detección de IgE específica del trigo en suero o pruebas de punción cutánea (Bai et al., 2016; Burkhardt et al., 2018; Vaquero et al., 2015).

1.7.2. Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), “hipersensibilidad al trigo no celíaca”, “síndrome de intolerancia al trigo”

Se diagnostica una vez que ha sido excluida la EC y alergia al trigo; estos pacientes experimentan síntomas intestinales y extraintestinales que se resuelven tras eliminar el gluten de la dieta, aunque estos pacientes no tienen la EC. La SGNC se manifiesta con signos de respuesta inmune innata activada, pero sin datos de enteropatía, ni elevación de anticuerpos anti-TGt, EMA o DPG, ni el aumento de la permeabilidad de la mucosa característica de la EC y sin necesidad de presentar predisposición genética. Se estima una prevalencia aproximada del 6%, apareciendo a cualquier edad, aunque con mayor frecuencia en adultos con una edad media de aparición de 40 años, y más prevalente en el sexo femenino, esto último es igual que la EC. En cuanto al mecanismo de acción aún es incierto, parece estar más relacionado con la activación de la respuesta inmune innata (expresión del marcador Toll-like receptor o TLR 2) y los marcadores de la respuesta inmune adaptativa que encuentran aumentados en la EC no se incrementan en la SGNC (IL-6, T-helper 1 de citosinas, IFN- γ , IL-17, IL-21). En la SGNC la clínica suele aparecer tras la ingesta de gluten (de horas a días), y desaparece tras su retirada, apareciendo nuevamente los síntomas tras su reintroducción. La sintomatología característica es similar al síndrome del intestino irritable con síntomas como distensión abdominal, diarrea o estreñimiento, cefalea, fatiga, dolor muscular o articular, dermatitis, depresión, anemia, entre otros. La SGNC parece no asociarse con otras enfermedades autoinmunes, sí ocurre en la EC. Se debe realizar una biopsia intestinal que excluya a la EC, alrededor del 60% de los pacientes con SGNC tienen una mucosa intestinal normal (Bai et al., 2016; Burkhardt et al., 2018; Vaquero et al., 2015).

Tabla 4. Comparación entre EC, AT y SGNC (Burkhardt et al., 2018; Krigel & Lebwohl, 2016; Vaquero et al., 2015).

	Enfermedad celíaca (EC)	Alergia al trigo (AT)	Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC)
Prevalencia	1-3% (Popp et al., 2019)	0,5-9%	6%
Edad	Niños, adultos	Niños	Adultos
Mecanismo acción	Innata/adaptativa	Alérgico (IgE)	Innata
Alérgeno	Prolaminas insolubles en agua	Proteínas solubles en agua	FODMAPS, ATIS, AGT
Síntomas	GI y extraintestinales	GI, cutáneos, respiratorios, anafilaxia	GI y extraintestinales
Diagnóstico	Anti-TGt, EMA, DPG, HLA DQ2/DQ8	Prueba cutánea (prick-test)	Diagnóstico de exclusión
Prueba confirmatoria	Biopsia duodenal	Prueba provocación oral	Biopsia duodenal
Histología duodenal	Atrofia vellositaria	Normal	Normal
Curso enfermedad	De por vida	Temporal	desconocido
Riesgo de malignidad	Si	bajo	desconocido
Tratamiento	DSG	Eliminar trigo de la dieta	DSG

*FODMAPS: Carbohidratos de cadena corta rápidamente fermentables; ATIs: inhibidores de la amilasa y tripsina; AGT: aglutininas del germen del trigo.

1.8. Enfermedad celíaca no respondedora y enfermedad celíaca refractaria

La enfermedad celíaca no respondedora (ECNR) se define como la falta de respuesta tras 6-12 meses iniciada la DSG, se presenta alrededor del 7-30% de los pacientes con EC, y se manifiesta con una persistencia de síntomas como dolor abdominal, letargia, diarrea y déficits de hierro, vitamina B12 y folato debida a la recuperación incompleta de la mucosa digestiva. Algunas de sus causas son la exposición al gluten en la mayoría de los casos, síndrome del intestino irritable, intolerancia a la

lactosa y colitis microscópica, entre otras. Estos pacientes deben tener un seguimiento y controles periódicos para determinar la causa, normalmente se asocian a una falta de concienciación o ingestiones intencionadas, si no se trata de una causa dietética realizar una biopsia y valorar el estado de la mucosa intestinal para buscar la posible causa de atrofia vellositaria, además de una determinación del nivel de anticuerpos específicos en suero, ya que su aumento se relaciona con el consumo de gluten, ya sea intencionado o accidental (Moscoso & Quera, 2016; Nasr et al., 2015).

La enfermedad celíaca refractaria (ECR) afecta al 2% de los pacientes celíacos. Se detecta por la persistencia de signos y síntomas de malabsorción debidos a la atrofia vellositaria intestinal y la continua alteración histológica de la mucosa intestinal, a pesar de llevar una dieta estricta sin gluten más de 12 meses. Para su diagnóstico es necesario excluir otras causas de atrofia vellositaria como enteropatía autoinmune, esprue tropical o inmunodeficiencia variable común, entre otras, una vez descartadas, se define el tipo de ECR. Existen 2 tipos de ECR basada en el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales (LIE) evaluada mediante citometría de flujo y PCR. La ECR tipo I aumentan los LIE con fenotipo normal con marcadores de superficie CD3 y CD8, caracterizada desde el punto de vista clínico por un síndrome malabsortivo progresivo, presenta mejor pronóstico, con una mortalidad del 7% y ECR tipo II con expansión clonal de LIE aberrantes sin expresión de los marcadores de superficie CD3, CD8 ni receptor de células T. La ECR tipo 2 (preneoplásica) puede llegar a complicaciones como la yeyunitis ulcerosa o linfoma asociado a enteropatía (33-52%), esta última con una mortalidad del 50% a los 5 años. Por lo que en el protocolo diagnóstico de ECR es necesario descartar esta complicación mediante técnicas como la termografía por emisión de positrones, cápsula endoscópica y/o enteroscopia de doble balón. El correcto diagnóstico de ECR requiere un enfoque terapéutico distinto con introducción de terapia inmunosupresora y en algunas ocasiones quimioterapia (Malamut & Cellier, 2015; Nasr et al., 2015).

Los pacientes celíacos tienen mayor riesgo que la población general de sufrir complicaciones neoplásicas como linfoma no-Hodgking también conocido como linfoma de células T asociado a enteropatía y adenocarcinoma del intestino delgado, frecuentemente en el yeyuno, aunque también puede aparecer en zonas como hígado, cerebro, tórax y hueso, normalmente por ECR tipo 2. La sintomatología más frecuente es la pérdida de peso, anorexia, diarrea, dolor abdominal tipo cólico, fiebre, adenopatías y

hemorragia digestiva. Es importante vigilar en los pacientes diagnosticados de EC los procesos linfoproliferativos, es vital obtener un diagnóstico precoz, y mantener una estricta dieta sin gluten para evitar complicaciones más graves (Moscoso & Quera, 2016).

1.9. Tratamiento y prevención de la enfermedad celíaca. Nuevas estrategias terapéuticas en fase de desarrollo

En el manejo de la EC es necesario eliminar el gluten de la dieta para normalizar el título de anticuerpos específicos en sangre, recuperar la histología duodenal y restablecer los parámetros bioquímicos de laboratorio que se hayan alterado, así prevenir el riesgo de complicaciones futuras. El tratamiento consiste en evitar consumir productos que lleven trigo, avena, cebada y centeno en su composición. En muchas ocasiones se consume gluten de manera no consciente, por la existencia de contaminación cruzada con trazas de gluten, en cualquier etapa de la producción, desde su cultivo hasta el procesamiento industrial. Otras limitaciones del tratamiento son el elevado coste de estos productos y el cierto aislamiento social de estos pacientes, por ejemplo, a la hora de comer fuera de casa. Los pacientes celíacos frecuentemente presentan deficiencias nutricionales tales como déficit de hierro, vitamina D, folato, vitamina B12, vitamina B6 y zinc. El déficit de hierro es la alteración más común presentada en muchos de estos pacientes y se suele usar como cribado en la sospecha de EC. Los pacientes con riesgo de osteopenia u osteoporosis es importante corregir el déficit de vitamina D con calcio. Los bajos niveles de vitamina B12 y ácido fólico se asocian a trastornos neurológicos. Por eso es de vital importancia ponerse en contacto con un dietista y adecuar una dieta exenta de gluten para corregir entre otras cosas, las posibles deficiencias nutricionales provocadas por la malabsorción característica de la EC y reducir el riesgo de mortalidad (Kelly et al., 2015).

En niños pequeños en edad escolar es más fácil que lleven un adecuado control dietético supervisado por sus padres, pero en el caso de los niños que entran en la pubertad y adolescencia son más independientes y son ellos los que eligen lo que comen provocando más problemas a la hora de llevar una correcta dieta sin gluten, en estos casos es necesaria la participación de los profesionales para educar nutricionalmente y

concienciarlos de los problemas que conlleva si no se lleva un adecuado control en la alimentación (Freeman, 2017).

Por todos estos motivos crece el interés en buscar nuevas alternativas al tratamiento (DSG) que sean seguras y eficaces, basadas en los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad, se encuentran en fase de estudio, mostrados a continuación (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018; Sánchez-Valverde Visus, et al., 2017):

- Para la toxicidad del gluten:

- Modificación del gluten para evitar su inmunogenicidad (harina de trigo modificada genéticamente), aunque pierde capacidad de aglutinación y panificación.
- Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten. Se evita la formación de péptidos 33-mer y con ello el inicio del proceso inmunológico.

- Detoxificación con bacterias probióticas (*Lactobacillus*, VSL#3, éste último formado por *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*).

- Fijación del gluten con polímeros sintéticos (poly) (hydroxyethylmethacrylateco-styrene sulfonate). Se unen a la gliadina formando una estructura estable y evita su absorción. Son de bajo coste y presentan pocos efectos adversos.

- Toxicidad de los péptidos específicos:

- Hidrólisis de péptidos tóxicos de la gliadina (prolyl-endopeptidasas, ALV003 o glutenasas, *Triticeae* y *Rothia*). Estas enzimas rompen los péptidos ricos en prolina y los hacen más pequeños para facilitar su absorción.

- Aumento de la permeabilidad intestinal:

- Prevención de la absorción de los péptidos tóxicos de la gliadina (Larazotida, es un hexapéptido sintético). Evita la apertura de las “uniones estrechas” de las células epiteliales del intestino delgado. Debe ser administrado junto a otros fármacos.

- Alteración de la respuesta inmunológica:

- Bloqueo de la presentación del antígeno (inhibición de la transglutaminasa tisular) o bloqueadores del reclutamiento de linfocitos (Inhibidores de integrina $\alpha 4 \beta 7$ y MadCam-1, Inhibidores de la unión CCL25-CCR9 y CXCL10 – CXCR3). Tienen efectos secundarios.

- Antagonistas de la activación de los linfocitos NKG2D (evita la atrofia de las vellosidades)

- Bloqueo en la unión entre HLA DQ y linfocitos T (evita la cascada inflamatoria).
- Modulación de la cascada proinflamatoria:
 - Antiinflamatorios generales
 - Anticitocinas
- Alteración de la inmunidad adaptativa
 - Inducción a la tolerancia (vacuna): anticuerpos antigliadina de la clara de huevo, vacuna para recuperación de la tolerancia oral a la gliadina, inoculación con el nematodo intestinal *Necator americanus*, modula la respuesta al gluten.
- Daño (apoptosis) de la mucosa intestinal
 - Restauración de la mucosa (R-Spondina-1)

1.10. Seguimiento del paciente

Es preciso llevar un seguimiento médico periódico de la EC tras su diagnóstico para controlar la evolución de los síntomas, adherencia a la DSG y las posibles complicaciones que puedan surgir. Durante el primer año de diagnóstico se requiere un seguimiento de la historia clínica del paciente (entrevista) y serología cada 3-6 meses hasta normalizar la clínica (anticuerpos anti-TGt y DPG). Se recomienda realizar endoscopia superior con la toma de biopsias intestinales para monitorizar los casos con falta de respuesta clínica o recaída de los síntomas a pesar de llevar una DSG. Además, debe comprobarse la vuelta a la normalidad de los parámetros de laboratorio (hemograma, coagulación y bioquímica) que se hayan visto alterados, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el riesgo de complicaciones. También se requiere la visita con el nutricionista y el gastroenterólogo. Una vez que el paciente ya se estabiliza, y conoce todas las pautas referentes al control de la enfermedad, el seguimiento será anualmente o cada dos años (Rubio-Tapia et al., 2013).

Hay estudios que demuestran que a medida que se incrementa el título de anticuerpos anti-TGt y en presencia de síntomas gastrointestinales, existe mayor grado de atrofia vellositaria, aunque no siempre es así, y es el caso de la EC potencial, que a pesar de tener la serología positiva no presentan atrofia vellositaria en la mucosa digestiva (Singh et al., 2015; Taavela et al., 2013). La biopsia se considera el mejor marcador para determinar la adherencia al tratamiento y la recuperación histológica, sin embargo, es una técnica invasiva y de coste elevado, por lo que no resulta útil en la

monitorización del paciente celíaco (Comino et al., 2016). El marcador utilizado en la práctica clínica habitual es la determinación del nivel de anticuerpos anti-TGt en suero, la normalización de los niveles séricos en sucesivas mediciones indica buena adherencia al tratamiento (Wessels et al., 2018).

Si tras la dieta sin gluten persisten los síntomas y/o los títulos de anticuerpos específicos en suero no disminuyen, puede ser debido a transgresiones dietéticas en las que no seamos conscientes de la presencia de gluten (alimentos procesados y/o medicamentos), por contaminación cruzada con trazas de gluten o bien por la falta de respuesta a la dieta, en ésta última se podría sospechar de ECR donde se requerirá un tratamiento más o menos agresivo en función de su tipología (Bai et al., 2016).

La mayoría de los pacientes diagnosticados de celiaquía mejoran los síntomas a las dos semanas de comenzar la dieta sin gluten, los títulos de anticuerpos disminuyen hasta su completa negativización alrededor de los 6-12 meses y la restauración histológica puede durar meses o años. Es de gran utilidad que los pacientes celíacos contacten con asociaciones de celíacos que ofrecen asesoramiento para tratar de conocer mejor la enfermedad y aprender los hábitos alimentarios necesarios para llevar una adecuada dieta estricta sin gluten (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

1.10.1. Péptidos inmunogénicos del gluten (GIP)

Las tasas estimadas en cuanto al cumplimiento dietético varían del 17-80%, depende de factores asociados como la edad del paciente o la edad al diagnóstico de la EC. Esto puede dar lugar a complicaciones como mayor riesgo de padecer otros trastornos inmunes, problemas de fertilidad, osteoporosis o incluso linfomas. Hoy día para evaluar la adherencia al tratamiento (DSG) se necesitan entrevistas médicas sobre hábitos alimentarios, determinaciones serológicas ya que una curva descendente del título de anticuerpos anti-TGt IgA se correlaciona con una buena adherencia a la dieta libre de gluten, sin embargo es difícil detectar las pequeñas trazas o transgresiones, por tanto presenta limitaciones para el seguimiento de los pacientes. Se ha visto que los péptidos inmunogénicos que forman el gluten son resistentes a las enzimas digestivas, circulan por el tracto gastrointestinal produciendo toxicidad en los pacientes celíacos, y los podemos encontrar en las heces tras el consumo de gluten. El péptido inmunogénico

encargado de producir la toxicidad es el 33-mer α -gliadina, identificado como el primero que inicia la respuesta inflamatoria en pacientes celíacos. Éstos pépticos reaccionan con el anticuerpo monoclonal anti-33 mer G12 y A1, podemos detectarlos en heces u orina a través de ELISA, con un límite de detección de 0,6 ppm (0,6 ng/gliadina/ml), permite cuantificar la cantidad de gluten ingerido. Según publicaciones recientes, la detección de estos péptidos en orina (detectable durante 6-48h después de la ingestión de gluten) y en heces (detectables hasta 4 días), es una técnica no invasiva, sensible y específica con las siguientes aplicaciones, monitorización de la dieta exenta de gluten, detección del consumo de gluten de forma no intencionada (trazas) y diagnóstico de la EC refractaria (Comino et al., 2016; Miranda et al., 2016; Moreno et al., 2017).

1.11. Dieta sin gluten.

Una dieta estricta libre de gluten consiste en eliminar de la dieta cualquier producto que lo contenga (trigo, avena, cebada, centeno, espelta, Kamut, triticale y derivados como almidón, harinas, panes, pastas, etc). El paciente celíaco debe mantener la DSG durante toda la vida, por eso despierta el interés entre científicos en investigar nuevas alternativas terapéuticas que faciliten el tratamiento. Cuanto mayor sea el tiempo de exposición al gluten en pacientes celíacos y mayor sea la edad al diagnóstico, incrementa la probabilidad de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, debida a la activación de la respuesta inmune que desencadena el gluten. No resulta fácil llevar a cabo una DSG (comer fuera de casa, contaminaciones cruzadas, elevado precio de los productos sin gluten, entre otras) y al tratarse de una dieta de por vida es fácil transgredir, ya que en ocasiones el paciente se siente bien y sin síntomas, aunque ingiera cantidades de gluten, como consecuencia podría llevar a complicaciones como mayor riesgo de fracturas, problemas de fertilidad, abortos de repetición en el embarazo e incremento del riesgo de cáncer intestinal. Es importante destacar que, en la dieta sin gluten, para suplir esa elasticidad y untuosidad de los alimentos se usan otras grasas saturadas (aceite de palma o coco) y azúcares simples que hacen que tengan peor valor nutricional que sus homólogos con gluten, por lo que se está observando un incremento de peso, colesterol, triglicéridos y riesgo de desarrollar patologías cardiovasculares que pacientes celíacos. Por tanto se recomiendan evitar productos manufacturados y aumentar el consumo de productos frescos (Calvo Romero, 2013).

Tabla 5. Clasificación de alimentos en función del contenido de gluten (Polanco Allué et al., 2008):

Alimentos libres de gluten	Alimentos que pueden contener gluten	Alimentos que contienen gluten
<ul style="list-style-type: none"> - Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada. - Alimentos infantiles (leches). - Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido de calidad extra. - Pescados y mariscos frescos, congelados, sin rebozar, y en conserva al natural o en aceite. - Huevos, huevina. - Verduras, hortalizas y tubérculos. - Frutas. - Arroz, maíz, tapioca, así como sus derivados. - Legumbres. - Azúcar, miel, edulcorantes. - Aceites y grasas comestibles. - Café en grano o molido, infusiones y refrescos. - cacaos y chocolates a la taza. - Vinos, bebidas espumosas. - Aperitivos: encurtidos, palomitas maíz - Frutos secos naturales. - Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano y todas las naturales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Embutidos: chopped, mortadela, chorizo, morcilla, salchichas, etc. - Patés. Quesos fundidos, de untar, especiales para pizzas. - Conservas de carne, albóndigas, hamburguesas. - Conservas de pescado en salsa, con tomate frito. - Salsas, condimentos y colorantes alimentarios. - Sucedáneos de café, chocolate, cacao y otras bebidas de máquina. - Frutos secos tostados o fritos con harina y sal. - Caramelos y golosinas. - Algunos tipos de helados. - Especias molidas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pan, cereales y harinas de trigo, cebada, centeno, triticale y kamut®. - Bollos, pasteles y tartas. - Galletas, bizcochos y productos de repostería. - Pasta alimenticia: fideos, macarrones, tallarines, etc. - Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada. - Productos manufacturados en los que entre en su composición cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, féculas, sémolas, proteínas. - Obleas de comunión. - Avena sin certificar y/o no segura.

La Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), actualiza anualmente la lista de los alimentos sin gluten o productos aptos para celíacos y los divide en tres categorías: producto genérico y no genérico, dentro de este último se subdivide en específico, convencional y no apto. El producto genérico es aquel que de forma natural no contiene gluten (carnes, pescados, frutas, verduras...), es decir aquellos alimentos no procesados industrialmente. El producto específico son aquellos alimentos que en su composición no llevan trigo, cebada, centeno, avena y derivados, por lo que son elaborados para pacientes celíacos. Estos productos deben ir certificados con la Marca de Garantía "Controlado por FACE" y/o Sistema de Licencia Europeo (ELS) o "Espiga Barrada". El producto convencional son aquellos alimentos que según su formulación podrían ser consumidos por los pacientes celíacos por no contener gluten, pero no han sido preparados exclusivamente para ellos. Son los que generan más dudas entre los celíacos. Por último, los productos no aptos contienen cereales con gluten o derivados de los mismos. Para que un alimento sea catalogado "sin gluten" según el Codex Alimentarius el producto final debe contener menos de 20 ppm (mg/Kg) de gluten (Polanco Allué et al., 2008).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Justificación

La EC es una patología crónica de origen autoinmune más frecuente y de elevada prevalencia en la población general. Cada vez se detectan más casos, no solo en niños, sino en adultos y edad avanzada, debido a los avances en los métodos de detección.

El espectro clínico de la enfermedad varía ampliamente, esta diversidad de signos y síntomas representa un gran desafío para los profesionales de la salud. El inicio de la enfermedad o la aparición de los síntomas, pueden ocurrir en cualquier momento de la vida, incluido en edad avanzada; más del 70% de los nuevos casos diagnosticados se detectan por encima de los 20 años (Bai et al., 2016). En las últimas décadas, se ha observado un cambio en la evolución del espectro clínico de la forma clásica, característica en niños pequeños, hacia una forma atípica y asintomática frecuente en niños mayores y adultos (Dominguez Castro et al., 2017).

El diagnóstico de la EC se basa en la presencia de autoanticuerpos específicos en suero, portador de los haplotipos HLA DQ2/DQ8 y como prueba confirmatoria, la realización de la biopsia duodenal, la cual podría ser evitada en niños si cumplen con los criterios propuestos por la ESPGHAN. Otras determinaciones no invasivas se basan en la detección de péptidos inmunogénicos del gluten en heces y orina, habiéndose mostrado útil en el seguimiento de la enfermedad para valorar las transgresiones alimentarias. Tras la retirada del gluten de la dieta, los anticuerpos en suero se normalizan de forma general entre los 6-12 meses, aunque depende del nivel inicial, y se restaura la arquitectura de la mucosa duodenal en un periodo relativamente corto, habitualmente 6-24 meses (Al-Toma et al., 2019; Paul et al., 2019). Aquellos pacientes que continúan con síntomas a pesar de la DSG es obligado llevar a cabo una búsqueda de fuentes ocultas de gluten en la dieta o transgresiones mínimas, la mayoría de los casos que persisten sintomáticos, mantienen títulos elevados de anticuerpos y/o tienen lesión duodenal mantenida.

Se han descrito numerosas patologías asociadas a la EC, algunas de ellas comparten la misma base inmunopatogénica relacionada con el sistema HLA y otras tienen una asociación clínica demostrada. La prevalencia de enfermedades autoinmunes

en la EC es mayor que en la población general y se incrementa con la edad al momento del diagnóstico, relacionándose con el tiempo de exposición al gluten (López Casado et al., 2018).

Aunque la EC esté aumentando su incidencia, la mayoría de los casos siguen sin diagnosticarse, esto podría deberse a que en su mayoría son casos asintomáticos o con síntomas tan leves para llamar la atención clínica (Hujoel et al., 2019).

Diferentes estudios informan que entre el 45-81% de los pacientes realizan un seguimiento estricto de la dieta y entre el 6-37% de los celíacos manifiestan falta de adherencia al tratamiento, pudiendo ser incluso subestimados, sobre todo durante la etapa de adolescencia, período comprendido entre los 10-19 años de edad definido por la OMS (Martínez Gómez, 2013). En España, no existe un modelo sobre cómo realizar la transición de la atención del paciente celíaco (desde el pediatra al gastroenterólogo de adultos), ni sobre el nivel de atención sanitaria al que corresponde hacerlo, atención primaria o especializada (Camarero Salces & Roldán Martín, 2013). Un estudio informa que los niños controlados por atención primaria tuvieron un peor cumplimiento de la dieta que los controlados por los especialistas pediátricos (Mozer-Glassberg et al., 2011).

En los últimos años, se están investigando nuevos avances y alternativas basados en la etiopatogenia de la enfermedad, aunque hoy día el tratamiento de elección se basa en una dieta exenta de gluten.

Existen pocos estudios que relacionen cómo afecta el diagnóstico de la EC de la presencia de enfermedades asociadas que cursen con enteropatía y sintomatología atípica. Además, los estudios de prevalencia y descriptivos de la EC en el área mediterránea son escasos (Navalón-Ramon et al., 2016). Con el presente estudio se pretende ampliar el conocimiento sobre el espectro clínico de la EC en función del sexo y de los grupos de edad, evaluar el seguimiento de los pacientes celíacos a través de la determinación de los anticuerpos anti-TGt IgA en suero y el daño en la mucosa intestinal, así como evaluar el rol de las enfermedades asociadas en la evolución de la enfermedad. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de las publicaciones más recientes, y se ha realizado un estudio prospectivo observacional, durante el período 2007-2017, en una población seleccionada perteneciente al área Jaén Norte, relacionando historias clínicas y parámetros de laboratorio relacionados tanto con la EC como con enfermedades asociadas.

Objetivos

El **objetivo general** de este estudio es conocer la prevalencia de la enfermedad celiaca en un grupo de población identificando determinantes y factores que modifican la expresión de la enfermedad.

Para alcanzar este objetivo se han planteado los siguientes **objetivos específicos**:

- Evaluar las variaciones de prevalencia en las formas de presentación clínica (clásica o atípica) de la EC y enfermedades asociadas en personas adultas y niños y niñas, debido a la variación en el espectro clínico observado en los últimos años.
- Conocer la prevalencia de la EC en la Zona Básica de Salud (ZBS) que recibe el Hospital San Agustín de Linares procedente de los municipios de Jaén Norte del Departamento de Salud Jaén de la Comunidad Andaluza e identificar los determinantes socio-demográficos y clínicos que afectan al grado de lesión intestinal.
- Valoración de los factores asociados a la evolución de los anticuerpos anti-TGt y su asociación con las transgresiones dietéticas y las enfermedades asociadas a la EC.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. Estudios clínicos sobre la enfermedad celíaca (2014-2019): revisión sistemática de la prevalencia de la presentación clínica y enfermedades asociadas por edades.

Rev Esp Nutr Hum Diet. 2020; 24(3)

Estudios clínicos sobre la enfermedad celíaca (2014-2019): revisión sistemática de la prevalencia de la presentación clínica y enfermedades asociadas por edades

Authors: Miró M, Alonso-Garrido M, Lozano M, Manyes L*

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal, Universitat de València. Valencia, España.

*Corresponding autor:

Lara Manyes

Laboratory of Food Chemistry and Toxicology. Facultat de Farmàcia.

Universitat de València. Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot (Spain)

Telephone: +34963543057

e-mail: lara.manyes@uv.es

RESUMEN

Introducción: La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por una gran variedad de signos, síntomas y enfermedades asociadas en su forma de presentación, incluso puede cursar de forma asintomática. Recientes estudios muestran la variación del espectro clínico según la edad. En niños y niñas pequeñas predomina la forma clásica con síntomas como distensión abdominal, disminución del apetito, diarrea y pérdida de peso. Las manifestaciones atípicas frecuentes en niños mayores son dolor abdominal, estreñimiento, reflujo, vómitos, fatiga, talla baja. En adultos se observa una reducción de la forma de presentación clásica e incremento de la no clásica.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática en la que se han incluido los artículos sobre signos y síntomas de la EC clásica y atípica en niños y adultos, además de las enfermedades que se asocian de forma frecuente a esta patología. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de los artículos fueron PubMed, Web of Science y Scopus, de los últimos seis años (2014-2019). Se han evaluado un total de 164 artículos tras los criterios de selección, de los cuales se han incluido en el estudio los 20 artículos más relevantes.

Resultados: La EC se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres y a edades más tempranas que a los hombres. En niños menores de dos años predomina la EC clásica, aunque de forma más intensa que en niños y niñas pequeñas. En niños y niñas mayores, adolescentes y edad adulta varía la forma de presentación hacia la atípica o no clásica y asintomática.

Conclusiones: El incremento en la prevalencia en los últimos años, gran heterogeneidad de síntomas, enfermedades asociadas y la variación del espectro clínico hacia una forma atípica con síntomas extraintestinales causa retraso en su diagnóstico por lo que deben reconocerse para que se detecte de manera más precoz.

Palabras clave: enfermedad celíaca; prevalencia; signos y síntomas; enfermedades autoinmunes.

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease (CD) is characterized by a wide variety of signs, symptoms and associated diseases in its presentation, it can even be asymptomatic. Recent studies show the variation of the clinical spectrum according to age. In young children, classic celiac disease predominates with symptoms such as abdominal distension, decreased appetite, diarrhea and weight loss. Frequent atypical manifestations in older children are abdominal pain, constipation, reflux, vomiting, fatigue and short stature. In adults there is a reduction in the classical presentation and an increase in the non-classical.

Material and methods: A systematic review was conducted in which articles on signs and symptoms of classical and atypical CD in children and adults have been included, in addition to the diseases that are frequently associated with this pathology. The databases used to search the articles were PubMed, Web of Science and Scopus, from the last six years (2014-2019). A total of 164 articles have been evaluated following the selection criteria, of which the 20 most relevant articles have been included in the study.

Results: CD is diagnosed more frequently in women and at earlier ages than men. In children under two years old, classical CD predominates although more intensely than in young children. In older children, teenagers and adults, the form of presentation changes towards atypical or non-classical and asymptomatic.

Conclusions: The increased prevalence in the last years, great heterogeneity of symptoms, associated diseases and the variation of the clinical spectrum towards an atypical form with extraintestinal symptoms causes delay in its diagnosis so they must be recognized to be detected earlier.

Keywords: celiac disease; prevalence; signs and symptoms; autoimmune diseases

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es la enteropatía crónica de origen autoinmune más frecuente a nivel mundial, desencadenada por la ingestión de gluten y proteínas relacionadas, en personas genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presentación conjunta de manifestaciones clínicas sistémicas, anticuerpos específicos en suero como antitransglutaminasa tisular (ATGt), antiendomio (EMA) y péptidos deaminados de la gliadina (DPG), los cuales sustituyen a anti gliadina (AGA), haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8 y presencia de alteraciones histopatológicas en la biopsia duodenal como incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE), atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas¹.

La prevalencia global de EC se estima alrededor del 1%². La incidencia de EC se ha incrementado en los últimos años según la edad y área geográfica, las tasas en personas adultas han aumentado de 3,08/100.000 habitantes en el año 1995 a 11,13/100.000 habitantes en 2005 y en niños y niñas de 2,08/100.000 habitantes por año (1981-1985) a 6,89/100.000 habitantes por año (2001-2005)³. En la actualidad, se están diagnosticando nuevos casos de EC entre la tercera y cuarta décadas de vida, observándose en mayor proporción en mujeres que en hombres (2-3:1)⁴. La edad media en el diagnóstico de la EC en personas adultas es de 52 y 44 años en hombres y mujeres, respectivamente⁵.

La EC es un trastorno multisistémico, caracterizado por manifestaciones clínicas muy variables, similares en ambos sexos y a todas las edades, clasificadas en los siguientes grupos según Glissen et al. (2019)⁶ y Kalleveen et al. (2018)⁷:

1) La EC clásica se caracteriza por presentar sintomatología digestiva, destacando la diarrea crónica, pérdida de peso, síndrome de malabsorción (esteatorrea), retraso en el desarrollo y “crisis celíacas” (diarrea, distensión abdominal, hipotensión, hipoproteinemia con alteraciones metabólicas severas), ésta última sobre todo en niños y niñas. 2) La EC no clásica o atípica se asocia tanto a manifestaciones gastrointestinales (dolor y distensión abdominal, estreñimiento, vómitos) como manifestaciones extraintestinales (anemia ferropénica, aumento de enzimas hepáticas, osteopenia y osteoporosis, artritis, aftas orales, defectos del esmalte dentario, fatiga, talla baja, diabetes mellitus tipo I (DM-I), tiroiditis autoinmune, dermatitis herpetiforme (DH), infertilidad de origen desconocido y alteraciones neurológicas). 3) En la EC asintomática

no aparece ningún síntoma, pero los pacientes deben ser tratados con una dieta estricta libre de gluten, en la que se ha podido comprobar que mejora la calidad de vida. Se incluyen la EC silente, la latente y la sensibilidad al gluten no celíaca.

Es necesario el cribado de EC en manifestaciones atípicas que a menudo pueden no asociarse a la enfermedad y causan retraso en el diagnóstico. La prevalencia de EC en niños y niñas estreñidas con resistencia al tratamiento es de 1:28⁸. Otra manifestación en niños es el defecto del esmalte dentario cuya prevalencia en la EC varía del 38-96% y en su mayoría el tipo es grado 1⁹.

Otra manifestación extraintestinal a tener en cuenta son las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, la prevalencia entre EC y epilepsia varía del 0,8-6%¹⁰, otras descritas son la ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, demencia, depresión y cefaleas¹¹.

La prevalencia de EC y anemia ferropénica varía ampliamente del 1,8-20%, es una manifestación común de la enfermedad¹².

Alrededor del 35% de los pacientes celíacos son más susceptibles de padecer otras enfermedades autoinmunes de manera conjunta con la EC como DM-I, tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo y otros trastornos hepáticos, dermatológicos y cardíacos de origen autoinmune^{13,14}. La prevalencia informada en la literatura de EC en colitis colagenosa y linfocítica es del 3-23% y del 6-15%, respectivamente¹⁵. El síndrome de Down puede asociarse con otros trastornos autoinmunes y manifestarse a cualquier edad, la prevalencia de EC en sujetos con síndrome de Down varía de 4,6-13%¹⁶.

La mejora en la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas han llevado a un mayor reconocimiento de la enfermedad en la detección tanto de pacientes sintomáticos y asintomáticos, como de aquellos que pertenecen a grupos de riesgo como familiares de primer grado, DM-I, déficit selectivo de IgA, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison y síndromes de Sjögren, Turner, Williams, Down entre otros¹⁷. Es de señalar que el riesgo de padecer EC es seis veces mayor en pacientes con síndrome de Down¹⁸.

Aunque aún sigue siendo una patología infradiagnosticada, ya que se estima que por cada caso diagnosticado existen de 5-10 casos sin diagnosticar¹⁹.

El aumento de la variabilidad en la sintomatología, grupos de riesgo y la deriva hacia formas de EC no clásica, silente o latente, hacen necesarios estudios que determinen nuevas estrategias de diagnóstico basadas en las nuevas manifestaciones clínicas de la EC y/o aquellas propias de enfermedades asociadas. La realización del estudio queda justificada por varios motivos: 1) Necesidad de informar a los profesionales de la salud para que la EC se detecte de manera más precoz, evitando continuas visitas médicas que causan retraso en el diagnóstico y costes sanitarios.

1) Necesidad del estudio de nuevas directrices para detectar a un elevado número de pacientes que son celíacos y no presentan síntomas, aunque no hay consenso entre las sociedades científicas para un cribado de la población general. 3) Al tratarse de un trastorno de origen autoinmune, los pacientes son más susceptibles de padecer otras patologías inmunitarias, por lo que es necesario reconocer a aquellos que pertenezcan a grupos de riesgo y reducir la morbimortalidad.

El objetivo de este trabajo es evaluar las variaciones de prevalencia en las formas de presentación clínica (clásica o atípica) de la EC y enfermedades asociadas en personas adultas y niños y niñas, ya que se observan cambios en el espectro clínico en los últimos años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión sistemática se siguieron las recomendaciones propuestas por la declaración PRISMA²⁰. Los estudios se identificaron mediante la búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus de los últimos seis años (2014-2019). La estrategia de búsqueda se basó en el uso de las siguientes palabras clave: celiac disease, sign, symptom, prevalence, autoimmune disease.

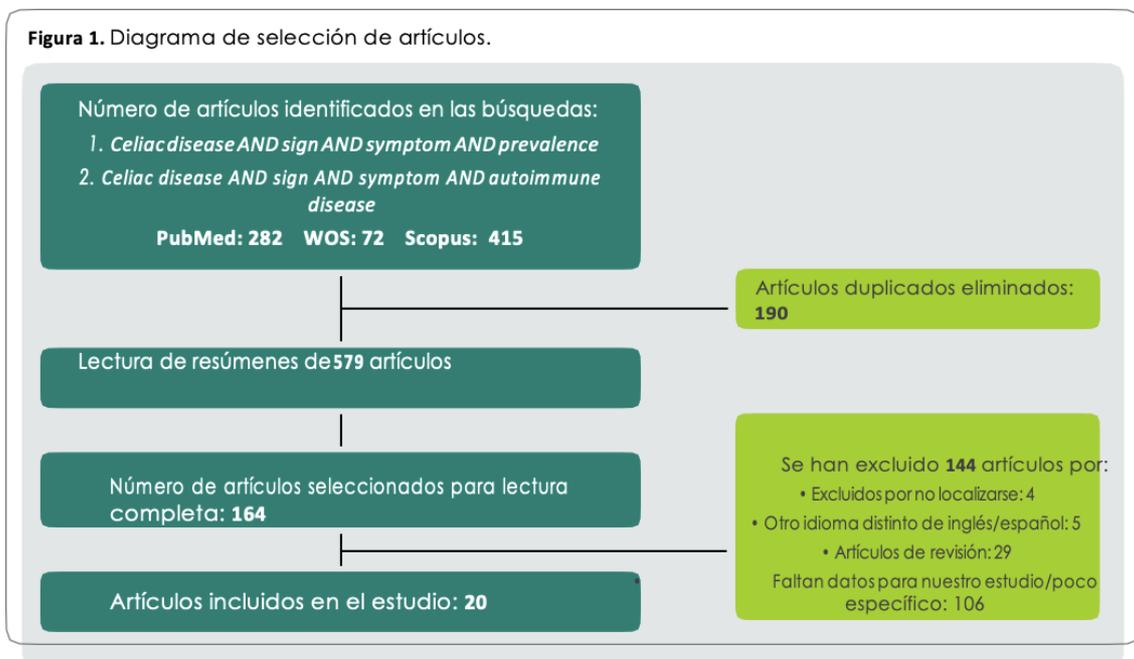
La búsqueda inicial que incluyó los siguientes filtros: período (rango 2014-2019), sujetos humanos, estudios clínicos, ensayos clínicos, conjuntos de datos, metaanálisis, ensayos aleatorizados y ensayos controlados. Se realizaron dos búsquedas entre las tres bases de

datos: 1) celiac disease AND sign AND symptom AND prevalence y 2) celiac disease AND sign AND symptom AND autoimmune disease.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se obtuvieron un total de 769 artículos. Se eliminaron 190 artículos por estar duplicados y se excluyeron 415 artículos tras la lectura de los resúmenes por no ceñirse a la temática del trabajo planteado. Se examinaron de manera completa un total de 164 artículos y tras su lectura se descartaron 144 por los siguientes motivos: a) por no localizarse, bien por estar restringido su acceso o por no encontrar la página web; b) por estar en un idioma diferente al inglés o español, por no detallar formas de presentación ni enfermedades asociadas o falta de datos para nuestro estudio; d) ser artículos de revisión o casos clínicos. Finalmente, por todos los motivos expuestos anteriormente se incluyeron 20 artículos en el estudio. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo seguido en la revisión y selección de artículos.



Datos extraídos de la revisión sistemática

En esta revisión se han incluido los artículos sobre signos y síntomas de la EC clásica y atípica en niños y adultos, además de las enfermedades que se asocian de forma frecuente a esta patología. Las principales características de los 20 estudios incluidos en esta revisión se resumen en la Tabla 1. Doce estudios se realizaron en personas adultas y ocho en niños y niñas. La mayoría de trabajos considera personas adultas a las mayores de 18 años y sólo un estudio se refiere a las mayores de 15 años. En el caso de niños y niñas, la mayoría considera a las menores de 18 años y dos estudios menores de 15 años. Estos estudios han sido seleccionados por detallar formas de presentación, enfermedades asociadas, signos y síntomas de la EC en diferentes grupos de edad para observar las variaciones del espectro clínico en los últimos años.

Todos los estudios incluidos en este trabajo muestran una mayor prevalencia de EC en el sexo femenino tanto en personas adultas como menores. Las mujeres se diagnostican a edades más tempranas que los hombres, alrededor de 40 y 50 años²¹⁻²⁴. Se han obtenido de la Tabla 1 los siguientes resultados: total de pacientes adultos: 2.831 (1.997 mujeres y 834 hombres) 70,5% mujeres y 29,5% hombres; total de pacientes pediátricos: 3.522 (2.139 niñas y 1.383 niños) 60,7% niñas y 39,3% niños.

En la Tabla 2 se presentan los síntomas clínicos más frecuentes durante la enfermedad celíaca.

Tabla 1. Principales características de los artículos incluidos en esta revisión que evalúan signos, síntomas y enfermedades asociadas a la EC.

Tipo de estudio	N/Tipo población	Objetivo	Resultados	Referencia/País
Cohorte, retrospectivo	N=93 Adultos y adultos celíacos (≥15 años hasta 75 años)	Describir incidencia de EC y sus complicaciones en el momento del diagnóstico	Mujer 76%. Incidencia: 6,4/100.000 personas-año Edad media en el momento del diagnóstico 36 años Síntomas: diarrea, pérdida de peso (EC clásica) en la mitad de los pacientes Enfermedades asociadas: DM-I, disfunción tiroidea, DH EC clásica > EC no clásica, EC silente	21 Dinamarca
Cohorte, retrospectivo	N=412 Adultos y adultos celíacos (≥18 años)	Enfoque en la presentación de síntomas, coexistencia de enfermedades autoinmunes y complicaciones malignas de la EC	Mujeres el 65,6%. Edad media de diagnóstico: 39,45 años 1/3 presentó diarrea, fatiga, dolor abdominal, pérdida de peso, pero están aumentando síntomas atípicos como estreñimiento y reflujo Enfermedades asociadas (25,2%): DM-I, colitis microscópica, tiroiditis autoinmune Complicaciones (12,9%): carcinoma basocelular, EALT, colorectal	22 Holanda
Cohorte, retrospectivo	N=385 Adultos y adultos celíacos (≥18 años)	Influencia del género en: la edad al diagnóstico, presentación clínica y prevalencia de enfermedades asociadas	Mayor prevalencia de EC en mujeres y se diagnostican a edades más tempranas que los hombres Formas de presentación: EC clásica > EC no clásica > EC silente Síntomas: mujeres (náuseas, vómitos, estreñimiento), hombres (esteatorrea). Enfermedades autoinmunes: hipotiroidismo, colitis microscópica, Graves, psoriasis, DM-I	23 Estados Unidos
Cohorte, retrospectivo	N=749 Adultos y adultos celíacos (18-91 años)	Analizar el cambio de presentación clínica durante el periodo 1960-2015 (disminución EC clásica y aumento EC no clásica o silente)	Prevalencia EC mujeres:hombres ratio 2.2:1 EC clásica presentación más común en el momento del diagnóstico (diarrea, esteatorrea, pérdida peso, retraso en el desarrollo) Síntomas: mujeres (estreñimiento, distensión abdominal y anemia ferropénica), hombres (pérdida de peso) EC clásica > EC no clásica > EC silente Enfermedades asociadas: enfermedad tiroidea, DM-I, psoriasis, EI	24 Irlanda
Casos y controles	N=341 (91 EC + EI) y 250 EC sin EI Adultos y adultos celíacos (18-76 años)	Evaluar el espectro de enfermedades autoinmunes y factores de riesgo asociados a personas adultas celíacas	77,4% mujeres 26,6% de celíacos tenían al menos una EI, endocrinas y dermatológicas las más frecuentes (tiroiditis autoinmune, psoriasis, DM-I, DH) EC no clásica > EC clásica > EC silente Factores de riesgo (EC + EI): sobrepeso, persistencia síntomas, antecedentes familiares con EI	25 Italia
Multicéntrico, prospectivo, búsqueda de casos	N=129 Adultos y adultos con diagnóstico de EC (16-99 años)	Evaluar la importancia de las diferentes formas de presentación asociadas a la EC para incrementar su detección	Búsqueda de pacientes con anticuerpos ATGt y EMA Edad media 55,8 años y 65,1% mujeres Prevalencia 3,2% de EC Síntomas GI (diarrea, síntomas del intestino irritable, pérdida peso) no se asociaron con la EC (EC clásica) La anemia, antecedentes enfermedades autoinmunes, osteoporosis, familiares de primer grado y edad temprana se asociaron al diagnóstico de EC (EC atípica) EC atípica y EC silente > EC clásica	26 Reino Unido

Tipo de estudio	N/Tipo población	Objetivo	Resultados	Referencia/ País
Cohorte, Retrospectivo	N=135 Adultos y adultas (≥18 años) con enteropatía leve de EC y 392 con síndromes GI funcionales	Evaluar el aumento de IE en el fenotipo clínico de celacos con enteropatía leve comparado con dos cohortes con síndrome GI funcional	Mayor prevalencia en el sexo femenino CoelD (síntomas intestinales, enfermedades asociadas, cribado familiar y síntomas extraintestinales) IE en el fenotipo y mD y NorD (síndromes funcionales) síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, dispepsia, pérdida de peso Síntomas extraintestinales (anemia) y enfermedades asociadas (disfunción tiroidea) más frecuentes en CoelD Todos los pacientes de CoelD portaban haplotipo HLA DQ2/DQ8. La duodenitis linfocítica tiene una presentación clínica diferente en pacientes CoelD y en pacientes con síndrome GI funcional	27 Italia
Transversal	N=80 Adultos y adultas celiacos (23-75 años)	Evaluar características clínicas, factores psicológicos, y calidad de vida relacionada con la salud, antes y después del diagnóstico	El 80% fueron mujeres, edad media 48,6 años Síntomas típicos en la mayoría de los pacientes: diarrea, distensión-dolor abdominal, fatiga, dispepsia, pérdida de peso y 30% atípicos (estreñimiento, alteraciones cutáneas, osteoporosis, infertilidad, abortos recurrentes) EC clásica > EC no clásica (esta última en aumento) 63,8% diagnóstico previo de EII y el 28,8% dispepsia provoca retraso diagnóstico, peor calidad de vida	28 México
Prospectivo	N=80 Adultos y adultas y edad avanzada con EC o NCGS (18-65 años)	Investigar la variación del estado nutricional y sintomatología en pacientes EC y NCGS tras asesoramiento dietético	Edad media 42 años y mujeres el 80% Prevalencia EC (66,2%) y NCGS (33,8%) Síntomas intestinales seguidos de extraintestinales Dolor-distensión abdominal, estreñimiento y epigastralgia principales motivos de consulta. Tras DSG se normalizan los síntomas tanto en EC como en NCGS	29 Brasil
Casos y controles	N=159 Adultos y adultas celiacos (18,1-87,7 años)	Evaluar la utilidad de la búsqueda de casos de EC en la población adulta no diagnosticada, indicaciones para la prueba serológica, síntomas clásicos y no clásicos	Edad media 44,2 años y 61% mujeres Prevalencia de EC no diagnosticada 0,88% El 23% se diagnosticó de EC con un tiempo medio de diagnóstico de 5,69 años Síntomas asociados con el diagnóstico de EC: déficits de vitaminas, anemia, déficit de hierro, diarrea crónica, dolor-distensión abdominal, atrofia vellositaria, DH, hipotiroidismo, infertilidad, fatiga, familiares de primer grado, DM-1, vitiligo. Personas con EC no diagnosticada son más propensas a desarrollar osteoporosis, DH, fatiga crónica, tiroiditis y enfermedades autoinmunes. La estrategia de búsqueda de casos es eficaz (tamaño de muestra 47.557)	30 Minnesota
Cohorte, retrospectivo	N=195 Adultos y adultas (18-68 años)	Analizar la presentación clínica serología, alteraciones histopatológicas y datos de laboratorio en un periodo de 10 años (2003-2013)	Prevalencia de EC: 147 mujeres (75,3%) y 48 hombres (24,7%), edad media 33 años. EC con síntomas GI (67,1%): dolor abdominal inespecífico, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia, acidez, diarrea crónica y pérdida de peso. EC con síntomas no-GI (32,8%): anemia ferropénica, DH, osteoporosis, elevación enzimas hepáticas, fatiga crónica, dolor articular, cefalea, infertilidad, ataxia, epilepsia, estomatitis aftosa Prevalencia de historia familiar de EC (7,17%), déficit de IgA (6,2%) y EI (3,5%) El grado de atrofia más característico fue Marsh III (71,05% de los pacientes) y el 75% de los pacientes dieron positivo los anticuerpos ATG (correlación estadísticamente significativa entre el grado de atrofia y el título de anticuerpos ATG) Todos los pacientes con DH presentaron atrofia vellositaria severa y alto nivel de anticuerpos ATG	31 Rumanía

Tipo de estudio	N/Tipo población	Objetivo	Resultados	Referencia/ País
Transversal	N=73 Adultos adultos (18-58 años)	Determinar síntomas, patologías asociadas y características de la EC	Prevalencia de EC: 56 mujeres (76,7%) y 17 hombres (23,3%), edad media (30.15 ± 9.64) La aparición de EC en <18 años (39,72%) y ≥18 años (60,27%) El 38,29% tienen bajo peso; el 8,51% sobrepeso y el 2,12% obesidad El 20,5% pacientes con historia familiar de EC Síntomas GI (1,40%): diarrea (69,2%) y dolor abdominal (53,8%); síntomas extra-digestivos (41,1%) y síntomas extraintestinales (4,1%) en los que incluye astenia (67,9%) y pérdida de peso (53,8%) y en menor proporción dolor óseo y articular, cefalea, ansiedad, edema, retraso crecimiento, hipoplasia esmalte dentario, entre otros. El 7,7% presentó hipocalcemia. Patologías asociadas: anemia (43,6%), trastorno nervioso (8,21%), úlceras bucales (5,1%)	32 Argelia oriental
Retrospectivo	N=191 Niños y niñas celiacos (<18 años)	Analizar y comparar el modo de presentación clínica y complicaciones de la EC en niños y niñas durante dos períodos (2005- 2008 y 2008-2012)	Edad media de diagnóstico 8,1 años, más de la mitad fueron niñas. EC clásica (grupo 1) y EC no clásica (grupo 2) EC no clásica > EC silente > EC clásica Síntomas frecuentes: diarrea crónica, dolor abdominal, distensión abdominal, talla baja, anemia ferropénica, retraso en el desarrollo, alteraciones del metabolismo óseo, en ambos grupos Aumento de prevalencia de EC en DM-I, tiroiditis, SD, déficit selectivo de IgA y familiares de primer grado	33 Turquía
Prospectivo, observacional multicéntrico	N=974 Niños y niñas celiacos (<15 años)	Evaluar la incidencia y modo de presentación clínica en niñas y niños celiacos españoles	Más de la mitad fueron niñas, edad media de diagnóstico 2,3 años Incidencia: 7,9 casos/1.000 nacidos vivos y 54 casos/100.000 personas año EC clásica > EC no clásica > EC silente EC clásica en el grupo 0-2 y >2-6 años y la EC no clásica y asintomática en niños >6 años Enfermedades asociadas: déficit IgA, DM-I, tiroiditis, SD	34 España
Retrospectivo	N=165 Niños y niñas celiacos (<18 años)	Evaluar el modo de presentación en niños y niñas celiacos de Nueva York en un período de 10 años	Prevalencia de EC mujeres: hombres (99:76). Edad media de diagnóstico 10,7 años y la mayoría con EC no clásica Forma de presentación por orden de frecuencia: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, familiares de primer grado, pérdida de peso, retraso del desarrollo, reflujo, vómitos, erupción cutánea, fatiga, talla baja, enfermedad tiroidea y SD	35 Estados Unidos
Transversal	N=188 (111 DM-I y 77 SD) de 10 meses a 18 años de edad	Investigar los síntomas GI, extraintestinales sugestivos de EC en niñas, niños y adolescentes con DM-I y SD	Edad media 8,95 años y el 54,3% mujeres Prevalencia de EC en DM-I es 4,5% y en SD de 13% 53,7% síntomas GI (DM-I 46,8%, SD 63,6%) y 16% extraintestinales. Anticuerpos ATG1 28,2% EC GI (32,5%) la mayoría en SD, silente (5%) en DM-I y potencial (62,5%) en la mayoría de DM-I	36 Brasil
Cohorte retrospectivo	N=520 (22 DM-I + 498 sospecha clínica) Niños y niñas (0-17 años)	Evaluar si es necesario el cribado activo de EC en niños y niñas con DM-I	Edad media de diagnóstico: 7,8 años y 63,8% fueron niñas Grupo de sospecha clínica (61,3% síntomas GI y el 29,5% manifestaciones extraintestinales) Alrededor 1/2 niños con DM-I en el momento del diagnóstico de EC presentaron atrofia vellositaria moderada-severa La EC se asoció con mayor frecuencia al déficit IgA, tiroiditis autoinmune, SD	37 Finlandia

Tipo de estudio	N/Tipo población	Objetivo	Resultados	Referencia/ País
Prospectivo	N=1.030 Niños y niñas celiacas (<18 años) periodo de 1973-2013	Evaluar la edad al diagnóstico, síntomas clínicos y resultados de la biopsia en tres periodos de tiempo	Edad media de diagnóstico 5,7-6,3 años, mujeres:hombres (1,8:1) 3 grupos de estudio (1973-1983, 1984-1996, 1997-2013) y 3 subgrupos: edad media pre-epidémico (2,2 años), epidémico (2,8 años), post-epidémico (8,2 años) Síntomas GI y retraso desarrollo/talla baja frecuentes en los 2 primeros periodos (con síntomas más severos) seguidas de síntomas extraintestinales, los pacientes asintomáticos (19%) frecuentes en el tercer periodo y con síntomas menos graves Disminución de síntomas en los 3 periodos conforme aumenta la edad, siendo menos severos Síntomas GI, retraso desarrollo/talla baja (0-1,9 años), extraintestinales (15-17,9 años) y asintomáticos/grupos de riesgo (5-14,9 años) Se ha incrementado la edad media del diagnóstico de EC	38 Suecia
Retrospectivo	N=400 Niños y niñas celiacas (0-14,9 años)	Incidencia de EC en niños y niñas noruegas entre el periodo 2000 al 2010, variación de síntomas y cambios histopatológicos en biopsia duodenal	Prevalencia EC mujeres:hombres ratio 1,5:1 Incidencia 2000-2002: 15,9 casos/100.000 personas año y del 2008-2010 fueron 45,5 casos/100.000 personas año Edad media de diagnóstico 7 años Síntomas: dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, retraso del crecimiento, fatiga, irritabilidad Enfermedades asociadas: DM-I, enfermedad tiroidea y SD No se observaron variaciones de síntomas ni cambios histopatológicos durante el periodo estudiado	39 Noruega
Transversal	N=54 Niños y niñas (2-13 años)	Comparar la frecuencia y características clínicas de la presentación diarreica versus no diarreica de la EC	Prevalencia de EC: 28 mujeres (51,9%) y 26 hombres (48,1%), edad media $6,67 \pm 3,35$ años Se dividieron los pacientes en dos grupos: Los que presentaron diarrea 31 (57,4%, 17 hombres y 14 mujeres) y los que no 23 (42,6%, 14 mujeres y 9 hombres), éste último fueron diagnosticados a una edad posterior Síntomas: Malnutrición (81,5%), talla baja (87%), raquitismo (51,9%), uñas hipócritas (35,2%), distensión abdominal (57,4%). La anemia severa estuvo presente en el 35,5% del grupo con diarrea y 43,5% en el grupo no diarreico y la malnutrición severa en el 95,6% del grupo sin diarrea y 70,9% del grupo con diarrea. Según la clasificación de Marsh el grado de atrofia 3b seguido de 3c fueron los más frecuentes	40 Pakistán

EI: Enfermedad Inmune; **GI:** Gastrointestinales; **ATG:** Anticuerpos antitransglutaminasa tisular; **SD:** Síndrome Down;
DH: Dermatitis herpetiforme; **EMA:** Anticuerpos antiendomiso; **LIE:** Linfocitos intraepiteliales; **CoelD:** Enteropatía celiaca; **LymD:** Síndrome GI funcional y duodenitis linfocítica; **NorD:** Síndrome GI funcional con histología duodenal normal; **Eti:** Enfermedad inflamatoria intestinal; **EALT:** Enteropatía asociada a linfoma de células T; **DSG:** Dieta sin gluten;
NCGS: Sensibilidad al gluten no celiaca.

DISCUSIÓN

Según la literatura, se observa una evolución de la forma de presentación clásica hacia la forma atípica en los últimos años. En el estudio de Rubio-Tapia et al.²³ se muestra una mayor prevalencia de la EC clásica (66%), seguida de la EC no clásica (29%) y silente (5%) siendo los síntomas más frecuentes diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso. Estos resultados son similares al estudio de Dominguez et al.²⁴, con la diferencia de una variación en la forma de presentación, observándose una disminución de los síntomas clásicos y aumento de los síntomas atípicos y asintomáticos (55,6% EC clásica, 38,7% EC no clásica y 5,6% EC silente). Estudios más recientes confirman esa variación hacia la forma atípica en donde se observa el 55,7% de EC no clásica (síntomas gastrointestinales, excepto diarrea, y extraintestinales), el 33,7% EC clásica (síndrome de malabsorción con diarrea y pérdida de peso) y el 12% EC silente²⁵. Otros estudios también corroboran ese incremento en las manifestaciones extradigestivas^{22,26-28}.

Análisis de síntomas en pacientes celíacos

Esta patología cuenta con una amplia variedad de signos y síntomas en su forma de presentación incluso muchos pacientes no manifiestan síntomas. La mayoría de los pacientes del estudio holandés (71%) presentan 2 o más síntomas en el momento del diagnóstico, el 17,2% sólo un síntoma y el 11,7% fueron asintomáticos²²; en otro estudio danés con menos participantes se muestra que el 75% de los pacientes presentó al menos una manifestación gastrointestinal (diarrea, variaciones del hábito intestinal, estreñimiento, pérdida de peso) y el 25% fueron asintomáticos²¹. Por lo que esta variabilidad en su forma de presentación hace difícil su diagnóstico provocando retraso en su detección.

Síntomas en personas adultas: Los síntomas que pueden presentarse en personas adultas son: diarrea, fatiga, dolor abdominal, pérdida de peso, distensión abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, epigastralgia, pérdida de apetito, esteatorrea, flatulencia, reflujo, irritabilidad, estreñimiento, anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme, aftas orales, alteraciones óseas (osteopenia y osteoporosis), alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, tendencia al suicidio), alteraciones neurológicas (cefalea, epilepsia,

neuropatía periférica, ataxia) y alteraciones ginecológicas (amenorrea, abortos recurrentes, menopausia precoz, infertilidad)^{22-24,26,28,29,31,32}.

Los síntomas más frecuentes en las mujeres son náuseas, vómitos, estreñimiento, malestar general, fatiga, distensión abdominal y anemia; en los hombres el más frecuente la esteatorrea. La depresión, osteoporosis y fibromialgia son más frecuentes en mujeres^{23,24}. Alrededor del 30% de los pacientes con EC presentan sobrepeso y el 12,5% obesidad en el momento del diagnóstico^{24,25,29}. La desnutrición y el sobrepeso son dos estados muy frecuentes de la celiaquía, por lo que no debemos olvidarlos, sobre todo la obesidad/ sobrepeso que podríamos no asociar a la EC. Hay estudios que afirman que no existe una correlación estadísticamente significativa entre el valor del índice de masa corporal y el grado de atrofia vellositaria de la clasificación de Marsh³¹.

Los parámetros de laboratorio que se verían alterados ante una sospecha de EC son la anemia, déficits de hierro, ferritina, folato, vitamina B12 y vitamina D. Otros marcadores observados de osteogénesis deteriorada fueron la elevación de la hormona paratiroidea (PTH) y la fosfatasa alcalina e hipocalcemia, incremento de enzimas hepáticas e hipoalbuminemia^{21,22,32}.

La prevalencia de enfermedades autoinmunes en la EC es alrededor del 33%, mayor en mujeres que en hombres. El 26,6% de los pacientes celíacos presentan al menos una enfermedad autoinmune, siendo más frecuentes las endocrinas (15,8%) y dermatológicas (11,7%), como tiroiditis autoinmune (hipotiroidismo o Graves), psoriasis, DM-I, DH, seguidas de alopecia areata, vitíligo, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, liquen escleroso, hepatitis autoinmune, EII, anemia perniciosa, artritis reumatoide, espondiloartritis, lupus eritomatoso sistémico, inflamación tejido conectivo, sarcoidosis y esclerosis múltiple. El 81,3% de los celíacos presentaron una enfermedad autoinmune y el 18,7% más de una. En el 90% de los pacientes ya se conocía la enfermedad autoinmune en el momento del diagnóstico de la EC y el resto una vez diagnosticada la EC se diagnosticó de forma concomitante otra enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes más frecuentes en personas adultas son enfermedad tiroidea, DM-I, DH, psoriasis y EII^{21-25,27}.

El 63,8% de los pacientes presentaron un diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable y el 28,8% dispepsia funcional. Los pacientes celíacos con un diagnóstico inicial de EII fueron detectados a edades más mayores, con mayor número de visitas médicas y persistencia de síntomas durante más tiempo que aquellos pacientes sin un diagnóstico inicial de EII. Por lo que un diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable provoca un retraso del diagnóstico de la EC, pueden compartir síntomas ambas patologías por lo que puede llevar a errores en el diagnóstico o solaparse ambas enfermedades, provocando una reducción de la calidad de vida y aumento de la predisposición de ansiedad y depresión. Se ha observado un retraso del diagnóstico en mujeres de mediana edad, con una duración media de síntomas de unos 10 años antes del diagnóstico. Se ha observado que tras la dieta sin gluten (DSG) mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes celíacos²⁸. Los síndromes gastrointestinales (GI) funcionales cuyos síntomas más frecuentes son dolor abdominal, dispepsia, pérdida de peso y anemia, dos tercios presentan duodenitis linfocítica con recuentos elevados de LIE, por lo que al ser tan similares con la EC hay que saber distinguirlos²⁷.

Son frecuentes las complicaciones a largo plazo si no se diagnostica la enfermedad de forma precoz, sin un adecuado diagnóstico diferencial, sino se lleva un adecuado control de la DSG o si persisten los síntomas; el 12,9% presentan una o más complicaciones malignas, siendo el carcinoma basocelular, EALT (enteropatía asociada a linfoma de células T) y el carcinoma colorrectal los más frecuentes, observándose en mayor proporción en los hombres²².

La prevalencia de EC en familiares de primer grado de pacientes celíacos (padres, hermanos, hijos) varía ampliamente, del 9% hasta el 56%, por lo que se considera un factor de riesgo y se debe realizar cribado serológico, al igual que aquellas personas con algún otro factor de riesgo como manifestaciones y enfermedades asociadas^{24,25,27,28,32}. Sin embargo, la búsqueda de casos es una estrategia ineficaz para discriminar entre aquellos con y sin EC no diagnosticada, lo que plantea la cuestión de cómo detectar esta enfermedad. Hay defensores de la detección masiva, estrategia que sigue siendo controvertida, no hay pruebas suficientes sobre la rentabilidad y el beneficio de identificar y tratar la EC asintomática. Junto con los beneficios poco claros de identificar casos asintomáticos de EC, también existe la posibilidad de daños como el

sobrediagnóstico, por lo que el cribado actualmente se hace en los grupos de riesgo o sospecha clara de EC³⁰.

Síntomas en niños y niñas: Los resultados obtenidos en menores, al igual que en personas adultas, muestran un cambio en la evolución del espectro clínico de la EC (Tabla 2). En el estudio realizado por Cilleruelo et al., 2014³⁴, en niños y niñas de diferentes grupos de edad (0-2, >2-6, >6-15 años), se observa que la mayoría de ellos fueron diagnosticados de EC entre los 2 y 6 años (42%), seguido del 39,5% diagnosticados en los dos primeros años de vida y el resto (18,4%) entre los 6-15 años. El 70,9% presentó EC clásica, el 21,9% EC no clásica y el 7% asintomática. La forma de presentación clásica es más frecuente en niños y niñas en edades más tempranas. Los síntomas gastrointestinales clásicos (diarrea, retraso en el desarrollo, distensión abdominal, pérdida de peso) fueron más frecuentes en menores de 6 años. En los niños y niñas mayores de 6 años predominaron los asintomáticos y síntomas no clásicos como dolor abdominal, fatiga, anemia ferropénica, talla baja, defectos del esmalte dental, aftas orales recurrentes, artritis, alteraciones del metabolismo óseo, epilepsia con calcificaciones cerebrales, trastornos neurológicos, DH, elevación de enzimas hepáticas. El grupo de edad de 0-2 años presentó mayor grado de desnutrición y el grupo de >6 años sobrepeso.

Se ha observado una disminución de niños y niñas con síntomas digestivos asociados a la EC clásica con un incrementado de síntomas extradigestivos (EC atípica) y asintomáticos (EC silente), estas dos últimas más frecuentes en niños y niñas mayores y adolescentes, por lo que a mayor edad aumentan las manifestaciones atípicas y asintomáticas. Los pacientes monosintomáticos se han incrementado en los últimos años (alrededor del 20%)^{33-35,38}. Los pacientes que manifiestan la forma de presentación atípica de la EC (sin diarrea) presentan una desnutrición más severa y se detecta a edades posteriores que la forma clásica o típica de la enfermedad (diarrea)⁴⁰.

En niños y niñas también es frecuente el aumento de peso. El 5,8% presentan sobrepeso y el 2,6% obesidad en el momento del diagnóstico^{33,34}. El 25,7% de los niños y niñas presentan enfermedades asociadas a la EC. Se observó una asociación en la DM-I, tiroiditis autoinmune, síndromes de Down, Turner y Williams, déficit selectivo de IgA,

alergia al polen, EII, epilepsia y familiares de primer grado. La prevalencia de enfermedades asociadas incrementa con la edad^{33,34,36,37}.

El grado de atrofia vellositaria moderado-severo (Marsh III) es el más prevalente en niños y niñas, y se correlaciona con el nivel de anticuerpos ATG IgA^{37,40}. Es necesario realizar un cribado serológico de celiaquía en pacientes con DM-I, a pesar de no mostrar una clínica exacerbada, porque se ha observado que al menos la mitad de los niños y niñas con DM-I en el momento del diagnóstico de la EC ya presentan atrofia vellositaria subtotal o total. Hay que tener en cuenta que el continuo daño en la mucosa intestinal provoca excesivo consumo de medicamentos, visitas médicas reiteradas y complicaciones a largo plazo. El tratamiento de la DSG en estos pacientes con EC y DM-I concomitantes podría ayudar a mantener un equilibrio adecuado de los niveles de glucemia³⁷. En el estudio realizado por Costa et al., 2016³⁶, se observó la prevalencia de EC en DM-I (4,5%) y en síndrome de Down (13%), con una forma de presentación de EC clásica (32,5%), silente (5%) y potencial (62,5%). La forma GI prevaleció entre los casos con enfermedad celíaca activa, que se detectó en todos los niños con Síndrome de Down y en la mayoría de DM-I contribuyendo así a la porción visible del iceberg celíaco. Sin embargo la EC potencial y EC silente (la parte sumergida del iceberg) fue más prevalente en el grupo de DM-I, por lo que observamos que el perfil de la enfermedad ha cambiado después de la aparición de marcadores serológicos más sensibles y específicos, que permiten identificar pacientes con anticuerpos positivos pero aún sin hallazgos histopatológicos compatibles³⁶.

Tabla 2. Cuadro-resumen de los síntomas más frecuentes de los artículos revisados.

	Síntomas típicos	Síntomas atípicos
Niños y niñas	Diarrea Retraso en el desarrollo Pérdida de peso	Dolor abdominal Distensión abdominal Talla baja Alteraciones del metabolismo óseo Anemia ferropénica
		Estreñimiento Reflujo Vómitos Alteraciones cutáneas Fatiga Irritabilidad
Adultos y adultas	Diarrea Pérdida de peso Síndrome del intestino irritable Esteatorrea	Dolor abdominal Distensión abdominal Anemia ferropénica Osteoporosis Espigastralgia Dispepsia Reflujo
		Náuseas Vómitos Fatiga Estreñimiento Alteraciones cutáneas Infertilidad Abortos recurrentes

CONCLUSIONES

Esta revisión permite asegurar que la prevalencia de EC se ha incrementado en los últimos años, oscilando entre el 0,4-3%, por el mayor conocimiento de esta enfermedad, en las formas atípicas o asintomáticas y la elevada sensibilidad/especificidad en los marcadores de detección. Es más frecuente en las mujeres y puede presentarse a cualquier edad, aunque en varones jóvenes se diagnostica con menos frecuencia. A pesar de la dificultad de obtener artículos científicos con el nivel de detalle suficiente para ser incluidos en esta revisión bibliográfica, la recopilación de datos muestra cómo la forma clásica de EC predomina en la infancia, asociada frecuentemente a sintomatología digestiva (distensión y dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y retraso en el desarrollo). Sin embargo, en niños y niñas mayores, adolescentes y etapa adulta, son mayoritarias las formas extraintestinales o atípicas (dolor abdominal, pérdida de peso, anemia ferropénica, osteopenia, fatiga, cefalea y trastornos psiquiátricos). Se debe tener en cuenta que la celiaquía no siempre se asocia a una pérdida de peso, sino que hay pacientes que presentan un índice de masa corporal elevado con obesidad y/o sobrepeso. Es importante resaltar que se ha visto cómo en la EC son frecuentes los déficits nutricionales en el momento del diagnóstico como el déficit de hierro, vitamina D, folato y vitamina B12, por la alteración que provoca a nivel de la mucosa duodenal. Además, se incrementa el riesgo de padecer otras enfermedades asociadas de forma concomitante. Finalmente, señalar que el modo de presentación de la EC está cambiando, primero por un mayor nivel de conciencia sobre esta patología, pero también por cambio de los hábitos dietéticos, rápida occidentalización a nivel mundial y la mayor producción de alimentos procesados que contribuye a la exposición de antígenos de la gliadina.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

REFERENCIAS

- (1) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1): 136-60.
- (2) Elli L, Ferretti F, Orlando S, Vecchi M, Monguzzi E, Roncoroni L, et al. Management of celiac disease in daily clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2019; 61: 15-24.
- (3) Hurley JJ, Lee B, Turner JK, Beale A, Jenkins HR, Swift GL. Incidence and presentation of reported coeliac disease in Cardiff and the Vale of Glamorgan: the next 10 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24(5): 482-6.
- (4) Dixit R, Lebwohl B, Ludvigsson JF, Lewis SK, Rizkalla-Reilly N, Green PHR. Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(7): 1509-12.
- (5) van Gils T, Rootsaert B, Bouma G, Mulder CJJ. Celiac Disease in The Netherlands: Demographic Data of Members of the Dutch Celiac Society. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016; 25(4): 441-5.
- (6) Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health.* 2019; 39(1): 23-31.
- (7) Van Kalleveen MW, de Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(4): 593-602.
- (8) Akman S, Şahaloğlu Ö, Dalkan C, Bahçeciler NN, Arıkan Ç. Is celiac disease misdiagnosed in children with functional constipation? *Turk J Gastroenterol.* 2018; 29(2): 210-4.
- (9) de Carvalho FK, de Queiroz AM, da Silva RAB, Sawamura R, Bachmann L, da Silva LAB, Nelson-Filho P. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2015; 119(6): 636-43.
- (10) Bashiri H, Afshari D, Babaei N, Ghadami MR. Celiac Disease and Epilepsy: The Effect of Gluten-Free Diet on Seizure Control. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25(4): 751-4.
- (11) Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache Associated with Coeliac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018; 10(10).
- (12) Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, et

- al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterol*. 2018; 155(2): 374-382.e1.
- (13) Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019; 48(1): 19-37.
- (14) López Casado MÁ, Lorite P, Ponce de León C, Palomeque T, Torres MI. Celiac Disease Autoimmunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018; 66(6): 423-30.
- (15) Mellander M-R, Ekbom A, Hultcrantz R, Löfberg R, Öst Å, Björk J. Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(5): 556-62.
- (16) Dereci S, Pirgon O, Gürsoy Koca T, Akcam M. Celiac disease in an obese child with down syndrome. 2017. 2015; 34(2): 133-5.
- (17) Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 3.
- (18) Ludvigsson JF, Lebwohl B, Green PHR, Chung WK, Mårild K. Celiac disease and Down syndrome mortality: a nationwide cohort study. *BMC Pediatr*. 2017; 17(1): 41.
- (19) Román Riechmann E, Cilleruelo Pascual ML, Gutiérrez Junquera CI. Epidemiología de la enfermedad celíaca. Polanco Allué isabel, editor. Madrid: Ergón; 2013.
- (20) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta- analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151(4): 264-9.
- (21) Schøsler L, Christensen LA, Hvas CL. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(3): 288-94.
- (22) Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease - A cohort study in the Netherlands. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(5): 499-505.
- (23) Rubio-Tapia A, Jansson-Knodell CL, Rahim MW, See JA, Murray JA. Influencia del género en la presentación clínica y enfermedades asociadas en adultos con enfermedad celíaca (EC). *Gac Med Mex*. 2016; 152(S2): 38-46.
- (24) Dominguez Castro P, Harkin G, Hussey M, Christopher B, Kiat C, Liong Chin J, et al. Changes in Presentation of Celiac Disease in Ireland From the 1960s to 2015. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(6): 864-71.
- (25) Conti L, Lahner E, Galli G, Esposito G, Carabotti M, Annibale B. Risk Factors

Associated with the Occurrence of Autoimmune Diseases in Adult Coeliac Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 3049286.

(26) Mooney PD, Leeds JS, Libzo N, Sidhu R, Evans KE, Hall EJ, et al. Case-finding for coeliac disease in secondary care: a prospective multicentre UK study. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(1): 32-5.

(27) Zanini B, Lanzarotto F, Villanacci V, Carabellese N, Ricci C, Lanzini A. Clinical expression of lymphocytic duodenosis in "mild enteropathy" coeliac disease and in functional gastrointestinal syndromes. *Scand J Gastroenterol*. 2014; 49(7): 794-800.

(28) Ramírez-Cervantes KL, Remes-Troche JM, Del Pilar Milke- García M, Romero V, Uscanga LF. Characteristics and factors related to quality of life in Mexican Mestizo patients with coeliac disease. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15: 4.

(29) Ribeiro PV de M, Santos A de P, Andreoli CS, Ribeiro SMR, Jorge M de P, Moreira AVB. Nutritional status variation and intestinal and extra intestinal symptomatology in patients with coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity given specialized dietary advice. *Rev Nutr*. 2017; 30(1): 57-67.

(30) Hujoel IA, Van Dyke CT, Brantner T, Larson J, King KS, Sharma A, et al. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(10): 1358-66.

(31) Maxim R, Pleșa A, Ciortescu I, Gîrleanu I, Stoica O, Trifan A-V. Coeliac disease: 10-year experience in a Romanian tertiary center. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014; 118(4): 986-91.

(32) Nousseiba Bellir, Mohamed Nacer Bellir, Leila Rouabah. Coeliac disease in adults: Report of 73 cases features of eastern Algeria. 2014. 27(1): 224-7.

(33) Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of coeliac disease in children. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): 107-12.

(34) Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al. Spanish national registry of coeliac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(4): 522-6.

(35) Khatib M, Baker RD, Ly EK, Kozielski R, Baker SS. Presenting Pattern of Pediatric Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(1): 60-3.

(36) Costa Gomes R, Cerqueira Maia J, Fernando Arrais R, André Nunes Jatobá C, Auxiliadora Carvalho Rocha M, Edinilma Felinto Brito M, et al. The coeliac iceberg: from

the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(2): 178-85.

(37) Laitinen AU, Agardh D, Kivelä L, Huhtala H, Lähdeaho M-L, Kaukinen K, et al. Coeliac patients detected during type 1 diabetes surveillance had similar issues to those diagnosed on a clinical basis. *Acta Paediatr.* 2017; 106(4): 639-46.

(38) 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.

(39) Beitnes A-CR, Vikskjold FB, Jóhannesdóttir GB, Perminow G, Olbjørn C, Andersen SN, et al. Symptoms and Mucosal Changes Stable During Rapid Increase of Pediatric Celiac Disease in Norway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(4): 586-91.

(40) Hashmi MA, Hussain T, Masood N, Asghar RM. Diarrheal Versus Non-diarrheal Presentations of Paediatric Celiac Disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016; 26(8): 662-6.

3.2. ASSOCIATION BETWEEN SMALL-BOWEL MUCOSAL DAMAGE AND RELATED DISEASES: OBSERVATIONAL STUDY IN CELIAC PATIENTS.

**ASSOCIATION BETWEEN SMALL-BOWEL MUCOSAL DAMAGE AND RELATED DISEASES:
OBSERVATIONAL STUDY IN CELIAC PATIENTS**

Authors: Miró M, Alonso-Garrido M, Font G, Manyes L, Lozano M.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación,
Toxicología y Medicina Legal, Universitat de València. Valencia, España.

*Corresponding autor:

Lara Manyes

Laboratory of Food Chemistry and Toxicology. Facultat de Farmàcia.

Universitat de València. Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot (Spain)

Telephone: +34963543057

e-mail: lara.manyes@uv.es

ASSOCIATION BETWEEN SMALL-BOWEL MUCOSAL DAMAGE AND RELATED DISEASES: OBSERVATIONAL STUDY IN CELIAC PATIENTS

ABSTRACT

Objectives: Celiac disease is a systemic, chronic and autoimmune disorder that affects genetically susceptible individuals. Due to the increasing incidence of this pathology and the precision of new detection methods, celiac disease diagnosis has improved dramatically in recent years. Hereby, a study was performed to evaluate celiac disease's incidence, attending to clinical and socio-demographic determinants.

Material and methods: A convenience sample of 254 patients diagnosed between 2007 and 2017 in the municipalities of Jaén Norte (Andalusia, Spain) was selected: 212 were confirmed for celiac disease, 18 remained with suspected celiac disease and 24 were considered silent patients. Multivariate logistic regression models were applied to patients' data.

Results: 95.3% of the subjects obtained a positive result in the genetic-molecular diagnosis, with prevalence of female patients' group (58.7%). Moreover, females were associated with diarrhea and abdominal pain to a greater extent (54.3% and 66.2%, respectively). Youngsters had accused villi atrophy and larger concentrations of anti-tissue transglutaminase (tTG) compared to adults, but had more adherence to treatment and recovered better than the older group. Deficit in Fe and having other associated pathologies were also factors linked to celiac disease prevalence.

Conclusions: The multivariate analysis adjusted for sex and age showed a direct association between intestinal lesion and Fe deficit, the presence of vomiting and the number of diseases associated with celiac disease. Novel results of the present study refer to the association between the level of intestinal injury and the multimorbidity associated with celiac disease.

Keywords: anti-tissue transglutaminase antibody, multivariate logistic regression, iron, extra-digestive disorders, multimorbidity.

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is a systemic, chronic and autoimmune disorder that affects genetically susceptible individuals [1]. CD is triggered by the combination of environmental (gluten), genetic (HLA DQ2 / DQ8) and immunological (innate and adaptive immunity) factors that lead to a loss of oral gluten tolerance. Incomplete digestion of gliadin and glutenin from gluten provokes large peptides accumulation that alter intestinal permeability [2] and are deaminated by anti-tissue transglutaminase-2 (tTG), released during inflammation. In the innate response, interleukin 15 is released by the enterocytes activating intraepithelial lymphocytes. The adaptive response is mediated by TCD4+ lymphocytes, HLA and proinflammatory cytokines [3,4].

Due to the high sensitivity and specificity of diagnostic tests, the incidence of CD has increased in recent years depending on age and geographic area; rates in adults have increased from 3.08 in 1995 to 11.13 / 100,000 inhabitants and in children from 2.08 (years 1981-1985) to 6.89 / 100,000 inhabitants in 2001-2005 [5]. The diagnosis of CD is characterized by the joint presence of clinical manifestations, tTG, endomysium and deaminated gliadin peptides; HLA and enteropathy [6]. The degree of intestinal injury is described in the Marsh-Oberhuber classification [7,8].

Nowadays, there is a void in evaluating the involvement of associated diseases causing enteropathy, which are capable of inducing atypical symptomatology. In addition, prevalence and descriptive studies in the Mediterranean arch are limited, as well as the analysis of sociodemographic and clinical characteristics on the susceptible population [9]. Therefore, the goal of this work is to examine the prevalence of CD in the municipalities of Jaén Norte (Andalusia, Spain) and identify the socio-demographic and clinical determinants that are responsible for the degree of intestinal injury.

METHODS

Population description

A prospective observational study was conducted in a convenience sample of 254 participants diagnosed of CD between 2007 and 2017. Participants were recruited among patients of the San Agustín Hospital (Linares, Jaén), which serves a population area of

129,233 inhabitants (2018) from the north of Jaén. Patients with negative IgA tissue anti-transglutaminase antibody serology (<10 U/ml) were excluded from the study. Of the total sample (age mean [95% CI] = 24.3 ± [23.1-25.5] years), 212 were registered with a confirmatory diagnosis of CD, 18 remained with a diagnosis of suspected CD and 24 were considered silent patients. The study was approved by the Research Ethics Committee of the province of Jaen, Spain on May 31st, 2018.

Data collection

The required patient parameters included a positive serological test result (IgA tissue anti-transglutaminase antibodies ≥ 10 U/ml), determination of HLA DQ2 / DQ8 haplotypes, anti-endomysial antibodies and confirmation by duodenal biopsy, which is the gold standard technique of definitive diagnosis [10]. The preparation of the duodenal biopsy was carried out by means of a fixation (10% buffered formalin), inclusion in paraffin and hematoxylin-eosin staining [11]. The HLA DQ2 / DQ8 haplotypes were determined using the GENVINSET HLA CELIAC[®] kit for the detection of DQB1 * 02, DQB1 * 03: 02 and DQA1 * 05 alleles of the HLA system (human leukocyte antigen). In the case DQB1 * 02, it is able to determine its presence in homo or heterozygosis based on real-time PCR technology using TaqMan[®] probes [12]. Anti-tTG IgA antibody determinations were performed by Fluorescent Enzyme Immunoassay (EliA Celikey[®] IgA Well), in the Phadia Thermofisher[®] InmunoCAP 250 autoanalyzer. These tests allow the determination of IgA antibodies directed against the tissue transglutaminase antigen [13]. According to the hospital protocol, after the implantation of the dietary treatment, a first measurement of antibodies is recommended at 3-6 months and successive every 6 months-examination until the patient's antibody level is normalized [11]. In all patients included in the study, at least 4 measures were performed in order to determine the existence of food transgressions. The determination of food transgressions was performed based on the periodic evaluation of antibodies as follows: 1) 'inconclusive', when there were less than 3 values of anti-tTG antibodies per patient (excluded from the study); 2) 'without transgression', when the progression is clearly descending, evolving towards normal values; 3) 'with transgression' when the positivity of the abnormal level of antibodies persists, or when the medical specialist states in the clinical history that there have been transgressions based on the interview with the patient.

Several potentially predictive covariates of intestinal injury were collected at the beginning of the study through the history and biochemistry of the patients reflected in the clinical history. Thus, information on: age (years), sex (male, female), year of diagnosis of CD, presence (yes / no) of digestive disorders (diarrhea, abdominal pain, weight loss, vomiting, epigastralgia, constipation, bloating abdominal, dyspepsia, loss of appetite, steatorrhea), presence (yes / no) of extra-digestive disorders (muscular, respiratory, skin, liver, neurological, anemia, allergies, selective IgA deficit, osteopenia / osteoporosis, oral thrush), presence (yes / no) of diseases associated with CD (diabetes mellitus, thyroid disorder, neurological and psychiatric disorders such as attention deficit hyperactivity disorder, dermatitis herpetiformis, irritable colon, Crohn's disease, ulcerative colitis, erosive duodenitis, alopecia areata, sterility , cancer, Down, Asperger, Sjögren and polyendocrine syndromes, obesity, Raynaud's disease) [14,15], and results of biochemical tests associated with CD (iron ($\mu\text{g}/\text{dl}$) and ferritin (ng/ml)) [16,17].

Statistical analysis

The association between MARSH score, as ordinal categorical response variable, and collected predictive covariates by using multivariate logistic regressions models with cumulative link models was analyzed.[18] Predictors were adjusted to the response variable in accordance with the following procedure: (1) A basal model was built following a backward elimination procedure considering all 254 participants: starting from a model including all covariates related to the response variable at $p < 0.20$ in univariate analysis, and then sequentially excluding those variables with an adjusted p -value > 0.10 . Sex and age were included in all models regardless of their statistical significance. (2) Stratified analysis by sex and age range (2-11, 12-18, > 18 years) was performed by building a multivariate model using only participants of each category. Analyzes were conducted with the statistical software R, version 3.4.3 [19].

RESULTS

In first place, descriptive variables were analyzed. The average age of patients included in the study was 24.2 years, without differences between sexes. The mean of serum anti-tTG antibody decreased progressively between the first and fourth measurement, and significantly (p -value Tukey t -test < 0.05) according to age during the first and second

measurements. Patients aged 12-18 years registered a greater number of extra-digestive disorders (mean (SD) = 4.1 (1.3)). However, the lack of therapeutic follow-up was associated with older age (p-value Chi2 test <0.001), which was also associated with greater weight loss and lower presence of vomiting (p-value Chi2 test = 0.046 and <0.001, respectively). 95.3% of the subjects obtained a positive result in the genetic-molecular diagnosis (HLA), with prevalence of female patients' group (58.7%). Female sex was also associated with diarrhea and abdominal pain to a greater extent (54.3% and 66.2%, respectively). Majority of adults had a mild-moderate degree of villous atrophy, 66.7% type 3a and 61.8% type 3b. Regarding children under 18 years (age group 0-11 and 12-18 years), they presented mostly a degree of total or severe atrophy of the intestinal villi. Following the criteria of ESPGHAN [20], biopsy was avoided in children <2 years (79.1% of non-biopsied participants). Results on the descriptive variables of the study are shown in Table 1.

The analyses of bivariate ordinal logistic regressions for each of the covariates included in the study and MARSH's diagnosis was also performed. The independent effect of each covariate at the level of intestinal injury (expressed as Odds Ratio (OR)), adjusted by sex and age are shown in Figure 1. An independent direct association in the first measure between the increase in intestinal lesion and the level of anti-tTG antibodies ($\beta = 1.002$; $p = 0.054$), the presence of vomiting (OR = 1,742; p-value = 0.056) and the number of diseases associated with celiac disease (OR = 1,845; p-value <0.001) were observed. Frequencies of associated diseases to CD and their known prevalence are listed in Supplemental Table S1.

Table 1. Descriptive variables per sex and age.

Variable	Sex				Age			
	Total	Men	Women	p ^a	0-11 years	12-18 years	> 18 years	p ^a
	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)		Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	
Ab (U/mL) – 1 st measure	147.8 (118.4)	138.55 (119.0)	153.9 (117.9)	0.311	181.9 (125.1) [†]	136.2 (112.6)	131.1 (112.8) [†]	0.009*
Ab (U/mL) – 2 nd measure	91.8 (92.3)	93.2 (99.8)	90.8 (87.3)	0.842	133.7 (106.3) [†]	92.7 (90.4) [†]	64.1 (71.5) [†]	<0.001*
Ab (U/mL) – 3 rd measure	44.1 (52.0)	42.6 (58.0)	45.1 (47.8)	0.712	47.5 (62.8)	42.8 (60.1)	42.5 (38.9)	0.789
Ab (U/mL) – 4 th measure	23.8 (26.7)	21.4 (22.5)	25.5 (29.1)	0.229	20.3 (21.2) [†]	17.8 (16.6) [†]	28.9 (32.3) [†]	0.013*
Age (years)	24,2 (19.3)	22,7 (18.4)	25,3 (19,9)	0,283	7.0 (2.8)	14,2 (2.1)	40,3 (17.0)	
Digestive alterations (N)	3.7 (1.2)	3.5 (1.2)	3.7 (1.2)	0.202	3.7 (1.0)	3.5 (1.3)	3.7 (1.3)	0.384
Extradigestive alterations (N)	3.7 (1.3)	3.7 (1.3)	3.8 (1.3)	0.433	3.9 (1.4)	4.1 (1.3)	3.5 (1.2)	0.014*
Associated pathologies (N)	2.6 (0.9)	2.5 (0.8)	2.7 (1.0)	0.200	2.7 (1.1)	2.6 (0.8)	2.6 (0.9)	0.709
	N (%)	N (%)	N (%)	p ^b	N (%)	N (%)	N (%)	p ^b
Sex	254 (100%)	101 (39,8%)	153 (60,2%)					
Men					30 (29,7%)	24 (23,8%)	47 (46,5%)	0,862
Women					48 (31,4%)	32 (20,9%)	73 (47,7%)	
CD diagnosis								
Confirmed	212 (83,5%)	85 (40,1%)	127 (59,9%)	0,131	64 (30,2%)	45 (21,2%)	103 (48,6%)	0,539
Not confirmed	24 (9,4%)	6 (25%)	18 (75%)		7 (29,2%)	5 (20,8%)	12 (50%)	
Suspicion	18 (7,1%)	10 (55,6%)	8 (44,4%)		7 (38,9%)	6 (33,3%)	5 (27,8%)	
Therapeutic follow-up								
No	62 (24,4%)	19 (30,6%)	43 (69,4%)	0,092	9 (14,5%)	12 (19,4%)	41 (66,1%)	<0.001*
Yes	192 (75,6%)	82 (42,7%)	110 (57,3%)		69 (35,9%)	44 (22,9%)	79 (41,1%)	
HLA diagnosis								
Negative	12 (4,7%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0,023*	2 (16,7%)	1 (8,3%)	9 (75%)	0,140
Positive	242 (95,3%)	100 (41,3%)	142 (58,7%)		76 (31,4%)	55 (22,7%)	111 (45,9%)	

Diagnostic EMA								
Negative	6 (2,4%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,745	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	0,032
Positive	248 (97,6%)	99 (39,9%)	149 (60,1%)		78 (31,5%)	56 (22,6%)	114 (46%)	
Ferritin								
Increased	2 (0,8%)	1 (50%)	1 (50)	0,766	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0,324
Deficit	252 (99,2%)	100 (39,7%)	152 (60,3%)		78 (31%)	56 (22,2%)	118 (46,8%)	
Iron								
Increased	5 (2%)	2 (40%)	3 (60%)	0,991	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	0,900
Deficit	249 (98%)	99 (39,8%)	150 (60,2%)		76 (30,5%)	55 (22,1%)	118 (47,4%)	
Diarrhea								
No	90 (35,4%)	26 (28,9%)	64 (71,1%)	0,009*	28 (31,1%)	21 (23,3%)	41 (45,6%)	0,907
Yes	164 (64,6%)	75 (45,7%)	89 (54,3%)		50 (30,5%)	35 (21,3%)	79 (48,2%)	
Abdominal pain								
No	100 (39,4%)	49 (49%)	51 (51%)	0,015*	43 (43%)	21 (21%)	36 (36%)	0,002*
Yes	154 (60,6%)	52 (33,8%)	102 (66,2%)		35 (22,7%)	35 (22,7%)	84 (54,5%)	
Weight loss								
No	189 (74,4%)	81(42,9%)	108 (57,1%)	0,086	59 (31,2%)	48 (25,4%)	82 (43,4%)	0,046*
Yes	65 (25,6%)	20 (30,8%)	45 (69,2%)		19 (29,2%)	8 (12,3%)	38 (58,5%)	
Vomits								
No	155 (61%)	60 (38,7%)	95 (61,3%)	0,668	30 (19,4%)	24 (15,5%)	101 (65,2%)	<0.001*
Yes	99 (39%)	41 (41,4%)	58 (58,6%)		48 (48,5%)	32 (32,3%)	19 (19,2%)	
Transgression								
No	138 (54,3%)	50 (36,2%)	88 (63,8%)	0,210	44 (31,9%)	34 (24,6%)	60 (43,5%)	0,375
Yes	116 (45,7%)	51 (44%)	65 (56%)		34 (29,3%)	22 (19%)	60 (51,7%)	
Marsh diagnosis								
0	22 (8,7%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	0,673	2 (9,1%)	1 (4,5%)	19 (86,4%)	<0.001*
1	5 (2%)	1 (20%)	4 (80%)		1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	

2	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
3a	54 (21,3%)	23 (42,6%)	31 (57,4%)	5 (9,3%)	13 (24,1%)	36 (66,7%)
3b	68 (26,8%)	25 (36,8%)	43 (63,2%)	13 (19,1%)	13 (19,1%)	42 (61,8%)
3c	61 (24%)	23 (37,7%)	38 (62,3%)	23 (37,7%)	22 (36,1%)	16 (26,2%)
No biopsy [‡]	43 (16,9%)	17 (39,5%)	26 (60,5%)	34 (79,1%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)

Ab: antibodies anti-TGt

SD: standard deviation

^a p-value from ANOVA F- test

^b p-value from Chi² test

* significant ANOVA/Chi² test (p value <0.05)

[†] significant Tukey test (p value <0.05)

HLA: Human leukocyte antigen

EMA: anti-endomysial antibody

[‡] Patients under 2 years had no biopsy following the ESPGHAN criteria (53)

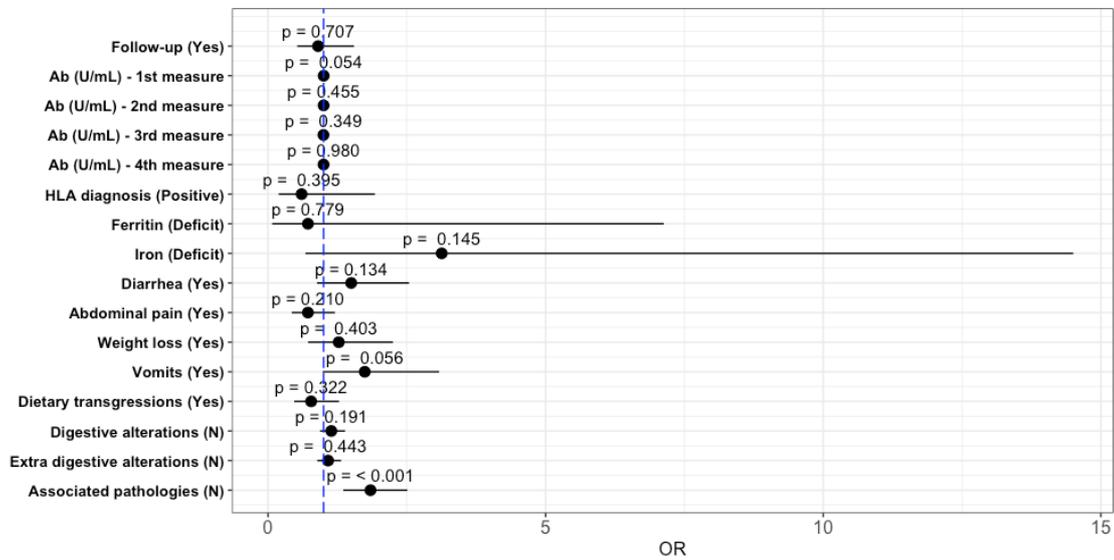


Figure 1. Bivariate ordinal logistic regression models, adjusted for sex and age.

The multivariate analysis showed a direct and significant association between intestinal lesion and Fe deficit (OR = 5,716; p-value = 0.028), the presence of vomiting (OR = 1.813; p-value = 0.042) and the number of diseases associated with celiac disease (OR = 1,920; p-value = <0.001). Figure 2 shows the OR associated with each significant covariate in the adjusted multivariate models stratified by sex and age. Level of intestinal injury is particularly affected by the presence of vomiting (OR = 2,717; p-value = 0,034) and the greater number of diseases associated with celiac disease (OR = 1,736; p-value = 0,030) in males, while in females the intestinal lesion was correlated with the set of digestive disorders (diarrhea (OR = 1,771; p-value = 0.098), abdominal pain (OR = 0.502; p-value = 0.058), weight loss (OR = 0.555; p-value = 0.082) and vomiting (OR = 1.877; p-value = 0.002). On the contrary, only an association between intestinal injury and diarrhea (OR = 0.251; p-value = 0.079) was found in children under 12 years of age. A direct association of CD with the level of anti-tTG antibodies was also observed in the first measure in patients over 18 years (OR = 1.003, p-value = 0.097). Intestinal lesion was related with anti-tTG antibodies (OR = 0.971, p-value = 0.085) and number of diseases was associated with CD (OR = 6.249, p-value = 0.002) in the last measure.

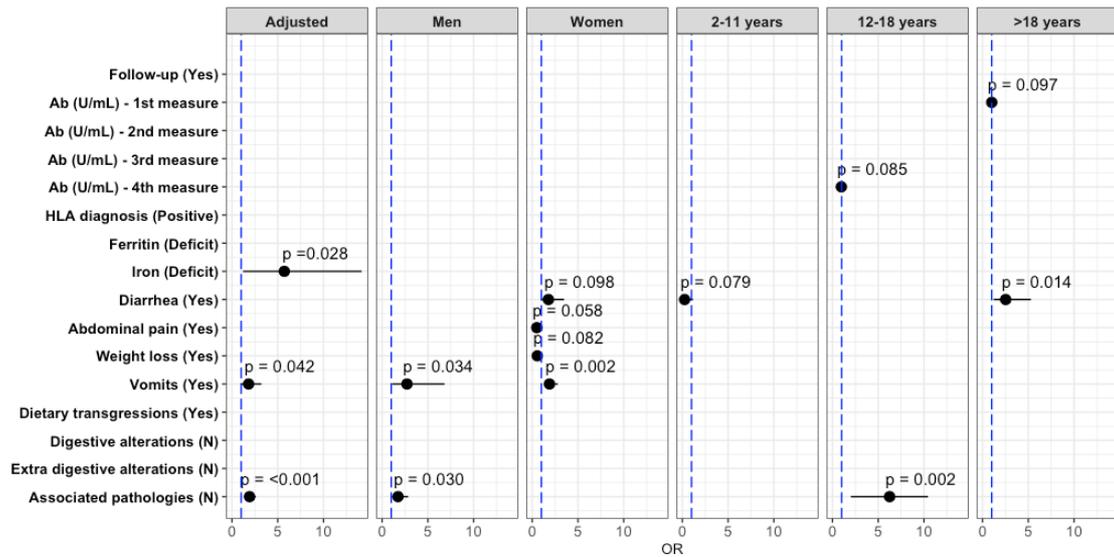


Figure 2. Multivariate ordinal logistic regressions models, adjusted and stratified by sex and age.

DISCUSSION

The higher female prevalence of CD, associated with positive genetic-molecular diagnosis (HLA) and digestive disorders such as diarrhea and abdominal pain are the main results emerging in this work, which are consistent with previously reported studies. A prospective study conducted in 178 Hungarian patients related female gender to a higher level of injury according to Marsh-Oberhuber classification [21], while a study conducted in a cohort of 385 American patients associated, in addition to sex, other digestive factors such as the presence of vomiting [22]. Also, a study with a much larger number of subjects ($n = 2264$) carried out in Sweden, confirmed the correlation between female sex and the prevalence of CD during childhood, without finding significant causalities [23]. Only few studies found no significant differences between sexes [24].

In this case, according to MARSH classification, children under 18 years of age presented a greater degree of atrophy on the intestinal villi than the other groups. Also, youngsters responded better to dietary treatment, showing a pronounced decrease in serum anti-tTG antibodies when analyzing differences between the first and fourth measure. This could be due to the larger degree of therapeutic follow-up and weight maintenance observed compared to the older group, but it seems there could be other variables

involved. In this sense, in a Sudanese population study conducted in 60 celiac patients between 2-70 years old, where 41.6% of the participants were under 10 years old, authors also found an inverse association between Marsh's score for intestinal injury and age [25]. Another Spanish study conducted in 66 children and 54 adults showed greater villous atrophy and a higher level of anti-TGt antibodies in 86% of children versus a 52% of adults, although it did not determine the evolution of the antibodies during the study period [26].

This tendency to present a higher level of injury according to the Marsh classification has been confirmed in other studies [27,28]. A recent meta-analysis, including 37 observational articles monitoring the intestinal lesion according to Marsh through biopsies, concluded that young patients, at the time of diagnosis, have better rates of total mucosal recovery with time [29]. Biological meaning of these findings could be related to the fact that children and adults' bacteria population in the upper small intestine are different, which could explain better protection against villi damage for adults with a more mature and diverse microbiome [30]. Although the evolution of the antibodies level during treatment with respect to age is less studied, younger age has been indicated as a factor that improves the immune response. Cell regeneration rate and immunological response has been proven to be higher in youngsters, which could explain a better recovery even with more acute damage in this age group than in adults [31].

The multivariate analysis adjusted for sex and age showed a direct association between intestinal lesion and Fe deficit, the presence of vomiting and the number of diseases associated with celiac disease. Association between the degree of villous atrophy and the deficit of Fe is also shown in the Sudanese study, in which 41.7% of the sample presented deficiency [25]. The relationship between Fe deficit and celiac disease is well established in the scientific literature, linking patients with anemia to causality based on CD, as indicated in a recent meta-analysis that included 2998 patients with anemia [32]. The presence of vomiting was also observed in an American study as a common gastrointestinal symptom in CD [22]. In a US cohort consisting of 215 patients, nausea was reported by 42% of participants before dietary treatment and vomiting occurred in

a fifth of these patients. These symptoms usually show remission with the follow-up of a gluten-free diet [33].

Finally, novel results of the present study refer to the association between the level of intestinal injury and the multimorbidity associated with CD. There are few studies trying to relate villi damage, related with unique pathologies, to other diseases such as type I diabetes [34–36]. Some studies have linked CD with several associated diseases, but only to assess the prevalence of these diseases in patients previously diagnosed with CD. A study developed in India in 363 celiac patients which exploring other autoimmune diseases or a recent multinational study conducted in Italy and the US, which included 289 patients, associated CD and abdominal pain-associated functional gastrointestinal disorder [37,38]. However, these studies have some limitations. On one hand, the convenience of the sample, which could lead to a bias in data acquisition. On the other hand, data on the symptoms and diagnosis of associated diseases were collected from the clinical history and not through the use of validated questionnaires that contemplate all possible symptoms and related clinical pathologies, which could induce possible tendencies and vagueness.

In conclusion, patients with CD who have associated diseases, as well as those who suffer from vomiting among their gastrointestinal symptoms, have almost double the risk of showing a greater degree of atrophy of the intestinal villi. Likewise, patients with Fe deficiency may present almost 6 times greater risk of worsening the level of atrophy. Additionally, female prevalence of CD, diarrhea and abdominal pain has been observed. Younger patients, who have better therapeutic follow-up and weight maintenance, are associated with a greater degree of villi atrophy, although they respond better to dietary treatment by showing a larger decrease in anti-tTG antibodies.

REFERENCES

- [1] 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. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00350>.

- [2] Perez-Gregorio MR, Días R, Mateus N, de Freitas V. Identification and characterization of proteolytically resistant gluten-derived peptides. *Food Funct* 2018;9:1726–35. <https://doi.org/10.1039/c7fo02027a>.
- [3] Arranz E, Garrote JA. [Immunology of celiac disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:643–51. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.11.003>.
- [4] Moscoso J F, Quera P R. [Update on celiac disease]. *Rev Med Chil* 2016;144:211–21. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>.
- [5] Hurley JJ, Lee B, Turner JK, Beale A, Jenkins HR, Swift GL. Incidence and presentation of reported coeliac disease in Cardiff and the Vale of Glamorgan: the next 10 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:482–6. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f888>.
- [6] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>.
- [7] N Marsh M, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber’s sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:99–109.
- [8] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185–94. <https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>.
- [9] Navalón-Ramon E, Juan-García Y, Pinzón-Rivadeneira A. [Prevalence and features of coeliac disease in the Mediterranean area of Spain]. *Semergen* 2016;42:514–22. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.09.016>.
- [10] Güngör D, Nadaud P, LaPergola CC, Dreibelbis C, Wong YP, Terry N, et al. Infant milk-feeding practices and cardiovascular disease outcomes in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2019;109:800S-816S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy332>.

- [11] Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. 2018.
- [12] Fasano ME, Dametto E, D'Alfonso S. HLA Genotyping: Methods for the Identification of the HLA-DQ2,-DQ8 Heterodimers Implicated in Celiac Disease (CD) Susceptibility. *Methods Mol Biol* 2015;1326:79–92. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2839-2_9.
- [13] Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322–8. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70008-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70008-3).
- [14] Dominguez Castro P, Harkin G, Hussey M, Christopher B, Kiat C, Liong Chin J, et al. Changes in Presentation of Celiac Disease in Ireland From the 1960s to 2015. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:864-871.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.11.018>.
- [15] Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health* 2019;39:23–31. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1504431>.
- [16] Burger JPW, van der Laan JJH, Jansen TA, Drenth JPH, Roovers EA, Wessels MMS, et al. Low yield for routine laboratory checks in follow-up of coeliac disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2018;27:233–9. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.jph>.
- [17] Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:522–6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000446>.
- [18] Agresti A, Kateri M. Ordinal probability effect measures for group comparisons in multinomial cumulative link models. *Biometrics* 2017;73:214–9. <https://doi.org/10.1111/biom.12565>.
- [19] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Viena: R Foundation for Statistical Computing; 2017.

- [20] Nevorál J, Kotalová R, Hradský O, Valtrová V, Zarubová K, Lastovická J, et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr* 2013. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2215-0>.
- [21] Kocsis D, Miheller P, Lőrinczy K, Herszényi L, Tulassay Z, Rácz K, et al. Coeliac disease in a 15-year period of observation (1997 and 2011) in a Hungarian referral centre. *Eur J Intern Med* 2013;24:461–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.02.015>.
- [22] Rubio-Tapia A, Jansson-Knodell CL, Rahim MW, See JA, Murray JA. [Influence of gender on the clinical presentation and associated diseases in adults with celiac disease]. *Gac Med Mex* 2016;152:38–46.
- [23] Wingren CJ, Agardh D, Merlo J. Sex differences in coeliac disease risk: a Swedish sibling design study. *Dig Liver Dis* 2012;44:909–13. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.06.016>.
- [24] Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007;39:26–9; discussion 30–32. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.07.014>.
- [25] Mokhtar M a. N, Mekki SO, Mudawi HMY, Sulaiman SH, Tahir MA, Tigani MA, et al. Histopathological features of coeliac disease in a sample of Sudanese patients. *Malays J Pathol* 2016;38:267–72.
- [26] Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2360–5; quiz 2366. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01977.x>.
- [27] Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;3:e9. <https://doi.org/10.1038/ctg.2012.4>.

- [28] Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco A. Endoscopic features of celiac disease in adults and their correlation with age, histological damage, and clinical form of the disease. *Endoscopy* 2002;34:787–92. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34255>.
- [29] Szakács Z, Mátrai P, Hegyi P, Szabó I, Vincze Á, Balaskó M, et al. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0187526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187526>.
- [30] Nistal E, Caminero A, Herrán AR, Arias L, Vivas S, de Morales JMR, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:649–56. <https://doi.org/10.1002/ibd.21830>.
- [31] Tiberti C, Bao F, Bonamico M, Verrienti A, Picarelli A, Di Tola M, et al. Celiac disease-associated transglutaminase autoantibody target domains at diagnosis are age and sex dependent. *Clin Immunol* 2003;109:318–24. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2003.08.010>.
- [32] Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;155:374-382.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.016>.
- [33] Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004;79:669–73. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.669>.
- [34] Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Pozza SB-D, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011;158:589-593.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.050>.
- [35] Jatla M, Bokhari A, Bierly P, Russo P, Verma R. Anthropometric, serologic, and laboratory correlation with villous blunting in pediatric celiac disease: diabetics are different. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:622–6. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181886047>.

[36] Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:37–40. <https://doi.org/10.1097/00005176-200101000-00012>.

[37] Nijhawan S, Katiyar P, Nagaich N, Saradava V, Nijhawan M, Gupta G, et al. Prevalence of associated disorders in Indian patients with celiac disease. *Indian J Gastroenterol* 2013;32:330–4. <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0345-y>.

[38] Saps M, Sansotta N, Bingham S, Magazzu G, Grosso C, Romano S, et al. Abdominal Pain-Associated Functional Gastrointestinal Disorder Prevalence in Children and Adolescents with Celiac Disease on Gluten-Free Diet: A Multinational Study. *J Pediatr* 2017;182:150–4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.049>.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

ASSOCIATION BETWEEN SMALL-BOWEL MUCOSAL DAMAGE AND RELATED DISEASES:
OBSERVATIONAL STUDY IN CELIAC PATIENTS

Miró, M., Alonso-Garrido, M., Font, G. Manyes, L., Lozano, M.

Supplemental Table S1. Frequencies and known prevalence of associated diseases with celiac disease.

Table S1. Frequencies of potentially related diseases to CD and known associated prevalence.

Diseases	Study frequencies N (%)	Associated prevalence according to bibliography
Thyroid disorder	93 (36,6%)	30.3% in adults [1] 26.2% in children [2]
Diabetes mellitus	28 (11%)	1-12% [3,4]
Irritable colon	24 (9,4%)	0-11.4% [5-6]
Obesity	21 (8,3%)	0-6% [5]
Attention deficit hyperactivity disorder	16 (6,3%)	6-11% [6]
Sterility	7 (2,8%)	2.1-4,1% [7]
Colon polyps	7 (2,8%)	20% [8]
Cancer	7 (2,8%)	Associated to all cancers with high prevalence variability [9]
Uterine fibroid	7 (2,8%)	-
Dermatitis herpetiformis	6 (2,4%)	13% [10]
Down syndrome	4 (1,6%)	3-12% [7,11]
Alopecia areata	4 (1,6%)	1-2% [12]

Endometriosis	4 (1,6%)	2.5% [13]
Erosive duodenitis	3 (1,2%)	2-42% [14]
Raynaud's disease	3 (1,2%)	0.33-1.34% [15,16]
Ulcerative colitis	3 (1,2%)	1,3% [6]
Crohn's disease	3 (1,2%)	1,3% [6]
Polyendocrine syndromes	3 (1,2%)	10-30% [17]
Sjögren syndrome	2 (0,8%)	2-15%[11,18]
Asperger	2 (0,8%)	0.95-2.62% [19,20]
Polycystic ovaries	2 (0,8%)	Associated in only 1 study [21]
Perthes	1 (0,4%)	-

3.3. Adherence to dietary treatment and clinical factors associated with anti-transglutaminase antibodies in celiac disease.

ADHERENCE TO DIETARY TREATMENT AND CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH ANTI-TRANSGLUTAMINASE ANTIBODIES IN CELIAC DISEASE

Marta Miró*, Manuel Alonso-Garrido*, Manuel Lozano†, Lara Manyes.

Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

* Both authors contributed equally to the manuscript

† Corresponding author: manuel.lozano@uv.es

Avinguda Vicent Andrés Estellés s/n

Facultat de Farmàcia, Universitat de València

46100 Burjassot (SPAIN)

ABSTRACT

Introduction: In clinical practice, celiac disease (CD) is monitored through anti-transglutaminase (anti-tTG) antibody levels, since the normalization of serum levels in successive periodic measurements indicates good response and adherence to dietary treatment.

Objectives: To evaluate the factors associated with the evolution of anti-tTG antibodies and their association with dietary violations and diseases related to CD.

Methods: To do this, a prospective observational study was carried out in 254 participants, who were recruited from patients from a Hospital in southern Spain. Information about sex, age, serological test results, determination of HLA DQ2/DQ8 haplotypes, duodenal biopsy according to Marsh-Oberhuber classification, digestive and extra-digestive disorders, as well as diagnosis of diseases related to CD, was collected.

Results: Clinical manifestations on CD showed differences according to sex and age, children under 18 years of age presented a degree of total or severe atrophy of the intestinal villi, there was a progressive decrease in the level of anti-tTG antibodies directly associated with the number of digestive disorders manifested by the patient and the record of dietary violations and inversely related to the number of extra-digestive disorders.

Conclusions: The less monitored group and with more extradigestive disorders reported were those between 12 and 18 years old. Therefore, it is necessary to develop strategies in clinical practice aimed at this population group and continuous monitoring should be implemented to improve life quality and reduce complications that may arise in the long term.

Keywords: celiac disease, anti-tTG antibodies, diet, dietary violations

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is an inflammatory, chronic, and multisystem disorder mediated by the immune system. It is triggered by the ingestion of water-insoluble proteins (gluten) contained in cereals such as wheat, barley and rye, in genetically predisposed individuals. This disease can manifest itself with very diverse symptoms (digestive and extra-digestive), and may even be asymptomatic, occurring at any age ¹.

CD is a very frequent pathology with a prevalence of 1-3% ². It is diagnosed by the joint presence of symptoms suggestive of CD, specific serum antibodies (anti-tTG IgA tissue, anti-endomysial (EMA) and anti-gliadin IgG (AGA) but this last have a low sensibility and specificity, making them an obsolete test that should not be performed, so these have been replaced by deamidated gliadin peptide (DGP) IgG should be used in children younger than 2 years of age, presence of genetic haplotypes HLA DQ2 / DQ8, evaluation of duodenal biopsy with characteristic histopathological alterations and response to the gluten-free diet (GFD) by interview ³.

IgA autoantibodies to tTG were determined by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method ⁴, which is the gold standard technique used today both for screening for CD (anti-tTG > 10 times the upper limit of normal (ULN)) as for monitoring adherence to the GFD, although nowadays there are other alternatives such as deaminated antipeptide antibodies from gliadine. However, it is difficult to determine which is the best marker in the diet follow-up process due to a lower number of autopsies being done in this period ⁵. The serological markers associated with celiac autoimmunity depend on gluten, so a persistent positive serology or the lack of decrease in the levels of antibodies in serum after one year of GFD, indicates poor diet compliance or

unintentional exposure to gluten (food transgressions) ⁶. The sensitivity of anti-tTG antibodies is greater than EMA's, while the specificity of anti-tTG is less than EMA's IgA, therefore EMA only used as a confirmatory test in case of uncertain diagnosis (i.e. weak positivity of anti-tTG) in high-risk populations. Since they may be present in low amounts in other autoimmune, liver or infectious diseases ⁷. The serological study should be performed without having withdrawn the consumption of gluten from the diet, since the level of antibodies decreases after starting a GFD ⁸. Also, 2% of patients show a "seronegative" CD due to IgA deficiency or immunosuppressive therapy (false negatives), so a negative result of specific antibodies in serum does not completely exclude CD ⁷. Despite the high sensitivity, specificity, and high negative predictive value of anti-tTG antibodies, a positive serological test could not confirm CD, since sometimes cross-reactions of antibodies present in certain diseases associated with CD such as enteric infection, congestive heart failure, chronic liver disease and hypergammaglobulinemia, can induce false positives ⁹.

Furthermore, previous studies reported that prevalence of autoimmune diseases increases with age at the time of CD diagnosis. A delay in the diagnosis of CD increases the risk of developing other immune disorders due to the duration of exposure to gluten, so there is evidence of a gluten-related autoimmunity in genetically predisposed people, which may develop autoimmune disorders involving other organs than the intestine ¹⁰. Thus, CD has been associated with endocrine manifestations (Hashimoto's autoimmune thyroiditis, Graves Basedow's disease, Addison, type I diabetes mellitus), liver (autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis), and dermal (especially herpetiform dermatitis). connective tissue (Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, juvenile arthritis), among others ⁷. Therefore, early detection of CD is necessary in order to reduce the risk

due to chronic gluten exposure, especially in patients with extraintestinal manifestations which can lead to a late diagnosis of the disease, unlike patients with classical CD whose typical gastrointestinal symptoms allow an early diagnosis¹¹.

The only effective treatment for CD is a strict GFD. Between 17-80% of celiac patients do not comply with the GFD. Among other factors, it depends on the age of the patient or the age at the time of diagnosis. Biopsy has been found to be the best marker to determine adherence to treatment and histological recovery. However, since it is an invasive technique it presents great disadvantages like higher risk and cost¹². Therefore, in clinical practice, CD is monitored through anti-tTG antibody levels, since the normalization of serum levels in successive periodic measurements indicates good response and adherence to treatment. A dietary interview, along with each antibody measurement, is recommended in order to detect non-compliance with the GFD¹³. Once gluten is removed from the diet, levels of anti-tTG antibodies should stabilize at 6 to 12 months and damage to the digestive mucosa should be reversed in around 6 to 24 months¹⁴.

The goal of this study is to evaluate the factors associated with the evolution of anti-tTG antibodies and their association with dietary violations and diseases related with CD.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION

From 2007 to 2017, a prospective observational study was carried out in 254 participants, who were recruited from patients of the Hospital San Agustín (Linares, Jaén), which is responsible for a population area of 129,233 inhabitants (2018) in southern Spain.

Patients with IgA negative tissue transglutaminase antibody serology (<10 U / mL) were excluded from the study. From the total sample (mean age [95% CI] = 24.3 ± [23.1-25.5] years), 212 were registered with a confirmatory diagnosis of CD, 18 were kept with a diagnosis of suspected CD and 24 were considered silent patients.

DATA COLLECTION

Criteria for patient's inclusion in the study followed the below protocol: positive serological test result (IgA tissue anti-transglutaminase antibodies ≥10 U/mL), determination of HLA DQ2/DQ8 haplotypes and confirmation by duodenal biopsy (the biopsies were evaluated according to the classification system proposed by Marsh and that was modified by Georg Oberhuber in 1998, that includes the degrees 0, I, II, IIIa, IIIb, IIIc and IV), which is the confirmation technique for definitive diagnosis. Anti-tTG IgA antibodies were determined by Fluorescent Enzyme Immunoassay (EliA Celikey® IgA Well), in the ImmunoCAP 250 autoanalyzer from Phadia Thermofisher®. The HLA DQ2/DQ8 haplotypes were determined using the GENVINSET HLA CELIAC® kit for the detection of the DQB1*02, DQB1*03:02 and DQA1*05 alleles of the HLA system (human leukocyte antigen), being able to determine homo or heterozygosity only in the DQB1*02 case through qPCR using TaqMan® probes¹⁵. Briefly, preparation of the duodenal biopsy is performed using a formalin fixation (10% buffered formalin), paraffin inclusion and hematoxylin-eosin staining (it was used immunohistochemical staining to evaluate Marsh I and II stages)¹⁶, all the obtained biopsies were reviewed by a pathologist. Also, antibodies anti-tTG IgA, total IgA immunoglobulin and antibodies anti-tTG IgG in patients with selective déficit of IgA, were determined by an external laboratory. According to hospital protocol, first measurement of antibodies is recommended at 3-6 months after

the introduction of dietary treatment, with successive measurements every 6 months until the patient's antibody level is normalized¹⁶. For every patient included in the study, at least 4 measurements were ensured in order to determine the existence of eating transgressions. The determination of food transgressions, based on this periodic evaluation of antibodies, was developed as follows: 1) 'inconclusive', when there were less than 3 anti-tTG antibody values per patient (excluded from the study); 2) 'without transgression', when the progression was clearly descending and evolving towards normal values; 3) 'with transgression' when the positivity of the abnormal level of antibodies persisted, or when the medical specialist, based on the interview with the patient, stated in the medical history that there had been transgressions.

The covariates introduced in this study were: age (years), sex (man, woman), year of CD diagnosis, presence (yes / no) of digestive disturbances: 1) classic pattern (diarrhea, steatorrhea, weight loss); 2) non-classic pattern with unspecific digestive symptoms, actually more frequent (abdominal pain, vomiting, epigastralgia, constipation, bloating, dyspepsia, loss of appetite,), presence (yes / no) of extra-digestive disorders derived from in much of micronutrient malabsorption (muscle, respiratory, skin, liver, neurology, anemia, allergies, selective IgA deficiency, osteopenia / osteoporosis, oral thrush), determination of the level of anti-tTG IgA antibodies, presence (yes / no) of food transgressions, presence (yes / no) of diseases associated with CD, detected in the patients included in this study (diabetes mellitus, thyroid disorder, neurological and psychiatric disorders such as attention deficit disorder and hyperactivity, dermatitis herpetiformis, irritable colon, Crohn's disease, ulcerative colitis, erosive duodenitis, alopecia areata, infertility, cancer, Down's syndromes, Asperger's, Sjögren and

poliendocrine, obesity, Raynaud's disease, and results of biochemical tests associated with CD (iron ($\mu\text{g}/\text{dL}$) and ferritin (ng/mL)).

STATISTICAL ANALYSIS

Mean (M) and standard deviation (SD) were calculated for antibodies anti-tTG concentrations according to sex and the age-range of the study population. The Pearson Chi² test and the ANOVA F-test were applied to the anti-tTG concentrations to compare the mean of sex and age range across categories.

Probable association between anti-tTG repeated measures and predictive covariates, collected by using mixed multivariate models, were analyzed. Predictors for the response variable were adjusted according to the following procedure: (1) A basal model was built following a backward elimination procedure considering the complete 254 participants: starting from model including all covariates related to the anti-tTG concentrations at $p < 0.20$ in univariate analysis, we sequentially excluded in a backward procedure those variables with an adjusted p-value > 0.10 . Model with lower AIC¹⁷ and higher determination coefficient R^2 was selected. Sex, age and measure's time were included in all models regardless of their statistical significance⁶. Sensitivity analyses were carried out by excluding non-confirmed cases using Marsh scale ($< \text{level } 3$). Analyses were conducted with the statistical software R, version 3.5.1¹⁸.

RESULTS

Clinical and demographic characteristics of the study are shown in Table 1. The mean age of the patients included in the study was 24.2 years, with no significant differences between the sexes. A total of 254 patients (60.2% women and 39.8% men) were studied

and 212 (83.5%) had a confirmed diagnosis of CD (59.9% were women with a mean age of 25.3 years and 40.1% men with a mean age of 22.7 years). Women showed a greater tendency to suffer diarrhea and abdominal pain (p-value Chi² test = 0.009 and 0.015, respectively). 75.6% of the sample registered a correct therapeutic follow-up, which was stronger for the older group (41.1% of > 18 years), which registered a higher frequency of abdominal pain and loss of weight (p-value from ANOVA F-test = 0.002 and 0.046, respectively), followed by the youngest group (35.9% of 0-11 years), who reported the highest frequency of vomiting (p-value from ANOVA F- test <0.001). Participants aged between 12-18 years had the lowest degree of therapeutic follow-up (22.9%), being also the group with the highest number of extra-digestive disorders (mean (SD) = 4.1 (1.3)). From the total of patients studied, 45.7% transgressions were detected at some point of the treatment, without observing significant differences regarding sex or age. Most of the adults presented a degree of mild-moderate villous atrophy, 66.7% type 3a and 61.8% type 3b. In contrast, children under 12 years of age (79.1%) presented a degree of total or severe atrophy of the intestinal villi. The mean of diseases associated with CD was 2.9 (0.9), with no differences between sexes or age ranges, highlighting: 1) thyroid disorders (36.6%), which included: autoimmune thyroiditis, hypo and hyperthyroidism (both confirmed and suspected by altered levels of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) or free T3 and T4 thyroxines); 2) diabetes mellitus (11.0%), including type I and II; 3) irritable colon (9.4%); 4) obesity (8.3%), considering a Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg / m²; and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (6.3%) (Supplemental Table S1).

Figure 1 shows the Kernel diagram with the anti-TGt antibody concentrations in each of the four measurements versus the reference value proposed as a positive diagnosis of CD (10 IU/mL)^{19,20}. Results also show that the mean of serum anti-TGt antibody

decreased progressively between the first and fourth measure (p-value from ANOVA F-test <0.001, p-value Tukey t-test <0.05 for every pair measured), being the steepest decrease among patients aged 0-18 years.

The multivariate mixed model (Table 2) showed a better fit (lower AIC score and higher determination coefficient R^2) for the direct association between anti-TGt antibodies concentrations logarithm and the number of digestive disorders as well as the reported transgressions ($\beta = 0.146$, p-value = 0.115 and $\beta = -0.530$, p-value = 0.017, respectively). The model also showed an inverse relationship between antibodies' concentrations and the number of extra-digestive disorders ($\beta = -0.164$, p-value = 0.056). Sensitivity analysis did not report significant changes (Table 2).

Table 1. Descriptive parametres per sex and age.

Variable	Sex				Age			
	Total	Men	Women	p ^a	0-11 years	12-18 years	> 18 years	p ^a
	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)		Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	
Ab (U/mL) – 1 st measure	147.8 (118.4)	138.55 (119.0)	153.9 (117.9)	0.311	181.9 (125.1) [†]	136.2 (112.6) [†]	131.1 (112.8) [†]	0.009*
Ab (U/mL) – 2 nd measure	91.8 (92.3)	93.2 (99.8)	90.8 (87.3)	0.842	133.7 (106.3) [†]	92.7 (90.4) [†]	64.1 (71.5) [†]	<0.001*
Ab (U/mL) – 3 rd measure	44.1 (52.0)	42.6 (58.0)	45.1 (47.8)	0.712	47.5 (62.8)	42.8 (60.1)	42.5 (38.9)	0.789
Ab (U/mL) – 4 th measure	23.8 (26.7)	21.4 (22.5)	25.5 (29.1)	0.229	20.3 (21.2) [†]	17.8 (16.6) [†]	28.9 (32.3) [†]	0.013*
Age (years)	24,2 (19.3)	22,7 (18.4)	25,3 (19,9)	0,283	7.0 (2.8)	14,2 (2.1)	40,3 (17.0)	
Digestive alterations (N)	3.7 (1.2)	3.5 (1.2)	3.7 (1.2)	0.202	3.7 (1.0)	3.5 (1.3)	3.7 (1.3)	0.384
Associated pathologies (N)	2.6 (0.9)	2.5 (0.8)	2.7 (1.0)	0.200	2.7 (1.1)	2.6 (0.8)	2.6 (0.9)	0.709
	N (%)	N (%)	N (%)	p^b	N (%)	N (%)	N (%)	p^b
Sex	254 (100%)	101 (39,8%)	153 (60,2%)					
Men					30 (29,7%)	24 (23,8%)	47 (46,5%)	0,862
Women					48 (31,4%)	32 (20,9%)	73 (47,7%)	0,862
CD diagnosis								
Confirmed	212 (83,5%)	85 (40,1%)	127 (59,9%)		64 (30,2%)	45 (21,2%)	103 (48,6%)	
Not confirmed	24 (9,4%)	6 (25%)	18 (75%)	0,131	7 (29,2%)	5 (20,8%)	12 (50%)	0,539
Suspicion	18 (7,1%)	10 (55,6%)	8 (44,4%)		7 (38,9%)	6 (33,3%)	5 (27,8%)	
Therapeutic follow-up								
No	62 (24,4%)	19 (30,6%)	43 (69,4%)	0,092	9 (14,5%)	12 (19,4%)	41 (66,1%)	<0.001*
Yes	192 (75,6%)	82 (42,7%)	110 (57,3%)	0,092	69 (35,9%)	44 (22,9%)	79 (41,1%)	<0.001*
HLA diagnosis								
Negative	12 (4,7%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0,023*	2 (16,7%)	1 (8,3%)	9 (75%)	0,140
Positive	242 (95,3%)	100 (41,3%)	142 (58,7%)	0,023*	76 (31,4%)	55 (22,7%)	111 (45,9%)	0,140
Diagnostic EMA								

Negative		6 (2,4%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,745	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	0,032
	Positive	248 (97,6%)	99 (39,9%)	149 (60,1%)	0,745	78 (31,5%)	56 (22,6%)	114 (46%)	0,032
Ferritin									
Increased		2 (0,8%)	1 (50%)	1 (50)	0,766	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0,324
	Deficit	252 (99,2%)	100 (39,7%)	152 (60,3%)	0,766	78 (31%)	56 (22,2%)	118 (46,8%)	0,324
Iron									
Increased		5 (2%)	2 (40%)	3 (60%)	0,991	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	0,900
	Deficit	249 (98%)	99 (39,8%)	150 (60,2%)	0,991	76 (30,5%)	55 (22,1%)	118 (47,4%)	0,900
Diarrhea									
No		90 (35,4%)	26 (28,9%)	64 (71,1%)	0,009*	28 (31,1%)	21 (23,3%)	41 (45,6%)	0,907
	Yes	164 (64,6%)	75 (45,7%)	89 (54,3%)	0,009*	50 (30,5%)	35 (21,3%)	79 (48,2%)	0,907
Abdominal pain									
No		100 (39,4%)	49 (49%)	51 (51%)	0,015*	43 (43%)	21 (21%)	36 (36%)	0,002*
	Yes	154 (60,6%)	52 (33,8%)	102 (66,2%)	0,015*	35 (22,7%)	35 (22,7%)	84 (54,5%)	0,002*
Weight loss									
No		189 (74,4%)	81(42,9%)	108 (57,1%)	0,086	59 (31,2%)	48 (25,4%)	82 (43,4%)	0,046*
	Yes	65 (25,6%)	20 (30,8%)	45 (69,2%)	0,086	19 (29,2%)	8 (12,3%)	38 (58,5%)	0,046*
Vomits									
No		155 (61%)	60 (38,7%)	95 (61,3%)	0,668	30 (19,4%)	24 (15,5%)	101 (65,2%)	<0.001*
	Yes	99 (39%)	41 (41,4%)	58 (58,6%)	0,668	48 (48,5%)	32 (32,3%)	19 (19,2%)	<0.001*
Transgression									
No		138 (54,3%)	50 (36,2%)	88 (63,8%)	0,210	44 (31,9%)	34 (24,6%)	60 (43,5%)	0,375
	Yes	116 (45,7%)	51 (44%)	65 (56%)	0,210	34 (29,3%)	22 (19%)	60 (51,7%)	0,375
Marsh diagnosis									
0		22 (8,7%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	0,673	2 (9,1%)	1 (4,5%)	19 (86,4%)	<0.001*
	1	5 (2%)	1 (20%)	4 (80%)	0,673	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	<0.001*
	2	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	

3a	54 (21,3%)	23 (42,6%)	31 (57,4%)	5 (9,3%)	13 (24,1%)	36 (66,7%)
3b	68 (26,8%)	25 (36,8%)	43 (63,2%)	13 (19,1%)	13 (19,1%)	42 (61,8%)
3c	61 (24%)	23 (37,7%)	38 (62,3%)	23 (37,7%)	22 (36,1%)	16 (26,2%)
No biopsy †	43 (16,9%)	17 (39,5%)	26 (60,5%)	34 (79,1%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)

Ab: antibodies anti-TGt

SD: standard deviation

^a p-value from ANOVA F- test

^b p-value from Chi² test

* significant ANOVA/Chi² test (p value <0.05)

[†] significant Tukey test (p value <0.05)

HLA: Human leukocyte antigen

EMA: anti-endomysial antibody

[†] Patients under 2 years had no biopsy following the ESPGHAN criteria ³

Table 2. Output from the fitted mixed multivariate model before backward procedure and sensitivity analyses.

Covariates	Total sample (n=254)		Excluding non-confirmed cases (n=183)	
	β[CI 95%]	p-value	β[CI 95%]	p-value
N of digestive disorders	0.146 [-0.035, 0.327]	0.115	0.175 [-0.020, 0.370]	0.081
N of extra-digestive disorders	-0.164 [-0.331, 0.004]	0.056	-0.274 [-0.478, -0.070]	0.009
Transgressions (reference 'no')	0.530 [0.095, 0.965]	0.017	0.670 [0.162, 1.178]	0.010
Adjustment variables				
Age (years)	0.006 [-0.005, 0.017]	0.299	0.008 [-0.005, 0.021]	0.236
Sex (reference 'male')	0.319 [-0.124, 0.762]	0.159	0.173 [-0.353, 0.700]	0.519
2nd measure time (reference 1st)	1.661 [1.146, 2.176]	< 0.001	1.960 [1.351, 2.569]	< 0.001
3rd measure time (reference 1st)	-2.402 [-2.916, -1.887]	< 0.001	-2.250 [-2.859, -1.641]	< 0.001
4th measure time (reference 1st)	-3.010 [-3.615, -2.585]	< 0.001	-2.908 [-3.518, -2.299]	< 0.001
AIC 5190.325				
R² 0.347				

N: number

CI: Confidence interval

*significant p-value < 0.05

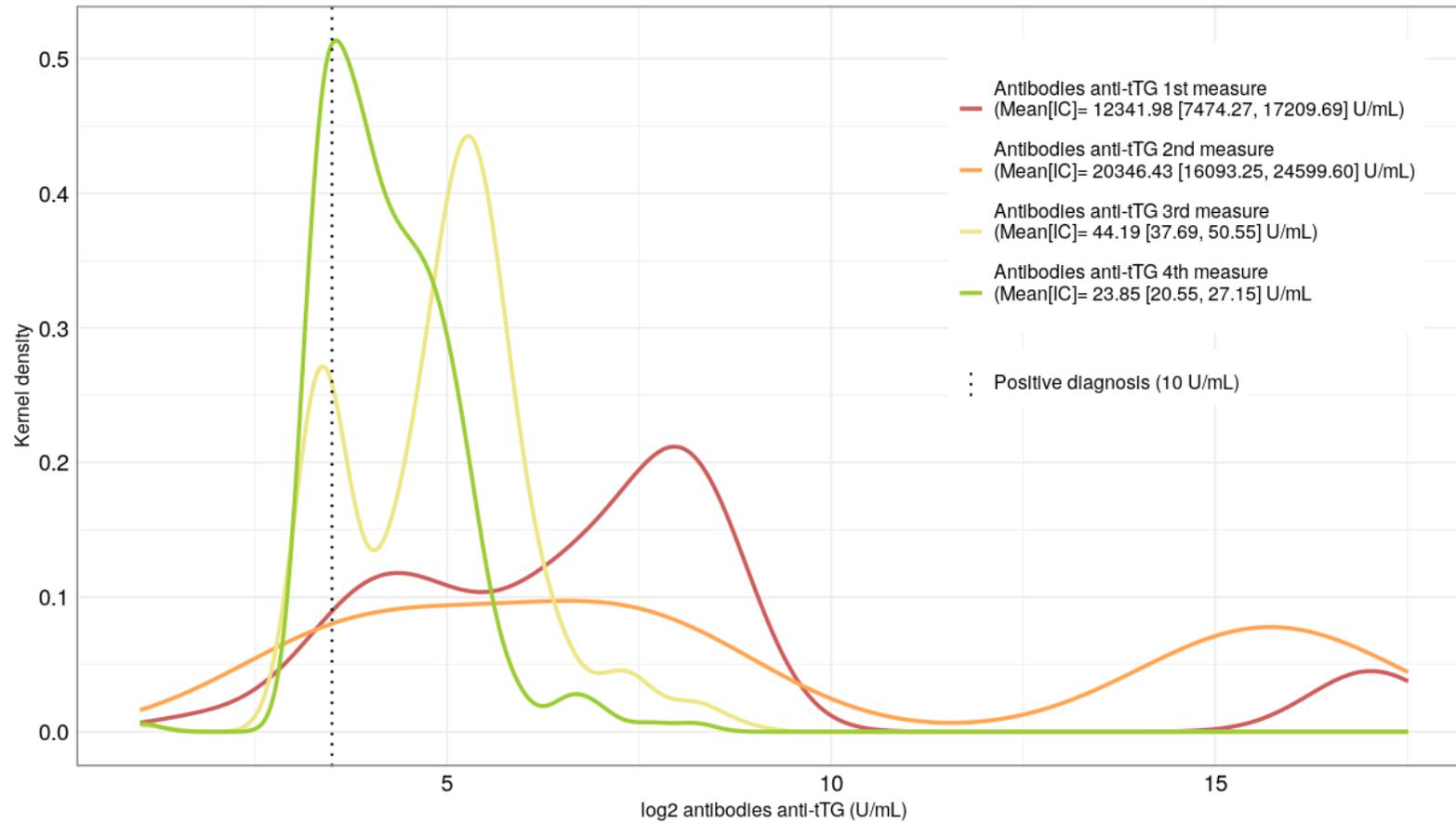


Figure 1. Kernel diagram with anti-TGt antibodies concentrations at each measure. Reference concentration for positive diagnose (>10 U/mL).

DISCUSSION

Differences in digestive and extra-digestive symptoms were observed. According to sex and age, a higher level of villus atrophy in children under 18 years of age and a progressive decrease in the level of anti-tTG antibodies, were directly associated with presence of digestive disorders, registry of dietary transgressions and inversely related to the presence of extra-digestive disorders.

The female trend in the frequency of diarrhea and abdominal pain had been previously observed in other studies. Thus, in a study of 385 celiac adults in Minnesota, the prevalence of diarrhea 68% and 63% and abdominal pain was 51% versus 44%, in women and men, respectively ²¹. However, in another study carried out in 285 celiac adults, also in Minnesota, it was observed that the prevalence of abdominal pain was 42.1% and 35.4%, and of diarrhea 38.3% and 33.3%, in men and women, respectively ²². The World Gastroenterology Organization Global Guidelines following the "Oslo definitions" for the classification of CD signs and symptoms, considering weight loss, diarrhea, and vomiting as classic symptoms of CD and abdominal pain as non-classical or atypical. Classic CD is manifests malabsorption symptoms such as steatorrhea, diarrhea, or weight loss and the non-classical form, with a high prevalence in the western world, does not present symptoms of malabsorption, but other non-specific gastrointestinal and extra-intestinal symptoms ²³. Possible causes of atypical manifestations, such as abdominal pain, could be based on the superposition of other functional disorders such as irritable bowel syndrome, where CD is 3-4 times more prevalent, or an undiagnosed intolerance to food components ²⁴.

In the present study, regarding age, we observed that patients > 18 years were associated with a higher frequency for abdominal pain and weight loss. A recent pilot study conducted in Pakistan in 12 adult patients with seronegative CD, showed weight loss and abdominal pain as a characteristic form of presentation of the illness²⁵. There are other studies in celiac adults associated with other symptoms such as diarrhea, fatigue or bloating, although they also include weight loss and abdominal pain among its main symptoms. Thus, in a study of 80 celiac adults in Mexico, the most frequent symptoms were diarrhea (86%), bloating (77.5%), abdominal pain (71.3%), fatigue (67.5%) and weight loss (62.5%)²⁶. Another study carried out in the Netherlands in 412 celiac adults, reported the following results in order of prevalence: diarrhea, fatigue, weight loss and abdominal pain²⁷, similar to those obtained in the present study. On the other hand, children under 18 years of age were more frequently associated with vomiting in our study, which is consistent with research carried out in 16 countries in the Mediterranean area on 749 celiac children, divided by age groups, which it related vomiting as the most prevalent symptom in the age group between 6-10 years²⁸. However, in a multicenter study carried out in Spanish children, divided by age groups (0-2, > 2-6, > 6-15 years), it was associated with other symptoms such as bloating (< 6 years) and loss of appetite and iron deficiency anemia (> 6 years)²⁹. Regarding non-classical or atypical extra-intestinal alterations, our study related them to the group of 12-18 years. This fact is also supported by other studies. In this sense, it is worth mentioning a study developed in the United States, which observed that the mean age at the time of diagnosis for patients with classic CD was 8.09 years with symptoms such as diarrhea and developmental delay. However, the mean age for children with non-classical CD was 10.19 years and it was associated with extra-intestinal manifestations³⁰. Another study carried out in 165 children (2-18

years old) from New York, showed a mean age of diagnosis for CD of 10.7 years, most of them associated with non-classic manifestations such as abdominal pain and constipation. The authors pointed out that this increase in the presentation of CD in its non-classical form could be due to changes in eating habits and a greater consumption of processed food products that contribute to a greater exposure to the gliadin antigen³¹.

It is well known that the antibody titer decreases with age^{7,32}. A proposed mechanism for this phenomenon is based in the theory of the sequestration of anti-tTG antibodies over time by the intestinal mucosa³². The results of the present study indicate a higher antibody titer at younger ages, although they reach similar values to the group of adults in the fourth serological measure. This result was also observed in a study conducted in northern Spain (97 children and 227 adults), in which the correlation of anti-tTG antibodies and the degree of villous atrophy was evaluated to avoid duodenal biopsy. Adults showed less severe histopathology and lower antibody titers than children¹⁹. The results of the present study also highlight that those under 18 years were associated with the highest degree of intestinal villous atrophy (3c-severe lesion according to the Marsh-Oberhuber classification in duodenal biopsy), compared to those over 18 years of age, associated with a degree of injury 3a-mild and 3b-moderate. This association has also been observed in previous studies. In a multicenter study developed on 974 celiac Spanish children under the age of 15, 46.4% showed a level of atrophy 3b, followed by level 3c in 28.4% of cases, associated with a high prevalence of classic forms (digestive symptoms)²⁹. Another Canadian study of 140 celiac children under 17 years of age found that 42.8% of patients had severe villous atrophy or Marsh 3c³³.

The most outstanding result associating the level of anti-tTG antibodies directly with the number of digestive disorders and dietary violations, as well as inversely with extra-digestive disorders is a study of 445 celiac patients in Finland which correlated the highest anti-tTG antibody titre with the greatest deterioration of the digestive mucosa, and also with the highest presence of digestive symptoms ³². In a prospective study in 170 Hungarian patients an increase in the level of anti-TGt antibodies was shown in CD patients with more severe enteropathy (Marsh 3b and 3c) and a greater degree of gastrointestinal clinical presentation. Furthermore, the study associated a higher degree of recovery in the level of antibodies in children after the GFD ³⁴. On the other hand, a study conducted in the Netherlands in 116 celiac children showed that those with anti-tTG antibodies ≥ 100 U/mL had a higher prevalence of extra-intestinal symptoms than children with levels of anti-tTG antibodies < 100 U/mL, which manifested more gastrointestinal symptoms. The authors suggested that those patients with high antibody titers, extra-digestive manifestations and more severe digestive injuries, were related to a more advanced or generalized disease ³⁵. However, other studies do not link the level of antibodies with age or the symptoms of CD. For example, a study carried out in 59 celiac children from Saudi Arabia studied the clinical presentation, serology and the degree of atrophy of the disease, noting that although the children had the highest degree of villous atrophy, it was not related to anti-tTG antibody levels ³⁶. In another wider study conducted in the Netherlands which included 4442 children for screening of CD anti-tTG antibodies, there was also no relationship between gastrointestinal symptoms, the degree of enteropathy and the level of anti-tTG antibodies ³⁷.

Little is known about the dynamics of antibody reduction after GFD and the effect of dietary violations. After treatment, around 80% of patients offer negative serologies at 6-

12 months and 90% at 5 years⁶. Non-compliance with GFD (dietary violations), has been significantly related to increased serum anti-tTG IgA antibody level (45.7% of patients committed dietary violations during the present study). The relationship between the level of anti-tTG and dietary violations has been well established in previous studies. An Italian study in 204 patients, which divided the sample into two age groups, reported eating transgressions in 26.5% of the sample, with the serum level of anti-tTG antibodies increased in children (<13 years old) and adolescents (> 13 years old)³⁸. Another Italian study in 2,245 celiac patients, developed a follow-up strategy with annual serologies (anti-tTG IgA antibodies) and periodic clinical visits, observing that a third of the patients presented fluctuating serologies due to unstable adherence to GFD³⁹.

There are possible limitations in the present study: (1) a possible bias derived from the study design, since the diagnosis of CD was made frequently after the diagnosis of the associated disease; (2) not known is if the patient starts the gluten-free diet right after the EC confirmed diagnosis; a precise period of time has been studied including patients with a previous EC diagnosis and new diagnosed. (3) the lack of a control sample of the unaffected population, neither CD nor for any of the associated diseases; (4) a relatively small sample size, although the follow-up period was long and the low prevalence of CD in southern Europe (260-1000 cases / 100,000) should be considered⁴⁰; (5) the lack of inclusion in the study of other serum antibodies such as antiendomysium or antigliadin, although tissue antitransglutaminase was chosen for its sensitivity and specificity in diagnosing and monitoring the disease; (6) no distinction between intolerance/sensibility to non-celiac gluten / wheat, refractory CD, non-responsive CD to gluten-free diet, seronegative CD, or gluten / wheat allergy. On the contrary, this study strengths are: (1) obtention of the data directly from the medical records and not by means of

questionnaires, which avoids biases both from the interviewer and patient's suggestion; (2) the statistical analysis, which also includes the performance of sensitivity analysis and confounding assessment; and (3) the study's prospective design, which made it possible to obtain detailed information concerning biological and clinical characteristics that may affect antibodies concentrations outcomes.

In conclusion, clinical manifestations on CD showed differences in digestive and extra-digestive symptoms according to sex and age. Women showed a greater tendency to suffer from diarrhea and abdominal pain, those over 18 years were associated with a higher frequency of abdominal pain and weight loss, and those under 18 years were associated with the presence of vomiting, as well as a higher level of villous atrophy. There is a progressive decrease in the level of anti-tTG antibodies directly associated with the number of digestive disorders manifested by the patient and the record of dietary violations, and inversely related to the number of extra-digestive disorders. Therefore, it is necessary to develop strategies in clinical practice aimed at this population group and continuous monitoring should be implemented to improve life quality and reduce complications that may arise in the long term.

CONFLICT OF INTEREST

There are no conflicts to declare.

REFERENCES

- 1 E. Benelli, A. Zin and S. Martelossi, *Minerva Pediatr.*, 2019, **71**, 39–46.
- 2 A. Popp, L. Kivelä, V. Fuchs and K. Kurppa, *Gastroenterol Res Pract*, 2019, **2019**, 2916024.
- 3 S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabó, K. Kurppa, M. L. Mearin, C. Ribes-Koninckx, R. Shamir, R. Troncone, R. Auricchio, G. Castillejo, R. Christensen, J. Dolinsek, P. Gillett, A. Hróbjartsson, T. Koltai, M. Maki, S. M. Nielsen, A. Popp, K. Størdal, K. Werkstetter and M. Wessels, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2020, **70**, 141–156.
- 4 A. V. Lin, *Methods Mol. Biol.*, 2015, **1318**, 61–67.
- 5 E. Arranz and J. A. Garrote, *Gastroenterol Hepatol*, 2010, **33**, 643–651.
- 6 A. Rubio-Tapia, I. D. Hill, C. P. Kelly, A. H. Calderwood, J. A. Murray and American College of Gastroenterology, *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, **108**, 656–676; quiz 677.
- 7 L. Elli, F. Ferretti, S. Orlando, M. Vecchi, E. Monguzzi, L. Roncoroni and D. Schuppan, *Eur. J. Intern. Med.*, 2019, **61**, 15–24.
- 8 E. Román Riechmann, G. Castillejo de Villasante, M. L. Cilleruelo Pascual, E. Donat Aliaga, I. Polanco Allué, F. Sánchez-Valverde and C. Ribes Koninckx, [Rational application of the new European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 criteria for the diagnos... - Clipboard - PubMed - NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clipboard>, (accessed February 10, 2020).
- 9 A. Singh, A. Pramanik, P. Acharya and G. K. Makharia, *J Clin Med*, 2019, **8**, 885.
- 10 A. Ventura, G. Magazzù and L. Greco, *Gastroenterology*, 1999, **117**, 297–303.
- 11 L. De Leo, D. Aeschlimann, M. Hadjivassiliou, P. Aeschlimann, N. Salce, S. Vatta, F. Ziberna, G. Cozzi, S. Martelossi, A. Ventura and T. Not, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2018, **66**, 64–68.
- 12 I. Comino, F. Fernández-Bañares, M. Esteve, L. Ortigosa, G. Castillejo, B. Fambuena, C. Ribes-Koninckx, C. Sierra, A. Rodríguez-Herrera, J. C. Salazar, Á. Caunedo, J. M. Marugán-Miguelsanz, J. A. Garrote, S. Vivas, O. Lo Iacono, A. Nuñez, L. Vaquero, A. M. Vegas, L. Crespo, L. Fernández-Salazar, E. Arranz, V. A. Jiménez-García, M. Antonio Montes-Cano, B. Espín, A. Galera, J. Valverde, F. J. Girón, M. Bolonio, A. Millán, F. M. Cerezo, C. Guajardo, J. R. Alberto, M. Rosinach, V. Segura, F. León, J.

- Marinich, A. Muñoz-Suano, M. Romero-Gómez, Á. Cebolla and C. Sousa, *Am. J. Gastroenterol.*, 2016, **111**, 1456–1465.
- 13 M. M. S. Wessels, M. Te Lintelo, S. L. Vriezinga, H. Putter, E. G. Hopman and M. L. Mearin, *Clin Nutr*, 2018, **37**, 1000–1004.
- 14 A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio, G. Castillejo, D. S. Sanders, C. Cellier, C. J. Mulder and K. E. A. Lundin, *United European Gastroenterol J*, 2019, **7**, 583–613.
- 15 M. E. Fasano, E. Dametto and S. D’Alfonso, *Methods Mol. Biol.*, 2015, **1326**, 79–92.
- 16 Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018.
- 17 Akaike H., 1974, **19**, 716–23.
- 18 R Core Team, *R: A language and environment for statistical computing*, R Foundation for Statistical Computing, Viena, 2017.
- 19 Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, Calleja S, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J and Rodrigo L, Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. - Clipboard - PubMed - NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clipboard>, (accessed March 30, 2020).
- 20 S. Sulkanen, T. Halttunen, K. Laurila, K. L. Kolho, I. R. Korponay-Szabó, A. Sarnesto, E. Savilahti, P. Collin and M. Mäki, *Gastroenterology*, 1998, **115**, 1322–1328.
- 21 A. Rubio-Tapia, C. L. Jansson-Knodell, M. W. Rahim, J. A. See and J. A. Murray, *Gac Med Mex*, 2016, **152**, 38–46.
- 22 C. L. Jansson-Knodell, K. S. King, J. J. Larson, C. T. Van Dyke, J. A. Murray and A. Rubio-Tapia, *Dig. Dis. Sci.*, 2018, **63**, 184–192.
- 23 Julio C. Bai, Carolina Ciacci, Gino Roberto Corazza, Michael Fried, Carolina Olano, Mohammad Rostami-Nejad, Andrea González, Peter Green, Javier GutierrezAchury, Michael Schultz, Elena Verdú, Kassem Barada, Peter Gibson, Sibylle Koletzko, Thierry Coton, Chris Mulder, Govind Makharia and Anton LeMair, 2016.
- 24 U. Volta, M. I. Pinto-Sanchez, E. Boschetti, G. Caio, R. De Giorgio and E. F. Verdu, *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, **22**, 547–557.
- 25 M. H. Farina, R. Kumar Mandhwani, N. Hassan Luck, Z. Abbas, M. Mubarak, S. M. Laeeq and A. A. Tasneem, *Middle East J Dig Dis*, 2017, **9**, 94–99.

- 26 K. L. Ramírez-Cervantes, J. M. Remes-Troche, M. Del Pilar Milke-García, V. Romero and L. F. Uscanga, *BMC Gastroenterol*, 2015, **15**, 4.
- 27 M. Spijkerman, I. L. Tan, J. J. Kolkman, S. Withoff, C. Wijmenga, M. C. Visschedijk and R. K. Weersma, *Dig Liver Dis*, 2016, **48**, 499–505.
- 28 Tucci F, Astarita L, Abkari A and Abu-Zekry M, Celiac disease in the Mediterranean area. - Clipboard - PubMed - NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clipboard>, (accessed March 29, 2020).
- 29 M. L. Cilleruelo, E. Roman-Riechmann, F. Sanchez-Valverde, E. Donat, J. Manuel-Ramos, E. Martín-Orte, M.-J. López, D. García-Novo, S. García, P. Pavón, M. Martín, L. Ortigosa, J. Barrio, C. Gutierrez, B. Espin, G. Castillejo, L. Peña-Quintana, I. Hualde, M. Sebastián, C. Calvo, S. Fernández, J. De Manueles, H. Armas, P. Urruzuno-Tellerias, M. Juste, C. Bousoño and C. Ribes-Koninckx, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2014, **59**, 522–526.
- 30 E. Almallouhi, K. S. King, B. Patel, C. Wi, Y. J. Juhn, J. A. Murray and I. Absah, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2017, **65**, 432–437.
- 31 M. Khatib, R. D. Baker, E. K. Ly, R. Kozielski and S. S. Baker, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2016, **62**, 60–63.
- 32 J. Taavela, K. Kurppa, P. Collin, M.-L. Lähdeaho, T. Salmi, P. Saavalainen, K. Haimila, H. Huhtala, K. Laurila, H. Sievänen, M. Mäki and K. Kaukinen, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, **11**, 166-171.e1.
- 33 V. Deora, N. Aylward, A. Sokoro and W. El-Matary, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2017, **65**, 185–189.
- 34 I. Dahlbom, I. R. Korponay-Szabó, J. B. Kovács, Z. Szalai, M. Mäki and T. Hansson, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, **50**, 140–146.
- 35 A. Mubarak, E. Spierings, V. M. Wolters, H. G. Otten, F. J. W. ten Kate and R. H. J. Houwen, *World J. Gastroenterol.*, 2013, **19**, 7114–7120.
- 36 A. Saeed, A. Assiri, H. Assiri, A. Ullah and M. Rashid, *Saudi Med J*, 2017, **38**, 895–899.
- 37 M. Jansen, M. van Zelm, M. Groeneweg, V. Jaddoe, W. Dik, M. Schreurs, H. Hooijkaas, H. Moll and J. Escher, *J. Gastroenterol.*, 2018, **53**, 377–386.

- 38 S. Errichiello, O. Esposito, R. Di Mase, M. E. Camarca, C. Natale, M. G. Limongelli, C. Marano, A. Coruzzo, M. Lombardo, P. Strisciuglio and L. Greco, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, **50**, 54–60.
- 39 B. Zanini, F. Lanzarotto, A. Mora, S. Bertolazzi, D. Turini, B. Cesana, F. Donato, C. Ricci, F. Lonati, F. Vassallo, C. Scarcella and A. Lanzini, *Dig Liver Dis*, 2010, **42**, 865–870.
- 40 A. Sisó-Almirall, B. Kostov, E. Martínez-Carbonell, P. Brito-Zerón, P. B. Ramirez, N. Acar-Denizli, P. Delicado, S. González-Martínez, C. V. Muñoz, J. B. Àreu and M. Ramos-Casals, *Autoimmun Rev*, 2020, **19**, 102448.

SUPPLEMENTAL TABLES

Supplemental Table S1. Associated pathologies to CD in the sample (n=254).

Associated pathologies to CD	N (%)
Polyendocrine syndrome	3 (1.2)
Crohn	3 (1.2)
Sjogren	2 (0.8)
Ulcerative colitis	3 (1.2)
Raynaud	3 (1.2)
Perthes	1 (0.4)
Uterine myoma	7 (2.8)
Erosive duodenitis	3 (1.2)
Herpetiform dermatitis	6 (2.4)
Endometriosis	4 (1.6)
Sterility	7 (2.8)
Irritable colon	24 (9.4)
Down	4 (1.6)
Obesity*	21 (8.3)
Polycystic ovaries	2 (0.8)
Alopecia	4 (1.6)
Polyps in the colon	7 (2.8)
Thyroid alteration**	93 (36.6)
Cancer	7 (2.8)
ADHD	16 (6.3)
Asperger	2 (0.8)
Diabetes***	28 (11.0)

* BMI ≥ 30 kg/m²

** Includes autoimmune thyroiditis, hypo e hyperthyroidism (both confirmed and suspected for altered levels of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) or free T3 and T4 thyroxines)

*** Includes Diabetes Mellitus type I and I

4. DISCUSIÓN GENERAL

4. DISCUSIÓN GENERAL

La EC presenta una elevada prevalencia a nivel mundial, a pesar del incremento en las tasas de diagnóstico, debidas a mejoras de la sensibilidad y especificidad en los métodos de detección. Sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada, que podría deberse al cambio del espectro clínico en los últimos años, con un incremento en las formas atípicas y asintomáticas, cuyos síntomas podrían ser más sutiles y pasar desapercibidos. Existe controversia sobre a quién realizar las pruebas de detección de la EC, si a través de un cribado poblacional o bien mediante la búsqueda intencionada de casos.

La presencia de anticuerpos específicos circulantes cuando el paciente esté consumiendo gluten y su desaparición tras suprimirlo de la dieta es un dato que apoya el diagnóstico, pero no supone un criterio suficiente por sí mismo. La prueba de detección de primera línea que debe realizarse en el cribado de la EC es la concentración de anticuerpos anti-TGt IgA por su elevada sensibilidad, valor predictivo negativo y menor coste económico. Sin embargo, entre el 2-15% de la población celíaca presentan una EC seronegativa, debido a alteraciones en la inmunorregulación (deficiencia de IgA), inmunodeficiencia variable común, uso de inmunosupresores o pacientes que han eliminado el gluten de la dieta antes de la realización de la prueba. En estos casos de pacientes con deterioro intestinal seronegativos, se requiere un buen diagnóstico diferencial que excluya otras patologías causantes de atrofia vellositaria (enfermedad de Crohn, giardiasis, entre otras), además de la realización de pruebas de susceptibilidad genética mediante los haplotipos HLA DQ2 o DQ8, y obtener una buena respuesta a la DSG (Lebwohl et al., 2018).

Aunque la DSG es el único tratamiento eficaz en la mayoría de los pacientes, una pequeña parte desarrolla síntomas recurrentes y persistencia de lesión en la mucosa digestiva. La falta de adherencia para seguir una adecuada DSG se debe en muchos casos a las dificultades económicas de muchos pacientes, al ser los productos sin gluten de mayor coste, exposición potencial al comer fuera de casa e incertidumbre ante la presencia de trazas de gluten en los medicamentos o suplementos. Por lo mencionado anteriormente y por otros motivos, se han desarrollado terapias alternativas no dietéticas

como fármacos o vacunas que actúan a nivel de la inactivación del sistema inmunológico, algunas de ellas en fase de prueba en seres humanos.

A pesar del mayor conocimiento de la EC, son necesarias nuevas vías de investigación en relación a la etiopatogenia de la enfermedad, para detectarla de manera más precoz. También es necesario establecer medidas preventivas en los grupos de riesgo con mayor prevalencia al desarrollo de la enfermedad y depurar el tratamiento para facilitar la adherencia a la DSG, aliviar los síntomas y evitar exposiciones inadvertidas al gluten, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

4.1. Formas de presentación de la EC

Entre los principales hallazgos de nuestro estudio destaca mayor prevalencia en el sexo femenino asociada al diagnóstico genético-molecular (HLA) positivo y alteraciones digestivas tales como diarrea y dolor abdominal. Esta tendencia asociada al sexo ha sido observada en estudios previos. Además, un estudio realizado en Minnesota, en 385 adultos celíacos, también muestra una mayor prevalencia en el sexo femenino de los síntomas mencionados anteriormente, cuyos resultados mostraron una prevalencia de diarrea del 68% y 63%, y de dolor abdominal del 51% frente a 44%, en mujeres y hombres, respectivamente (Rubio-Tapia et al., 2016). Sin embargo, otros estudios muestran mayor prevalencia de diarrea y dolor abdominal en hombres que en mujeres (Jansson-Knodell et al., 2018).

Respecto a la edad, en nuestro estudio observamos que los pacientes >18 años se asociaron a mayor frecuencia de dolor abdominal y pérdida de peso. Estos síntomas mayoritarios en este grupo de edad, también han sido observados en estudios recientes. Así, en un estudio realizado en Pakistán en 12 adultos (≥ 17 años) con EC seronegativa, los síntomas manifestados fueron la pérdida de peso y el dolor abdominal (Farina et al., 2017). En otro estudio realizado en Méjico en 80 adultos celíacos los síntomas observados según el orden de prevalencia fueron los siguientes: diarrea, distensión y dolor abdominal, fatiga, dispepsia y pérdida de peso como síntomas mayoritarios, seguidos de estreñimiento, cefalea, erupciones cutáneas, úlceras aftosas, anemia crónica, osteoporosis, infertilidad y abortos recurrentes (Ramírez-Cervantes et al., 2015). Otro estudio holandés llevado a cabo en 412 adultos celíacos los síntomas clásicos

mayoritarios observados fueron diarrea, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso presentes en aproximadamente un tercio de la cohorte (Spijkerman et al., 2016). Por otra parte, los menores de 18 años se relacionaron con mayor frecuencia de vómitos en nuestro estudio, lo que se muestra coherente con una investigación llevada a cabo en 16 países del área mediterránea en 749 niños celíacos, divididos por grupos de edad, la cual relacionó los vómitos como el síntoma más prevalente en el grupo de edad de entre 6-10 años (Tucci et al., 2014). Sin embargo, en un estudio multicéntrico realizado en 974 niños españoles (< 15 años), divididos por grupos de edad, los síntomas observados en menores de seis años fue la distensión abdominal y en mayores de seis, la pérdida de apetito y anemia ferropénica (Cilleruelo et al., 2014).

En cuanto a las alteraciones extra-intestinales no clásicas o atípicas, nuestro estudio las relacionó con el grupo de 12-18 años. Este hecho también se encuentra respaldado por otros estudios. En este sentido, cabe destacar un estudio realizado en Estados Unidos, el cual observó que la edad media en el momento del diagnóstico para pacientes con EC clásica fue de 8,09 años con síntomas como diarrea y retraso en el desarrollo, sin embargo, la edad media para los niños con EC no clásica fue de 10,19 años y se relacionaron con manifestaciones extra-intestinales (Almallouhi et al., 2017). Otro estudio realizado en 165 niños (2-18 años) de Nueva York, mostró una edad media de diagnóstico de la EC de 10,7 años asociándose la mayoría de ellos a manifestaciones no clásicas como dolor abdominal y estreñimiento. Los autores apuntan a que este incremento de presentación de la EC en su forma no clásica podría deberse a una mayor conciencia de la enfermedad, cambios en los hábitos alimenticios y un mayor consumo de productos alimentarios procesados que contribuyen a una mayor exposición al antígeno de la gliadina (Khatib et al., 2016).

Los datos obtenidos en la revisión bibliográfica sobre esta enfermedad, muestran un incremento en su prevalencia en los últimos treinta años, con una estimación mundial de 1:100 a 1:150 (Elli et al., 2019). La EC afecta a todos los grupos de edad, incluso en sujetos de edad avanzada, es más prevalente en el sexo femenino con una relación mujer/hombre de 2-3:1 (Dixit et al., 2014) y se diagnostican a edades más tempranas, 44

y 52 años respectivamente (Van Gils et al., 2016). La presentación clínica de la EC en el adulto es muy heterogénea, hay estudios que afirman un patrón clásico mayoritario con síntomas digestivos como diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso (Rubio-Tapia et al., 2016), sin embargo, en los últimos años se ha observado un cambio en la evolución de espectro clásico a la forma atípica o silente (Dominguez Castro et al., 2017). Estudios más recientes corroboran esa variación hacia la forma atípica siendo actualmente de las más frecuentes, manifestándose con síntomas digestivos, excepto diarrea, y extradigestivos. Seguida de la forma clásica o típica con síntomas como diarrea y pérdida de peso, característico del síndrome de malabsorción provocado por la propia enfermedad. En tercer y último lugar, no menos importante, destacaría la forma asintomática o silente, con un porcentaje elevado aunque menor que las otras dos formas de presentación anteriores (Conti et al., 2018). Otros muchos estudios publican ese incremento en las formas extraintestinales de la EC (Mooney et al., 2014; Ramírez-Cervantes et al., 2015; Spijkerman et al., 2016; Zanini et al., 2014). Posibles causas de las manifestaciones atípicas, como el dolor abdominal, podrían basarse en la superposición de otros trastornos funcionales como el síndrome del intestino irritable, donde la EC es 3-4 veces más prevalente, o bien una intolerancia a componentes alimentarios no diagnosticada (Volta et al., 2016).

La variabilidad en la forma de presentación hace difícil su detección provocando retraso en el diagnóstico. Alrededor del 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan dos o más síntomas, algo menos del 20% manifestó sólo un síntoma y aproximadamente el 10% fueron asintomáticos, por lo que no presentaron ningún síntoma (Spijkerman et al., 2016). Los síntomas característicos que suelen presentarse en los individuos adultos son diarrea crónica, fatiga, dolor abdominal, pérdida de peso, distensión abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, epigastralgia, pérdida de apetito, esteatorrea (síndrome de malabsorción), flatulencia, reflujo, irritabilidad, estreñimiento, anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme, aftas orales, alteraciones óseas (osteopenia y osteoporosis), artralgias, alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, tendencia al suicidio), alteraciones neurológicas (cefalea, epilepsia, neuropatía periférica, ataxia) y alteraciones ginecológicas (amenorrea, abortos recurrentes, menopausia precoz, infertilidad) (Bellir et al., 2014; Dominguez Castro

et al., 2017; Maxim et al., 2014; Mooney et al., 2014; Ramírez-Cervantes et al., 2015; Ribeiro et al., 2017; Rubio-Tapia et al., 2016; Spijkerman et al., 2016). Otros síntomas que debemos considerar en el momento del diagnóstico de la EC son la obesidad y el sobrepeso, con un porcentaje aproximado del 12 y 30%, respectivamente, normalmente nos hace sospechar más la pérdida de peso o desnutrición, por eso deben tenerse en cuenta por parte de los profesionales sanitarios, ya que podrían pasar desapercibidos ante la sospecha de la EC (Conti et al., 2018; Dominguez Castro et al., 2017; Ribeiro et al., 2017).

La presentación clínica de la EC en niños, al igual que en adultos, también ha experimentado una evolución en el espectro clínico, la forma clásica o típica es mayoritaria en edades más tempranas, principalmente en los dos primeros años de vida. En el 42% de los niños se diagnosticó la EC entre los 2 y 6 años, y el 39,5% durante los dos primeros años de vida, manifestándose en ambos grupos de edad principalmente con síntomas gastrointestinales clásicos como diarrea, retraso en el desarrollo, distensión abdominal y pérdida de peso. Y en tercer lugar, el 18,4% de los niños fue diagnosticado entre los 6-15 años, con predominio de síntomas no clásicos como dolor abdominal, fatiga, anemia ferropénica, talla baja, defectos del esmalte dental, aftas orales recurrentes, artritis, alteraciones del metabolismo óseo, epilepsia con calcificaciones cerebrales, trastornos neurológicos, DH, elevación de enzimas hepáticas. Éste último grupo podría ser el menos diagnosticado por la forma de presentación en los síntomas, siendo mayoritarios los atípicos o no clásicos de la enfermedad, además se incrementa el número de niños asintomáticos en este grupo de edad (Cilleruelo et al., 2014). La pérdida de peso es un síntoma clásico asociado a la enfermedad celíaca, sin embargo, en niños y niñas es frecuente el aumento de peso, el 5,8% presentan sobrepeso y el 2,6% obesidad en el momento del diagnóstico (Cilleruelo et al., 2014; Gokce & Arslantas, 2015).

4.2. Lesión intestinal y patologías asociadas

El grado de atrofia vellositaria moderado-severo (Marsh III) es el más prevalente en niños y niñas, y se correlaciona con el nivel de anticuerpos anti-TGt IgA (Hashmi et al., 2016; Laitinen et al., 2017). Según los resultados obtenidos en nuestro estudio los niños

menores de 18 años presentaron mayor grado de atrofia de las vellosidades intestinales (lesión 3c-severo según la clasificación de Marsh-Oberhuber en la biopsia duodenal) en el momento del diagnóstico mediante biopsia. Sin embargo, este grupo de edad respondió mejor al tratamiento dietético al mostrar una mayor disminución de anticuerpos anti-TGt en suero entre la primera y la cuarta medida. Ello pudo deberse al mayor grado de seguimiento terapéutico y mantenimiento del peso observado respecto al grupo de mayor edad, aunque no se ha observado asociación significativa con las transgresiones dietéticas registradas en la historia clínica. Los grupos de edad más jóvenes han sido previamente relacionados con mayor grado de lesión de Marsh (Mokhtar et al., 2016; Tanpowpong et al., 2012; Tursi et al., 2002; Santiago Vivas et al., 2008). En un estudio canadiense realizado en 140 niños celíacos menores de 17 años se observó que el 42,8% de los pacientes presentaron atrofia vellositaria severa o Marsh 3c (Deora et al., 2017). Otro estudio reciente afirmó que los pacientes más jóvenes en el momento de diagnóstico presentan mejores tasas de recuperación total de la mucosa con el tiempo que los adultos (Szakács et al., 2017). Sin embargo, los mayores de 18 años, se asocia el grado de lesión 3a-leve y 3b-moderado. Esta asociación también se ha observado en estudios previos. En un estudio multicéntrico realizado en 974 niños españoles celíacos menores de 15 años, el 46,4% mostró un nivel de atrofia 3b, seguido del nivel 3c en el 28,4% de los casos, asociándose con una alta prevalencia de formas clásicas (sintomatología digestiva) (Cilleruelo et al., 2014).

Otros hallazgos obtenidos en nuestro estudio mediante el análisis multivariante ajustado por sexo y edad, mostró una asociación directa entre la lesión intestinal y el déficit de Fe, la presencia de vómitos y el número de enfermedades asociadas a la celiaquía. La relación entre el déficit de Fe y la EC es bien conocida en la bibliografía científica (Mahadev et al., 2018). La presencia de vómitos también se ha relacionado con la EC, como muestra un estudio estadounidense, que clasifica los vómitos como un síntoma gastrointestinal habitual de la enfermedad, manifestándose con mayor frecuencia en las mujeres (Rubio-Tapia et al., 2016). Algunos autores han asociado la disminución de la hemoglobina, hierro, vitamina B12 y ácido fólico con un mayor grado de atrofia vellositaria (Taavela et al., 2013; Thomas et al., 2009).

Sin embargo, los resultados más novedosos del presente estudio hacen referencia a la asociación entre el nivel de lesión intestinal y la multimorbilidad asociada a la EC. Existen pocos estudios que traten de relacionar el daño vellositario con otras enfermedades, los cuales se ciñen a patologías singulares como la DM-I, esta asociación entre la EC y la DM-I se conoce hace más de 30 años cuya coexistencia parece deberse a una predisposición genética común (Fröhlich-Reiterer et al., 2011; Jatla et al., 2009; Mohn et al., 2001). Algunos estudios han relacionado la EC con varias patologías asociadas, como el trastorno gastrointestinal funcional asociado a dolor abdominal o enfermedades autoinmunes, pero limitándose a valorar la prevalencia de estas enfermedades en pacientes previamente diagnosticados de EC (Nijhawan et al., 2013; Saps et al., 2017).

Se conoce que la prevalencia de enfermedades autoinmunes aumenta con la edad en el momento del diagnóstico de la EC. Un retraso en el diagnóstico de la EC incrementa el riesgo de desarrollar otros trastornos inmunes debida a la duración de la exposición al gluten, por lo que existe evidencia de una autoinmunidad relacionada con el gluten en personas genéticamente predispuestas, asociada probablemente por la presencia de autoanticuerpos circulantes y/o a variantes del HLA, al compartir ciertos genes, pudiendo desarrollarse trastornos autoinmunes que involucren otros órganos distintos del intestino (Ventura et al., 1999). Entre el 15-30% de los pacientes celíacos tienen mayor riesgo de desarrollar otra enfermedad inmunomediada, como enfermedades endocrinas (tiroiditis autoinmune, DM-I, Addison, hiperparatiroidismo primario), enfermedades reumáticas y del tejido conectivo (síndrome de Sjögren, lupus eritomatoso sistémico, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, espondiloartritis, inflamación tejido conectivo), enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos hepáticos (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria), dermatológicos (psoriasis, DH, alopecia areata, vitíligo, liquen escleroso), cardíacos de origen autoinmune, anemia perniciosa, sarcoidosis y esclerosis múltiple. Los antecedentes familiares con patologías autoinmunes, el sobrepeso en el diagnóstico de la EC (aunque no se encuentra explicación para esta asociación) o un retraso en el diagnóstico de la EC, son factores de riesgo asociados a padecer otros trastornos autoinmunes (Conti et al., 2018; Hujoel et al., 2019; López Casado et al., 2018). Otras

alteraciones asociadas a la EC son el déficit selectivo de IgA, trastornos neurológicos y psiquiátricos (neuropatía, epilepsia, cefalea, demencia, depresión, autismo, esquizofrenia), hipertransaminemia, alteraciones en la reproducción (infertilidad, menopausia precoz, abortos recurrentes), alteraciones óseas (osteopenia/osteoporosis), alteraciones genéticas (síndrome de Down, Turner y Williams) (Ciccocioppo et al., 2015). En el estudio de Conti et al., 2018, se observó que el 26,6% de los pacientes celíacos presentaron al menos un trastorno inmune asociado, mayoritariamente de tipo endocrino y dermatológico. El 48,4% tiroiditis autoinmune, el 17,6% psoriasis y el 11% DM-I y DH. El 81,3% de los celíacos presentó una enfermedad autoinmune asociada y el 18,7% más de una (Conti et al., 2018). En el estudio de Ramírez-Cervantes et al., 2015 se informó en un 63,8% de los pacientes celíacos presentaron un diagnóstico previo de EII y el 28,8% dispepsia funcional, por lo que en estos sujetos el diagnóstico de EC suele retrasarse, detectándose a edades más mayores, se intensifican la visitas médicas y la duración de los síntomas que en aquellos sin un diagnóstico inicial de EII, que podría ser debido a que ambas patologías comparten muchos de los síntomas o podrían manifestarse de forma concomitante, así podría pasar desapercibida y se dificultaría su diagnóstico. Sería útil en los pacientes que pertenezcan a grupos de riesgo, como enfermedades asociadas, familiares de primer grado de pacientes celíacos o con síntomas claros de sospecha de EC, se realicen pruebas de cribado serológico para detectar la EC de manera más precoz e instaurar en la menor brevedad posible la DSG para mejorar la calidad de vida en estos pacientes (Ramírez-Cervantes et al., 2015). Así se evitaría la aparición de complicaciones a largo plazo, siendo los más frecuentes el carcinoma basocelular, EALT (enteropatía asociada a linfoma de células T) y el carcinoma colorrectal, observándose en mayor proporción en los hombres (Spijkerman et al., 2016).

El 25,7% de los niños presentan condiciones asociadas a la EC, siendo habituales la DM-I, tiroiditis autoinmune, síndromes de Down, Turner y Williams, déficit selectivo de IgA, alergia al polen, EII, epilepsia y familiares de primer grado. La prevalencia de enfermedades asociadas incrementa con la edad (Cilleruelo et al., 2014; Costa Gomes et al., 2016; Gokce & Arslantas, 2015; Laitinen et al., 2017). La prevalencia de estas

enfermedades asociadas a la EC es del 30,1% en adultos y 20,7% en niños (Bottaro et al., 1999).

4.3. Título de anticuerpos anti-TGt IgA

El resultado más destacado de nuestro estudio asocia el nivel de anticuerpos anti-TGt de manera directa con el número de alteraciones digestivas y las transgresiones dietéticas, así como de manera inversa con las alteraciones extra-digestivas. Un estudio realizado en 445 pacientes celíacos en Finlandia, correlacionó el mayor título de anticuerpos anti-TGt con el mayor deterioro de la mucosa digestiva, y éste con la mayor presencia de síntomas digestivos (Taavela et al., 2013). En otro estudio llevado a cabo en 170 pacientes húngaros, se mostró un incremento del nivel de anticuerpos anti-TGt en pacientes celíacos con enteropatía más severa (Marsh 3b y 3c) y un mayor grado de presentación clínica gastrointestinal. El mismo estudio asoció en mayor grado de recuperación en el nivel de anticuerpos en niños tras la dieta sin gluten (Dahlbom et al., 2010). Por otra parte, un estudio realizado en Países Bajos en 116 niños celíacos, mostró en aquellos con anticuerpos anti-TGt ≥ 100 U/mL presentaron mayor prevalencia de síntomas extra-intestinales que los niños con niveles de anticuerpos anti-TGt < 100 U/mL, que manifestaron en mayor medida síntomas gastrointestinales. Los autores sugieren que aquellos pacientes con títulos altos de anticuerpos, manifestaciones extra-digestivas y lesiones digestivas más severas se relaciona con una enfermedad más avanzada o generalizada (Mubarak et al., 2013). Sin embargo, otros estudios no relacionan el nivel de anticuerpos con la edad o los síntomas de la EC. Así, un estudio realizado en 59 niños celíacos de Arabia Saudí estudió la forma de presentación clínica, serología y el grado de atrofia de la enfermedad, observándose que a pesar de que los niños registraron el mayor grado de atrofia vellositaria, ésta no se relacionaba con el título de anticuerpos anti-TGt (Saeed et al., 2017). En otro estudio realizado en los Países Bajos, con 4442 niños incluidos para el cribado de los anticuerpos anti-TGt de la EC, tampoco encontró relación entre los síntomas gastrointestinales, el grado de enteropatía y el nivel de anticuerpos anti-TGt (Jansen et al., 2018).

Los marcadores serológicos asociados con la autoinmunidad celíaca dependen del gluten, es decir, el sistema inmunitario de un celíaco reacciona de manera exagerada

cuando detecta el gluten, por lo que una serología positiva de manera persistente o la falta de disminución de los niveles de anticuerpos en suero tras un año de DSG indica un pobre cumplimiento de la dieta o exposición no intencionada al gluten (transgresiones alimentarias) (Rubio-Tapia et al., 2013). La sensibilidad de los anticuerpos anti-TGt es mayor que la de los EMA (97% y 94%, respectivamente), mientras que la especificidad de los anti-TGt es menor que la de los EMA IgA (91% y 99%, respectivamente) ya que pueden estar presentes a títulos bajos en otras enfermedades autoinmunes, hepáticas o infecciosas (Volta et al., 2008). Una limitación de la serología es que la especificidad disminuye con valores bajos de anticuerpos (Popp et al., 2019). El estudio serológico debe realizarse sin haber retirado el consumo de gluten de la dieta, es decir, se debe llevar una dieta normal que incluya gluten, ya que el nivel de anticuerpos disminuye tras iniciar la DSG (Román Riechmann et al., 2020). El 2% de los pacientes presentan una EC “seronegativa” debida al déficit de IgA o terapia inmunosupresora (falsos negativos), por lo que un resultado negativo de anticuerpos específicos en suero no excluye del todo la EC (Elli et al., 2019). En niños menores de dos años, los anticuerpos anti-TGt son menos sensibles por la inmadurez de su sistema inmune, pudiendo ofrecer falsos negativos, por lo que se recomienda la determinación de los péptidos deaminados de la gliadina (Castillo et al., 2015). A pesar de la elevada sensibilidad, especificidad y elevado valor predictivo negativo de los anticuerpos anti-TGt, una prueba serológica positiva no confirma la EC, puesto que en ocasiones, reacciones cruzadas de anticuerpos presentes en ciertas enfermedades asociadas a la EC como infección entérica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad hepática crónica e hipergammaglobulinemia, pueden inducir falsos positivos (Castillo et al., 2015; Leffler & Schuppan, 2010; Singh et al., 2019). Estudios recientes muestran en pacientes, sobre todo del sexo femenino, con antecedentes de hipotiroidismo y presencia de trastornos autoinmunes, presentan un mayor riesgo de desarrollo de EC con posterioridad, esta asociación entre EC y trastornos autoinmunes es debida a una predisposición genética común, los haplotipos HLA DQ2 se asocian con diabetes mellitus tipo I y algunas enfermedades tiroideas autoinmunes, por lo que el cribado de EC debe realizarse en pacientes con enfermedad autoinmune (Choung et al., 2020). Además de la predisposición genética, los factores inmunológicos podrían también tener relación entre la EC y otros trastornos de origen inmunitario, a través de anticuerpos o reactividad cruzada de células T, mecanismo que se sospecha

que desencadena la respuesta inmune en algunas enfermedades autoinmunes, como en la diabetes mellitus tipo I o enfermedad tiroidea (Alaedini & Green, 2005). Para el diagnóstico de la EC es necesario que se siga una dieta con gluten al menos durante un mes, ya que los anticuerpos séricos tienen una vida media de unos 30-60 días (Castillo et al., 2015).

Existe discrepancia en la relación entre el título de anticuerpos anti-TGt, la presencia o no de síntomas y el grado de lesión de la mucosa duodenal. La elevación del título de anticuerpos en suero y la presencia de síntomas clínicos (intestinales y/o extraintestinales) se relaciona con un mayor grado de lesión de la mucosa digestiva. Algunos estudios demuestran que a medida que se incrementa el nivel de anticuerpos anti-TGt, y en presencia de síntomas gastrointestinales, existe un mayor grado de atrofia vellositaria (Singh et al., 2015; Taavela et al., 2013). Los pacientes polisintomáticos y con niveles elevados de anticuerpos anti-TGt (por encima de diez veces el rango de referencia) se correlacionan con un mayor daño en la mucosa duodenal (Marsh tipo 2-3) que los pacientes asintomáticos o monosintomáticos, y suelen diagnosticarse a edades más tempranas (Loberman-Nachum et al., 2018). Sin embargo, hay otros estudios que no correlacionan la lesión intestinal con ningún síntoma clínico (Brar et al., 2007; Dorn et al., 2010; Murray et al., 2008; Thomas et al., 2009). Por otra parte, hay pacientes celíacos que a pesar de tener serología positiva no presentan atrofia vellositaria, conocida como EC potencial (Singh et al., 2015; Taavela et al., 2013).

Es bien conocido que el título de anticuerpos disminuye con la edad (en niños el nivel de anticuerpos es mayor que en los pacientes de edad avanzada) (Elli et al., 2019; Taavela et al., 2013). Un mecanismo propuesto se basa en el secuestro de anticuerpos anti-TGt del suero a la mucosa intestinal con el paso del tiempo (Taavela et al., 2013). Los resultados del presente estudio indican mayor título de anticuerpos a edades más tempranas, aunque alcanzan valores similares al grupo de adultos en la cuarta medida serológica. Este resultado también fue observado en un estudio realizado en el norte de España (97 niños y 227 adultos), en el que se evaluó la correlación de los anticuerpos anti-TGt y el grado de atrofia vellositaria para evitar la biopsia duodenal. Los adultos

mostraron una histopatología menos severa y títulos de anticuerpos más bajos que los niños (Vivas et al., 2009).

La respuesta autoinmune específica de la EC puede ser la responsable de algunas de las manifestaciones extraintestinales, por ejemplo una respuesta inmune contra la enzima TGt-2 puede desencadenar una diabetes mellitus tipo-I, ya que esta enzima actúa en la liberación de la insulina en las células de los islotes pancreáticos (Alaedini & Green, 2005). Existen otras enzimas TGt además de la TGt-2, y son la TGt-3 y TGt-6 involucradas en dos trastornos distintos dependientes del gluten, DH y ataxia al gluten, respectivamente, que tras la DSG los anticuerpos contra estas enzimas disminuyen en suero. Por ello, resulta necesaria la detección precoz de la EC con objeto de reducir el riesgo de complicaciones debida a la duración de la exposición del gluten, sobre todo en pacientes con manifestaciones extraintestinales que provocan un diagnóstico tardío de celiaquía, a diferencia de los pacientes con EC clásica cuyos síntomas gastrointestinales típicos hace que se diagnostiquen de manera más precoz (De Leo et al., 2018).

Se conoce poco sobre la dinámica de la reducción de los anticuerpos tras la DSG y el efecto de las transgresiones dietéticas. Alrededor del 80% de los pacientes tras el tratamiento ofrecen serologías negativas a los 6-12 meses y el 90% a los 5 años (Rubio-Tapia et al., 2013). El incumplimiento de la DSG (o transgresiones dietéticas) se ha relacionado de forma significativa con el aumento del nivel de anticuerpos anti-TGt IgA en suero (el 45,7% de los pacientes cometieron transgresiones dietéticas durante el presente estudio). La relación entre el nivel de anti-TGt y las transgresiones alimentarias han sido establecida en estudios previos. En un estudio italiano realizado en 204 pacientes, divididos en dos grupos de edad: niños (<13 años) y adolescentes (>13 años), asoció las transgresiones alimentarias registradas en el 26,5% de la muestra con el incremento sérico del nivel de anticuerpos anti-TGt. Otro estudio italiano realizado en 2245 pacientes celíacos, llevó a cabo una estrategia de seguimiento con serologías anuales (anticuerpos anti-TGt IgA) y visitas clínicas periódicas, observando que un tercio de los pacientes presentaron serologías fluctuantes debida a una inestable adherencia a la DSG (Zanini et al., 2010).

El único tratamiento eficaz para la EC es una estricta DSG. Entre el 17-80% de los pacientes celíacos no cumplen con la DSG, entre otros factores, depende de la edad del paciente o la edad al momento del diagnóstico. La biopsia sería el mejor marcador para determinar la adherencia al tratamiento y la recuperación histológica. Sin embargo, no es un marcador práctico ya que es una técnica invasiva, que presenta cierto riesgo y mayor coste (Comino et al., 2016). Por ello, en la práctica clínica se realiza el seguimiento de la EC a través de los niveles de anticuerpos anti-TGt, pues la normalización de los niveles séricos en sucesivas mediciones periódicas indica buena respuesta y adherencia al tratamiento. Se recomienda realizar una entrevista dietética con cada medición de anticuerpos con objeto de detectar el incumplimiento de la DSG (Wessels et al., 2018). Una vez retirado el gluten de la dieta, los niveles de anticuerpos anti-TGt se deberían estabilizar a los 6-12 meses y se revertirían los daños de la mucosa digestiva alrededor de los 6-24 meses (Al-Toma et al., 2019; Paul et al., 2019).

La OMS considera que la EC no reúne criterios para hacer un cribado poblacional porque no se conoce la historia natural de la enfermedad en pacientes asintomáticos identificados en estudios poblacionales (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). La búsqueda de casos consiste en evaluar a las personas que presentan más riesgo de desarrollo de la enfermedad debida a la presencia de síntomas o con afecciones asociadas a la EC. Hay estudios que sugieren que la búsqueda de casos es probablemente una estrategia ineficaz para identificar la mayoría de los casos de EC no diagnosticada en la población general, lo que plantea la cuestión de cómo detectar esta enfermedad. Hay defensores de la detección masiva, estrategia que sigue siendo controvertida, no hay pruebas suficientes sobre la rentabilidad y beneficio de identificar y tratar los pacientes con EC asintomática. Junto con los beneficios poco claros de identificar casos asintomáticos de EC, también existe la posibilidad de daños como el sobrediagnóstico, por lo que el cribado actualmente se hace en los grupos de riesgo o sospecha clara de EC (Hujuel et al., 2018). Se recomienda cribado serológico de EC en grupos de riesgo como en familiares de primer grado, aunque éstos pacientes no muestren síntomas o presenten síntomas gastrointestinales leves, debido a que un título de anticuerpos negativo puntual no excluye del posible desarrollo de la EC en el futuro (Mohn et al., 2001).

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de EC se sitúa en el 0,4-3% de la población general. Este incremento de prevalencia en los últimos 30 años, considera a la EC una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la población caucásica. El mayor empleo de las pruebas serológicas ha permitido estimar de manera más fiable los datos de prevalencia.
2. La EC se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres y a edades más tempranas que a los hombres. En niños menores de dos años predomina la EC clásica, aunque de forma más intensa que en niños y niñas mayores de esta edad. En niños y niñas mayores de dos años, adolescentes y edad adulta varía la forma de presentación hacia la atípica o no clásica y asintomática.
3. Las manifestaciones clínicas de la EC mostraron diferencias en la sintomatología digestiva y extra-digestiva en función del sexo y la edad. Las mujeres mostraron mayor tendencia a padecer diarrea y dolor abdominal, los mayores de 18 años se asociaron a mayor frecuencia de dolor abdominal y pérdida de peso, y los menores de 18 años se relacionaron con presencia de vómitos.
4. Se ha observado de manera significativa que los pacientes con EC que presentan enfermedades asociadas, así como los que padecen de vómitos entre su sintomatología gastrointestinal, tienen casi el doble de riesgo de mostrar un mayor grado de atrofia de las vellosidades intestinales. Los pacientes con deficiencia de Fe pueden presentar casi 6 veces mayor riesgo de empeorar el nivel de atrofia.
5. Los pacientes de menor edad, los cuales presentan mejor seguimiento terapéutico y mantenimiento del peso, se asocian a mayor grado de atrofia, aunque responden mejor al tratamiento dietético al mostrar una mayor disminución de anticuerpos anti-TGt. El grupo menos monitorizado y que más

alteraciones extra digestivas manifiestan es el de los pacientes de 12 a 18 años; por lo que es necesario desarrollar estrategias en la práctica clínica dirigidas a este grupo de población.

6. Existe un descenso progresivo del nivel de anticuerpos anti-TGt, directamente asociado al número de alteraciones digestivas manifestadas por el paciente y el registro de transgresiones dietéticas, e inversamente relacionado con el número de alteraciones extra-digestivas.
7. El grupo menos monitorizado y que más alteraciones extra digestivas manifiestan es el de los pacientes de 12 a 18 años; por lo que es necesario desarrollar estrategias en la práctica clínica dirigidas a este grupo de población.
8. Es necesario seguir trabajando sobre la enfermedad celiaca, ya que se considera infra diagnosticada, por medio de la sensibilización de los profesionales sobre la importancia y necesidad de establecer un diagnóstico precoz, realizando seguimiento de forma continua para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir las complicaciones que puedan surgir a largo plazo.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aaron, L., Torsten, M., & Patricia, W. (2019). Autoimmunity in celiac disease: Extra-intestinal manifestations. *Autoimmunity Reviews*, 18(3), 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.010>
- Agarwal, S., Kovilam, O., Zach, T. L., & Agrawal, D. K. (2016). Immunopathogenesis and therapeutic approaches in pediatric celiac disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(8), 857-869. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1168294>
- Alaedini, A., & Green, P. H. R. (2005). Narrative review: Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Annals of Internal Medicine*, 142(4), 289-298. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00011>
- Al-Bawardy, B., Codipilly, D. C., Rubio-Tapia, A., Bruining, D. H., Hansel, S. L., & Murray, J. A. (2017). Celiac disease: A clinical review. *Abdominal Radiology (New York)*, 42(2), 351-360. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-1034-y>
- Almallouhi, E., King, K. S., Patel, B., Wi, C., Juhn, Y. J., Murray, J. A., & Absah, I. (2017). Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65(4), 432-437. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001532>
- Alonso-Llamazares, J., Gibson, L. E., & Rogers, R. S. (2007). Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: Review of the Mayo Clinic experience. *International Journal of Dermatology*, 46(9), 910-919. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03214.x>
- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*, 7(5), 583-613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>

- Anderson, C. M. (1960). Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a wheat gluten free diet. *Archives of Disease in Childhood*, 35, 419-427. <https://doi.org/10.1136/adc.35.183.419>
- Anderson, C. M., French, J. M., Sammons, H. G., Frazer, A. C., Gerrard, J. W., & Smellie, J. M. (1952). Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *Lancet (London, England)*, 1(6713), 836-842. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(52\)90795-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(52)90795-2)
- Arranz, E., & Garrote, J. A. (2009). *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca*. Ergon.
- Arranz, E., & Garrote, J. A. (2010). [Immunology of celiac disease]. *Gastroenterología Y Hepatología*, 33(9), 643-651. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.11.003>
- Bai, J. C., Ciacci, C., Corazza, G. R., Fried, M., Olano, C., Rostami-Nejad, M., González, A., Green, P., Gutierrez Achury, J., Schultz, M., Verdú, E., Barada, K., Gibson, P., Koletzko, S., Coton, T., Mulder, C., Makharia, G., & LeMair, A. (2016). *Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad celíaca*. World gastroenterology organisation.
- Bellir, N., Nacer Bellir, M., & Rouabah, L. (2014). Celiac disease in adults: Report of 73 cases features of eastern Algeria. *2014*, 27(1), 224-227. www.scopus.com
- Booth, C. C. (1970). Enterocyte in coeliac disease. 1. *British Medical Journal*, 3(5725), 725-731. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5725.725>
- Bottaro, G., Cataldo, F., Rotolo, N., Spina, M., & Corazza, G. R. (1999). The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: An analysis on 1026 consecutive cases. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(3), 691-696. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00938.x>
- Brar, P., Kwon, G. Y., Egbuna, I. I., Holleran, S., Ramakrishnan, R., Bhagat, G., & Green, P. H. R. (2007). Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical

- presentation of coeliac disease. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 39(1), 26-29; discussion 30-32. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.07.014>
- Burkhardt, J. G., Chapa-Rodriguez, A., & Bahna, S. L. (2018). Gluten sensitivities and the allergist: Threshing the grain from the husks. *Allergy*, 73(7), 1359-1368. <https://doi.org/10.1111/all.13354>
- Calvo Romero, M. C. (2013). *La dieta sin gluten. Enfermedad celíaca: Presente y futuro*. (Isabel Polanco Allué). Ergon.
- Camarero Salces, C., & Roldán Martín, B. (2013). Transición del paciente celíaco: Desde el pediatra al gastroenterólogo de adultos. En *Enfermedad celíaca. Presente y futuro*. Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
- Castillo, N. E., Theethira, T. G., & Leffler, D. A. (2015). The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology Report*, 3(1), 3-11. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou065>
- Catassi, C., Räscht, I. M., Gandolfi, L., Pratesi, R., Fabiani, E., El Asmar, R., Frijia, M., Bearzi, I., & Vizzoni, L. (1999). Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet (London, England)*, 354(9179), 647-648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)02609-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02609-4)
- Catherine, D., Alaa, R., Richmond, S., Ann, C., Navaaz, S., Chantelle, G., Margaret, S., Li, Z., Fatemeh, Y., Vasil, M., Irene, P., Joanne, M., David, M., Dilip, P., & David, M. (2005, abril). *The Prevalence of Celiac Disease in Average-Risk and At-Risk Western European Populations: A Systematic Review*. *Gastroenterology*; *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.014>
- Chorzelski, T. P., Beutner, E. H., Sulej, J., Tchorzewska, H., Jablonska, S., Kumar, V., & Kapuscinska, A. (1984). IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis

- herpetiformis and coeliac disease. *The British Journal of Dermatology*, 111(4), 395-402.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb06601.x>
- Choung, R. S., Khaleghi, S., Cartee, A. K., Marietta, E. V., Larson, J. J., King, K. S., Savolainen, O., Ross, A. B., Rajkumar, S. V., Camilleri, M. J., Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. (2020). Community-Based Study of Celiac Disease Autoimmunity Progression in Adults. *Gastroenterology*, 158(1), 151-159.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.006>
- Ciccocioppo, R., Kruzliak, P., Cangemi, G. C., Pohanka, M., Betti, E., Lauret, E., & Rodrigo, L. (2015). The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients*, 7(10), 8733-8751. <https://doi.org/10.3390/nu7105426>
- Cilleruelo, M. L., Roman-Riechmann, E., Sanchez-Valverde, F., Donat, E., Manuel-Ramos, J., Martín-Orte, E., López, M.-J., García-Novo, D., García, S., Pavón, P., Martín, M., Ortigosa, L., Barrio, J., Gutierrez, C., Espin, B., Castillejo, G., Peña-Quintana, L., Hualde, I., Sebastián, M., ... Ribes-Koninckx, C. (2014). Spanish national registry of celiac disease: Incidence and clinical presentation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(4), 522-526.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000446>
- Comino, I., Fernández-Bañares, F., Esteve, M., Ortigosa, L., Castillejo, G., Fambuena, B., Ribes-Koninckx, C., Sierra, C., Rodríguez-Herrera, A., Salazar, J. C., Caunedo, Á., Marugán-Miguelsanz, J. M., Garrote, J. A., Vivas, S., Lo Iacono, O., Nuñez, A., Vaquero, L., Vegas, A. M., Crespo, L., ... Sousa, C. (2016). Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(10), 1456-1465.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2016.439>
- Conti, L., Lahner, E., Galli, G., Esposito, G., Carabotti, M., & Annibale, B. (2018). Risk Factors Associated with the Occurrence of Autoimmune Diseases in Adult Coeliac Patients. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018, 3049286.
<https://doi.org/10.1155/2018/3049286>

- Costa Gomes, R., Cerqueira Maia, J., Fernando Arrais, R., André Nunes Jatobá, C., Auxiliadora Carvalho Rocha, M., Edinilma Felinto Brito, M., Laissa Oliveira Nazion, A., Marques Maranhão, C., & De Sousa Maranhão, H. (2016). The celiac iceberg: From the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *51*(2), 178-185. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1079645>
- Crosby, W. H., & Kugler, H. W. (1957). Intraluminal biopsy of the small intestine; the intestinal biopsy capsule. *The American Journal of Digestive Diseases*, *2*(5), 236-241. <https://doi.org/10.1007/bf02231100>
- Dahlbom, I., Korponay-Szabó, I. R., Kovács, J. B., Szalai, Z., Mäki, M., & Hansson, T. (2010). Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *50*(2), 140-146. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a81384>
- De Leo, L., Aeschlimann, D., Hadjivassiliou, M., Aeschlimann, P., Salce, N., Vatta, S., Ziberna, F., Cozzi, G., Martelossi, S., Ventura, A., & Not, T. (2018). Anti-transglutaminase 6 Antibody Development in Children With Celiac Disease Correlates With Duration of Gluten Exposure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *66*(1), 64-68. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001642>
- Deora, V., Aylward, N., Sokoro, A., & El-Matary, W. (2017). Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *65*(2), 185-189. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001475>
- Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E. O., & Schuppan, D. (1997). Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine*, *3*(7), 797-801. <https://doi.org/10.1038/nm0797-797>

- Dixit, R., Lebowitz, B., Ludvigsson, J. F., Lewis, S. K., Rizkalla-Reilly, N., & Green, P. H. R. (2014). Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Digestive Diseases and Sciences*, *59*(7), 1509-1512. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3025-6>
- Dominguez Castro, P., Harkin, G., Hussey, M., Christopher, B., Kiat, C., Liong Chin, J., Trimble, V., McNamara, D., MacMathuna, P., Egan, B., Ryan, B., Kevans, D., Farrell, R., Byrnes, V., Mahmud, N., & McManus, R. (2017). Changes in Presentation of Celiac Disease in Ireland From the 1960s to 2015. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *15*(6), 864-871.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.11.018>
- Dorn, S. D., Hernandez, L., Minaya, M. T., Morris, C. B., Hu, Y., Lewis, S., Leserman, J., Bangdiwala, S. I., Green, P. H. R., & Drossman, D. A. (2010). Psychosocial factors are more important than disease activity in determining gastrointestinal symptoms and health status in adults at a celiac disease referral center. *Digestive Diseases and Sciences*, *55*(11), 3154-3163. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1342-y>
- Dowd, B., & Walker-Smith, J. (1974). Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *British Medical Journal*, *2*(5909), 45-47. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5909.45>
- Downey, L., Houten, R., Murch, S., Longson, D., & Guideline Development Group. (2015). Recognition, assessment, and management of coeliac disease: Summary of updated NICE guidance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *351*, h4513. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4513>
- Elli, L., Ferretti, F., Orlando, S., Vecchi, M., Monguzzi, E., Roncoroni, L., & Schuppan, D. (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>
- Farina, M. H., Kumar Mandhwani, R., Hassan Luck, N., Abbas, Z., Mubarak, M., Laeeq, S. M., & Tasneem, A. A. (2017). Clinicopathological Study of Seronegative Celiac Disease in Adults in Pakistan: A Pilot Study. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, *9*(2), 94-99. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2017.57>

- Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T., Not, T., Colletti, R. B., Drago, S., Elitsur, Y., Green, P. H. R., Guandalini, S., Hill, I. D., Pietzak, M., Ventura, A., Thorpe, M., Kryszak, D., Fornaroli, F., Wasserman, S. S., Murray, J. A., & Horvath, K. (2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Archives of Internal Medicine*, *163*(3), 286-292. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>
- Ferguson, A., & Carswell, F. (1972). Precipitins to dietary proteins in serum and upper intestinal secretions of coeliac children. *British Medical Journal*, *1*(5792), 75-77. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5792.75>
- Freeman, H. J. (2016). Endocrine manifestations in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(38), 8472-8479. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8472>
- Freeman, H. J. (2017). Dietary compliance in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*, *23*(15), 2635-2639. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i15.2635>
- Fröhlich-Reiterer, E. E., Kaspers, S., Hofer, S., Schober, E., Kordonouri, O., Pozza, S. B.-D., Holl, R. W., & Diabetes Patienten Verlaufsdokumentationssystem-Wiss Study Group. (2011). Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *The Journal of Pediatrics*, *158*(4), 589-593.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.050>
- García Nieto, V. M. (2013). *Hitoria de la enfermedad celíaca. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca (capitulo 2)*. OmniaScience;
- Gibiino, G., Lopetuso, L., Ricci, R., Gasbarrini, A., & Cammarota, G. (2019). Coeliac disease under a microscope: Histological diagnostic features and confounding factors. *Computers in Biology and Medicine*, *104*, 335-338. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.10.020>
- Glissen Brown, J. R., & Singh, P. (2019). Coeliac disease. *Paediatrics and International Child Health*, *39*(1), 23-31. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1504431>

- Gokce, S., & Arslantas, E. (2015). Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 57(1), 107-112. <https://doi.org/10.1111/ped.12448>
- Green, P. H. R., & Cellier, C. (2007). Celiac disease. *The New England Journal of Medicine*, 357(17), 1731-1743. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071600>
- Green, P. H., Shane, E., Rotterdam, H., Forde, K. A., & Grossbard, L. (2000). Significance of unsuspected celiac disease detected at endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 51(1), 60-65. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(00\)70389-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(00)70389-0)
- Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. (2018). *Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS).
- Hashmi, M. A., Hussain, T., Masood, N., & Asghar, R. M. (2016). Diarrheal Versus Non-diarrheal Presentations of Paediatric Celiac Disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 26(8), 662-666. <https://doi.org/2400>
- Herrera, M. J., Hermoso, M. A., & Quera, R. (2009). [An update on the pathogenesis of celiac disease]. *Revista Medica De Chile*, 137(12), 1617-1626. <https://doi.org/S0034-98872009001200012>
- Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., Hoffenberg, E. J., Horvath, K., Murray, J. A., Pivor, M., Seidman, E. G., & North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40(1), 1-19. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>

- Hoffmanová, I., Sánchez, D., Szczepanková, A., & Tlaskalová-Hogenová, H. (2019). The Pros and Cons of Using Oat in a Gluten-Free Diet for Celiac Patients. *Nutrients*, *11*(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102345>
- Hujoel, I. A., Van Dyke, C. T., Brantner, T., Larson, J., King, K. S., Sharma, A., Murray, J. A., & Rubio-Tapia, A. (2018). Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *47*(10), 1358-1366. <https://doi.org/10.1111/apt.14625>
- Hujoel, Isabel A., Reilly, N. R., & Rubio-Tapia, A. (2019). Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterology Clinics of North America*, *48*(1), 19-37. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.001>
- Hurley, J. J., Lee, B., Turner, J. K., Beale, A., Jenkins, H. R., & Swift, G. L. (2012). Incidence and presentation of reported coeliac disease in Cardiff and the Vale of Glamorgan: The next 10 years. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *24*(5), 482-486. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f888>
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., Giersiepen, K., Branski, D., Catassi, C., Lelgeman, M., Mäki, M., Ribes-Koninckx, C., Ventura, A., Zimmer, K. P., ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, ESPGHAN Gastroenterology Committee, & European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *54*(1), 136-160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
- Husby, Steffen, Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hróbjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Størdal, K., ... Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

- Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(1), 141-156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>
- Jansen, M., van Zelm, M., Groeneweg, M., Jaddoe, V., Dik, W., Schreurs, M., Hooijkaas, H., Moll, H., & Escher, J. (2018). The identification of celiac disease in asymptomatic children: The Generation R Study. *Journal of Gastroenterology*, 53(3), 377-386. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1354-x>
- Jansson-Knodell, C. L., King, K. S., Larson, J. J., Van Dyke, C. T., Murray, J. A., & Rubio-Tapia, A. (2018). Gender-Based Differences in a Population-Based Cohort with Celiac Disease: More Alike than Unalike. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(1), 184-192. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4835-0>
- Jatla, M., Bokhari, A., Bierly, P., Russo, P., & Verma, R. (2009). Anthropometric, serologic, and laboratory correlation with villous blunting in pediatric celiac disease: Diabetics are different. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(7), 622-626. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181886047>
- Jiménez Ortega, A. I., Martínez García, R. M., Quiles Blanco, M. J., Majid Abu Naji, J. A., & González Iglesias, M. J. (2016). Celiac disease and new diseases related to gluten. *Nutricion Hospitalaria*, 33(Suppl 4), 345. <https://doi.org/10.20960/nh.345>
- Kagnoff, M. F. (2007). Celiac disease: Pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 41-49. <https://doi.org/10.1172/JCI30253>
- Kelly, C. P., Bai, J. C., Liu, E., & Leffler, D. A. (2015). Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 148(6), 1175-1186. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>
- Khatib, M., Baker, R. D., Ly, E. K., Kozielski, R., & Baker, S. S. (2016). Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 62(1), 60-63. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000887>

- Krigel, A., & Lebwohl, B. (2016). Nonceliac Gluten Sensitivity. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 7(6), 1105-1110. <https://doi.org/10.3945/an.116.012849>
- Laitinen, A. U., Agardh, D., Kivelä, L., Huhtala, H., Lähdeaho, M.-L., Kaukinen, K., & Kurppa, K. (2017). Coeliac patients detected during type 1 diabetes surveillance had similar issues to those diagnosed on a clinical basis. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(4), 639-646. <https://doi.org/10.1111/apa.13695>
- Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *Lancet (London, England)*, 391(10115), 70-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
- Leffler, D. A., & Schuppan, D. (2010). Update on serologic testing in celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(12), 2520-2524. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.276>
- Lewandowska, K., Ciepiela, O., Szypowska, A., Wyhowski, J., Głodkowska-Mrówka, E., Popko, K., Ostafin, M., Pyrzak, B., & Demkow, U. (2018). Celiac antibodies in children with type 1 diabetes—A diagnostic validation study. *Autoimmunity*, 51(2), 81-88. <https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1427226>
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F., & Kaukinen, K. (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
- Lindfors, K., Lin, J., Lee, H.-S., Hyöty, H., Nykter, M., Kurppa, K., Liu, E., Koletzko, S., Rewers, M., Hagopian, W., Toppari, J., Ziegler, A.-G., Akolkar, B., Krischer, J. P., Petrosino, J. F., Lloyd, R. E., Agardh, D., & TEDDY Study Group. (2019). Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: The TEDDY study. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319809>
- Lionetti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R., Pulvirenti, A., Catassi, C., & SIGENP Working Group of Weaning and CD Risk. (2017). Mode of Delivery and Risk of Celiac Disease: Risk of Celiac

- Disease and Age at Gluten Introduction Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, 184, 81-86.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.01.023>
- Loberman-Nachum, N., Schvimer, M., Avivi, C., Barshack, I., Lahad, A., Fradkin, A., Bujanover, Y., & Weiss, B. (2018). Relationships between Clinical Presentation, Serology, Histology, and Duodenal Deposits of Tissue Transglutaminase Antibodies in Pediatric Celiac Disease. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 36(5), 369-376. <https://doi.org/10.1159/000490377>
- López Casado, M. Á., Lorite, P., Ponce de León, C., Palomeque, T., & Torres, M. I. (2018). Celiac Disease Autoimmunity. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*, 66(6), 423-430. <https://doi.org/10.1007/s00005-018-0520-z>
- Ludvigsson, J. F., Bai, J. C., Biagi, F., Card, T. R., Ciacci, C., Ciclitira, P. J., Green, P. H. R., Hadjivassiliou, M., Holdoway, A., van Heel, D. A., Kaukinen, K., Leffler, D. A., Leonard, J. N., Lundin, K. E. A., McGough, N., Davidson, M., Murray, J. A., Swift, G. L., Walker, M. M., ... British Society of Gastroenterology. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 63(8), 1210-1228. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>
- Mahadev, S., Laszkowska, M., Sundström, J., Björkholm, M., Lebwohl, B., Green, P. H. R., & Ludvigsson, J. F. (2018). Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology*, 155(2), 374-382.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.016>
- Mäki, M., Mustalahti, K., Kokkonen, J., Kulmala, P., Haapalahti, M., Karttunen, T., Ilonen, J., Laurila, K., Dahlbom, I., Hansson, T., Höpfl, P., & Knip, M. (2003). Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *The New England Journal of Medicine*, 348(25), 2517-2524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021687>
- Malamisura, M., Colantuono, R., Salvati, V. M., Croce, R., D'Adamo, G., Passaro, T., D'Angelo, E., Boffardi, M., Garzi, A., & Malamisura, B. (2019). Current Espghan Guidelines for Celiac

- Disease in Pediatric Age, Tertiary Care Center Experience: A Proposal for Further Simplification. *Translational Medicine @ UniSa*, 20, 13-18.
- Malamut, G., & Cellier, C. (2015). Complications of coeliac disease. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 29(3), 451-458. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.005>
- Mariné, M., Farre, C., Alsina, M., Vilar, P., Cortijo, M., Salas, A., Fernández-Bañares, F., Rosinach, M., Santaolalla, R., Loras, C., Marquès, T., Cusí, V., Hernández, M. I., Carrasco, A., Ribes, J., Viver, J. M., & Esteve, M. (2011). The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(4), 477-486. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04543.x>
- Marsh, M. N., & Crowe, P. T. (1995). Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, 9(2), 273-293. [https://doi.org/10.1016/0950-3528\(95\)90032-2](https://doi.org/10.1016/0950-3528(95)90032-2)
- Martínez Gómez, M. J. (2013). Seguimiento del paciente pediátrico. En *Enfermedad celíaca. Presente y futuro*. Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
- Maxim, R., Pleșa, A., Ciortescu, I., Gîrleanu, I., Stoica, O., & Trifan, A.-V. (2014). Celiac disease: 10-year experience in a Romanian tertiary center. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*, 118(4), 986-991.
- Megiorni, F., Mora, B., Bonamico, M., Barbato, M., Montuori, M., Viola, F., Trabace, S., & Mazzilli, M. C. (2008). HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: Evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(4), 997-1003. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01716.x>
- Miranda B, J., Covarrubias R, N., Araneda M, G., Hurtado H, C., & Defilippi G, claudia. (2016). Péptidos inmunogénicos del gluten en deposiciones: Nuevo método para evaluar la adherencia a la dieta en pacientes celíacos. *Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile*, 27(3), 220-225.

- Mohammadibakhsh, R., Sohrabi, R., Salemi, M., Mirghaed, M. T., & Behzadifar, M. (2017). Celiac disease in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Electronic Physician*, *9*(3), 3883-3895. <https://doi.org/10.19082/3883>
- Mohn, A., Cerruto, M., Iafusco, D., Prisco, F., Tumini, S., Stoppoloni, O., & Chiarelli, F. (2001). Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: Importance of hypoglycemia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *32*(1), 37-40. <https://doi.org/10.1097/00005176-200101000-00012>
- Mokhtar, M. a. N., Mekki, S. O., Mudawi, H. M. Y., Sulaiman, S. H., Tahir, M. A., Tigani, M. A., Omer, I. A., Yousif, B. M., Fragalla, I. A., Mohammed, Z., & Dafaalla, M. (2016). Histopathological features of coeliac disease in a sample of Sudanese patients. *The Malaysian Journal of Pathology*, *38*(3), 267-272.
- Mooney, P. D., Leeds, J. S., Libzo, N., Sidhu, R., Evans, K. E., Hall, E. J., Jandu, V. S., Hopper, A. D., Basumani, P., Dear, K. L., McAlindon, M. E., & Sanders, D. S. (2014). Case-finding for coeliac disease in secondary care: A prospective multicentre UK study. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *46*(1), 32-35. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.08.127>
- Moreno, M. de L., Rodríguez-Herrera, A., Sousa, C., & Comino, I. (2017). Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients*, *9*(1). <https://doi.org/10.3390/nu9010046>
- Moscoso, F., & Quera, R. (2016). [Update on celiac disease]. *Revista Medica De Chile*, *144*(2), 211-221. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>
- Mozer-Glassberg, Y., Zevit, N., Rosenbach, Y., Hartman, C., Morgenstern, S., & Shamir, R. (2011). Follow-up of children with celiac disease—Lost in translation? *Digestion*, *83*(4), 283-287. <https://doi.org/10.1159/000320714>

- Mubarak, A., Spierings, E., Wolters, V. M., Otten, H. G., ten Kate, F. J. W., & Houwen, R. H. J. (2013). Children with celiac disease and high tTGA are genetically and phenotypically different. *World Journal of Gastroenterology*, *19*(41), 7114-7120. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.7114>
- Murch, S. (2016). Recent Advances in Celiac Disease. *Indian Journal of Pediatrics*, *83*(12-13), 1428-1435. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2161-8>
- Murray, J. A., Rubio-Tapia, A., Van Dyke, C. T., Brogan, D. L., Knipschild, M. A., Lahr, B., Rumalla, A., Zinsmeister, A. R., & Gostout, C. J. (2008). Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *6*(2), 186-193; quiz 125. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.10.012>
- Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., McMillan, S., Murray, L., Metzger, M.-H., Gasparin, M., Bravi, E., Mäki, M., & Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. (2010). The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Annals of Medicine*, *42*(8), 587-595. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.505931>
- Namatovu, F., Lindkvist, M., Olsson, C., Ivarsson, A., & Sandström, O. (2016). Season and region of birth as risk factors for coeliac disease a key to the aetiology? *Archives of Disease in Childhood*, *101*(12), 1114-1118. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310122>
- Nasr, I., Nasr, I., Beyers, C., Chang, F., Donnelly, S., & Ciclitira, P. J. (2015). Recognising and Managing Refractory Coeliac Disease: A Tertiary Centre Experience. *Nutrients*, *7*(12), 9896-9907. <https://doi.org/10.3390/nu7125506>
- Navalón-Ramon, E., Juan-García, Y., & Pinzón-Rivadeneira, A. (2016). [Prevalence and features of coeliac disease in the Mediterranean area of Spain]. *Semergen*, *42*(8), 514-522. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.09.016>

- Nijhawan, S., Katiyar, P., Nagaich, N., Saradava, V., Nijhawan, M., Gupta, G., Mathur, A., Sharma, R., & Nepalia, S. (2013). Prevalence of associated disorders in Indian patients with celiac disease. *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 32(5), 330-334. <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0345-y>
- Not, T., Horvath, K., Hill, I. D., Partanen, J., Hamed, A., Magazzu, G., & Fasano, A. (1998). Celiac disease risk in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 33(5), 494-498. <https://doi.org/10.1080/00365529850172052>
- Ortigosa, L. (2008). *Historia de la enfermedad celiaca (1)*. Samuel Gee. Servicio canario de la salud.
- Oxentenko, A. S., & Rubio-Tapia, A. (2019). Celiac Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(12), 2556-2571. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.019>
- Paul, S. P., Stanton, L. K., Adams, H. L., & Basude, D. (2019). Coeliac disease in children: The need to improve awareness in resource-limited settings. *Sudanese Journal of Paediatrics*, 19(1), 6-13. <https://doi.org/10.24911/SJP.106-1549488256>
- Paulley, J. W. (1954). Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *British Medical Journal*, 2(4900), 1318-1321. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4900.1318>
- Polanco Allué, I., Koninckx, C. R., Sáez, L. R., Menéndez, S. R., Capdevila, E. F., Viso, L. M., Iacono, O. L., Alegre, S. V., Morales, J. M. R. de, Jordá, F. C., Luna, B. E., Infante, M. M., Álvarez, J. R. M., Marín, A. V., Lorente, D. V., Cormenzana, J. C. V., González, L. C., Catalá, J. R. B., Arranz, E., ... Nova, E. (2008). *Libro blanco de la enfermedad celíaca* (Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid). ICM Avda. San Luis, 47 28033 Madrid.
- Popp, A., Kivelä, L., Fuchs, V., & Kurppa, K. (2019). Diagnosing Celiac Disease: Towards Wide-Scale Screening and Serology-Based Criteria? *Gastroenterology Research and Practice*, 2019, 2916024. <https://doi.org/10.1155/2019/2916024>

- Ramírez-Cervantes, K. L., Remes-Troche, J. M., Del Pilar Milke-García, M., Romero, V., & Uscanga, L. F. (2015). Characteristics and factors related to quality of life in Mexican Mestizo patients with celiac disease. *BMC Gastroenterology*, *15*, 4. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0229-y>
- Rashid, M., & Lee, J. (2016). Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, *62*(1), 38-43.
- Ribeiro, P. V. de M., Santos, A. de P., Andreoli, C. S., Ribeiro, S. M. R., Jorge, M. de P., & Moreira, A. V. B. (2017). Nutritional status variation and intestinal and extra intestinal symptomatology in patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity given specialized dietary advice. *Revista de Nutrição*, *30*(1), 57-67. <https://doi.org/10.1590/1678-98652017000100006>
- Ribes Koninckx, C., Dalmau Serra, J., Moreno Villares, J. M., Diaz Martín, J. J., Castillejo de Villasante, G., & Polanco Allue, I. (2015). [The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations]. *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, *83*(5), 355.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.03.009>
- Rios, L. P., Khan, A., Sultan, M., McAssey, K., Fouda, M. A., & Armstrong, D. (2013). Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: Multidisciplinary task force report. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, *59*(10), 1055-1061, e441-448.
- Román Riechmann, E., Castillejo de Villasante, G., Cilleruelo Pascual, M. L., Donat Aliaga, E., Polanco Allué, I., Sánchez-Valverde, F., & Ribes Koninckx, C. (2020). [Rational application of the new European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 criteria for the diagnos... - Clipboard—PubMed—NCBI. *Anales De Pediatría*, *92*(2), 110.e1-110.e9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clipboard>
- Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H., Murray, J. A., & American College of Gastroenterology. (2013). ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac

- disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(5), 656-676; quiz 677.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
- Rubio-Tapia, A., Jansson-Knodell, C. L., Rahim, M. W., See, J. A., & Murray, J. A. (2016). [Influence of gender on the clinical presentation and associated diseases in adults with celiac disease]. *Gaceta Medica De Mexico*, 152(Suppl 2), 38-46.
- Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J. F., Brantner, T. L., Murray, J. A., & Everhart, J. E. (2012). The prevalence of celiac disease in the United States. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(10), 1538-1544; quiz 1537, 1545.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2012.219>
- Saeed, A., Assiri, A., Assiri, H., Ullah, A., & Rashid, M. (2017). Celiac disease in Saudi children. Evaluation of clinical features and diagnosis. *Saudi Medical Journal*, 38(9), 895-899.
<https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.20808>
- Sánchez-Valverde Visus, F., Zarikian Denis, S., & Etayo Etayo, V. (2017). *Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca. Enfermedad celíaca: Presente y futuro*. (2^a. Isabel Polanco Allué). Ergon.
- Saps, M., Sansotta, N., Bingham, S., Magazzu, G., Grosso, C., Romano, S., Pusatcioglu, C., & Guandalini, S. (2017). Abdominal Pain-Associated Functional Gastrointestinal Disorder Prevalence in Children and Adolescents with Celiac Disease on Gluten-Free Diet: A Multinational Study. *The Journal of Pediatrics*, 182, 150-154.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.049>
- Savvateeva, L. V., Erdes, S. I., Antishin, A. S., & Zamyatnin, A. A. (2017). Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence. *Journal of Immunology Research*, 2017, 2314813. <https://doi.org/10.1155/2017/2314813>
- Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G. M., Sollid, L. M., & Khosla, C. (2002). Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science (New York, N.Y.)*, 297(5590), 2275-2279. <https://doi.org/10.1126/science.1074129>

- Singh, A., Pramanik, A., Acharya, P., & Makharia, G. K. (2019). Non-Invasive Biomarkers for Celiac Disease. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(6), 885. <https://doi.org/10.3390/jcm8060885>
- Singh, P., Kurray, L., Agnihotri, A., Das, P., Verma, A. K., Sreenivas, V., Dattagupta, S., & Makharia, G. K. (2015). Titers of anti-tissue transglutaminase antibody correlate well with severity of villous abnormalities in celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *49*(3), 212-217. <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000105>
- Sollid, L. M., Markussen, G., Ek, J., Gjerde, H., Vartdal, F., & Thorsby, E. (1989). Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *The Journal of Experimental Medicine*, *169*(1), 345-350. <https://doi.org/10.1084/jem.169.1.345>
- Spijkerman, M., Tan, I. L., Kolkman, J. J., Withoff, S., Wijmenga, C., Visschedijk, M. C., & Weersma, R. K. (2016). A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease—A cohort study in the Netherlands. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *48*(5), 499-505. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.01.006>
- Szakács, Z., Mátrai, P., Hegyi, P., Szabó, I., Vincze, Á., Balaskó, M., Mosdósi, B., Sarlós, P., Simon, M., Márta, K., Mikó, A., Pécsi, D., Demcsák, A., & Bajor, J. (2017). Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PloS One*, *12*(11), e0187526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187526>
- Taavela, J., Kurppa, K., Collin, P., Lähdeaho, M.-L., Salmi, T., Saavalainen, P., Haimila, K., Huhtala, H., Laurila, K., Sievänen, H., Mäki, M., & Kaukinen, K. (2013). Degree of damage to the small bowel and serum antibody titers correlate with clinical presentation of patients with celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *11*(2), 166-171.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.030>

- Tanpowpong, P., Broder-Fingert, S., Katz, A. J., & Camargo, C. A. (2012). Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 3, e9. <https://doi.org/10.1038/ctg.2012.4>
- Thomas, H. J., Ahmad, T., Rajaguru, C., Barnardo, M., Warren, B. F., & Jewell, D. P. (2009). Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44(9), 1076-1083. <https://doi.org/10.1080/00365520903100473>
- Tommasini, A., Not, T., Kiren, V., Baldas, V., Santon, D., Trevisiol, C., Berti, I., Neri, E., Gerarduzzi, T., Bruno, I., Lenhardt, A., Zamuner, E., Spanò, A., Crovella, S., Martellosi, S., Torre, G., Sblattero, D., Marzari, R., Bradbury, A., ... Ventura, A. (2004). Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Archives of Disease in Childhood*, 89(6), 512-515. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.029603>
- Tucci, F., Astarita, L., Abkari, A., & Abu-Zekry, M. (2014). *Celiac disease in the Mediterranean area*. - Clipboard—PubMed—NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clipboard>
- Tursi, A., Brandimarte, G., Giorgetti, G. M., & Gigliobianco, A. (2002). Endoscopic features of celiac disease in adults and their correlation with age, histological damage, and clinical form of the disease. *Endoscopy*, 34(10), 787-792. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34255>
- Tye-Din, J. A., Galipeau, H. J., & Agardh, D. (2018). Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 350. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00350>
- Unsworth, D. J., Johnson, G. D., Haffenden, G., Fry, L., & Holborow, E. J. (1981). Binding of wheat gliadin in vitro to reticulum in normal and dermatitis herpetiformis skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 76(2), 88-93. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12525376>

- Van Gils, T., Rootsaert, B., Bouma, G., & Mulder, C. J. J. (2016). Celiac Disease in The Netherlands: Demographic Data of Members of the Dutch Celiac Society. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD*, 25(4), 441-445. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.254.gil>
- Van Kalleveen, M. W., de Meij, T., & Plötz, F. B. (2018). Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: A 10-year single-centre experience. *European Journal of Pediatrics*, 177(4), 593-602. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3103-4>
- Vaquero, L., Alvarez-Cuenllas, B., Rodríguez-Martín, L., Aparicio, M., Jorquera, F., Olcoz, J. L., & Vivas, S. (2015). [A review of diseases related to the intake of gluten]. *Nutricion Hospitalaria*, 31(6), 2359-2371. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8984>
- Ventura, A., Magazzù, G., & Greco, L. (1999). Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*, 117(2), 297-303. <https://doi.org/10.1053/gast.1999.0029900297>
- Vitoria, J. C., & Bilbao, J. R. (2013). [Updates on coeliac disease]. *Anales De Pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*, 78(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.09.002>
- Vivas, S, Ruiz de Morales, J., Riestra, S., Arias, L., Fuentes, D., Alvarez, N., Calleja, S., Hernando, M., Herrero, B., Casqueiro, J., & Rodrigo, L. (2009, octubre 14). *Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present.* - Clipboard—PubMed—NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clipboard>
- Vivas, Santiago, Ruiz de Morales, J. M., Fernandez, M., Hernando, M., Herrero, B., Casqueiro, J., & Gutierrez, S. (2008). Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(9), 2360-2365; quiz 2366. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01977.x>
- Volta, U., Granito, A., Fiorini, E., Parisi, C., Piscaglia, M., Pappas, G., Muratori, P., & Bianchi, F. B. (2008). Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease

- diagnosis and follow-up. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(6), 1582-1588.
<https://doi.org/10.1007/s10620-007-0058-0>
- Volta, U., Pinto-Sanchez, M. I., Boschetti, E., Caio, G., De Giorgio, R., & Verdu, E. F. (2016). Dietary Triggers in Irritable Bowel Syndrome: Is There a Role for Gluten? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 22(4), 547-557. <https://doi.org/10.5056/jnm16069>
- Wessels, M. M. S., Te Lintelo, M., Vriezinga, S. L., Putter, H., Hopman, E. G., & Mearin, M. L. (2018). Assessment of dietary compliance in celiac children using a standardized dietary interview. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(3), 1000-1004.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.010>
- Wouters, J., Weijerman, M. E., van Furth, A. M., Schreurs, M. W. J., Crusius, J. B. A., von Blomberg, B. M. E., de Baaij, L. R., Broers, C. J. M., & Gemke, R. J. B. J. (2009). Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 154(2), 239-242. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.007>
- Zanini, B., Lanzarotto, F., Mora, A., Bertolazzi, S., Turini, D., Cesana, B., Donato, F., Ricci, C., Lonati, F., Vassallo, F., Scarcella, C., & Lanzini, A. (2010). Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: Results of a community based «CD-Watch» program. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 42(12), 865-870.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.05.009>
- Zanini, B., Lanzarotto, F., Villanacci, V., Carabellese, N., Ricci, C., & Lanzini, A. (2014). Clinical expression of lymphocytic duodenosis in “mild enteropathy” celiac disease and in functional gastrointestinal syndromes. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49(7), 794-800. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.919017>

