

RECYT

Año 19 / N° 28 / 2017 / 63–69

Evaluación de la necesidad de biopsia en una población pediátrica con sospecha clínica de Celiaquía

Evaluation of the need for biopsy in a pediatric population with suspected Celiac clinical disease

Miryan S. López^{1,2}, Gianninna Fermoselle¹, María A. Manulak¹, Mónica D. R. Sprang^{1,2}, Fernando Vinuesa², Pedro D. Zapata¹, Gustavo A. Negri³

1- Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones.

2- Hospital Provincial de Pediatría Dr. F. Barreyro.

3- Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Nuestro objetivo fue evaluar el valor diagnóstico de pruebas serológicas de enfermedad celíaca en poblaciones pediátricas con sospecha clínica de celiaquía.

En el suero de los pacientes con síntomas clásicos, no clásicos o pertenecientes a grupos de riesgo de celiaquía se dosaron anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de tipo IgA (a-tTG-IgA) y anticuerpos contra los péptidos deaminados de gliadina de tipo IgG (a-DGP-IgG). Fueron biopsiados 97 pacientes: 62 presentaron histología Marsh 3 (enfermedad celíaca confirmada), 7 histología Marsh 2 y 28 histología Marsh 0-1. Se obtuvo valor predictivo positivo 100% para valores de a-tTG-IgA \geq 100 U/ml y 96% para a-DGP-IgG \geq 100 U/ml. Cuando ambos anticuerpos fueron \leq 10 U/ml se obtuvo valor predictivo negativo 100%.

En nuestro estudio, los anticuerpos a-tTG-IgA permitieron el diagnóstico de celiaquía cuando su valor fue \geq 100 U/ml. Cuando a-tTG-IgA y a-DGP-IgG fueron ambos \leq 10 U/ml se pudo descartar enfermedad celíaca.

Palabras clave: Enfermedad celíaca; Transglutaminasa tisular; Anticuerpos; Péptidos deaminados de gliadina; Biopsia.

Abstract

The aim was to evaluate the diagnosis value of serological tests in a pediatric population with suspected celiac disease. In the serum of patients with classical symptoms, non-classical symptoms, or with an increased risk for celiac disease, antibodies anti-tissue transglutaminase IgA (a-tTG-IgA) and IgG anti-deamidated gliadin peptide (a-DGP-IgG) were measured. Endoscopic biopsy was performed on 97 patients: 62 of them had Marsh 3 lesion (celiac disease confirmed), 7 had Marsh 2 lesion and the other 28, Marsh 0-1 lesion. A 100% of positive predictive value for a tTG-IgA \geq 100 U/ml, and 95% for a-DGP-IgG \geq 100 U/ml were obtained. When both (tTG-IgA and a-DGP-IgG) were \leq 10 U/ml, the negative predictive value was 100%. Values of a-tTG-IgA \geq 100 U/ml allowed the diagnosis of celiac disease in the studied population. When a-tTG-IgA and a-DGP-IgG, were both \leq 10 U/ml it ruled out celiac disease.

Key words: Celiac disease; Tissue transglutaminase; Antibodies; Deamidated gliadin peptide; Biopsy.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica de naturaleza autoinmune, que afecta a individuos genéticamente predispuestos, al entrar en contacto con alimentos que contienen gluten, el almacén de proteínas del trigo y granos similares (1-3). Moléculas no digeridas de la gliadina, como la alfa-gliadina, resistentes al jugo gástrico, pancreático y proteasas del borde en cepillo intestinal, permanecen en el lumen después de la ingestión del gluten y pueden atravesarlo posiblemente durante las infecciones intestinales o cuando hay un aumento en la permeabilidad

intestinal e interactuar con las células presentadoras de antígeno en la lámina propia (2, 3). Los péptidos del gluten en el intestino desencadenan una respuesta mediada por linfocitos T-helper que resulta en inflamación epitelial, un aumento del número de linfocitos intraepiteliales, atrofia vellositaria, producción de autoanticuerpos y síntomas de malabsorción (3). Como consecuencia puede producirse un defecto de malabsorción de nutrientes (principios inmediatos, sales minerales y vitaminas) que conduce a diversos estados carenciales responsables de un amplio espectro de manifestaciones clínicas (1). La lesión que se produce revierte con la supresión del gluten y reaparece

con su introducción (4-6).

Los hallazgos clave para el diagnóstico incluyen: cambios histopatológicos en una biopsia intestinal, caracterizados por destrucción de la superficie epitelial de revestimiento y evidencia de que la enteropatía del intestino delgado depende del gluten, a saber, anticuerpos positivos específicos de EC (1, 2, 4, 5, 7, 8).

La descripción en 1997 por Dieterich y cols. (9) que la transglutaminasa tisular (tTG) es el autoantígeno hacia el cual se dirigen los anticuerpos anti-endomisio (EmA) permitió un nuevo enfoque diagnóstico de EC. Este marcador posee una sensibilidad de 86,7- 99,0% y una especificidad de 92,8 - 99,7% (10). La tTG es una enzima calcio dependiente que se libera cuando se produce daño tisular y promueve la reparación por estabilización de la matriz extracelular a través de la unión entre la fibronectina y el colágeno (1, 2). Dada la adecuada área bajo la curva ROC (Característica Operativa del Receptor) de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA (a-tTG-IgA), así como la facilidad de sistematización de la técnica, menor costo y consistencia inter-operador comparada con el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizado para detectar los EmA, hacen de éste el anticuerpo de elección para el estudio inicial del paciente con sospecha de EC (6). Los ensayos ELISA e IFI de a-tTG-IgA y EmA son considerados las herramientas no invasivas más fiables para la detección y seguimiento de la EC (10).

También está disponible la determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgG (a-tTG-IgG), especialmente útil en caso de déficit de IgA asociado a EC (1, 2, 5, 7, 8); sin embargo tienen menor precisión diagnóstica (11).

Recientemente se han informado excelentes resultados con ensayos de ELISA para detectar anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina de tipo IgG (a-DGP-IgG) en EC activa (11-13). La elevada precisión diagnóstica de la clase IgG de a-DGP los convierte en una herramienta potencial para el diagnóstico de EC en pacientes con deficiencia de IgA. Los ensayos para a-DGP-IgG fueron superiores a las pruebas de medición de anticuerpos contra gliadina nativa (13, 14). Los a-DGP-IgG aportan más al diagnóstico que los de clase IgA en EC, presentando una sensibilidad entre 80,7 - 95,1% y especificidad entre 86,3 - 93,1% (15, 16).

El estudio histopatológico de la biopsia intestinal en EC persigue la identificación de cambios estructurales y alteraciones citológicas caracterizadas por hiperplasia de las criptas, linfocitosis intraepitelial y destrucción del revestimiento epitelial superficial que en un adecuado contexto clínico y serológico lleven al diagnóstico de la enfermedad y a la instauración de una dieta libre de gluten. Los cambios histopatológicos son informados según la clasificación de Marsh (17), que reconoce cambios posibles en la mucosa intestinal que van desde una mucosa normal a otra hipoplásica, según el siguiente esquema: Tipo 0:

mucosa normal; Tipo 1: lesión infiltrativa, aumento de linfocitos intraepiteliales; Tipo 2: lesión hiperplásica, tipo 1 más elongación de criptas; Tipo 3: lesión destructiva, tipo 2 más atrofia vellositaria, 3a: atrofia vellositaria parcial, 3b: atrofia vellositaria subtotal, 3c: atrofia vellositaria total.

Si bien la biopsia intestinal aún se considera el patrón de oro para el diagnóstico de EC, el procedimiento a menudo es rechazado por los pacientes y los cambios observados en la biopsia duodenal adolecen de falsos positivos (alergias alimentarias, giardiasis, enteropatía autoinmune, enteropatía por VIH, enfermedad de Crohn, etc.) y falsos negativos (atrofia en parche o insuficiente cantidad de muestras tomadas) dependiendo de la subjetividad del operador especialmente cuando los cambios histológicos son mínimos (17-22). Por lo tanto, la serología actual, de alta sensibilidad y especificidad (23, 24) puede ser una alternativa a la biopsia intestinal en poblaciones seleccionadas (25-29).

La sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas realizadas en poblaciones de bajo riesgo difieren de las obtenidas en poblaciones de alto riesgo. La precisión diagnóstica de dichas pruebas se puede mejorar aumentando los valores de corte hasta obtener un valor predictivo positivo de 100%, o añadiendo otras técnicas serológicas de forma simultánea o secuencial. Con esta última estrategia, la concordancia en los resultados (si los resultados de ambas pruebas son positivas o negativas) implicaría muy altos valores de sensibilidad, especificidad y de los valores predictivos positivos y negativos (4, 16) logrando un incremento de los casos diagnosticados y una pronta instauración de la dieta libre de gluten. Una intervención dietética temprana, implica beneficios en la prevención de las complicaciones tardías de EC.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el valor diagnóstico de pruebas serológicas de EC en poblaciones pediátricas con sospecha clínica de celiaquía.

Material y Métodos

Diseño del estudio: estudio transversal, descriptivo y prospectivo

Población: se seleccionaron niños hasta 15 años con síntomas clásicos, no clásicos o asintomáticos y pertenecientes a grupos de riesgo de EC (6) que concurren al Hospital Provincial de Pediatría Dr. F. Barreyro (HPPP) de Posadas, Misiones durante el período 2013 a 2015.

El HPPP (nivel III de atención) perteneciente al Parque de la Salud de la ciudad de Posadas es el único hospital de pediatría de la provincia y recibe pacientes de 1 mes a 15 años. El laboratorio del HPPP es centro provincial de referencia de EC y pertenece a la Red Provincial de Laboratorios y al Programa Nacional de Detección y Control de Enfermedad Celíaca.

Criterios de inclusión: pacientes con indicación de biop-

sia (criterio médico en pacientes sintomáticos siempre que sea necesario conocer la existencia de alguna enfermedad en esófago, estómago o duodeno) cuyos padres o tutores hayan firmado el consentimiento.

Criterios de exclusión: lactantes que aún no hayan incorporado gluten, pacientes que estuvieran realizando una dieta libre de gluten al momento de la evaluación y aquellos con IgA total deficiente.

Pruebas serológicas: se determinaron en suero del paciente obtenido en ayunas los a-tTG-IgA por método ELISA, reactivo comercial ORGENTEC Diagnostika (valor de corte > 10 U/ml) y los a-DGP-IgG por método ELISA, reactivo comercial ORGENTEC Diagnostika (valor de corte > 10 U/ml). Ambos anticuerpos se cuantificaron con lector de placas Stat Fax 303 (Awareness). El dosaje de IgA total se realizó por método de inmunodifusión radial (Diffu-Plate, Biocientífica). Los niveles de IgA se consideraron deficientes cuando fueron menores a 20 mg/dl (30).

Endoscopia: la endoscopia digestiva alta (EGD) fue realizada por un gastroenterólogo pediátrico, con un gastroscopio Olympus 180 bajo anestesia general. Se tomaron 4 muestras de segunda porción de duodeno y 2 muestras de bulbo. La preparación para la gastroscopía consistió en 7-8 horas de ayuno y evaluación prequirúrgica realizada por el anestesista.

Las biopsias de los pacientes se realizaron en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Escuela de Agudos Dr. R. Madariaga del Parque de la Salud. Los cambios histopatológicos fueron informados según la clasificación de Marsh. Si bien la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda considerar los tipos Marsh 2 y 3 indicativos de EC (31), para aumentar la especificidad diagnóstica en este trabajo se calificaron enfermos celíacos a los tipos Marsh 3. Se consideró que un número aumentado de linfocitos intraepiteliales (Marsh 1) no eran diagnóstico de EC.

Pruebas diagnósticas:

Valor predictivo positivo (VPP): es la probabilidad que tiene un individuo de estar enfermo cuando el resultado de la prueba es positivo (fórmula 1) (32).

Valor predictivo negativo (VPN): es la probabilidad de que un individuo que obtenga un resultado negativo a la prueba, no presente la enfermedad o esté sano (fórmula 2) (32).

Debido a que los valores predictivos dependen de la proporción de enfermos en la muestra estudiada se calcularon los cocientes de probabilidad (CP) positivo y negativo.

El CP positivo (CP+) se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo en los individuos sanos (fórmula 3) (32). El CP negativo (CP-) se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad, entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma (fórmula 4) (32).

Las fórmulas utilizadas fueron:

$$VPP = \frac{VP}{VP+FP} \quad (1)$$

$$VPN = \frac{VN}{VN+FN} \quad (2)$$

$$CP+ = \frac{Sen}{(1 - Esp)} \quad (3)$$

$$CP- = \frac{1-Sen}{Esp} \quad (4)$$

$$Sen = \frac{VP}{VP+FN} \quad (5)$$

$$Esp = \frac{VN}{VN+FP} \quad (6)$$

VP= verdadero positivo, FP= falso positivo, VN: verdadero negativo, FN: falso negativo, Sen: sensibilidad, Esp: especificidad.

Análisis estadístico: Se confeccionaron tablas de contingencia tomando como patrón de referencia (*gold standard*) la clasificación histopatológica Marsh y se calcularon los VPP y VPN de a-tTG-IgA y a-DGP-IgG para el punto de corte del fabricante y distintos puntos de corte.

Consideraciones éticas: Para la participación en el estudio se solicitó a los padres o tutores de los pacientes que firmaran el consentimiento informado aprobado por el comité de Ética del HPPP Dr. F. Barreyro (23/11/2012. DICTAMEN N° 10/12). Todos los padres o tutores de los pacientes con indicación de biopsia endoscópica firmaron además el consentimiento informado del procedimiento y la anestesia previa a la realización del mismo.

Resultados

Se analizaron sueros de 1302 pacientes con una edad media de 6 años (rango de 1 a 15 años), de los cuales 108 tuvieron criterios de inclusión para realizar la biopsia. Se realizaron 97 biopsias duodenales, informándose 62 pacientes (63%) con atrofia de las vellosidades (Marsh 3) y 7 con lesiones Marsh 2. Los 28 pacientes restantes presentaron histología Marsh 0 – 1 y fueron usados como VN o FP. En 11 pacientes no se realizó la endoscopia, tres por negación y ocho por falta de medios para trasladarse al lugar de realización del estudio.

En las tablas I y II se muestra la distribución de pacientes según los valores de a-tTG-IgA y a-DGP-IgG (límites reales) obtenidos y los resultados de la lesión intestinal.

Tabla 1: Distribución de pacientes según niveles de a-tTG-IgA y lesión histológica. N= 97

Rango de valores de a-tTG IgA U/ml	Clasificación histopatológica N° de pacientes			
	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh3
< 9,5 (< 1 x UNL)	16	5	2	---
9,5 – 19,5 (> 1 x UNL)	0	3	---	6
19,5 -29,5 (> 2 x UNL)	3	1	1	3
29,5 -39,5 (> 3 x UNL)	---	---	---	4
39,5 – 49,5 (> 4 x UNL)	---	---	---	1
49,5 – 99,5 (> 5 x UNL)	---	---	2	3
≥ 99,5 (> 10 x UNL)	---	---	2	45

a-tTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA; UNL: límite superior de normalidad.

Tabla 2: Distribución de pacientes según niveles de a-DGP-IgG y lesión histológica. N= 97

Rango de valores de a-DGP-IgG U/ml	Clasificación histopatológica N° de pacientes			
	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh3
< 9,5 (< 1 x UNL)	6	6	2	---
9,5 – 19,5 (> 1 x UNL)	3	5	1	14
19,5 -29,5 (> 2 x UNL)	1	2	1	5
29,5 -39,5 (> 3 x UNL)	---	---	1	5
39,5 – 49,5 (> 4 x UNL)	---	2	---	8
49,5 – 99,5 (> 5 x UNL)	2	---	1	10
≥ 99,5 (> 10 x UNL)	1	---	1	20

a-DGP-IgG: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA; UNL: límite superior de normalidad

Los síntomas presentados por 65 (94%) niños se caracterizaron por la aparición de diarrea crónica y/o malabsorbtiva, pérdida de peso, desnutrición, distensión abdominal. Cuatro pacientes presentaron otros cuadros: un paciente presentó diabetes tipo 1, un paciente presentó constipación crónica y dos pacientes presentaron síndrome de Down.

En la tabla III se presentan los VPP, VPN y CP de los anticuerpos estudiados. Se calcularon los VPP y VPN para la combinación de ambos anticuerpos > a 10 U/ml y < 10 U/ml.

Cuando ambos anticuerpos fueron negativos la probabilidad de que un individuo no presente la enfermedad o esté sano fue 100%.

Tabla 3: Valores predictivos positivos, negativos y cocientes de probabilidad para diferentes puntos de corte de anticuerpos a-tTG-IgA y a-DGP-IgG obtenidos en pacientes pediátricos con síntomas clásicos, no clásicos o pertenecientes a grupos de riesgo.

Rango de valores	VPP	VPN	CP+	CP-
a-tTG-IgA (U/ml)				
< 9,5 (< 1 x UNL)	---	100%	---	---
9,5 – 19,5 (> 1 x UNL)	67%	---	1,00	---
19,5 -29,5 (> 2 x UNL)	43%	---	1,00	---
29,5 -39,5 (> 3 x UNL)	100%	---	---	---
39,5 – 49,5 (> 4 x UNL)	100%	---	---	---
49,5 – 99,5 (> 5 x UNL)	100%	---	---	---
≥ 99,5 (> 10 x UNL)	100%	---	---	---
a-DGP-IgG (U/ml)				
< 9,5 (< 1 x UNL)	---	100%	---	---

9,5 – 19,5 (> 1 x UNL)	64%	---	1,00	---
19,5 -29,5 (> 2 x UNL)	62%	---	1,00	---
29,5 -39,5 (> 3 x UNL)	71%	---	1,00	---
39,5 – 49,5 (> 4 x UNL)	80%	---	1,00	---
49,5 – 99,5 (> 5 x UNL)	83%	---	1,00	---
≥ 99,5 (> 10 x UNL)	95%	---	1,00	---
a-tTG-IgA ≥ 9,5 U/ml y a-DGP-IgG ≥ 9,5 U/ml	97%	---	1,00	---

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; a-tTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA; a-DGP-IgG: anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina de tipo IgG; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo.

Discusión

La confirmación diagnóstica de la EC actualmente es la histología intestinal, “patrón de referencia o patrón de oro”, que requiere una biopsia de intestino delgado que muestre atrofia de las vellosidades, aumento de los linfocitos intraepiteliales y criptas hiperplásicas (17-22). Teniendo en cuenta las molestias ocasionadas a los pacientes, los altos costos asociados con la biopsia intestinal y el advenimiento de las pruebas serológicas de detección fiables hay un creciente llamado a realizar pruebas menos invasivas para el diagnóstico.

Un aspecto importante de la práctica clínica en la EC es el uso de las pruebas serológicas. La serología actual, de alta sensibilidad y especificidad puede ser un complemento muy interesante o alternativa a la biopsia intestinal en poblaciones seleccionadas (24-27).

La dependencia exclusiva de la serología para el diagnóstico de EC es adecuada sólo si el VPP es del 100%. Nuestros resultados mostraron que con valores de a-tTG-IgA ≥ 30 U/ml (3 x ULN) se pudo diagnosticar la EC en el 100% de los pacientes pediátricos con síntomas de celiaquía. Si bien esto coincide con un reciente estudio pakistaní (33) la cantidad de pacientes con esos resultados no permite que esto sea usado como evidencia.

Diversas investigaciones en niños como las de Mubarak y col. (25) en los Países Bajos, Bürgin-Wolff y col. (26) en Suiza, Alemania y Austria o Berker y col. (27) en Canadá obtuvieron resultados comparables a los nuestros, con VPP 100% para valores de a-tTG-IgA > 100 U/ml en pacientes sintomáticos. Estos investigadores proponen que en los pacientes que presentan concentraciones de a-tTG-IgA muy altas la biopsia de intestino delgado no sería necesaria para confirmar el diagnóstico ya que esos niveles aumentados son altamente sugerentes de la EC. La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) (8) en el año 2012 ha modificado sus pautas y recomienda que en niños sintomáticos, la EC se puede diagnosticar sin una biopsia cuando los títulos de a-tTG-IgA son 10 veces superiores al límite de la normalidad (10 x ULN) verificado por EmA y presencia de haplotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Las nuevas directrices ESPGHAN pueden ser aplicables en niños sintomáticos en entornos de bajos recursos de países en desarrollo cuya

disponibilidad de recursos (por ejemplo, falta de instalaciones endoscópicas para niños) es limitada. La provincia de Misiones no escapa a esa situación, contando los hospitales de salud pública con un solo endoscopio pediátrico ubicado en la capital provincial.

Las guías BSPGHAN and Coeliac UK (Sociedad Británica de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición y Celiaquía del Reino Unido) (34) adaptadas de la ESPGHAN recomiendan que si la prueba EmA no está disponible localmente, puede ser sustituido por una segunda determinación a-tTG-IgA también con altos títulos de positividad y conservar el suero para una posterior confirmación con EmA.

El mayor VPP para a-DGP-IgG (95%) se obtuvo para valores ≥ 100 U/ml. Bürgin-Wolff y col. (26) publicaron un VPP de 93% para a-DGP-IgG > 10 U/ml, Basso y col. (35) VPP 97% para un valor de corte de a-DGP-IgG > 20 U/ml, mientras que nuestros hallazgos para valores de a-DGP-IgG > 10 y < 100 fueron entre 56% y 82%. Sin embargo, Niveloni y col. (13) informaron un VPP del 100% en población adulta usando un punto de corte > 20 U/ml. Nuestros resultados indicaron que los a-DGP-IgG no podrían ser utilizados como única prueba serológica para confirmar celiaquía.

Cuando ambos anticuerpos se emplearon de forma simultánea para valores de a-tTG-IgA y a-DGP-IgG > 10 U/ml se obtuvo el VPP de 97%; Bürgin-Wolff y col. (26) obtuvieron para la misma combinación de anticuerpos VPP y VPN de 96% y 98% respectivamente y Basso y col. (35) informaron VPP de 99,2% y VPN 77,8%. Estos datos sugieren que en ese rango de valores, en aquellos pacientes con clínica indicativa de EC la combinación de test propuestos puede mejorar la precisión diagnóstica. Cuando ambos resultados de las pruebas fueron negativos se pudo descartar EC.

Numerosos autores coinciden en la afirmación que un nuevo estándar de diagnóstico podría detectar con precisión los pacientes celíacos, basándose en VPP muy altos de pruebas serológicas fiables, de tal manera que la biopsia intestinal podría ya no ser obligatoria para el diagnóstico de EC en algunos pacientes (14, 25, 26, 35). Debido a que los cambios histológicos son característicos pero no patognomónicos, debería ser revisada la biopsia duodenal como "gold standard" y consensuar nuevos criterios diagnósticos para EC.

Conclusiones

-El dosaje de a-tTG-IgA permitió el diagnóstico de EC cuando su valor fue diez veces mayor al valor de corte utilizado (mayor a 100 U/ml), en una población pediátrica con sospecha clínica de celiaquía.

-Los a-DGP-IgG utilizados como única prueba serológica no fueron útiles para diagnosticar la EC de forma concluyente en individuos con alta sospecha clínica.

-La utilización de dos pruebas serológicas combinadas permitieron descartar el diagnóstico de la EC en el 100% de los pacientes con alta sospecha de enfermedad que presenten concentraciones de a-tTG-IgA ≤ 10 U/ml y a-DGP-IgG ≤ 10 U/ml.

Abreviaturas

EC: enfermedad celíaca

tTG: transglutaminasa tisular

EmA: anticuerpos anti-endomisio

ROC: Característica Operativa del Receptor

ELISA: enzimoimmuno ensayo

a-tTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA

IFI: inmunofluorescencia indirecta

a-tTG-IgG: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgG

DGP: péptidos deaminados de gliadina

a-DGP-IgG: anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina de tipo IgG

HPPP: Hospital Provincial de Pediatría Dr. F Barreyro

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

CP: cociente de probabilidad

EGD: endoscopia digestiva alta

UNL: límite superior de normalidad

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición

BSPGHAN and Coeliac UK: Sociedad Británica de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición y Celiaquía del Reino Unido

Agradecimientos

El presente trabajo fue financiado con una Beca Carrillo Oñativia de la Comisión Nacional Salud Investiga. Los kits de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA fueron provistos por el Programa Nacional de Detección y Control de Enfermedad Celíaca

Bibliografía

1. **Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca** *Rev Pediatr Aten Primaria*. 11:p.175-188.2000.
2. **Fasano, A.; Araya, M.; Bhatnagar, S.; Cameron, D.; Catassi, C; Dirks, M. et al.** *Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Consensus Report on Celiac Disease* *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 47:p.214–219.2008.
3. **Green, P. and Cellier, C.** *Celiac Disease*. *N Engl J Med*. 357: p.1731-1743.2007.
4. **Bai, J.; Zeballos, E.; Fried, M.; Corazza, G.; Schuppan, D.; Farthing, M. et al.** *Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Enfermedad celíaca*. [Disponi-

- ble en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-spanish-2013.pdf>. [Último acceso: 12 de enero de 2016].
5. James, S. *NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease*. *Gastroenterology*. 128 (4, Supl 1): p. S1-S9. 2005.
 6. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud. Argentina. 2011.
 7. Wilches, Luna A.; Gómez López de Mesa, C. *Enfermedad celíaca en niños*. *Rev. Col. Gastroenterol.* 25 (2): p. 204-213. 2010.
 8. Husby, S.; Koletzko, S. y col. *ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease*. *JPGN*. 54(1). 2012.
 9. Dieterich, W.; Ehnis, T.; Bauer, M.; et al. *Identification of tissue transglutaminase the auto-antigen of celiac disease*. *Nat Med.* 3: p. 797-801. 1997.
 10. Daniel, A.; Leffler, MS. and Detlef Schuppan, D. *Update on Serologic Testing in Celiac Disease*. *Am J Gastroenterol.* 105: p. 2520-2524. 2010.
 11. Villalta, D.; Tonutti, E.; Prause, C.; Koletzko, S.; Uhlig, HH.; Vermeersch, P.; Bossuyt, X.; Stern, M.; Laass, M.; Ellis, JH.; Ciclitira, PJ.; Richter, T.; Daehrich, C.; Schlumberger, W.; Mothes, T. *IgG Antibodies against Deamidated Gliadin Peptides for Diagnosis of Celiac Disease in Patients with IgA Deficiency*. *Clinical Chemistry*. p. 364-368. 2010.
 12. Prause, C.; Ritter, M.; Probst, C.; Daehrich, C.; Schlumberger, W.; Komorowski, L. et al. *Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 49: p. 52-58. 2009.
 13. Aleanzi, M.; Demonte, AM.; Esper, C.; Garcilazo, S. and Waggener M. *Celiac Disease: Antibody Recognition against Native and Selectively Deamidated Gliadin Peptides*. *Clinical Chemistry*. 47(11): p. 2023-2028. 2001.
 14. Niveloni, S.; Sugai, E.; Cabanne, A.; Vazquez, H.; Argonz J.; Smecuol, E. et al. *Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease*. *Clin Chem.* 53: p. 2186-2192. 2007.
 15. Giersiepen, K.; Lelgemann, M.; Stuhldreher, N.; Ronfani, L.; Husby, S.; Koletzko, S. et al. *Accuracy of diagnostic antibody for coeliac disease in children: Summary of an evidence report*. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 54: p. 229-241. 2012.
 16. Sugai, E.; Hwang, H.; Vázquez, H.; Smecuol, E.; Niveloni, S.; Mazure, R.; Mauriño, E.; Aeschlimann, P.; Binder, W.; Aeschlimann, D. and Bai, J. *New Serology Assays Can Detect Gluten Sensitivity among Enteropathy Patients Seronegative for Anti-Tissue Transglutaminase*. *Clinical Chemistry*. 56(4): p. 661-665. 2010.
 17. Marsh, MM. *Gluten histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue")*. *Gastroenterology*. 102: p. 230-254. 1992.
 18. Green, PHR.; Rostami, K.; Marsh, MN. *Diagnosis of celiac disease*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 19(3): p. 389-400. 2005.
 19. Ravelli, A.; Bolognini, S.; Gambarotti, M.; Villanacci, V. *Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy*. *Am J Gastroenterol.* 100(1): p. 177-185. 2005.
 20. Rubio-Tapia, A.; Hill, ID.; Kelly, CP.; Calderwood, AH. and Murray, JA. *ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease*. *Am J Gastroenterol.* 108: p. 656-676. 2013.
 21. Dewar, DH.; Ciclitira, PJ. *Clinical features and diagnosis of celiac disease*. *Gastroenterology*. 128 (4 Suppl 1): p. S 19-24. 2005.
 22. Kaukinen, K.; Maki, M.; Partanen, J.; Sievanen, H.; Collin, P. *Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for*. *Dig Dis Sci.* 46(4): p. 879-887. 2001.
 23. Donaldson, MR.; Book, LS.; Leierman, KM., et al. *Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease*. *J Clin Gastroenterol.* 42: p. 256-260. 2008.
 24. Chan, AW.; Butzner, JD.; McKenna, R., et al. *Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients*. *Pediatrics*. 107: E8., 2001.
 25. Mubarak, A.; Wolters, VM.; Gmelig-Meyling, FHJ.; ten Kate, FJW.; Houwen, RHJ. *Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: A prospective study*. *World J Gastroenterol.* 18(32): p. 4399-4403. 2012.
 26. Burgin Wolff, A.; Mauro, B.; Faruk, H. *Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests*. *BMC Gastroenterology*. p. 13-19. 2013.
 27. Barker, CC.; Craig, M.; Garet, J.; Mock, T. *Can Tissue Transglutaminase Antibody Titers Replace Small-Bowel Biopsy to Diagnose Celiac Disease in Select Pediatric Populations?* *Pediatrics*. 115: p. 1341-1346. 2005.
 28. Hill, PG.; Holmes, GK. *Coeliac disease: A Biopsy is not always necessary for diagnosis*. *Aliment Pharmacol Ther.* 27: p. 572-577. 2008.
 29. Sugai, E.; Moreno, ML.; Hwang, HJ.; Cabanne, A.; Crivelli, A.; Nachman, F.; Vazquez, Z.; Niveloni, S.; Argonz, J.; Mazure, R., et al. *Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: Is biopsy avoidable?* *World J Gastroenterol.* 16(25): p. 3144-3152. 2010.
 30. Prince, HE.; Norman, GI. and Binder, WI. *Immunoglobulin A (IgA) Deficiency and Alternative Celiac Disease-Associated Antibodies in Sera Submitted to a Reference Laboratory for Endomysial IgA Testing*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 7(2): p. 192-196. 2000.
 31. Villar Rodríguez, JL. *Estudio anatomopatológico*. En: *Todo sobre la enfermedad celíaca*. Asociación de Celíacos de Madrid; 2012. [Disponible en: <http://www>.

- madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Contentdisposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DTodo+sobre+la+Enfermedad+Ce1%3C3%ADaca+%282%29.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1181212900236&ssbinary=true]. [Último acceso: 14 de enero de 2016].
32. **Donis, José H.** *Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica*. Avances en Biomedicina; 2012, Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331328015005>> ISSN. [Último acceso: 10 de abril de 2017].
33. **Paul, SP; Spray, C.** *Diagnosing coeliac disease in children*. Br J Hosp Med (Lond). 75(5): p. 268-270. 2014.
34. **Murch, S.; Jenkins, H.; Auth, M.; Bremner, R.; Butt, A.; France, S.; Furman, M.; Gillett, P.; Kiparissi, F.; Lawson, M.; McLain, B.; Morris, MA.; Sarah Sleet, S.; Thorpe, M.** *Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children*. Arch Dis Child. 98: p. 806-811. 2013.
35. **Basso, D.; Guariso, G.; Fogarm, P.; Meneghel, A.; Zambon, C.; Navaglia, F.; Greco, E.; Schiavon, S.; Rugge, Mand; Mario Plebani.** *Antibodies against Synthetic Deamidated Gliadin Peptides for Celiac Disease Diagnosis and Follow-Up in Children Clinical Chemistry*. 55(1): p.150 - 157. 2009.

Recibido: 22/05/2017.

Aprobado: 16/07/2017.