Trabajo de Fin de Grado

METABOLISMO DEL HIERRO AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN PEDIATRÍA, EN FUNCIÓN DE SU FORMA DE PRESENTACIÓN

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

Curso 2015-2016

Autora: Laura García Calvo, estudiante 6º Grado de Medicina.

Tutor: Dr. José Manuel Marugán de Miguelsanz

Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Valladolid.

TÍTULO

METABOLISMO DEL HIERRO AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN PEDIATRÍA, EN FUNCIÓN DE SU FORMA DE PRESENTACIÓN

Autora: Laura García Calvo, estudiante 6º Grado de Medicina.

Tutor: Dr. José Manuel Marugán de Miguelsanz

RESUMEN

Estudio observacional descriptivo de las distintas formas de presentación de la enfermedad celiaca en niños en nuestro medio, y la prevalencia de alteraciones del metabolismo del hierro al diagnóstico. Se revisan los últimos 60 casos diagnosticados en edad pediátrica en una consulta de digestivo en los últimos 6 años, describiendo sus características clínicas y analíticas y métodos diagnósticos utilizados. El 63.3% fueron mujeres, y el 80% fueron formas clásicas, el 8.3% formas oligosintomáticas, y el 11.7% formas detectadas en despistaje en grupos de riesgo. La edad media al diagnóstico fue de 48.53 $\pm$ 38.14 meses en la serie global, y de 41.45, 71.8, y 80.42 meses en los 3 grupos mencionados, significativamente superior en este último grupo. Presentaron al diagnóstico ferropenia latente, ferropenia manifiesta, microcitosis y anemia ferropénica, el 58.3%, 43.3%, 20% y 3.3% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas en dichos porcentajes entre los 3 grupos diagnósticos. A partir de la aparición de los nuevos criterios diagnósticos en enero de 2012, el 71.9% de los niños diagnosticados lo fueron sin realización de biopsia intestinal, obligada en los diagnósticos previos a dicha fecha.

En esta revisión realizamos un estudio comparativo del metabolismo del hierro en función de la clínica al diagnóstico de la enfermedad celíaca, entre la forma clásica, formas oligosintomáticas, y diagnóstico en grupos de riesgo en pacientes pediátricos. La enfermedad celíaca es la intolerancia alimentaria de base genética más común en el mundo con una prevalencia aproximada del 1% en la población general[1,2]. Esta enteropatía puede manifestarse a cualquier edad y está caracterizada por una amplia variedad de síntomas y signos clínicos sobre el tracto gastrointestinal. En los niños más pequeños los

síntomas gastrointestinales son los más comunes: diarrea crónica, estancamiento ponderal y distensión abdominal. Sin embargo las manifestaciones extra intestinales están siendo progresivamente más frecuentes. Además, el diagnóstico de CD requiere un alto grado de sospecha seguido por un correcto test confirmatorio, pudiendo requerir o no una biopsia intestinal.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una enteropatía inmuno mediada causada por una sensibilidad permanente al gluten en individuos con genética susceptible [3]. Después de su descripción original en 1888 por Samuel Gee: "*indigestión crónica que se encuentra en individuos de cualquier edad, afectando más a los niños de 1 a 5 años. Los signos de la enfermedad son las deposiciones blandas, pero no líquidas, voluminosas y pálidas. El comienzo de la enfermedad es progresivo y la existencia de caquexia es constante. El vientre es especialmente blando y frecuentemente distendido."* [4], en la década de 1940 Dicke identificó el papel central del gluten [1]. Una vez que estuvo disponible un sistema para obtener biopsias del intestino delgado se descubrieron las lesiones típicas en la mucosa duodenal de los individuos afectos.

Durante la década de 1980 quedó demostrado que la CD se extendía más allá del intestino y estaba asociada con muchos síntomas y signos no gastrointestinales como la dermatitis herpetiforme, la estatura baja, la osteoporosis, la anemia ferropénica, artritis, aftas orales recurrentes, hipoplasia del esmalte dentario, problemas neurológicos como cefalea, fatiga, elevación de transaminasas inexplicada, mialgias, infertilidad femenina, y otras.

En trabajos de diversos autores se ha encontrado anemia ferropénica al diagnóstico de la enfermedad Celiaca en el 22% y hasta en el 63% en el grupo con Marsh 3c, sideremia baja en el 14% y en el 50% en el grupo con Marsh 3c, y ferritina baja en el 35% y en el 87% con Marsh 3c[5]. A pesar de esta prevalencia de ferropenia en niños con Enfermedad Celiaca, la ferropenia y anemia ferropénica no es un criterio para hacer screening sistemático de celiaca[6,7,8,9].

Asimismo, se observó una fuerte asociación con otras enfermedades autoinmunes como la Diabetes Mellitus tipo 1 o las enfermedades tiroideas, y con otras como el déficit de IgA y el síndrome de Down.

La disponibilidad y el uso extendido de marcadores serológicos con alta especificidad y sensibilidad ha resultado en importantes avances en nuestro conocimiento de la verdadera prevalencia de la enfermedad celíaca. De hecho la prevalencia de la CD[10,11,12] parece estar en aumento a un ritmo acelerado durante las últimas décadas. Un aumento de la preocupación por esta enfermedad especialmente en Estados Unidos es responsable del aumento de las cifras de diagnósticos, pero datos epidemiológicos de confianza muestran un verdadero incremento en la prevalencia en todo el mundo con tasas que se doblan aproximadamente cada 20 años. Resulta incierto qué factores ambientales[13] son responsables de tan rápido incremento y es posible que muchos estén interrelacionados. Los resultados de estudios observacionales indican que la introducción demasiado precoz o demasiado tarde del gluten afecta al riesgo de padecer celiaca en personas predispuestas. Actualmente se acepta su introducción entre los 4 y 7 meses de vida de vida[13].
Teniendo en consideración estudios de Estados Unidos y Europa se estima que la incidencia de la CD es de 3 a 13 casos por 1000 habitantes [1] con una prevalencia más elevada entre familiares de primer grado de pacientes con CD. Aunque la prevalencia total de CD es aproximadamente de un 1% en la población general la evidencia sugiere que sólo un 10 a un 15% de esta población incluyendo niños y adultos han sido diagnosticados y tratados. Por esto es comúnmente llamada como fenómeno “iceberg”[14]. La mayoría de estos avances en nuestro entendimiento de los datos epidemiológicos y poblacionales han sido obtenidos de marcadores serológicos, de hecho los niveles de anticuerpos IgA tTG2 son usados en todo el mundo como un una potente herramienta de despistaje.

Las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN) para el diagnóstico y tratamiento de la

enfermedad celíaca se han ido renovado durante los últimos años. Durante este tiempo la percepción de la enfermedad celíaca ha cambiado desde una enteropatía poco frecuente a una enfermedad multiorgánica común con una fuerte predisposición genética que está asociada principalmente al antígeno leucocitario humano HLA -DQ2 y HLA-DQ8.

Los criterios diagnósticos de la EC en el niño [15] han cambiado a lo largo de distintas épocas[16], por disponer progresivamente de mejores métodos diagnósticos que han ayudado a simplificar el protocolo diagnóstico, fundamentalmente los serológicos que presentan cada vez una mayor rentabilidad (desde los primeros anticuerpos antireticulina y antigliadina, a los antiendomisio, antitransglutaminasa y finalmente anti-péptidos desamidados de gliadina), y también genéticos (marcadores HLA DQ2/DQ8). Así, desde épocas antiguas donde se necesitaban siempre 3 biopsias para el diagnóstico de por vida de la EC (al diagnóstico, tras exclusión de gluten durante al menos 2 años y finalmente tras provocación con el mismo para comprobar la recaída) (Criterios de Interlaken, ESPGHAN 1969), a épocas más recientes donde una única biopsia podía ser suficiente ante hallazgos anatomopatológicos típicos y sumada a la presencia de determinados síntomas y marcadores serológicos, salvo en casos dudosos donde podría precisarse una segunda (Budapest 1989)[17].

Sin embargo, el cambio más importante ha sido la reciente introducción de los nuevos criterios mencionados, donde un porcentaje de pacientes pueden ser diagnosticados sin biopsia intestinal, dada la gran fiabilidad de los últimos marcadores serológicos, con una precisión diagnóstica incluso superior al 98%. Así, según la guía actual de la ESPGHAN de 2012[18], para el diagnóstico de EC en niños, pacientes con síntomas compatibles con la EC (no solo clásicos, sino también atípicos no explicados por otra causa), unos anticuerpos antitransglutaminasa[19] positivos a un título mayor de 10 veces el límite superior de la normalidad para ese laboratorio, repetidos y con resultado nuevamente positivo por la misma técnica o por determinación de Ac antiendomisio, y una genética compatible (DQ2 o DQ8 positivos), pueden ser

diagnosticados de EC sin realización de biopsia, eso sí, como reza la guía, por un gastroenterólogo infantil con experiencia en esta enfermedad[20].

El diagnóstico del resto de casos sospechosos, detectados en estudios de despistaje en grupos de riesgo, en formas oligosintomáticas, o que no reúnan absolutamente todos los criterios mencionados, clínicos, serológicos y genéticos, exigirá aún la comprobación histopatológica. El grado de lesión necesario será una lesión al menos grado 2 o 3 de la clasificación de Marsh modificada por Oberhuber[21]. El grado 1 podría entrar dentro del concepto de EC potencial. Los estudios de despistaje deben practicarse según dicha guía diagnóstica, en personas asintomáticas perteneciente a grupos de riesgo como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, síndrome de Down, síndrome de Williams, déficit selectivo de IgA, enfermedad hepática autoinmune y familiares de primer grado de enfermos celíacos[18], grupo este último donde se encuentra el mayor número de positivos. Se ha descrito que alrededor de un 5-10% de los familiares de primer grado tienen la enfermedad, y el riesgo mayor se da entre hermanos de enfermos, aunque se extiende también incluso a familiares de segundo grado[22,23,24].

En la experiencia de Reilly y cols., hasta el 25% de los diagnósticos que los autores realizaron fue a través de estudios de despistaje[25].

En cuanto a su patogenia, la EC es un desorden sistémico inmuno mediado debido al gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles, y caracterizada por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas gluten dependientes, anticuerpos CD específicos, haplotipos de HLA y enteropatía. Además de la necesaria ingesta de gluten múltiples factores ambientales parecen contribuir[26].

Los componentes genéticos que se necesitan para desarrollar CD sólo son conocidos en una pequeña parte. Los haplotipos HLA de clase II, DQ2 y DQ8 se han encontrado predisponentes necesarios. Más del 95% de los enfermos de celiaca tienen el heterodímero HLA-DQ2, en configuración cis o trans. Del 5% restante, la mayoría presenta el heterodímero HLA-DQ8 o un alelo para

HLA-DQ2 (DQB1*2) [27,28,29,30,31,21]. Sin embargo, más del 25% de la población general tiene estos haplotipos [28,31] lo que indica que hay muchos factores adicionales implicados en la patogenia de esta enfermedad. Estas moléculas están expresadas en la superficie de células presentadoras de antígeno del intestino. El gluten es una molécula heterogénea, la fracción tóxica es una mezcla de proteínas alcohol solubles llamadas gliadina que son ricas en residuos de glutamina y prolina, que incluso los seres humanos sanos no pueden digerir totalmente. Como resultado, los péptidos de gliadina intactos quedan en la luz y algunos cruzan la barrera intestinal. Estos fragmentos entran en contacto con la enzima transglutaminasa tisular, la cual los desamida. Estos péptidos desamidados de gliadina tienen especial afinidad por el heterodímero DQ2 de las células presentadoras de antígeno. Una vez unidos a ellas los péptidos de gliadina son presentados a las células T CD4 positivas desencadenando la respuesta inmune que causa daño en la arquitectura de la mucosa aplanando las vellosidades, infiltrando el epitelio de linfocitos, e incrementando la densidad y profundidad de las criptas (hiperplasia).

Estos cambios ocurren en un continuo desde una mucosa normal a una mucosa atrófica de manera progresiva y lenta como describió Marsh en 1992. Esta clasificación ahora es ampliamente usada en una versión modificada introducida por Oberhuber en 2000 con los grados de intensidad del daño intestinal. La tipo 0: estadio preinfiltrativo (normal), tipo 1: estadio infiltrativo (aumento de linfocitos intraepiteliales), tipo 2: estadio hiperplásico (tipo 1 añadido a hiperplasia de las criptas), y tipo 3: estadio destructivo (tipo 2 más atrofia de las vellosidades en grados progresivamente más severos subcategorizados en 3A, 3B y 3C).

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo transversal, de carácter retrospectivo.

HIPÓTESIS

Las alteraciones del metabolismo del hierro son un hallazgo muy frecuente en el momento del diagnóstico de enfermedad celiaca, y no varían en función de la forma clínica de presentación ni de la edad al diagnóstico.

OBJETIVOS

1. Descripción de una serie reciente de diagnósticos nuevos de enfermedad celiaca en niños, en su forma de presentación, hallazgos clínicos y analíticos, y medios diagnósticos utilizados, en función también del cambio de criterios diagnósticos de la misma desde el año 2012.
2. Análisis de la incidencia de alteraciones del metabolismo del hierro al diagnóstico en enfermos celiacos.
3. Estudio comparativo de la frecuencia de dichas alteraciones en función de la forma clínica de presentación, edad al diagnóstico, y otras variables.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **PACIENTES**. Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca en una de las consultas de aparato digestivo del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, entre los años 2009 y 2014 ambos inclusive. Todos los pacientes han sido diagnosticados y seguidos evolutivamente en nuestra unidad, por el mismo facultativo especialista.

- **MÉTODOS**.
- En todos los pacientes se obtiene el valor de las siguientes variables: Edad al diagnóstico, sexo, síntomas de presentación o motivo de estudio, niveles de sideremia, ferritina, hemoglobina y volumen corpuscular medio, anticuerpos antitransglutaminasa, antiendomisio y anti-péptidos desamidados de gliadina, estudio de alelos HLA de clase II relacionados con la enfermedad celiaca, realización de biopsia intestinal, y grado de atrofia de la mucosa.
- Las variables analizadas relacionadas con el metabolismo del hierro se expresan finalmente de la siguiente manera, en función de la repercusión del déficit de

hierro: presencia o no de ferropenia latente (ferritina baja, inferior a 15 ng/ml), ferropenia manifiesta (sideremia baja, inferior a 40 mcg/dl), microcitosis (volumen corpuscular medio bajo), y anemia ferropénica (hemoglobina baja), estos dos últimos en función de los valores de referencia considerados normales por edades y sexos [32]

- La presentación clínica de la enfermedad o motivo de estudio de la misma, la dividimos en: 1. Forma clásica, ante la presencia de cualquier sintomatología digestiva típica de la misma (diarrea, estacionamiento ponderal, malnutrición, distensión abdominal, hábito celiaco, etc), que ha conducido al estudio diagnóstico. 2. Forma oligosintomática. Hallazgo casual o dentro del estudio o protocolo de despistaje de un síntoma aislado (por ejemplo, talla baja, retraso puberal, dolor abdominal recurrente, etc). 3. Diagnóstico en grupos de riesgo, donde se recomienda el despistaje de la enfermedad celiaca: Familiares en primer grado de enfermos celiacos, diabetes tipo 1, enfermedades tiroideas autoinmunes, déficit selectivo de inmunoglobulina A, o síndromes de Down, Turner o Williams.

RESULTADOS.

I. Estudio descriptivo

El estudio ha incluido a 60 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 15 años de edad, 38 de los cuales eran mujeres (63.3%) y 22 varones (36.7%).

La media de edad al diagnóstico fue de 48.53 meses (4 años y 16 días) con una desviación estándar de 38.14, y un rango entre 12 y 149 meses.

La clínica al diagnóstico fue en un 80% de los niños la forma clásica, con sintomatología típica (48 casos), en un 8.3% (5 niños) se trató de formas oligosintomáticas o asintomáticas, y en el 11.7% restante (7) el diagnóstico se obtuvo en el contexto de despistaje de EC en grupos de riesgo.

Respecto a la genética y los alelos de riesgo en la Enfermedad Celiaca, un 85% (51) de los niños resultaron homocigotos para DQ2, un 6.7%

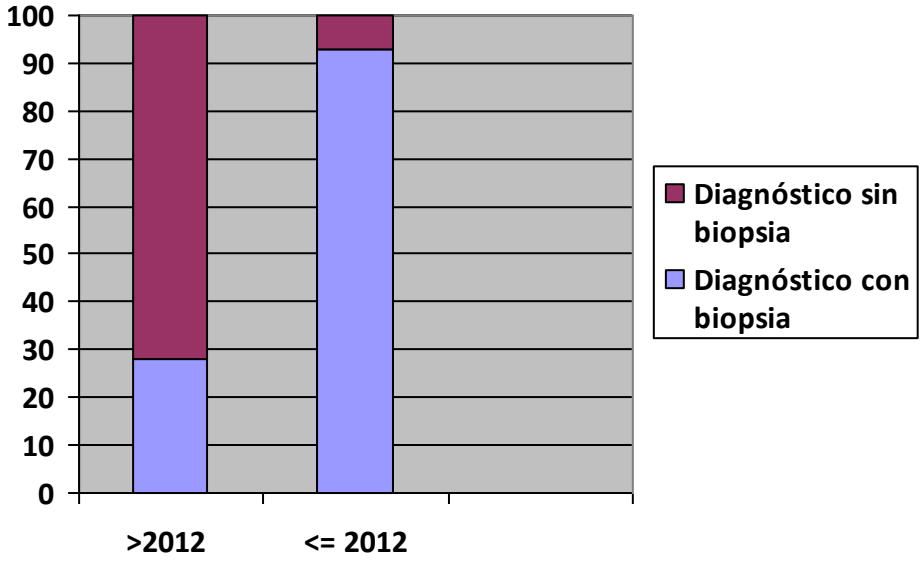
homocigotos para DQ8, y un 5%, heterocigotos DQ2 y DQ8. Es decir en un 90% de los casos estuvo presente al menos un alelo DQ2.

Con respecto al metabolismo del hierro, un 41.7% de los casos estudiados (25 niños) presentaban ferritina baja al diagnóstico (ferropenia latente), por un 58.3% con ferritina normal.

Un 43.3% (26) tenían al inicio valores de sideremia bajos (ferropenia manifiesta), un 20% de los niños (12) tenía microcitosis en el momento del diagnóstico, y finalmente, sólo un 3.3% (2) presentó anemia ferropénica al diagnóstico.

En relación con los criterios diagnósticos aplicados, éstos evolucionaron en función de las recomendaciones internacionales. El diagnóstico finalmente se llevó a cabo mediante biopsia intestinal en el 58.3 % de los casos (35 niños), mientras que en un 41.7 % el diagnóstico se realizó sin biopsia. A partir de 2012, el porcentaje fue de un 71.9%.

En nuestro estudio ha quedado reflejado por tanto este cambio en el diagnóstico de la Enfermedad Celiaca desde el año 2012. En la gráfica adyacente se muestran nuestros resultados. En ella se muestra el porcentaje de diagnósticos que se efectuaron con y sin biopsia tomando como punto de corte el año 2012, en el cual cambiaron los criterios de la ESPGHAN[18].



En el estudio endoscópico con biopsia, siguiendo la clasificación de Marsh anteriormente mencionada, un 14.3 %., tuvo un grado 2; y un 85.7% tuvo un grado 3.

Los Anticuerpos anti-péptidos desamidados de gliadina, técnica que sustituyó a los Ac antigliadina tradicionales, se realizaron sólo en un 41.6 %, y de ellos fueron positivos en el momento del estudio inicial en un 92 % (23/25 casos).

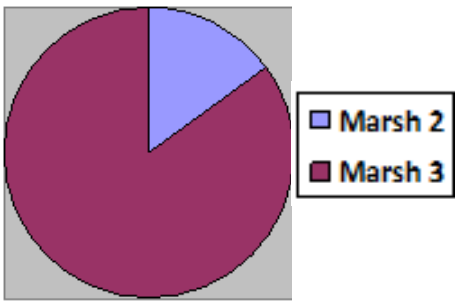
Los Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular se realizaron en 58/60 (96.6%), siendo falsos negativos únicamente en dos de los casos practicados (3.44 %), con positividad de los mismos en el 96.5 %, y en la mayoría con valores por encima de 100 (67 %).

II. Estudio analítico:

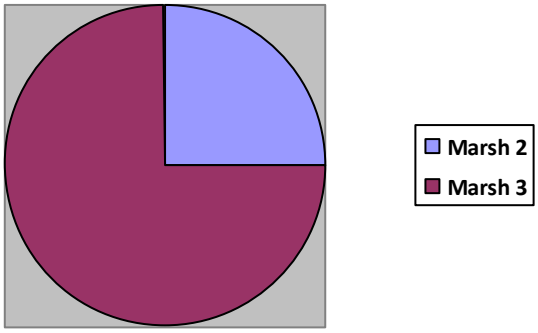
A continuación realizamos un estudio comparativo entre las distintas formas de presentación clínica, en relación a los hallazgos serológicos, en la biopsia intestinal, y a las alteraciones del metabolismo del hierro.

II.a. Formas clínicas de presentación y biopsia intestinal.

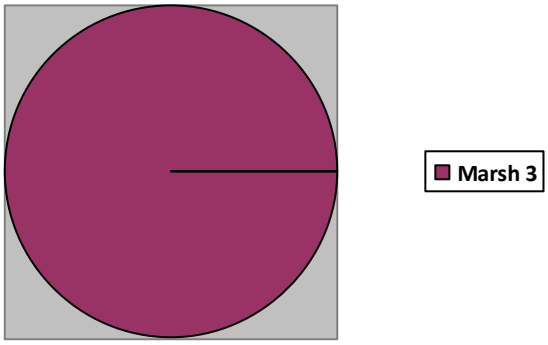
Posteriormente al año 2012, 23 de los 32 niños diagnosticados de Enfermedad Celiaca no precisaron biopsia (el 71.9%), y de los que la precisaron, 2 obtuvieron un grado de atrofia Marsh 2, y 7 un grado de atrofia Marsh 3. Sin embargo de los 28 diagnósticos de los años 2012 o anteriores, solo en 2 niños no se realizó biopsia (el 7.1%) y de los 26 donde se realizó el estudio histológico, 23 tuvieron un Marsh 3 (el 82.1%), 3 un Marsh 2 (el 10.7%).



En cuanto a los distintos grados de Marsh de daño de la mucosa intestinal en relación con las formas clínicas al diagnóstico de la Enfermedad Celiaca (1,2,3) se observó lo siguiente: en la forma clásica(1), de entre las biopsias realizadas, un 14.8% tuvieron un grado Marsh 2, y un 85.2% un Marsh 3.



En la forma de hallazgo casual (2), de entre las biopsias realizadas, un 25% tuvo un Marsh 2, y un 75% tuvo un Marsh 3.



En la forma de hallazgo de despistaje (3), de entre las biopsias realizadas, un 100% tuvo grado Marsh 3.

II.b. Relación formas clínicas y niveles de anticuerpos

-Analizando la posible relación entre el nivel de Anticuerpos TG y la forma clínica de presentación, vemos cómo los niños con forma clásica (tipo 1) un 62.5% presentaron valores de ACTG positivos mayores de 100, un 18.75% fueron positivos menores de 100, un 12.5% positivos no cuantificados, un 2% desconocido, y en un 4.25% fueron negativos. Es decir, el 95.75 % de los niños diagnosticados por la forma de presentación clásica de la Enfermedad Celiaca donde los Ac TG fueron realizados, éstos fueron positivos.

Entre las formas oligosintomáticas, el 80% tuvieron AcTG positivos mayores de 100, y el 20% positivos menores de 100. Es decir todos positivos en menor o menor grado.

Entre los diagnósticos mediante despistaje en grupos de riesgo, el 85.7% tuvieron AcTG positivos mayores de 100, y en el 14.3% restante fue desconocido.

La comparación de porcentajes entre grupos de los distintos niveles de AcTG no mostró diferencias estadísticamente significativas.

-En la relación entre la forma clínica de inicio de enfermedad (1,2,3) y los AEm se ha observado lo siguiente: el 98% fueron positivos en la forma clásica, en el

100 % de las formas oligosintomáticas y en el diagnóstico por despistaje en grupos de riesgo.

-En la relación entre la forma clínica de inicio de enfermedad (1,2,3) y los anticuerpos anti-péptidos desamidados de gliadina se ha observado lo siguiente: el 39.6% fueron positivos en la forma clásica, en el 60% de las formas oligosintomáticas, y en el 14.3% en el diagnóstico por despistaje en grupos de riesgo.

-En cuanto a la relación entre la forma clínica de enfermedad (1,2,3) y el HLA se ha observado lo siguiente: el 87.5% eran homocigotos para DQ2 en la forma clásica, en el 100% eran homocigotos para DQ2 en las formas oligosintomáticas, y en el 57.1% eran homocigotos para DQ2 en el diagnóstico por despistaje en grupos de riesgo.

La distribución por sexos en las distintas formas clínicas al diagnóstico de la enfermedad, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las distintas formas clínicas de la enfermedad (las mujeres supusieron un 64.6 % en la forma clásica, el 40 % en las oligosintomáticas, y el 71.4 % en los estudios de despistaje).

II.c. Edad al diagnóstico, Formas clínicas y metabolismo del hierro.

Tabla 1: Edad media y alteraciones del metabolismo del hierro al diagnóstico.

Edad media	Si	No	p
Ferropenia latente	45.85 meses	50.46 meses	0.635
Ferropenia manifiesta	41.8 meses	53.68 meses	0.212
Microcitosis	51 meses	47.9 meses	0.605
Anemia ferropénica	78.5 meses	47.5 meses	0.777

Analizando la relación de la edad del diagnóstico con la presencia o no de alteraciones en el metabolismo del hierro (Tabla 1), vemos que aunque existen diferencias, especialmente en los niños con o sin anemia, éstas no fueron estadísticamente significativas debido al tamaño de la muestra, aunque fueron menores en el caso de la ferropenia latente, manifiesta y microcitosis.

En cuanto al metabolismo del hierro en relación con las formas clínicas al diagnóstico de la Enfermedad Celiaca observamos los siguientes resultados (Tabla 2):

Tabla 2: Alteraciones del metabolismo del hierro al diagnóstico según la forma de presentación clínica.

	Forma clásica	Forma oligosintomática	Hallazgo en estudios de despistaje	p
Ferropenia	43.75%	40%	28.6%	0.738
Ferropenia manifiesta	48%	20%	28.6%	0.322
Anemia ferropénica	2	20%	0	0.091
Microcitosis	16.7%	40%	28.6%	0.386

-En la forma clásica, presentaba ferropenia el 43.75%, por un 40 % en la forma oligosintomática y el 28.6 % en los diagnósticos mediante despistaje en grupos de riesgo. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

-Presentaba ferropenia manifiesta el 48% de las formas clásicas, por un 20 % en la forma oligosintomática y el 28.6 % en los diagnósticos mediante despistaje en grupos de riesgo, sin diferencias significativas.

-En la forma clásica, presentaba anemia ferropénica el 2%, por un 20 % en la forma oligosintomática y ninguno en los diagnósticos en grupos de riesgo. La diferencia tampoco fue en este caso estadísticamente significativa.

-Finalmente, en la forma clásica, presentaba microcitosis el 16.7%, por un 40 % en la forma oligosintomática y el 28.6 % en los diagnósticos mediante despistaje en grupos de riesgo, también sin diferencias significativas.

En cuanto a la edad media al diagnóstico en relación con las formas clínicas al diagnóstico de la Enfermedad Celiaca observamos los siguientes resultados:

En la forma clásica (n=48) la edad media fue de 41.45 $\pm$ 33.35 meses, en la forma oligosintomática (n=5) de 71.8 $\pm$ 52.8 meses, y en la forma de despistaje en grupos de riesgo (n=7) de 80.42 $\pm$ 41.16 meses.

En la comparación estadística de dichos hallazgos: no encontramos diferencias significativas entre la edad media de la forma clásica y la oligosintomática (p=0.073), Seguramente por ser el grupo 2 muy pequeño, ya que sería lógico pensar que se piensa menos en esta enfermedad y se diagnostica más tarde cuando hay pocos síntomas, y ninguno de ellos de los digestivos clásicos. Tampoco encontramos diferencias entre la edad media de la forma oligosintomática y el hallazgo por despistaje (p=0.756).

Sin embargo, sí encontramos diferencias significativas entre la edad media de la forma clásica y el hallazgo por despistaje (p=0.007, p<0.01). La edad es mucho más alta en el diagnóstico en grupos de riesgo que en la clínica clásica. Asimismo, encontramos diferencias significativas entre la edad media de la forma clásica y el resto (oligosintomáticas más hallazgo por despistaje (p<0.05).

DISCUSIÓN

Aunque existen diferencias geográficas, en el sur de Europa se acepta que más del 95% de los enfermos celiacos expresan el heterodímero HLA-DQ2, en configuración cis o trans. Del 5% restante, la mayoría presenta el heterodímero HLA-DQ8 o un alelo para HLA-DQ2 (DQB1*2) [27,28,29,30,31,21]. En nuestro

estudio, hemos encontrado que un 85% (51) de los niños resultaron homocigotos para DQ2, un 6.7% (4) homocigotos para DQ8, y un 5% (3), heterocigotos DQ2 y DQ8. Encontramos por tanto un 90 % de pacientes DQ2, ligeramente inferior a lo habitualmente comunicado.

En cuanto a los criterios diagnósticos de la EC en el niño[19] han cambiado a lo largo de distintas épocas[21] como explicamos en la introducción.

Siguiendo la última guía ESPGHAN[18] se simplifica mucho el problema diagnóstico, y se supone que hasta entre una cuarta y una tercera parte de los casos podrían diagnosticarse correctamente sin biopsia duodenal, según estudios publicados. Pero también pueden surgir dudas, ya que puede entrañar algún riesgo de sobrediagnóstico entre médicos con poca experiencia en la enfermedad, que no apliquen rigurosamente todos los criterios, y no recurran al especialista, en una enfermedad que va a exigir un gran convencimiento en el paciente para la correcta realización de una dieta estricta sin gluten durante toda la vida.

En nuestro estudio en un 71.9% de los casos no se realizó biopsia diagnóstica posteriormente a 2012. Desglosando estos resultados en relación a la clínica al diagnóstico, este porcentaje en el caso de las formas diagnosticadas con clínica y criterios correctos podría deberse a que los casos seleccionados provienen de una consulta específica de digestivo pediátrico con un gastroenterólogo experto en esta enfermedad, lo que podría explicar el aumento respecto a lo esperado. Sin embargo, en el estudio de despistaje hubo un excesivo número de casos diagnosticados sin biopsia (3/3), como comentamos anteriormente, por lo que la realidad en caso de haberlos diagnosticado correctamente (con biopsia) se hubiera podido acercar más a los datos de la guía ESPGHAN[18].

Respecto a los diagnósticos clínicos, en la experiencia de Reilly y cols., hasta el 25% de los diagnósticos que los autores realizaron fue a través de estudios de despistaje, dada la sencillez de los tests diagnósticos no agresivos existentes en la actualidad[21]. Esta cifra dobla la encontrada en nuestro estudio, donde es el 11.7% de los pacientes a quiénes se les diagnostica por

este motivo. La explicación a esta diferencia podríamos encontrarla en la población en la que se realiza el estudio, o quizás al índice de sospecha de la enfermedad entre los facultativos en uno u otro país, a pesar de que en nuestro país se ha generalizado el estudio en grupos de riesgo de la enfermedad, especialmente en la diabetes tipo 1, en las enfermedades tiroideas autoinmunes y en el síndrome de Down. Según los nuevos criterios de enfermedad [18], el diagnóstico en estos casos sigue precisando la realización de biopsia intestinal, con los hallazgos característicos de la EC, en edad pediátrica, al menos un grado de atrofia II ó III de la clasificación de Marsh. Sin embargo, en nuestra serie 3 de 3 pacientes diagnosticados en estudios de despistaje posteriores a 2012 no tuvieron biopsia (el 100%), lo que no se corresponde con un diagnóstico correcto. En todos debería haberse realizado biopsia.

En las últimas décadas existe la experiencia generalizada, y bien documentada en la literatura científica, de un diagnóstico de la EC a una edad media más tardía que por ejemplo en el siglo pasado[17]. El mayor conocimiento de la enfermedad, y de la existencia de formas oligosintomáticas, así como de los grupos de riesgo donde al enfermedad es más frecuente, ha elevado el índice de sospecha de estas últimas, diagnosticadas a edades avanzadas, muchas veces incluso en niños mayores o en la adolescencia. Todo ello frente a las formas clásicas, con clínica evidente, que suelen diagnosticarse en épocas precoces de la vida. En nuestro estudio, todavía el 80 % presentaban una forma clásica, aunque ese porcentaje seguramente irá decreciendo progresivamente, y la edad media estuvo en torno a los 4 años (48.53 $\pm$ 38.14 meses (mínimo de 12 y máximo de 149 meses).

Al igual que en la literatura, coincidimos en que las edades al diagnóstico de los niños con clínica clásica son menores de las de los niños con clínica oligosintomática y hallazgo de despistaje.

Las alteraciones del metabolismo del hierro son muy frecuentes al diagnóstico de la EC. En el nuestro también hemos constatado este hecho presentando algún grado de ferropenia o sus repercusiones clínicas y analíticas

un 43% de la población estudiada. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de estos trastornos en función de la forma clínica de presentación que condujo al diagnóstico.

CONCLUSIONES

1. Los nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad se han impuesto ya en la práctica clínica en el caso de los niños con presencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad, que se cumplieron en el 92% de los diagnósticos, en un 76% fueron diagnosticados sin biopsia, y en un 16% se precisó por no cumplir criterios analíticos. Solo en 2 niños (8%) se realizó biopsia sin haberla precisado. Estos datos confirman que casi el 100% de los diagnósticos en niños con clínica se realizan de manera correcta. Sin embargo, en los niños estudiados mediante despistaje en grupos de riesgo, donde sigue siendo precisa la biopsia intestinal, debemos hacer insistencia en la necesidad de biopsia ya que en los 3 casos diagnosticados después de 2012, no se realizó.

2. Genéticamente, nuestros pacientes presentan haplotipos de riesgo de la enfermedad en el 96.7 % de los casos. De ellos, el 87.5% eran homocigotos para DQ2 en la forma clásica, en el 100% eran homocigotos para DQ2 en las formas oligosintomáticas, y en el 57.1% eran homocigotos para DQ2 en el diagnóstico por despistaje en grupos de riesgo.

3. En nuestra serie, el 80% son formas clásicas, el 8.3 % oligosintomáticas, y el 11.7% fueron diagnósticos en grupos de riesgo aceptados de la enfermedad.

4. La prevalencia de trastornos del metabolismo del hierro fue elevada en nuestra serie, presentando alguna alteración al diagnóstico un 43%, sin diferencias significativas entre las distintas formas de presentación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1- Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease A review. JAMA Pediatrics, March 2014, 168(3).272-278.

2- Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children withiron-deficiency anemia.Turk J Gastroenterol.2013;24(4):3348.

3- Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P et al., Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. N Engl J Med. 2014 Oct 2;371(14):1304-15.

4- Gee S. On the coeliac affection. St Bart Hosp Rep. 1888; 24: 17-20.

5- Repo M, Lindfors K, Mäki M, Huhtala H, Laurila K, Lähdeaho ML et al., Anemia and Iron Deficiency in Children with Potential Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Apr 11.

6- Sanseviero MT, Mazza GA, Pullano MN, Oliveiro AC, Altomare F, Pedrelli L et al., Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children. Minerva Pediatr. 2016 Feb;68(1):1-4.

7- Bonamico M, Vania A, Monti S, Ballati G, Mariani P, Pitzalis G et al., Iron deficiency in children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987 Sep-Oct;6(5):702-6.

8- Smukalla S, Lebwohl B, Mears JG, Leslie LA, Green PH. How often do hematologists consider celiac disease in iron-deficiency anemia? Results of a national survey. Clin Adv Hematol Oncol. Iron deficiency in children with celiac disease. 2014 Feb;12(2):100-5.

9- Winter S, Halsey C. Should children presenting with iron deficiency anaemia be screened for coeliac disease? Arch Dis Child. 2014 Feb;99(2):180-2

10- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003; 163: 286–292.

11- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? Gastroenterology 2005; 128: S47–S51.
12- McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing. Pediatrics 2009; 124: 1572–1578.
13- Ludvigsson J.F, Green P. The Missing Environmental Factor in Celiac Disease. N Engl J Med 2014; 371.
14- Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA Jr. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. Clin Transl Gastroenterol. 2012 Feb 16;3:e9.
15- Marugán de Miguelsanz JM, Alonso Vicente C. “Clínica de la enfermedad celiaca en niños”. En, E. Arranz y J.A. Garrote (eds.), Enfermedad Celiaca. Introducción al conocimiento actual sobre la enfermedad celiaca, capítulo 3. 3ª ed. 2016. En prensa.
16- Tran TH. Advances in pediatric celiac disease. Curr Opin Pediatr. 2014; 26: 585-9.
17- Walker-Smith JA, Guanalini S, Smitz J. Revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child. 1990; 65:150-8. 56
18- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al., ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan;54(1):136-60.
19- Lebwohl B, Green PH. Antitissue Transglutaminase IgA for Celiac Disease Testing. JAMA. 2016 Jan 5;315(1):81-2.
20- Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T−cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. Immunogenetics 2012;64:455-60.

21- 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.
22- Reilly NR, Fasano A, Green PHR. Presentation of celiac disease. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2012; 22: 613-21.
23- Mouterde O, Dumant C, Mallet E. Symptoms of celiac disease in childhood. Pathol Biol (Paris). 2013; 61: e53-5.
24- Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? Gastroenterology. 2005; 128: S52-6.
25- Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten free diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 53: 528-31.
26- Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. BMJ Open. 2016 Jan 25;6(1):e009163.
27- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:572.
28- Monsuur AJ, de Bakker PI, Zhernakova A, et al. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. PLoS One 2008;3(5): e2270.
29- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. Lancet 2003;362:383-91.
30- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02(DQ2)heterodimer:results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. Hum Immunol 2003;64:469-77.
31- Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl PediatrAdolesc Health Care 2007;37:86-105.
32- Brugnara C, Oskl FJ, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 7º ed, WB Saunders. Filadelfia 2009, pág. 456.

ANEXOS