

Patologías asociadas al gluten: similitudes y diferencias clínicas, bioquímicas e histológicas

Autor Villarroel G¹, Navarro D², Núñez C³, López K⁴, Marcano A¹, Guerrero M⁵, Alonso L⁵

Afiliación Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas-Venezuela.

- 1 Residente de Primer Año del Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- 2 Gastroenterólogo Pediatra. Coordinadora Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
- 3 Gastroenterólogo Pediatra, Médico Adjunto de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- 4 Gastroenterólogo Pediatra. Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- 5 Residente de Segundo Año del Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

Autora de Correspondencia: Dra. Gleidys Villarroel . Correo: glevalejandravs@hotmail.com

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 74(3): 90-96.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 26/02/2020

Fecha de revisión: 25/04/2020

Fecha de Aprobación: 12/05/2020

Resumen

Introducción: Trastornos relacionados con el gluten y su carácter de enfermedades inmunomediadas se acrecientan, surgiendo la necesidad de explorar la enfermedad celiaca (EC), sensibilidad al gluten no celiaco (SGNC) y alergia al trigo (AT). **Objetivo:** investigar similitudes y diferencias clínicas, bioquímicas e histológicas, de patologías asociadas al gluten en niños. **Método:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal. Pacientes con patologías asociadas al gluten evaluados en 3 años. Variables: edad, sexo, introducción del gluten, destete, sintomatología, marcadores serológicos, genéticos, histológicos y nutricionales. **Resultados:** 70 pacientes, 37/70(52,86%) masculinos, predominando edad 1-2años (34,29%). EC 17/70(24,29%), SGNC 19/70(27,14%) y AT 34/70(48,57%). Introducción temprana de gluten <4 meses 70,58%, 68,42 y 64,70% en EC, SGNC y AT respectivamente, $p > 0,05$. Destete: <6 meses 60,56%, mayor porcentaje en SGNC 78,94%, $p < 0,05$. En EC, síntoma frecuente diarrea crónica 64,70%; SGNC, distensión abdominal 52,63% y AT, distensión abdominal y diarrea, 41,17% y 32,35% respectivamente, $p > 0,05$. Predominó anemia como síntoma extradigestivo en EC(47,05%), manifestaciones en piel SGNC(47,36%) y respiratorias AT(50%), $p < 0,05$. Marcadores serológicos anti-transglutaminasa IgA+ EC 10/17(58,8%), IgE/IgG-trigo 32/34(94%) AT, anti gliadina+ 5/19(26,31%) SGNC, $p < 0,05$. Estado nutricional; afectación en peso/talla 100% EC; no afectación SGNC 73,68% y AT 76,47%, $p < 0,05$. Genética: HLA 9/70 DQ2+(12,85%) y 4/70 DQ8+(5,71%) EC; 48/70 no realizaron pruebas genéticas (68,57%) $p < 0,05$. Hallazgos histológicos: alteración de mucosa intestinal 13/17(76,47%) EC, 6/19(31,57%) SGNC y 2/32(6,25%) AT, $p < 0,05$. **Conclusiones:** patologías asociadas al gluten constituyen un desafío diagnóstico, éste estudio a través de similitudes y diferencias

caracterizó los factores de riesgo, la sintomatología clínica, las pruebas serológicas, genéticas e histológicas que permiten realizar el diagnóstico. De importancia el conocimiento de avances para orientar mejor los casos para un tratamiento adecuado y oportuno.

Palabras clave: Gluten, enfermedad celiaca, sensibilidad al gluten no celiaca, alergia a trigo.

GLUTEN ASSOCIATED PATHOLOGIES: CLINICAL, BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL DIFFERENCES AND SIMILARITIES

Summary

Introduction: Disorders related to gluten and their character of immunomediated diseases are increasing, the need to explore celiac disease (CD), sensitivity to non-celiac gluten (SGNC) and wheat allergy (AT). **Objective:** to investigate clinical, biochemical and histological similarities and differences of pathologies associated with gluten in children. **Method:** Retrospective, descriptive, cross-sectional study. Patients with pathologies associated with gluten evaluated in 3 years. Variables: age, sex, introduction of gluten, weaning, symptomatology, serological, genetic, histological and nutritional markers. **Results:** 70 patients, 37/70 (52.86%) male, predominantly age 1-2 years (34.29%). EC 17/70 (24.29%), SGNC 19/70 (27.14%) and AT 34/70 (48.57%). Early introduction of gluten <4 months 70.58%, 68.42 and 64.70% in EC, SGNC and AT respectively, $p > 0.05$. Weaning: <6 months 60.56%, higher percentage in SGNC 78.94%, $p < 0.05$. In CD, frequent symptom chronic diarrhea 64.70%; SGNC, abdominal distension 52.63% and AT, abdominal distension and diarrhea,

41.17% and 32.35% respectively, $p > 0.05$. Anemia prevailed as an extradigestive symptom in CD (47.05%), manifestations in SGNC skin (47.36%) and respiratory AT (50%), $p < 0.05$. Serological markers anti-transglutaminase IgA + EC 10/17 (58.8%), IgE / IgG-wheat 32/34 (94%) AT, anti gliadin + 5/19 (26.31%) SGNC, $p < 0.05$. Nutritional condition; involvement in weight / height 100% EC; Non-involvement SGNC 73.68% and AT 76.47%, $p < 0.05$. Genetics: HLA 9/70 DQ2 + (12.85%) and 4/70 DQ8 + (5.71%) EC; 48/70 did not perform genetic tests (68.57%) $p < 0.05$. Histological findings: alteration of intestinal mucosa 13/17 (76.47%) EC, 6/19 (31.57%) SGNC and 2/32 (6.25%) AT, $p < 0.05$. **Conclusions:** pathologies associated with gluten constitute a diagnostic challenge, this study through similarities and differences characterized risk factors, clinical symptomatology, serological, genetic and histological tests that allow diagnosis. Of importance is the knowledge of progress to better guide cases for adequate and timely treatment.

Key words: Gluten, celiac disease, sensitivity to non-celiac gluten, wheat allergy.

Introducción

El consumo de cereales ha sido crucial para el progreso de la humanidad, siendo los cereales con gluten el tipo más consumido en todo el mundo.¹ El gluten es uno de los componentes más abundantes del trigo, cebada, centeno y granos como avena, espelta, kamut y triticale.² El trigo está compuesto 80% de gluten y 20% por más de 10000 proteínas diferentes. Las principales proteínas que componen el gluten se denominan gliadinas y gluteninas. La gliadina está constituida por 300 aminoácidos, el organismo humano no tiene las enzimas necesarias para su total digestión y las peptidasas del intestino solo pueden hidrolizarlas hasta péptidos de 30 o 40 aminoácidos con propiedades antigénicas. Además, aumentan la permeabilidad del intestino delgado e inhiben el crecimiento del epitelio celular, induciendo apoptosis.³

La prevalencia en conjunto de los trastornos relacionados con el gluten se ha estimado en un 10% de la población pediátrica.⁴ Actualmente se ha observado un aumento en la misma, y aunado al carácter de enfermedades inmunomediadas, surgiendo la creciente necesidad de explorar estas patologías.

La enfermedad celíaca (EC) fue la primera patología en la que se estableció relación causal con estas proteínas alimentarias. Recientemente se han descrito otras patologías como la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), alergia al trigo (AT), dermatitis herpetiforme (DH) y ataxia por gluten; siendo las 2 primeras además de la enfermedad celíaca, las más estudiadas y las únicas que hasta ahora tienen probada respuesta a la dieta de exclusión de gluten/trigo.^{1,5}

La EC se ha definido actualmente como una enfermedad crónica, sistémica e inmunomediada, gatillada por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles y caracterizados por una combinación variable de

manifestaciones clínicas, anticuerpos específicos, haplotipos HLA DQ2 y DQ8 y enteropatía.⁶

Por su parte, la SGNC es un nuevo síndrome de intolerancia al gluten, planteándose su diagnóstico en aquellos pacientes con intolerancia al gluten que no desarrollan anticuerpos que son típicos de EC ni de AT y que no sufren lesiones en la mucosa duodenal.⁷

La AT es considerada una reacción de hipersensibilidad a las proteínas del trigo (no solo gluten) mediada por un mecanismo inmune que implica la activación de los mastocitos. Se caracteriza por la presencia de síntomas digestivos, respiratorios y/o cutáneos, desencadenados por la exposición a trigo a través de mucosas (digestiva o respiratoria) y piel.⁵

Si bien los trastornos asociados a la ingesta de gluten pueden ser similares en cuanto a presentación clínica y su relación con la ingesta; sus mecanismos patogénicos, forma de diagnóstico y tratamiento difieren entre sí. Por lo que resulta necesario que los médicos de atención primaria, pediatras y gastroenterólogos se familiaricen con estas patologías para diferenciarlas y enfrentarlas pertinentemente.⁶ El objetivo de este trabajo fue investigar las similitudes y diferencias clínicas, bioquímicas e histológicas, de las patologías asociadas al gluten encontradas en pacientes pediátricos que acuden a la consulta de gastroenterología.

Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, no aleatorizado, relacional. La población estuvo compuesta por pacientes de 0 a 10 años de edad que asistieron a consulta de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, en el periodo comprendido entre enero de 2016 y enero de 2019. De los cuales 70 niños cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes que acudieron a la consulta y fueron diagnosticados con patologías asociadas al gluten (alergia al trigo, sensibilidad al gluten no celíaca, enfermedad celíaca) sin distinción de sexo durante el tiempo del estudio.
2. Pacientes que contaran con marcadores serológicos para estas patologías.
3. Pacientes con resultados histológicos de biopsia duodenal.
4. Pacientes con historia clínica completa.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con patologías asociadas a trastornos del espectro autista
2. Pacientes que no se realizaron marcadores serológicos o sin resultados histológicos
3. Pacientes con datos incompletos en historia clínica

El procedimiento consistió en la elaboración de una ficha para recolección de datos de las historias, las variables estudiadas fueron: edad, sexo, edad de introducción del gluten, duración de la lactancia materna, sintomatología clínica, marcadores serológicos y genéticos, hallazgos histológicos en biopsia de duodeno y estado nutricional mediante antropometría P/E en menores de 2 años y P/T en mayores de 2 años y talla. Los pacientes fueron distribuidos según patología asociada al gluten para facilitar el análisis de los resultados.

Análisis de Datos

Los datos obtenidos en la ficha fueron vaciados en una base de datos del programa EPI-INFO, donde se realizó el análisis cuantitativo, mediante frecuencias absolutas y relativas. Así mismo para la comparación de las variables e interpretación de los resultados se aplicó el test del chi², tomando como referencia estadística significativa una $p < 0,05$.

Resultados

De un total de 70 pacientes con edades comprendidas entre 6 meses y 10 años, 37/70 fueron del sexo masculino (52,86%), predominando el grupo etario 1 - 2 años de edad con una media de 2,10 años $\pm 1,29$; los cuales representaron el 34,29%. Se agruparon según el diagnóstico de patologías asociadas al gluten, se obtuvo 17/70 con EC (24,29%), 19/70 con SGNC (27,14%) y 34/70 con AT (48,57%), tabla 1.

Tabla 1. Distribución según sexo, edad y diagnóstico de patologías asociadas al gluten.

Variable	Estadísticos	
	n	%
n=70		
SEXO		
Masculino	37	52,86
Femenino	33	47,14
EDAD		
< 1	5	7,14
1-2	24	34,29
3-4	17	24,29
5-6	11	15,71
7-8	11	15,71
9-10	2	2,86
DIAGNÓSTICO		
Enfermedad celíaca	17	24,29
Sensibilidad al gluten no celíaca	19	27,14
Alergia al trigo	34	48,57

Al relacionar las patologías asociadas al gluten y la edad de introducción del mismo en la dieta, se evidenció una introducción temprana de gluten antes de los 4 meses de edad en la mayoría de los pacientes de los tres grupos de estudio, en 70,58%, 68,42 y 64,70% de EC, SGNC y AT respectivamente, sin significancia estadística entre ellas, $p=0,94$, tabla 2.

Tabla 2. Relación entre edad de introducción del gluten y diagnóstico de patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Edad de introducción del gluten (meses)				Total
	<2	2-3	4-6	>7	
Enfermedad celíaca	3	9	4	1	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	2	11	4	2	19
Alergia al trigo	7	15	8	4	34
Total	12	35	16	7	70

$$X^2 = 1,6612; p > 0,05$$

En la tabla 3, se muestra la duración de la lactancia materna y su relación con las patologías asociadas al gluten, en general se reporta que 43/70(60,56%) fueron destetados antes de los 6 meses de edad, con el mayor porcentaje en 78,94% de los niños con SGNC. La lactancia materna se mantuvo después de los 12 meses se mantuvo solo en 10/70 (14,28%) de ellos 2 con SGNC y 8 en AT. No recibieron lactancia 8/70 (11%), con una diferencia entre los grupos al correlacionar estas variables $p < 0,05$.

Tabla 3. Relación entre tiempo de lactancia materna y diagnóstico de patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Tiempo de lactancia materna (meses)					Total
	<2	2-6	7-12	>12	Sin lactancia	
Enfermedad celíaca	2	7	4	0	4	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	11	4	1	2	1	19
Alergia al trigo	9	10	4	8	3	34
Total	22	21	9	10	8	70

$$X^2 = 23,1609; p < 0,05$$

Entre los síntomas gastrointestinales en la tabla 4, se observa que en EC la diarrea crónica fue el síntoma predominante en 64,70% y la distensión abdominal en SGNC en 52,63%, para la AT tanto la distensión abdominal como la diarrea estuvieron presentes en 41,17% y 32,35% respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a la clínica, $p > 0,05$. Se registran otros síntomas extradigestivos, en EC todos los niños refirieron síntomas, la mayoría anemia (47,05%) y otros como dermatitis o urticaria y úlceras aftosas. En SGNC y AT las manifestaciones de piel y respiratorias fueron más prevalente, dominando las de piel en 47,36% en SGNC y las respiratorias en AT en 50%, con una diferencia entre los grupos, $p < 0,05$, tabla 5.

Tabla 4. Distribución de la sintomatología digestiva en patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Síntomas Digestivos						Total
	Diarrea crónica	Distensión abdominal	Estreñimiento	Dolor abdominal	Vómitos	Prolapso rectal	
Enfermedad celíaca	11	5	0	1	0	0	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	3	10	1	4	0	1	19
Alergia al trigo	11	14	0	8	1	0	34
Total	25	29	1	13	1	1	70

$X^2 = 12,9317; p > 0,05$

Tabla 5. Distribución de la sintomatología extradigestiva en patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Síntomas Extra Digestivos					Total
	Anemia	Urticaria/dermatitis	Asma/Rinitis	Úlceras aftoides	No presente	
Enfermedad celíaca	8	4	4	1	0	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	1	9	6	0	3	19
Alergia al trigo	1	9	17	0	7	34
Total	10	22	27	1	10	70

$X^2 = 39,9099; p < 0,05$

En la tabla 6, se relaciona el estado nutricional y las patologías asociadas al gluten. Todos los niños con EC presentaron un grado de afectación en peso y talla, estando el 47,05% en desnutrición crónica leve. No se encontró afectación nutricional en el 73,68% de los niños con SGNC y ni en los que presentaban AT con un 76,47%. Por lo que en este caso si hubo resultados estadísticamente significativos, tanto en peso como en talla, cada uno con una $p < 0,05$.

En cuanto a pacientes con marcadores serológicos positivos y patologías asociadas al gluten, se obtuvo que 10/17 niños con EC mostraron anti transglutaminasa IgA positiva (58,82%), respuesta con elevación de la IgE o IgG específico para trigo en 32/34 pacientes con AT (94,11%), en la mayoría de los niños con SGNC se reporta serología negativa, con un registro de anti-gliadina positiva en 5/19 pacientes con SGNC (26,31%), la relación entre las variables fue estadísticamente significativas $p < 0,0001$, tabla 7.

Los pacientes a los cuales se les realizó pruebas genéticas para determinación de HLA asociados a estas patologías se distribuyeron de la siguiente manera, 9/70 presentaron HLA DQ2 positivo (12,85%) y 4/70 pacientes HLA DQ8 positivo (5,71%), los cuales fueron diagnosticados como pacientes celíacos; sin embargo 4 niños con serología positiva para EC

tienen pendiente el perfil genético. Un grupo de 10/70 pacientes tuvieron resultados negativos para HLA DQ2-DQ8, concluyendo que estos no son EC, 6 con SGNC y 3 AT; 48/70 pacientes no lograron realizarse pruebas genéticas (68,57%), por lo que no se puede afirmar con certeza que no sean celíacos y se mantiene con los diagnósticos correspondientes de SGNC por una respuesta positiva a la dieta de exclusión de gluten y en AT por los resultados de inmunoglobulinas y respuesta a la dieta. Se encontraron diferencias entre los grupos $p < 0,05$, tabla 8.

Tabla 6. Distribución de estado nutricional, talla y diagnóstico de patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Estado Nutricional*					Total
	Nutrición normal	Desnutrición zona crítica	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa	
Enfermedad celíaca	0	7	8	1	1	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	14	3	1	0	1	19
Alergia al trigo	26	6	2	0	0	34
Total	40	16	11	1	2	70

Diagnóstico	Talla†			Total
	Talla Normal	Talla Normal Baja	Talla Baja	
Enfermedad celíaca	3	7	7	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	16	2	1	19
Alergia al trigo	31	1	2	34
Total	50	10	10	70

* $X^2 = 35,2212; p < 0,05$ | † $X^2 = 32,3994; p < 0,05$

Tabla 7. Relación entre positividad de marcadores serológicos y diagnóstico de patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Síntomas Digestivos						Total
	Anti-tTG IgA*	IgA antiendo misio	Anti-gliadina	IgE trigo	IgG trigo	Negativos	
Enfermedad celíaca	11	5	0	1	0	0	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	3	10	1	4	0	1	19
Alergia al trigo	11	14	0	8	1	0	34
Total	25	29	1	13	1	1	70

*anti-tTG: anti-transglutaminasa IgA

$X^2 = 78,439; p < 0,05$

Tabla 8. Relación entre perfil genético y diagnóstico de patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Marcador genético HLA				Total
	Dq2	Dq8	Negativo	No realizó	
Enfermedad celíaca	9	4	0	4	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	0	0	6	13	19
Alergia al trigo	0	0	3	31	34
Total	8	4	10	48	70

$X^2 = 50,5030$; $p < 0,05$

Tabla 9. Distribución de hallazgos histológicos y diagnóstico de patologías asociadas al gluten.

Diagnóstico	Hallazgos histológicos						Total
	MARSH 0	MARSH 1	MARSH 2	MARSH 3a	MARSH 3b	MARSH 3c	
Enfermedad celíaca	4	0	1	11	1	0	17
Sensibilidad al gluten no celíaca	13	2	3	1	0	0	19
Alergia al trigo	32	0	2	0	0	0	34
Total	49	2	6	12	1	0	70

$X^2 = 43,4399$; $p < 0,05$

De acuerdo a los hallazgos histológicos utilizando la escala de Marsh-Oberhuber modificada⁸ se encontró en las diferentes patologías asociadas al consumo de gluten, alteración de la mucosa intestinal en 13/17 (76,47%) pacientes celíacos, en 6/19 (31,57%) con SGNC y solo en 2/32 (6,25%) con AT, con una diferencia estadísticamente significativo, $p < 0,05$, tabla 9.

Discusión

Los trastornos asociados a la ingesta de gluten pueden tener similitudes y diferencias en cuanto a la sintomatología clínica y su relación con la ingesta; no obstante, difieren en la fisiopatología, en su respuesta serológica y el tiempo de tratamiento dietético, por lo que resulta necesario el estudio de pacientes con sospecha de estas patologías para diferenciarlas y enfrentarlas pertinentemente a edad temprana.⁶ En especial cuando la población tiene limitaciones de recursos económicos y acceso a exámenes especiales como los pacientes evaluados.

Entre los pacientes diagnosticados con patologías asociadas al gluten se observó que la mayoría pertenecía al sexo masculino

y en menores de dos años. Vaquero y cols,⁴ en su revisión de las patologías asociadas al gluten, encontró más frecuencia en el sexo femenino en una proporción 2,5:1 mujer/hombre, pero similar en edad a nuestro estudio entre 1 y 3 años.

La prevalencia mayor de patología asocia al gluten en este estudio fue para AT, seguido de SGNC y menos frecuente la EC, hallazgos que concuerdan con lo reportado en la literatura. El estudio de Ortiz y cols,⁶ determino que la prevalencia de AT a nivel mundial era de alrededor del 10%, seguida por la SGNC en un 6% y por último la EC en un 1% de la población.⁶ Sin embargo, es importante tomar en cuenta investigaciones como el de Rodrigo y cols,⁹ en donde resalta que la EC es generalmente infradiagnosticada y subestimada, ya que por cada paciente diagnosticado hay 7 a 10 casos del total de los afectados, sin diagnóstico, constituyendo lo que se ha denominado "iceberg celíaco".

Con la consideración de la relación de la patología con la edad de introducción del gluten, hubo una introducción precoz antes de los 4 meses, probablemente por razones culturales, a pesar del control pediátrico y las recomendaciones en las guías mundiales de alimentación.^{10,11} En tal situación, en este trabajo, los datos obtenidos no fueron significativamente estadísticos para plantear que la edad temprana de introducción del gluten sea un factor de riesgo para la aparición de estos trastornos, ya que hubo similitudes entre las 3 patologías en este factor. Una revisión sistemática reciente que incluye siete estudios mostró que la introducción temprana de trigo o gluten probablemente reduzca el riesgo de sensibilización al trigo temprano en la vida, pero no afecta el riesgo de alergia.¹²

En el mismo sentido, y a pesar de la evidencia, el meta-análisis publicado en 2016 por Pinto y cols,¹³ concuerda con esta investigación, los autores mencionan que no encontraron significancia estadística en el riesgo de desarrollo de EC con la introducción del gluten a los 6 meses o a los 12 meses de edad. Datos similares fueron reportados también por Aronsson y cols,¹⁴ que señalan que no hay asociación entre edad de introducción del gluten y riesgo de enfermedad inmunomediada en personas predispuesta, al igual que Silano y cols¹⁵ que tampoco evidenciaron diferencia entre la edad de introducción del gluten en la dieta y el posterior desarrollo de EC. A diferencia de los resultados encontrados en Suecia, donde se concluyeron que la edad de introducción del gluten puede ser importante ya que puede haber un cierto intervalo de edad que proporciona una "ventana de oportunidades" con respecto al desarrollo de tolerancia oral al gluten. Dicha ventana se produce entre los 4 y 6 meses de edad; aunque, la evidencia sobre la edad más favorable para introducir el gluten todavía no es concluyente, refieren que es preferible la introducción del gluten entre los 4 y 6 meses, en contraste con su introducción a temprana (≤ 4 meses) o evitar el gluten hasta los 12 meses.¹⁶

La lactancia materna también juega un papel importante en relación con el diagnóstico de las patologías asociadas al gluten, se encontraron diferencias, la mayoría de los niños tuvieron un destete temprano, en especial los niños con AT y SGNC y el 50% de los niños que no recibieron lactancia materna presentaron diagnóstico de EC, con lo cual se deduce que el

destete temprano influye en el desarrollo de estas patologías. Ivarsson y cols,¹⁶ comentan múltiples estudios a nivel internacional donde asocian la lactancia materna con menor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes y alergias. Incluso demostraron que diferencias en la composición de la microbiota entre los lactantes alimentados con fórmula y los lactantes alimentados con leche materna, podrían implicar un mayor riesgo de enfermedad inmunomediadas específicamente en EC.

El hallazgo clínico diagnóstico fue heterogéneo, con predominancia de diarrea en EC, síntoma usual en niños pequeños. y en SGNC como en AT la distensión abdominal fue lo más frecuente, probablemente por inflamación de bajo grado y fermentación de carbohidratos y proteínas presente en el trigo,¹⁷ y en AT se reportó ambas. No por ello, en general los síntomas pueden ser inespecíficos y referidos en forma simultánea por un mismo paciente, lo cual no es significativo, sin diferencia. En forma paralela, si hubo diferencia con respecto a los síntomas extradigestivos, donde las manifestaciones alérgicas abarcaron otros sistemas como piel y vías respiratorias, y la anemia persistente y el déficit ponderoestatural en EC. Similares resultados fueron obtenidos por Bascuñan y cols,¹ expresando la necesidad diagnóstica de estas patologías a través de marcadores serológicos, genéticos y hallazgos histológicos en vista de la similitud de clínica en estos pacientes al consumir gluten.

La afectación nutricional fue completa en todos los niños con EC, posiblemente por el compromiso sistémico, la cronicidad de la diarrea y malabsorción intestinal, lo que influye en el desarrollo ponderoestatural normal. Algunos estudios apuntan a la alteración de la grelina, al encontrar concentraciones elevadas e índice de masa corporal (IMC) disminuida en celíacos, independientemente de la inflamación de la mucosa,¹⁸ e incluso puede ser el resultado de un aumento de la expresión de las interleucinas específicas de gluten Th17.¹⁹ Con respecto a SGNC, un estudio en adultos mostro una distribución de por IMC similar a los pacientes con EC, pero las características clínicas diferían entre los pacientes con bajo peso y con sobrepeso u obesidad.²⁰

Se dice que los niños con alergia al trigo tienen un déficit de crecimiento en comparación con los sujetos no afectados que muestran una correlación positiva con el número de alimentos excluidos y la duración de la dieta, y el déficit de crecimiento ya es evidente durante el primer año de vida, independientemente del tipo de dieta, aunque la fisiopatología no está bien comprendida la inflamación que caracteriza a la enfermedad alérgica puede dar como resultado una biodisponibilidad reducida de nutrientes o una pérdida excesiva de los mismos debido al aumento de la permeabilidad.²¹ Los pacientes alérgicos la mayoría se encontraban en peso normal y solo el 23,52% afectado, probablemente se modifique el porcentaje dependiendo de la disponibilidad de alimentos.

Los marcadores serológicos y la genética son trascendentales al momento del diagnóstico de patologías asociadas al gluten. Esto estableció una diferencia fundamental en las tres patologías por gluten y permitió el diagnóstico. Estudios

realizados por Tovoli² y Barrionuevo,³ concluyeron que la mayoría de niños con EC tienen marcadores serológicos positivos de los cuales el de mayor sensibilidad y especificidad es la anti-transglutaminasa IgA, lo que concuerda con esta investigación, aunque también refiere gran valor diagnóstico a marcadores como antiendomiso, péptido de gliadina deaminada. Además, se logró realizar en los niños con EC de estos estudios las pruebas genéticas en donde se observó haplotipo HLA DQ2- DQ8 positivos.

Otra diferencia entre las patologías asociadas a gluten es que en la SGNC no existen marcadores específicos, los posibles mecanismos incluyen activación inmune innata y adaptativa, alteración de la barrera epitelial intestinal y cambios en el microbioma intestinal, siendo obligatorio validar el diagnóstico mediante una evaluación bien definida que implique un desafío dietético.^{17,22} Se reportó antigliadina positiva en varios paciente con SGNC, se ha demostrado que en el 50% de los casos se encuentra positivo antigliadina IgG y respecto a la genética el 40% de estos pacientes pueden presentar HLA DQ2-DQ8 positivo³ lo que concuerda con esta investigación. Así mismo al estudiar AT sugiere que la mayoría de los casos son reacciones IgE mediadas por lo que un resultado positivo de dicho análisis es de alto valor diagnóstico. En este estudio más del 80% de niños con AT presentó IgE específica para trigo positiva pero no se les solicitó estudio genético ya que en su mayoría no presentaban factores de riesgo para pensar en los otros trastornos, sin embargo se tuvo la limitante que un porcentaje de pacientes no se realizó la prueba genética debido a su alto costo económico y poca disponibilidad de instituciones para realizar estudio genético actualmente en Venezuela, por lo que tal vez pacientes con EC quedan aún sin diagnóstico permaneciendo en el denominado "iceberg celíaco", y probablemente se sigue catalogando como SGNC mientras no se cuente con este criterio.

Una diferencia importante entre los grupos estudiados fue la inflamación de la mucosa duodenal. Los hallazgos de la biopsia intestinal en las patologías asociadas al gluten cada día obtienen más auge y es que diversos autores como Vaquero⁴, Ros⁵ y Ortiz⁶ citan que permiten realizar diferencias en el diagnóstico de estas patologías. Lo que se correlaciona con este estudio donde pacientes con EC presentaban el mayor porcentaje de inflamación y afectación de las vellosidades que los otros con SGNC y AT. En esta última patología, casi sin alteraciones, pero con la relevancia de la infiltración eosinofílica. Dichos resultados nos permiten seguir manteniendo la biopsia como la prueba estándar para el diagnóstico diferencial del resto de las patologías asociadas al gluten. Se concluye, que las patologías asociadas al gluten constituyen un desafío diagnóstico y este trabajo a través de similitudes y diferencias caracterizó los factores de riesgo, la sintomatología clínica y las pruebas serológicas y genéticas que permiten realizar el diagnóstico. De importancia el conocimiento de los avances para orientar mejor los casos para un tratamiento adecuado y oportuno.

Referencias

- Bascuñan, K., Roncoroni, L., Branchi, F., Doneda, L., Scricciolo, A., et al. The 5 Ws of a gluten challenge for gluten-related disorders. *Nutrition Reviews* 2018; 76(2):79–87. DOI: 10.1093/nutrit/nux068
- Tovoli, F., Masi, C., Guidetti, E., Negrini, G., Paterini, P., Bolondi, L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases* 2015;3(3): 275-284 ISSN 2307-8960 (online).
- Barrionuevo, I., Ruiz D. Introducción del gluten en el lactante y trastornos relacionados con la ingesta de gluten. Salud, alimentación y sexualidad en el ciclo vital. Editorial ASUNIVEP (España). 2018: Volumen III, cap 26.
- Vaquero, L., Álvarez, B., Rodríguez, L., Aparicio, M., Jorquera, F., et al. Revisión de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2359-2371
- Ros Arnal I. Patología relacionada con el gluten. Actualización en *Helicobacter pylori*. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 67-77.
- Ortiz, C., Valenzuela, R., Yalda L. Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(3):417-423 DOI: 10.4067/S0370-41062017000300017.
- Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity. A new disease with gluten intolerance. *Clin. Nutr*. 2014;34:189–194. doi: 10.1016/j.clnu.2014.08.012.
- Mora, M. et al. Consenso de enfermedad celíaca- Histología y clasificación. Sociedad Argentina de Gastroenterología. 2017
- Rodrigo, L., Garrote, J., Vivas, S. Enfermedad Celíaca. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(7):264-70
- Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1):119-32.
- Organización Mundial de la Salud. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 14/08/2018]. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/guidingprin_nonbreastfed_child.pdf
- Ricci G, Andreatto L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(7): 2-11. doi: 10.3390/medicina55070400.
- Pinto, M., Verdu, E., Liu, E., Bercik, P., Green, P., Murray, J, et al. Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Pediatrics*, (2016). 168, 132-143.
- Aronsson C, Lee H, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, Hummel M et al. Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2015 Feb; 135(2): 239–245.
- Silano, M., Agostoni, C., Sanz, Y., y Guandalini, S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. (2015). *BMJ Open*, 6.
- Ivarsson, A., Myléus, A., Norström, F., van der Pals, A., Rosén, A., Högberg, L. et al. Prevalencia de enfermedad celíaca y cambios en la alimentación infantil *Pediatrics* 2013; 131; e687-e694
- Molina-Infantea J, Santolariba S, Montorob M, Estevec M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celíaca: una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37(6):362-371. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2014.01.005
- Lanzini A, Magni P, Petroni ML, Motta M, Lanzarotto F, Villanacci V, Amato M, Mora A, et al. Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as in functional dyspepsia and reverts to normal during gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Apr 1;23(7):907-13.
- Parada A, Aguirre C, Pérez-Bravo F. Overweight and obesity in celiac disease: expression of the interleukin profile Th17. *Nutr Hosp*. 2018 Aug 2;35(4):957-961. doi: 10.20960/nh.1554.
- Mansueto P, Soresi M, La Blasca F, Fayer F, D'Alcamo A, Carroccio A. Body Mass Index and Associated Clinical Variables in Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2019 Jun; 11(6): 1220. doi: 10.3390/nu11061220
- Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, Verduci E, Barberi S, Indinnimeo L, et al Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr*. 2014; 40:1-9. doi: 10.1186/1824-7288-40.
- Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;11(1):9-18.