

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia
Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Gratu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Irizpide Aldaketak Gaixotasun Zeliakoaren Diagnostikoan

Egilea:

Joanes Gomez Auzmendi

Zuzendaria:

Unai Hernandez Dorransoro

© 2017, Joanes Gomez Auzmendi

Donostian, 2017ko martxoaren 27an

AURKIBIDEA

TAULEN AURKIBIDEA.....	II
LABURDURAK.....	III
1. SARRERA	1
1.1. ZER DA GAIXOTASUN ZELIAKOA? (KONTZEPTUA).....	1
1.2. ETIOLOGIA-PATOGENIA	2
1.3. SINTOMATOLOGIA.....	3
1.4. DIAGNOSTIKOA	5
1.5. TRATAMENDUA	7
1.6. ERLAZIONATUTAKO GAIXOTASUNAK	7
1.7. KONPLIKAZIOAK	8
1.9. 2012KO DIAGNOSTIKO IRIZPIDE BERRIAK (Husby <i>et al</i>, 2012).....	8
1.9.1. Zein pazientetan diagnostikatu daiteke gaixotasun zeliakoa biopsia duodenalik egin gabe?	9
1.9.2. Antigorputzak eta HLA.....	9
1.9.3. Biopsia.....	10
1.9.4. Marsh-en irizpide anatomopatologikoak.....	10
1.9.5. Algoritmoak (Husby <i>et al</i> , 2012).....	12
2. HELBURUAK.....	16
3. MATERIALA ETA METODOAK	16
4. EMAITZAK	17
4.1. LAGINAREN DESKRIBAPENA	17
4.2. KLINIKA.....	18
4.3. LABORATEGIKO PROBAK	19
4.4. BIOPSIA	22
5. EZTABAIDA.....	24
6. ONDORIOAK.....	29
7. BIBLIOGRAFIA	30
8. ERANSKINAK.....	32

TAULEN AURKIBIDEA

1. Taula: Aztertutako paziente kantitatea 2012 aurretik edo beranduago	17
2. Taula: Pazienteen senitarteko zeliakoen prebalentzia	17
3. Taula: Sintomatiko edo isilen prebalentzia	17
4. Taula: Sintomak.....	18
5. Taula: IgA Defizit Selektiboa	19
6. Taula: Markadore Serologiko Positiboak	19
7. Taula: Antigliadina Antigorputzak.....	19
8. Taula: Antiendomisio Antigorputzak	20
9. Taula: HLA Fenotipoa	20
10. Taula: Biopsia egin zaien paziente kopurua	21
11. Taula: Lesio Histologiko Motak	21
12. Taula: Egindako biopsien banaketa laginean zehar.....	22

LABURDURAK

AEA: Antiendomisio antigorputzak

AGA: Antigliadina antigorputzak

Ag: Antigeno

Anti-TG2: 2 motako antitransglutaminasa antigorputzak

AIEE: Antiinflamatorio ez esteroideoak

DM1: Diabetes mellitus 1

EPE: Espainiako Pediatria Elkarte

ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease

GZ: Gaixotasun Zeliakoa

HLA: Human leukocyte antigen

Hp: Helicobacter pylori

IgA: Immunoglobulina A

LIE: Linfozito intraepitelialak

TGt: Transglutaminasa tisularra

1. SARRERA

1.1. ZER DA GAIXOTASUN ZELIAKOA? (KONTZEPTUA)

Gaixotasun Zeliakoa (GZ) garian, garagarrean, zekalean eta ziurrenik oloan aurkitu dezakegun glutenarekiko (bere proteinekiko) jasanezintasun iraunkorra da.

Hau, genetikoki alde zurretiko joera duten pertsonetan gertatzen da edo zuzenago esanda gertatu daiteke. Europan prebalentzia %1 da eta ohikoagoa da emakumeetan, 2:1 proportziotan hain zuzen ere.

Oinarri immunitarioa daukan erreakzio inflamatorio bat gertatzen da heste meharreko mukosan eta makro eta mikronutrienteen absortzioa oztopatzen du. Eragozpen honen eragin klinikoa pazientearen adina eta egoera fisiopatologikoarekin egongo da erlazionatua. Heste meharreko goiko ataleko mukosaren atrofia sakon bat gertatzen delarik.

Badirudi laktantzia naturalaren faltak, gluten kopuru handien ingestioak edo zereal hauen sarrera goiztiarra, GZ garatzeko arrisku faktoreak izan daitezkeela.

Glutenik gabeko dieta zorrotz batek sintoma kliniko eta alterazio funtzionalen desagertzea dakar, baita heste mukosaren alterazioena ere.

GZren ezaugarri klinikoak asko aldatzen dira aurkezpen adinaren arabera. Bizitzako lehenengo urteetan diagnostikatzen diren haurretan oso ohikoak izaten dira hesteetako sintomak eta hazkuntzaren atzerapena. Adinak aurrera egin ahala, gaixotasunaren garapenak heste kanpoko sintomen agerpena dakar. Beste patologia batzuekin asoziazio ugari deskribatu dira, asko oinarri immunologikodunak, hala nola dermatitis herpetiformea, IgA-ren defizit selektiboa, DM1, tiroiditisa edo hepatitis autoimmunea.

Nahiz eta glutenaren kontsumoa egon GZ klinikoki isilean mantendu daiteke edo baita latente egoera batean, heste mukosaren hasierako normaltasun batekin, genetikoki alde zurretiko joera duten pertsonetan. Gaiztotzea da konplikazio potentzial larriena eta dietan glutenaren presentzia jarraiak determinatzen du, baita kopuru txikietan ere. Glutenik gabeko dieta bat beraz tratamenduaren funtsezko

oinarria da eta bizitza osorako gomendatu beharra dago, bai sintomatikoak diren gaixoetan eta baita asintomatikoetan.

1.2. ETIOLOGIA-PATOGENIA

Jasanezintasunaren etiologia ezezaguna da, baina ziur aski 3 hauen eraginagatik sortua izan daiteke:

1. Intolerantziarekiko suszeptibilitate genetikoa.
2. Ingurumen-Agentek, ziur aski infekzio biralak edo beste mota bateko infekzioak.
3. Beste gaixotasun autoimmune batzuekin asoziazioa, suszeptibilitate genetiko eta infekzioen arteko konbinazioz eragindakoak direnak.

Gaixotasun immunologiko bat da, non faktore genetiko eta ingurumen-faktoreek eragiten duten eta bien konbinazioa beharrezkoa izango da gaixotasuna eragiteko. Erlazio indartsu bat aurkitu da II motako HLA molekulak kodifikatzen dituzten geneen eta GZren artean, zehazki HLA-DR17 eta HLA-DR11 haplotipoetan. Asoziazio hori DQ2 molekularekin erlazionatua dago, bi haplotipoetan komuna dena. DQ2 a/b heterodimero bat da, erantzun immunean inplikaturik dauden zelulen gainazalean kokatua dagoena, DQ2 (A1*0501/B1 *0201) aleloegatik kodifikatua. Alelo hauek zeliakoen %95ean presente daude, kontrol taldeen %20arekin konparatuta. DQ2 negatibo diren gainerako paziente zeliako gehienak DQ8 (A1*0301/B1*0302) molekula adierazten dute. HLA-DQ2 homozigotoak diren pazienteek heterozigotoek baino 5 aldiz arrisku gehiago daukate GZ pairatzeko.

Aspalditik jakina da zeliakoen sueroan antigliadina antigorputzak (AGA) aurkitu daitezkeela. IgA eta IgG motako AGA produkzioa haundituta dagoela frogatu da, bai heste sekrezioetan eta baita sueroan ere. Beste elikadura-antigorputzen igoera ere deskribatu da, ziur aski heste-mintzaren permeabilitatearen haunditzearen ondorioz. Gainera GZan, jatorri fibroblastikoa daukaten matrize zelularraren proteina batzuen kontrako antigorputzak sortzen dira, antiretikulina eta antiendomisio antigorputzak (AEA). Transglutaminasa Tisularra (TGt), antiendomisio antigorputzak zuzentzen diren antigeno (Ag) nagusi bezela identifikatu da.

Antigorputz guzti hauek, bereziki IgA motakoak, diagnostikorako markadore immunologiko bezala erabiltzen dira. Hala ere bat ere ez da espezifikoa eta bere mailak ez daude heste mukosaren egoerarekin erlazionatuak beti.

Paziente zeliakoen sueroan autoantigorputzen presentziak, HLA II geneen produktuen asoziazio indartsuarekin eta jejunoko inflamazio lokalaren ezaugarriekin batera, GZak oinarri autoimmune bat izan dezakela iradokitzen dute. Hala ere ez da gaixotasun autoimmune klasiko bat, autoantigorputzak desagertu egiten direlako eta heste mukosako kalte tisularra guztiz osatzen da glutena dietatik kentzean.

GZ sortzen duen mekanismo molekular zehatza ezagutzen ez bada ere, TGt-ren identifikazioak autoantigeno bezala, zeini antigorputz tisularrek eragiten dioten bereziki, gaixotasunean gertatzen diren hainbat gertakari azaltzen dituzte. TGt-ak matrize extrazelularren muntaietan eta konponketa tisularreko mekanismoetan eragiten du, gariaren gliadinek erreakzio hauen sustratu bezala jokatzen dutelarik. Lesionatutako ehunetan, tratatu gabeko zeliakoen heste meharreko mukosan adibidez, TGt mailak handitu egiten dira.

1.3. SINTOMATOLOGIA

Sintoma ohikoenak hurrengo hauek dira: pisu galera, apetitu galera, nekea, goragalea, gorakoak, absortzio okerragatiko beherakoa, distentsio abdominala, masa muskularraren galera, hazkuntzaren atzerapena, pisuaren kurbaren geldiketa, izaeraren alterazioak (irritabilitatea, gogogabezia, introbertsioa, tristura), min abdominalak, meteorismoa, tratamenduari erresistente den burdin faltagatiko anemia. Hala ere, sintomak atipikoak izan daitezke edo agertu ere ez egitea, diagnostikoa zailtzen dutelarik bai haur zein helduetan.

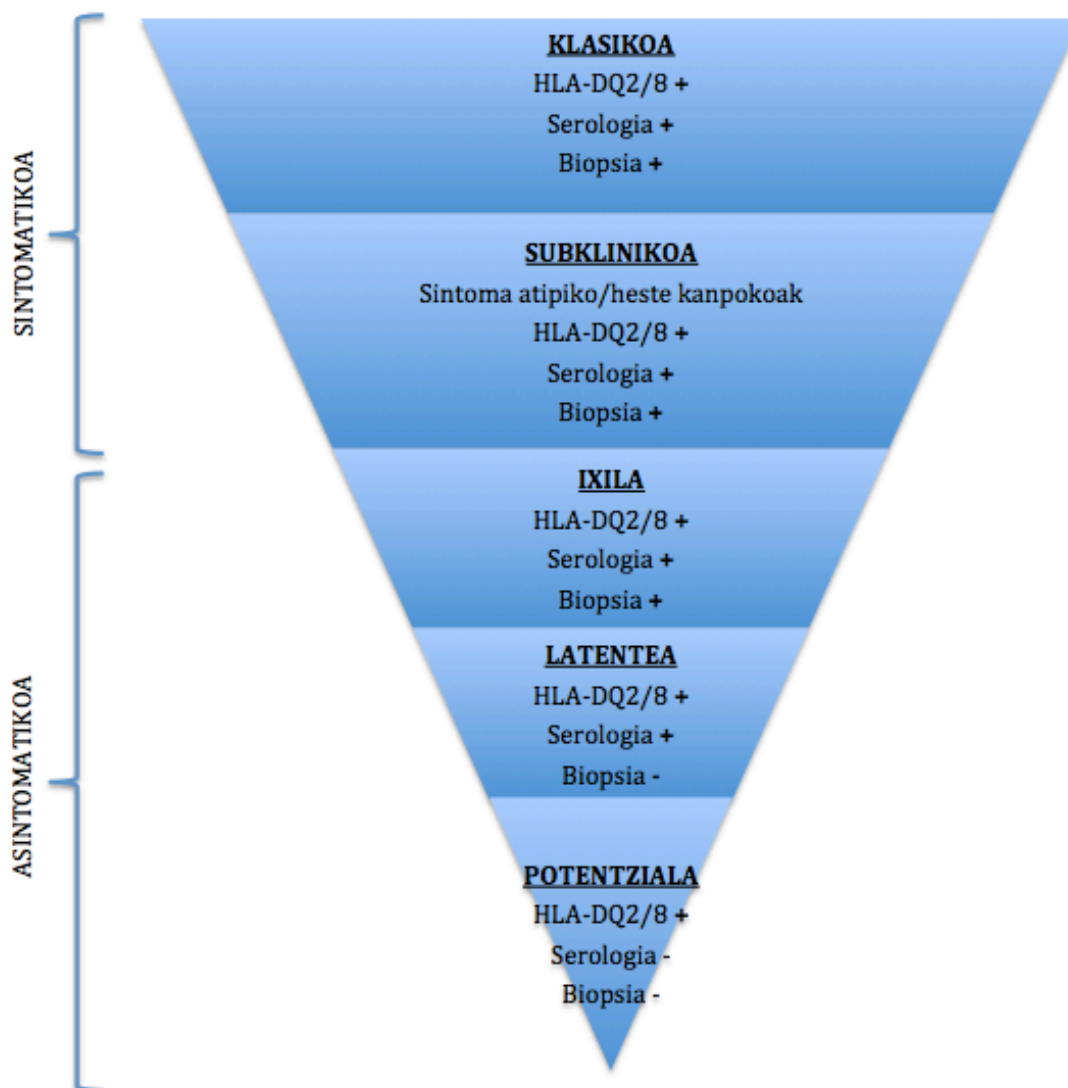
Abdomen markatuak eta ipur masail zapalak gaixo hauen itxura karakteristikoa osatzen dute eta diagnostikoaren susmoa izatea errazten du. Hala ere gero eta ohikoagoak dira manifestazio digestibo gabeko forma klinikoak adin guztietako pazienteetan.

Aipatu beharra dago, ez dela inoiz hasi behar glutenik gabeko dieta bat heste biopsia bat egin aurretik (2012 urterarte behintzat lehen hala zen, irizpide aldaketak eman ziren arte).

Patologia hau daukaten pertsona asko diagnostikatu gabe daude, %75 gutxi gora behera. Izan ere, GZ urteetan zehar forma klasikoaren aurkezpen klinikoarekin erlazionatu da bakarrik. Hala ere, ezagutza handitzen joan den heinean eta aurkezteko beste forma atipikoagoak ezagutzen joan garen heinean, (oligosintomatikoak eta asintomatikoak) proba osagarrien erabilpen haundiago eta hobeearekin batera, agerian utzi dute beste mota batzuk ere badaudela.

- **Sintomatikoa (Klasikoa):** Oso ezberdinak izan daitezke sintomak baina paziente guztiek edukiko dituzte GZrekin bateragarriak diren serologia, histologia eta test genetiko positiboa.
- **Subklinikoa/Azpiklinikoa:** Ez da egongo sintoma edo zeinu digestiborik baina beste proba diagnostikoak positiboak izango dira. Heste kanpoko sintomak egon daitezke.
- **Latentea:** Paziente hauek momentu konkretu batean glutena hartzen dute baina ez dute sintomarik eta hesteko mukosa normala da. Bi azpimota daude:
 - **A Mota:** Hautzarotan GZ diagnostikatuak eta guztiz errekuperatu direnak glutenik gabeko dieta hastearekin batera, egoera subklinikoan mantenduz dieta normalarekin.
 - **B Mota:** Aurretik egindako estudio batean heste mukosa normala zela frogatu zen baina aurrerago gaixotasuna garatuko dute.
- **Potentziala:** Talde honetan dauden pertsonak ez dute inoiz GZrekin bateragarria den biopsiarik azaldu, baina aurreko taldeen modu berean, aldeztu aurretiko joera genetiko bat dute, HLA-DQ2/DQ8 positiboak determinatua. Serologia negatiboa izan badaiteke ere linfuzito intraepitelialen kopuru handiagoa daukate. Batzuetan beste GZ aktibo bat garatzeko probabilitatea %13 da eta GZ latente bat %50.

1. Irudia. Gaixotasun Zeliakoaren sailkapena.



1.4. DIAGNOSTIKOA

Azterketa kliniko zehatz batekin eta odol analitika batekin, non GZren markadore serologikoak eskatzen diren (AGA, AEA eta 2 motako antitransglutaminasa antigorputzak (anti-TG2)) gaixotasunaren susmo diagnostikoa ezartzen da.

Duela gutxi GZren forma kliniko desberdinak daudela ezagutzeak (klasikoa, atipikoa...) kasu guztietan GZren diagnostiko kliniko edo funtzional bat ezin dela ezarri frogatu du. Horregatik behin betiko diagnostikoa ezartzeko behar beharrezkoa da heste-biopsia bat egitea (lehen hala zen kasu guztietan). Heste meharreko goiko ataleko ehunetik lagin bat hartzen da biopsia honetan, ikusteko ea kaltetua dagoen

edo ez. Proba hau egin ahal izateko beharrezkoa da glutena dietatik kendu ez izana.

Markadore serologikoak erabilpen handikoak dira tratamendu dietetikoaren monitorizazioan, izan ere, alterazio minimoak detektatu daitezke markadore horien igoera neurtuaz. Glutenarekin probokazioa egiten zaien pazienteetan, manifestazio klinikorik gabe edo/eta bestelako alterazio biologikorik gabe daudenetan, markadore baten edo gehiagoren igoera, berragerpen histologiko batekin erlazionatzen da, probokazio ondorengo biopsia bat indikatuta egonik. Erabilgarriak dira forma azpiklinikoak dituzten pazienteetan ere eta arrisku poblazioan despistajerako, baina ezin dira erabili irizpide diagnostiko bakar bezela. Glutenarekin probokazio proba, diagnostikoarekin dudak daudenean bakarrik egiten da.

Estudio genetikoak balore prediktibo negatiboa dauka. HLA-DQ2 edo DQ8 presentzia ezak GZ baztertea baimentzen du %99ko ziurtasun batekin. Hurrengo egoera hauetan eduki dezake adibidez erabilgarritasun klinikoa:

- GZ duen pazientearen lehen mailako familiarrei aldezturiko joera genetikoa baztertzeko.
- GZ baztertzeko serologia negatiboa eta biopsia normala duten paziente sintomatikoetan.
- Arrisku altuko banakakoak aukeratzea gaixo zeliakoaren senideen artean, GZrekin erlazionatuak dauden gaixotasunen bat duten pazienteetan autoantigorputz positiboak eta biopsia normala dutenetan.
- GZrekin bateragarria den heste-biopsia duten pazienteetan, dudazkoa edo negatiboa den serologiarekin.
- GZ latentea.
- Heste biopsiarik gabe dietatik glutena kendu zaien paziente asintomatikoetan.
- Antigorputz positiboak dituzten pazienteak baina biopsia egin nahi ez dutenak.

Behin betiko diagnostikoa ezartzeko urrezko proba biopsia duodeno-jejunal bat da (aho bidezko kapsula bidez edo endoskopiaz hartua), susmo diagnostikoa

daukagunean egingo dena, glutenik gabeko dieta hasi aurretik.

1.5. TRATAMENDUA

GZren tratamenduak arau oso simple eta eraginkorra dauka, glutenik gabeko dieta zorrotza bizitza guztian zehar. Honek, normalitate kliniko eta funtzional bat dakar, baita biloen lesioen konponketa bat ere. Errekuperazio histologiko osoa ez da berehala gertatzen, helduetan 2 urte luzatu daiteke eta haurretan ez da dieta hasi eta urte bat baina lehenago gertatzen. Horregatik beharrezkoa izan daiteke denboraldi baterako laktosa ere galerazea, heste-pareteko entzimen errekuperazioa gertatu arte.

Malnutrizio mailaren arabera ere gomendagarria izan daiteke hasiera batean dieta hipoalergeniko bat, hiperkalorikoa eta fibran pobrea dena. Burdina edo bestelako gehigarriak ez dira beharrezkoak izaten, hondatze nutrizionala oso oso garrantzitsua ez bada. Ez dago tratamendu farmakologikorik. Zeliakoak elikagai naturaletan oinarritu behar du bere dieta: lekaleak, haragiak, arrainak, arrautzak, frutak, barazkiak eta glutenik gabeko zerealak: arrosa eta artoa. Ahal den heinean elaboratutako edo ontziratutako elikagaiak ekidin behar dira, izan ere kasu hauetan zaila izaten da glutenaren falta ziurtatzea eta elikadura industrian asko erabiltzen dira hirinak.

Glutenaren kopuru txikien ingestio jarraituek trastorno garrantzitsu eta desiragaitzak eragin ditzakete.

1.6. ERLAZIONATUTAKO GAIXOTASUNAK

Ohikoena GZ baino lehenago agertzea da, baina aldi berean edo beranduago ere ager daitezke. Gaixotasun hauek pairatzen dituzten pazienteak arrisku talde bezela kontsideratzen dira, izan ere asoziazio hau espero baino maiztasun handiago batean gertatzen da.

- Dermatitis herpetiformea
- DM 1
- IgA defizit selektiboa
- Down Sd
- Gaixotasun hepatikoa

- Tiroideko gaixotasuna
- Laktosari intoletantzia

1.7. KONPLIKAZIOAK

Gaixotasunak tratamendurik gabe eboluzionatzen badu, forma larriak ager daitezke (Krisi zeliakoa), azaleko hemorragia edo hemorragia digestiboak azalduz (K bitaminaren sintesi eta K menpeko beste faktore batzuen akatsagatik heste mailan), tetania hipokaltzemikoa eta hipoalbuminemiagatiko edemak. Deshidratazio hipotoniko larri bat ere gertatu daiteke, hipopotasemia nabarmenagatiko distentsio abdominala eta izugarritzko malnutrizioa.

Normalean, gaixotasunaren trastorno ebolutiboak badira ere, adibidez diagnostiko azkar baten faltagatik, edo glutenik gabeko dieta gehiegi jarraitzen ez duten pazienteetan, 50 urtetik gorako pazienteetan gaixotasuna aurkezteko modua izan daiteke:

- **Ez-Hodgkin Linfoma:** Konplikazio hau garatzeko arriskua poblazio orokorrak daukana baino 2 aldiz handiagoa da, glutenik gabeko dieta bat 5 urtez egin ondoren arriskua berdintzen delarik.
- **Kartzinomak:** Maila orofaringeo eta esofagikoan ematen direnak zelula eskamoso motakoak izaten dira eta heste mehar edo ondestean adenokartzinoma.

1.9. 2012KO DIAGNOSTIKO IRIZPIDE BERRIAK (Husby *et al*, 2012)

1990ean ESPGHAN-ek (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease) Gaixotasun Zeliakoaren diagnostikorako irizpideak atera zituen. Orduz geroztik eta aurrerapen ugari egon badira ere, 2012 urterarte ez dira irizpide horiek berritu. Urte guzti hauetan aurrerapenak eman dira, eta batez ere gaixotasuna hobeto ulertu da zentzu askotan, horrexegatik zeukaten irizpide hauek berritzeko beharra.

1.9.1. Zein pazientetan diagnostikatu daiteke gaixotasun zeliakoa biopsia duodenalik egin gabe?

GZren sintoma edo zeinu susmagarriak eta anti-TG2 titulu altuak (maila normalak baino $10\times$) daudenean, biloen atrofia (Marsh 3) edukitzeko probabilitatea altua da, bai haur zein nerabeetan. Egoera honetan, gastroenterologoak gurasoekin eta pazientearekin (adinaren arabera) eztabaidatu dezake laborategi proba gehiago egiteko aukera emanez (EMA, HLA), GZren diagnostikoa egitea lortu ahal izateko biopsiarik egin gabe.

Antigorputzen positibotasuna EMA bidez baieztatu behar da hasierako probarako erabili den odol lagin desberdin batekin, serologiako emaitza faltsu positiboak ekiditeko (errore teknikoengatik...). EMA proba honek GZren antigorputz espezifikoaren positibotasuna konfirmatzen badu bigarren odol lagin honetan, GZren diagnostikoa egin daiteke eta haurrak glutenik gabeko dieta hasi ahal izango du.

Gomendagarria da biopsiarik gabe diagnostikatuak izan diren pazienteetan HLA motak egiaztatzea GZren diagnostikoa indartzeko.

1.9.2. Antigorputzak eta HLA

GZren diagnostiko eta ebaluazioan erabiltzen diren laborategiko test espezifikoan, anti-TG2 eta AEA antigorputzen odoleko determinazioa dira. Anti-TG2ren espezifikotasuna jasotako tituluaren arabera da. Maila altuak GZren espezifikoak izaten dira baina maila baxuak beste gaixotasun batzuetan ere agertzen dira. AEAk positibo edukita eta HLA positiboa bada, GZ diagnostikatu dezakegu biopsiarik egin gabe. Horregatik erreferentziako antigorputzak kontsideratzen dira, %98-100eko espezifikotasuna daukate. AGAk ere erabiltzen dira. Azken hauek bereziki erabilgarriak dira 2 urte baino gutxiagoko haurretan eta zalantzazko kasuetan. Bere sentzibilitatea bi urte baino gutxiagoko haurretan AEA edo anti-TG2rena baina handiagoa bada ere, bere espezifikotasun baxuak adin hau baina helduagoetan ez du oso lagungarri egiten diagnostikoan. Serologiako emaitzak interpretatzeko garaian, IgA seriko maila, gliadina kontsumoa, pazienteen adina eta immunoezabatzaileen erabilpena hartu behar dira kontutan. IgA serikoa maila normaletan dutenetan, IgA motako serologia hartu beharko da kontutan. IgA seriko defizit kasuetan ordea IgG

motako antigorputzak baloratu beharko dira.

HLA aztertzea oso baliagarria da GZ baztertzeko, batez ere HLA DQ2 edo DQ8 presente ez daudenean. Test hauek lagungarriak dira zalantzazko kasuetan diagnostikoa indartzeko eta arrisku taldeetako paziente asintomatikoetan, beste proba diagnostikoren bat behar duten pazienteak aukeratzeko.

GZ pairatzeko arrisku taldeetako pazienteetan, HLAREN determinazioa ikerketako lehenengo hurratsa da, proba edo behaketa sakonagoa behar duten pazienteak aukeratu edo identifikatzeko. DQ2 edo DQ8 adierazten duten pazienteetan GZren serologia espezifiko bat egin beharko da, eta, emaitza positiboa bada, endoskopia bat egingo da heste biopsiekin batera behin betiko diagnostikoa ezartzeko.

GZren suszeptibilitatean eragin handia daukate faktore genetikoek, hala iradokitzen dute agregazio familiar altuak eta biki monozigotoen %75ak gaixotasunarekiko konkordantzia edukitzeak. HLA berbera duten anaien arteko konkordantzia tasa %30ekoa da gutxi gora behera, honek suszeptibilitate genetikoaren atal esanguratsu bat 6. kromosoman dagoen HLA eskualdetik datorrela esan nahi du. Izan ere, arrisku alelo batzuk (HLA-DQA1 eta HLA-DQB1) beharrezkoak dira gaixotasuna garatzeko baina ez dira nahikoak. Gutxi gora behera zeliakoen %95ek adierazten dute HLA-DQ2, poblazio orokorraren %30arekin alderatuta. Gainerako %5ak HLA-DQ8 adierazten du. (Hunt *et al*, 2009)

1.9.3. Biopsia

Agerian geratu da mota askotako zeinu histologikoak ikusi daitezkeela biopsia egitean, biloen arkitektura normal batetik biloen atrofia larri bateraino.

Marshen sailkapena kontuan hartuta 3 patroi mota desberdin eduki ditzakete lesioek: infiltratzaileak, hiperplasikoak eta atrofikoak.

1.9.4. Marsh-en irizpide anatomopatologikoak

1.9.4.1. Marsh 0

Infiltratu aurreko mukosa (dermatitis herpetiformea duten %5ek itxura makroskopiko normala daukate heste biopsian). Serologia positiboa bada eta pazientea DQ2 edo DQ8 bada jarraipen bat gomendatzen da eta beste biopsia bat egitea planteatzen da 1-2 urtera datu klinikoen arabera. Egoera horretan anti-transglutaminasa presentzia ikertu daiteke mukosan (zentru espezializatueta).

1.9.4.2. Marsh 1

Linfozito intraepitelialen (LIE) kopuruaren handipena (helduetan %25<). Estadio honen diagnostikoa ezartzeko ezinbestekoa da CD3ren immunotintzio espezifikoak egitea. Ebidentzia argiak daude estadio honetan dauden pazienteek, histologikoki larriagoak diren formak dituzten pazienteetan agertzen diren sintomak eduki ditzaketela. Bereziki flatulentzia edo distentsio abdominala, anemia ferropenikoa eta osteopenia/osteoporosia. “Enteritis Linfozitiko” hauetan honako hau izan behar da jarrera:

1. Pazienteak antigorputz positiboak baditu: glutena erretiratu eta erantzun kliniko eta histologikoa baloratu (biopsia errepikatu 24 hilabetera). Lesioen desagertzeak gaixotasun zeliakoaren diagnostikoa konfirmatzen digu.
2. Pazienteak antigorputz negatiboak baditu baina DQ2 edo DQ8 bada, glutena erretiratu aurretik, Enteritis Linfozitikoa sortu dezaketen beste kausen diagnostiko diferentzial egoki bat egin behar da, diagnostiko diferentzial honen barruan bereziki kontutan hartuta *Helicobacter pylori*ren (Hp) infekzioaren presentzia edo/eta AIEEak hartzea. Pazientea Hp positiboa bada, erradikatzen saiatu behar gara eta analisi histologikoa errepikatu 4-6 hilabetera. Bere horretan jarraitzen badu alterazio histologikoak, glutena erretiratu eta erantzun kliniko eta histologikoa ebaluatu (biopsia errepikatu 12-18 hilabetera). Lesioen desagertpenak edo hobekuntza nabarmenak gaixotasun zeliakoaren diagnostikoa konfirmatzea baimentzen digu.

1.9.4.3. Marsh 2

Kripten hiperplasia. LIEn gehikuntzaz gain, kripten sakontasunaren haundipena ematen da, biloen altueraren murrizketarik gabe. Lesio honen presentzia dagoenean, serologia positiboa duen paziente batean DQ2 edo DQ8 (+), glutena erretiratu behar

da eta erantzun kliniko eta histologikoa ebaluatu (biopsia errepikatu 24 hilabetera). Lesioen desagertzea edo hobekuntza nabarmenak gaixotasun zeliakoaren diagnostikoa konfirmatzea baimentzen ditu.

1.9.4.4. Marsh 3

Biloen atrofia. (A) Partziala. (B) Subtotala. (C) Totala. Lesio mota hau “klasiko” bezela kontsideratzen da, aldaketa nabarmenak ikusi daitezke mukosan. Hala eta guztiz ere, nahiz eta eragina nabarmena izan, paziente batzuk asintomatiko egoten dira, azpikliniko edo isilak bezela sailkatzen direlarik. Bestalde, lesio mota hau tipikoa bada ere, ez da bera bakarrik nahikoa diagnostikotzat hartzeko, beste entitate batzuetan ere ikusi daitezkelako: giardiasia, umeen elikadura intolerantziatan (adibidez: behi esnearen proteinei alergia), injertu-hartzailearen gaixotasunean, heste meharraren iskemia kronikoan, esprue tropikalean, IgA defizita bereziki gehiegizko bakteriaz hazkuntza bati elkartua doanean eta beste defizientzia immunitario batzuetan. Beraz, paziente seronegatiboetan (baita DQ2-DQ8 + etan), entitate hauek kontuan eduki behar dira gluten dietatik erretiratu aurretik.

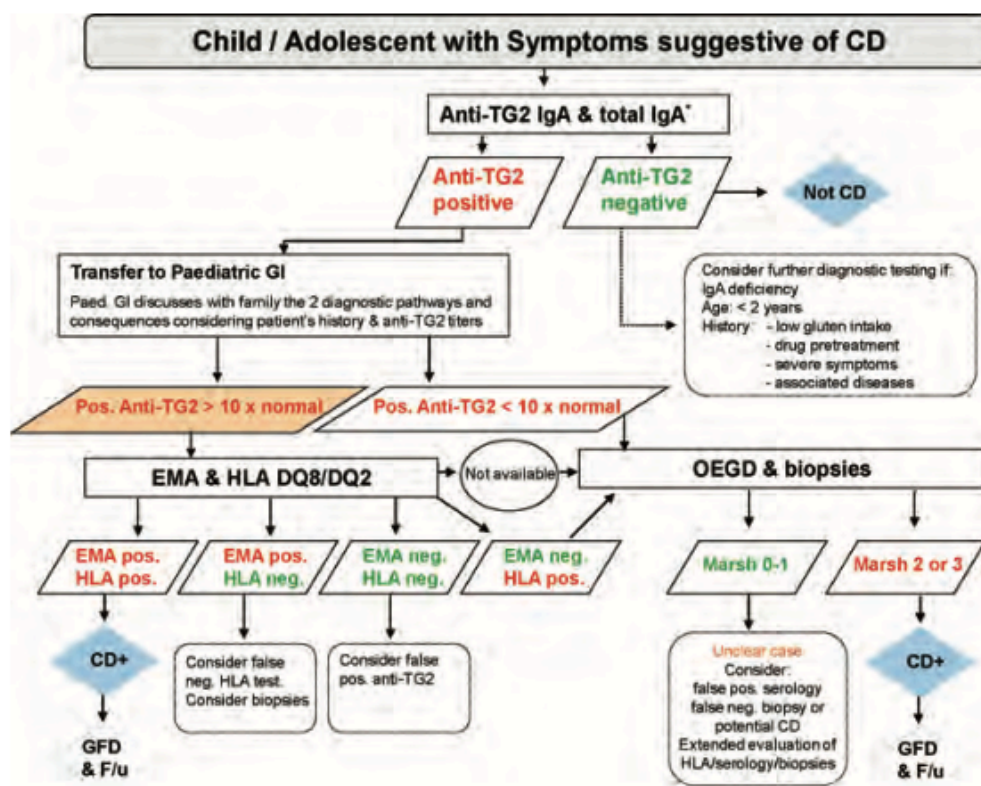
1.9.4.5. Marsh 4

Hipoplasia. Biloen atrofia totala gertatzen da eta gaixotasunaren estadio finala adierazten du. Paziente guztien azpitalde txiki batean gertatzen da soilik. Glutenik gabeko dietari ez dio erantzuten eta konplikazio gaiztoak garatu ditzakete. Kasu batzuetan kolageno banda bat agertzen da mukosa eta azpimukosan (esprue kolagenoa). Baliteke paziente hauek beste terapia batzuei ere ez erantzutea, hala nola kortikoideak, immunozabatzailak edo kimioterapia.

1.9.5. Algoritmoak (Husby *et al*, 2012)

Bi algoritmo garatu zituen ESPGHAN-ek ebidentzian oinarritutakoak. Bata edo beste aplikatzeko irizpidea oso zehatza da. GZren sintomak dituzten haur eta gazteetan lehenengo algoritmoa aplikatuko da. Asintomatikoak eta arrisku taldeetakoak direnetan berriz bigarrena erabiliko da.

2. Irudia. GZren diagnostiko prozesurako 1. Algoritmoa. GZren sintomak dituzten haur eta gazteetan aplikatzeko.



ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. Egileen baimenarekin.

Esan bezala hau GZren sintomak dituzten pazienteetan aplikatu daiteke, haur eta nerabeetan. Paziente talde honetan algoritmo honek duodenoko biopsia ekiditeko aukera ematen du (hau da hain zuzen berrikuntza nagusia) eta GZren diagnostikora iristea, ezaugarri zehatz batzuk betetzen badira bakarrik.

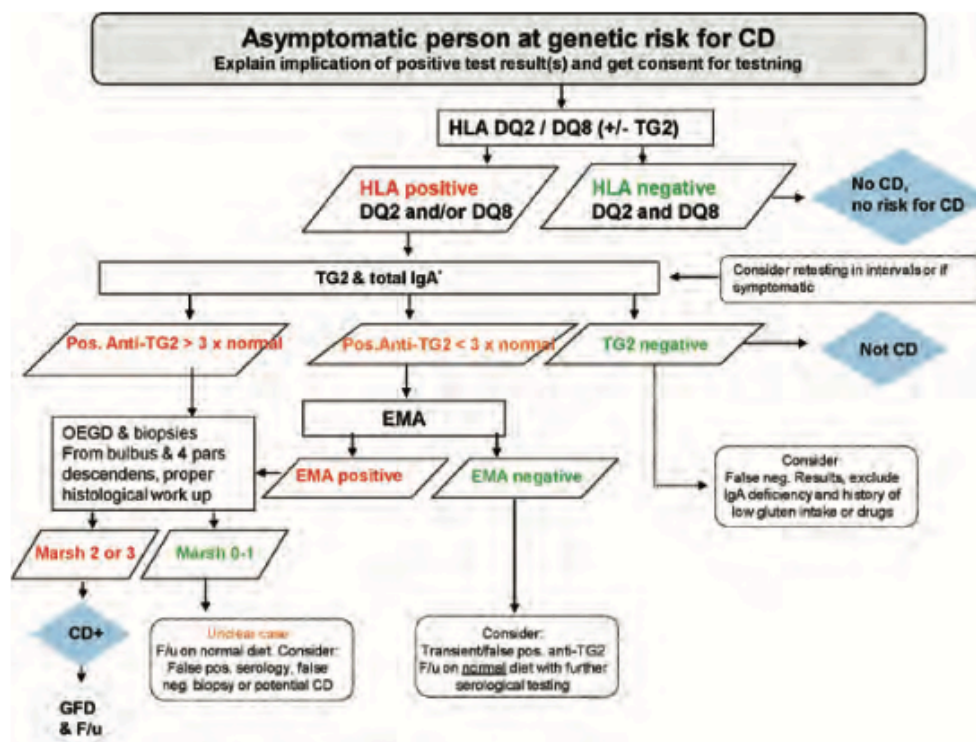
Lehenik eta behin IgA motako anti-TG2 eskatzen dira, baita sueroko IgA totala ere IgA defizientzia bat baztertzeko. Anti-DGPak hasieratik erabili daitezke edo batera beste antigorputzak negatiboak direnean edo pazienteak 2 urte baina txikiagoa denean. IgA defizientzia primarioa edo sekundarioa dagoenean IgG motako anti-TG2, anti-DGP edo/eta AEA tituluak determinatu behar dira.

Antigorputzak negatiboak badira IgA maila egoki bat duen paziente batean, immunodefizientziarik gabea, immunoezabatzaileak hartzen ez dituen eta glutena

maila egokietan hartzen badu, ez da batere probablea pairatzen dituen sintomak GZagatik izatea.

Antigorputzak positiboak badira berriz, Gastroenterologo Pediatrikoarenera bidali behar da pazientea diagnostikoa osatzeko. Honek AEA tituluen determinazioa, HLA DQ2/DQ8ren azterketa eta heste-biopsia baloratuko ditu. GZrekin bateragarriak diren sintoma eta zeinuak dituen paziente batean, anti-TG2 maila, normala baina 10 aldiz handiagoa bada, korrelazio oso handia dauka biloen atrofiarekin (Marsh 3). Egindako estudio batek dio anti-TG2 positibo kontsideratzeko maila minimoa baina 7 aldiz handiagoak diren neurriek, %100eko korrelazioa daukatela Marsh $2 \leq$ biloen atrofiarekin (Alessio *et al*, 2012). Horregatik kasu zehatz hauetan, gastroenterologo pediatrikoak azterketa osatzea erabaki dezake AEA determinazioarekin eta HLA DQ2/DQ8 azterketarekin, heste-biopsia ekidinez azkeneko bi proba horiek GZren diagnostikoa babesten badute.

3. Irudia. GZren diagnostiko prozesurako 2. Algoritmoa. Asintomatikoak eta arrisku taldeetakoak direnetan aplikatzeko.



ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. Egileen baimenarekin.

Bigarrena GZren sintomak ez dituzten baina gaixotasuna edukitzeko arriskua izateagatik ikertzen ari garen pazienteetan aplikatu behar da, hau da, asintomatiko eta arrisku taldeetakoak direnetan. GZ izateko arrisku altua duten taldeetako indibiduo asintomatikoei, beti diagnostikatu beharko litzaieke GZ duodenoko biopsia batekin. (Vecsei *et al*, 2009)

Kasu honetan lehenik eta behin HLA DQ2/DQ8 estudio genetikoa egin beharko da.

Azterketa genetikoa negatiboa bada GZ baztertu daiteke eta ez da beharrezkoa beste proba gehiagorik egitea. (Csizmadia *et al*, 2000)

HLA DQ2/DQ8ren estudioa positiboa bada, nahiz eta homozigoto edo heterozigoto izan, anti-TG2 mailak eta IgA totala determinatu behar dira balioztatzeko.

Anti-TG2 maila negatiboa bada gutxienez behin errepikatu behar da analisisa jarraipenean zehar.

Anti-TG2 maila fluktuatzailea edo normala baino 3 aldiz txikiagoa bada AEAREN azterketa egin behar da, hauek positiboak badira heste biopsia bat eginez. AEAK negatiboak badira pazientearen jarraipen kliniko eta serologikoa gomendatzen da, baina dieta normalarekin. Momentuz biopsia ekidinez.

Anti-TG2 mailak normala baino 3 aldiz handiagoak badira heste-biopsia egin beharko da.

Esan beharra dago algoritmo hauek ez dutela balio %100 kasuetarako eta beti daudela salbuespenak. Hala ere bi algoritmoen artean haur eta nerabeen %95 kasuetarako balio beharko luke. Algoritmo hauek ez daukate helburu bezela “screening” masibo bat egitea.

2. HELBURUAK

1-Gaixotasun Zeliakoaren klinika eta epidemiologia deskribatzea gure ospitalean diagnostikatutako pazienteetan.

2-GZren diagnostikorako erabili den metodologiaren azterketa 2012ko irizpide berrien ondoren eta lehenago.

3-2012an ESPGHAN elkarteak esandakoaren arabera, irizpideak jarraituz zein pazientetan aurreztu daiteken biopsia aztertzea.

3. MATERIALA ETA METODOAK

Atzera begirako kohorte ikerketa deskribatzaile bat da, historia klinikoen berrikuste bidez egina. Inklusio irizpide bezela: Donostiako Unibertsitate Ospitalean diagnostikatutako pazienteak (2011ko urtarrilaren 26tik – 2016ko abenduaren 19ra) eta 14 urtetik beherako (adin pediatrikoaren barne) pazienteak izatea. Esklusio irizpideak: Epearen barruan ez egotea.

Pazienteen historia klinikoak berrikusi ditugu, hurrengo datuak atera ditugularik: jaiotze data, sexua, familiar zeliakoak, sintomatikoa/isila, elkartutako gaixotasunak, IgA Serikoa, markadore serologikoen positibotasuna, antitransglutaminasa antigorputzak eginda, antitransglutaminasa antigorputz kuantifikazioa, antiendomisio antigorputzak, antiendomisio antigorputzen titulua, antigliadina antigorputzak, hesteko biopsia, biopsiaren data/biopsia gabe egindako diagnostiko data, lesio histologikoa, HLA ikerketa, HLA fenotipoa, glutenaren sarrera adina.

Jasotako parametro guzti hauek datu base batean bildu dira anonimizatuta.

Ikerketa hau etika batzordearen baimenarekin egin da. (1 Eranskina)

SPSS 23 bertsioa erabili da estadistikarako, aldagai kualitatiboak proportzio bezela azaltzen dira eta kuantitatiboak mediana eta tartea edo media eta desbiderazio estandar eran, distribuzio normala jarraitzen dutenaren arabera. Kolmogorov-Smirnov testa erabili da distribuzio normala duten edo ez jakiteko.

4. EMAITZAK

4.1. LAGINAREN DESKRIBAPENA

241 paziente aztertu ditugu. Horietatik %64'9 emakumezkoak izan dira eta %35'1 gizonezkoak. GZren diagnostikoa egiten den adinaren mediana 49 hilabetekoa izan da, 4-178 tartearekin. Glutenaren sarrera adinaren mediana 6 hilabetekoa izan da, 0-18 tartearekin.

Pazienteak bi taldetan banatu ditugu, 2012 aurretik edo beranduago diagnostikatuak izan diren arabera.

1. Taula: Aztertutako paziente kantitatea 2012 aurretik edo beranduago.

2012 Aurretik diagnostikatuak	2012 Baina beranduago diagnostikatuak
47	194

Familiar Zeliakoak:

2. Taula: Pazienteen senitarteko zeliakoen prebalentzia.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Ez	189	78,4
1. Mailako Familiarrak	30	12,4
2. Mailako Familiarrak	17	7,1
Biak (1. eta 2. mailakoak)	4	1,7
Ezezaguna	1	0,4

Paziente gehienek (%78'4) ez daukate senide zeliakorik.

4.2. KLINIKA

Ikerketan sartutako pazienteen %89'2k sintomak dituzte. Gainontzekoak (%10'8) isilak edo asintomatikoak dira, lehen mailako familiar zeliakoak izateagatik aztertu direnak (3. Taula).

3. Taula: Sintomatiko edo isilen prebalentzia.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Isilak	26	10,8
Sintomatikoak	215	89,2

Maizen azaltzen diren sintomak, beherakoa (%32), distentsio abdominala (%29'5), pisu galera (%28'6), min abdominala (%23'7), izaera aldaketa (%22'4) eta gorakoak dira (%20'3). Ferropenia %12an ematen da.

4. Taula: Sintomak.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Beherakoa	77	32,0
Distentsio Abdominala	71	29,5
Pisu Galera/Geldiketa	69	28,6
Min Abdominala	57	23,7
Izaera Aldaketa	54	22,4
Gorakoak	49	20,3
Hiporexia	44	18,3
Beste Batzuk	39	16,2
Idorreria	32	13,3
Ferropenia	29	12,0

Malabsortzioa	20	8,3
Altuera Baxua	15	6,2
Hipertransaminasemia	8	3,3
Anemia Ferropenikoa	7	2,9
Dermatitis Herpetiformea	6	2,5
Aftas Orales	3	1,2
Esmaltearen Alterazioak	2	0,8
Artritisa/Artralgiak	1	0,4
Epilepsia	0	0
Pubertaro Atzeratua	0	0

4.3. LABORATEGIKO PROBAK

IgA Serikoa:

5. Taula: IgA Defizit Selektiboa.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Normala	233	96,7
IgA Defizit Selektiboa	8	3,3

%3'3k IgA Defizit Selektiboa dauka.

Markadore Serologiko Positiboak:

6. Taula: Markadore Serologiko Positiboak.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Bai	241	100

Paziente guztien markadore serologikoak positiboak ziren.

Antigliadina Antigorputzak (AGA):

7. Taula: Antigliadina Antigorputzak.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Negatiboa	15	6,2
Positiboa	124	51,5
Egin gabe	78	32,4
Ez da ageri	24	10,0

Gure laginaren erdiak baina zertxobait gehiagok positiboak zeuzkan antigorputz hauek, %51'5. Eta negatiboak %6'2k. Hala ere esan beharra dago %40ek baina gehiagok egin gabe edo ez daukagula honi buruzko informazio zehatza. Beraz pazienteen %57'7ri neurtu zaizkie eta horietatik, %89'25ek zeuzkan positibo.

Antitransglutaminasa Antigorputzen Azterketa/Kuantifikazioa:

Parametro hau %100i neurtu zaie.

Antitransglutaminasa antigorputzen kuantifikazioaren mediana 128 u/l da, 0'5-1403'1 tartearekin.

Antiendomisio Antigorputzak (AEA):**8. Taula: Antiendomisio Antigorputzak.**

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Negatiboa	4	1,7
Positiboa	203	84,2
Egin gabe	34	14,1

Antigorputz hauek pazienteen %85'9ri neurtu zaizkie. Neurtutako ia guztiek emaitza positiboa izan dute (%98'06k), hain zuzen ere laginaren %84'2k eta %1'7k emaitza negatiboa. Gainerakoei, %14'1i ez zaizkie antigorputz hauek neurtu.

HLA Ikerketa/Fenotipoa:**9. Taula: HLA Fenotipoa.**

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Ez da ageri	1	0,4
DQ2	208	86,3
DQ8	12	5,0
DQ2/DQ8	18	7,5
Beste Batzuk	2	0,8

Parametro hau %100i aztertu zaio.

HLA Fenotipo mota ohikoena DQ2 motakoa izan da paziente hauetan. Aztertutako pazienteen %86'3k dauka fenotipo mota hori.

4.4. BIOPSIA

10. Taula: Biopsia egin zaien paziente kopurua.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
Ez	123	51,0
Bai	118	49,0

Aztertutako paziente guztien %51ri ez zitzairen biopsiarik egin GZren diagnostikora heltzeko eta %49ari bai.

Lesio Histologikoa:

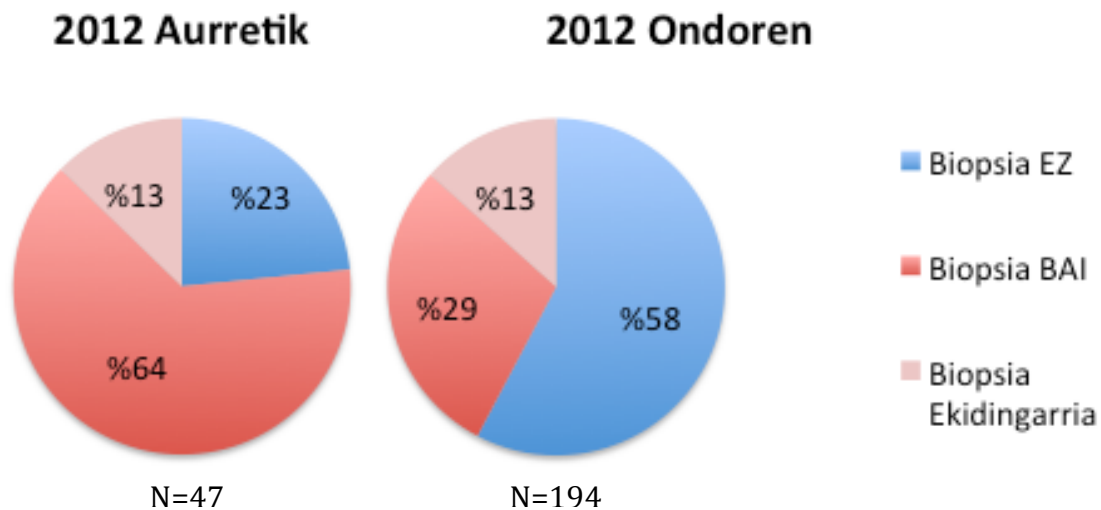
11. Taula: Lesio Histologiko Motak.

	FREKUENTZIA	PORTZENTAIA
LIE Infiltratua (1 mota)	13	11,02
Hiperplasia+LIE (2 mota)	26	22,03
Atrofia arin-moderatua (3a mota)	44	37,3
Atrofia subtotala (3b mota)	24	20,33
Atrofia totala (3c mota)	11	9,32

Alde batetik 1 eta 3c motako lesio histologikoak dira gutxien agertzen direnak. Eta gainontzeko motetan 3a motakoa da ohikoagoa dena, biopsia egin zaienen %37'3k daukate lesio mota hau, atrofia arin moderatua deritzona, 3a mota Marshen sailkapenean.

Biopsia diagnostikoan:

4. Irudia. Egindako biopsien banaketaren grafika laginean zehar.



12. Taula: Egindako biopsien banaketa laginean zehar.

	2012 Aurretik diagnostikatuak	2012 Baina beranduago diagnostikatuak
Biopsia ez da egin	11 (%23'4)	112 (%57'73)
Biopsia egin da	36 (%76'6)	82 (%42'27)
Irizpideak aplikatuz ekidin zitezkeenak	6 (%12'77)	26 (%13'4)
Guztira	47 (%100)	194 (%100)

5. EZTABAIDA

Lan honetan 2012an GZ diagnostikatzeko eman ziren irizpide aldaketak aztertu ditugu. Horretarako 2012tik aurrera Donostiako Unibertsitate Ospitalean GZ diagnostikatuak izan diren pazienteak aztertu ditugu, ea irizpide berri horiek nola aplikatu diren ikusteko. 2012 aurretik diagnostikatutako pazienteak ere aztertu ditugu.

LAGINAREN DESKRIBAPENA

Lan hau egiteko hartutako lagina haurrez bakarrik osatuta dagoenez, espero daitekeen zerbait da diagnostiko adina nahiko txikia izatea. Bataz beste 4 urterekin diagnostikatu zaie GZ gure pazienteei.

EPE-k gomendatzen du glutena 4 hilabete baina lehenago ez sartzea eta ezta 7 hilabete baina beranduago. Hasieran kantitate txikiekin hasi behar da eta gradualki igotzen da bere dosia. Gure paziente gehienetan 6 hilabeterekin egin da sarrera hau, eta ikusten da denbora salto bat dagoela gaixotasuna azaleratzen den arte. Horrek esan nahi du gaixotasuna ez dela bat batean hasten, progresiboa dela eta hasiera batean ez du adierazpen klinikorik emango.

Hala ere, gomendioak egiten badira ere, ez dago guztiz argi noiz hasi behar den glutenaren sarrerarekin eta azken urteetan eztabaida handia egon da. Glutenaren sarrera adinak ez baitu GZ garatzeko arriskua txikitzen. The New England Journal of Medicine aldizkarian argitaratutako bi estudiok hala diote behintzat eta ez dute babesten adin tarte batean glutenaren sarrera egiteak glutenarekiko tolerantzia errazten duenik. 12 hilabete baina beranduago sarrera egiteak GZren hasiera atzeratu dezake bakarrik.

Fenotipo genetikoa da faktore determinantea GZ adin txikietan pairatzeko, bereziki DQ2/DQ2 homozigotoentzat. (Vriezinga *et al* 2014) (Lionetti *et al* 2014) Gure laginean gaixoen %21ak lehen edo/eta bigarren mailako familiarak dauzka GZ pairatzen dutenak.

KLINIKA

Agerian geratzen da modu nabarmen batean askoz ere gehiago direla sintomatikoak, %89'2. Honek ez du esan nahi hauek denak zeliakiaren sintomatologia klasikoa izango dutenik baina bai sintomaren bat edo beste izango dutela. Honekin ondorioztatu dezakegu, forma azpikliniko edo isilak baldin badaude ere, gutxiengoa izango direla.

Isilak, ustekabeko analitika batekin, zeliakiarekin erlazionatutako gaixotasun bat pairatzeagatik estudioa egiten delako edo gurasoak eta/edo familiarrak zeliako izateagatik egindako analitika baten bidez diagnostikatu dira.

Aztertu ditugun paziente hauetan agertzen diren sintomak nahiko inespezifikoak dira, adibidez: izaera aldaketa, gorakoak, hiporexia... Horregatik ezin izaten da klinikarekin bakarrik patologia hau diagnostikatu. Gainera patologia pausisintomatiko bat dela esan genezake, sintomak ez dira maiztasun handian ikusten. Adibidez gehien agertzen dena pazienteen herenean agertzen da.

Aztertutako sintomen artean maiztasun handienarekin agertzen dena beherakoa da (%32). Hau sintoma klasikoetako bat izaten da, batez ere lehenengo urteetan diagnostikatzen diren haurretan. Haurretan kontsulta arrazoi ohikoenetako bat izaten da beherakoa. Hala ere azpimarratu behar da nahiz eta sintoma klasiko bat izan pazienteen herenak bakarrik aurkezten duela.

Distentsio abdominala (%29'5) eta min abdominala (%23'7) edozein patologiatan azaldu daitezken bi sintoma dira. Horregatik sintoma hauetan oinarrituta GZren susmoa egitea zaila izaten da. Nahiko inespezifikoak dira baina argi dago aztertu beharrekoak direla.

Ia pazienteen laurdenean agertzen diren beste bi sintoma hiporexia eta izaera aldaketa dira. Sintoma hauek oso inespezifikoak dira baina deskribatuta daude zeliakiari buruzko literaturan. Oso subjektiboak dira baloratzeko eta gurasoek daukaten pertzepzioa sintoma hauekiko sesgatua egon daiteke. Horregatik zaila izan daiteke hauen detekzioa.

Pazienteen herenean ematen den beste sintoma bat pisu galera edo pisuaren kurbaren geldiketa bat da. Horregatik da hain garrantzitsua umeen neurketa antropometrikoak egitea azterketa medikoetan, zeinu hau azkar diagnostikatzeko.

Ferropenia azpimarratzeko moduko sintoma bat da. Gure pazienteen %12an eman da eta haurretan sintoma hau ikusten dugunean, behin beste motako kausak baztertzea lortu dugunean GZan pentsatu behar dugu.

LABORATEGIKO FROGAK

Lehenik eta behin IgA motako antigorputzak neurtzen direnez, IgA seriko totala ere neurtu behar da, emaitza horri baliotasuna emateko eta faltsu negatiboak deskartatzeko.

Hau GZan aztertu behar den parametro espezifikotako bat da. Oso garrantzitsua baita IgA defizit bat dagoen edo ez ikertzea, ondoren diagnostiko bide bat edo beste hartzeko eragina baitauka.

IgA seriko totala hasiera batean neurtzen da IgA motako anti-TG2rekin batera. Lehenengo maila normaletan badago eta bigarrenak negatibo badira, ziurtasun handi batekin baztertu dezakegu GZ. Anti-TG2 faltsu negatibo eman dezaketen egoerak kontutan hartuta. Gure laginean %96'7ak IgA seriko totala maila normaletan zeukan, eta %3'3ak IgA defizit selektibo bat. IgA defizita populazioan ikusten den immunogutxiegitasun ohikoena da, horregatik kontutan hartu beharreko datu bat da, gure laginean %3'3k dauka. Immunogutxiegitasuna daukaten paziente hauekin IgG-ak erabili behar dira. Eta hauek eboluzioan zehar denbora gehiago behar dute normalizatzeko, nahiz eta glutenik gabeko dieta ondo egin.

Antigliadina antigorputzak pazienteen %57'7ri neurtu zaizkie eta horietatik, %89'2tan emaitza positiboa izan da. Hala ere esan beharra dago %40ek baina gehiagok egin gabe edo ez daukagula honi buruzko informazio zehatza, askotan bi urte baina helduagoak izateagatik neurketa momentuan. Izan ere, bere sentsibilitatea bi urte baino gutxiagoko haurretan AEA edo anti-TG2rena baina handiagoa bada ere, bere espezifikotasun baxuak adin hau baina helduagoetan, ez du oso lagungarri egiten diagnostikoan. Ez da gomendagarria antigorputz hauek erabiltzea diagnostiko prozesuan bi urte baina helduagoak diren haurretan. (Richter *et al* 2012)

Antitransglutaminasa antigorputzen espezifikotasuna jasotako tituluaren arabera da. Maila altuak GZren espezifikoak izaten dira baina maila baxuak beste gaixotasun autoimmune, infekzio, tumore, bihotzeko edo gibekeko gaixotasun, eta psoriasian aurkitu izan dira. Horregatik AEA determinazioarekin baieztatu behar da. (Husby *et al*, 2012)

HLA Ikerketa/Fenotipoa:

Paziente guztiei aztertu zaie parametro hau eta ia denak DQ2 dira. Eraitza honek konkordantzia zuzen bat dauka. Izan ere zeliako gehienak (%90-95) HLA-DQ2 aleloa adierazten dute. Gainerakoak HLA-DQ8.

Antiendomizio antigorputzak positibo edukita eta HLA positiboa bada, GZ diagnostikatu dezakegu biopsiarik egin gabe. Horregatik erreferentziako antigorputzak kontsideratzen dira, %98-100eko espezifikotasuna daukate. Gure pazienteen kasuan, antigorputz hauek neurtu zaizkien %98'07ak dauzka positibo. Beraz ondorioztatu dezakegu oso fidagarria den markadore bat dela honako hau.

BIOPSIA

Lesio histologikoa:

Gure laginean 3a motakoa da ohikoagoa dena, biopsia egin zaienen %37'3k daukate lesio mota hau. Atrofia arin moderatua deritza, 3a mota Marshen sailkapenean.

Aurretik esan bezala lesio mota hau "klasiko" bezala kontsideratzen da eta aldaketa nabarmenak ikusi daitezke mukosan. Lesio hau edukitzea ez da nahikoa bera bakarrik GZ diagnostikatzeko, beraz beste parametroen neurketarekin eta positibotasunarekin indartu behar da diagnostikoa, mukosako kalte hau beste patologia batzuetan ere agertu daitezkelako.

Biopsia diagnostikoan:

Gogoratu dezagun biopsia aurrezteko lortu ahal izateko sintomatikoak diren pazienteetan, antitransglutaminasa antigorputzen (anti-TG2) maila balore normala baina 10 aldiz handiagoa izan behar dela eta gainera antiendomizio antigorputzak (AEA) eta HLA positiboak izan behar direla.

Gure pazienteen %100ak positibo dauzka anti-TG2 eta baita HLA ere bai. Positibo dituztenetatik, hau da, lagin osotik, %76k (184 paziente) anti-TG2, balore normalak baino 10 aldiz altuagoak dituzte. Horietatik 63ri egin zaie biopsia. 63 paziente izango ditugu beraz anti-TG2 $10^<$ eta HLA+ izanda biopsia egin zaienak. Hauetatik 41ek dauzkate AEAK positibo, horietatik 9 isilak izanik. 32 paziente izango ditugu anti-TG2 $10^<$, HLA+ eta AEA+. Beraz guztira 32 pazientetan biopsia ez zen ezinbestekoa diagnostikorako, aurreztu edo ekidin ahal izango genituen. 2012 aurretik aztertutako pazienteetan 6 eta 2012 baino beranduago aztertutakoetan 26.

Irizpide berriak aplikatzen direnetik paziente batzuetan oraindik ere biopsia egin da, ez izanik ezinbestekoa, esan dezakegu beraz oraindik onura tartea dagoela.

2012 baino lehen kasu askotan ezin izan dugu jakin ea biopsia ekidin zitekeen edo ez. Izan ere, aurretik esan bezala, askori ez zizkieten neurtzen adibidez AEAK, ez zirelako ezinbestekoak kontsideratzen diagnostikorako eta datu hori falta bazaigu ezin dugu esan biopsia ekidin zitekenik, ezta egin behar zenik ere. Hau guk egindako azterketaren limitazio bat da.

6. ONDORIOAK

-Gaixotasun zeliakoa era pausisintomatikoan azaltzen da adin pediatrikoan.

-Gaixotasun zeliakoaren klinika inespezifikoa da, sintoma nagusienak beherakoa, distentsio abdominala, pisu galera/geldiketa eta min abdominala izanik. Susmo kliniko handia izatea ezinbestekoa da gaixotasun hau diagnostikatzeko.

-Gaixotasun zeliakoaren diagnostikoa adin pediatrikoan, bizitzaren 4. urtearen inguruan egiten da.

-Gaixotasun zeliakoaren diagnostikoa egiteko klinikaz gain markadore serologikoak erabilgarriak dira, anti-TG2 eta AEA batez ere eta antigliadina 2 urte baino gazteagoetan.

-Aztertutako paziente gehienek HLA-DQ2 adierazten dute.

-Kriterio berriekin biopsia gutxiago egiten dira GZ diagnostikatzeko eta oraindik onura tartea dago gure ospitalean.

7. BIBLIOGRAFIA

Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and Histological finding in Celiac Disease. *JPGN* 2012; 55:44-49.

Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756 – 61.

Hunt KA, van Heel DA. Recent advances in coeliac disease genetics. *Gut*. 2009; 58:473-6.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, and Zimmer KP, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012; 54: 136–160.

Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S.

Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.*, 371 (2014), pp. 1295-1303
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1400697> Medline

Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, Uhlig HH, Stern M, Hauer A, et al. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *JPGN* 2012; 55:21-25

Vecsei A, Arenz T, Heilig G, et al. Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:544 – 9.

Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.*, 371 (2014), pp. 1304-1315
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404172> Medline

Beste erreferentziak:

<http://www.celiacos.org>

Lázaro A, Martín B. Alimentación del lactante sano. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. 2009.

Polanco I, Ribes C. Enfermedad Celíaca. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. 2009.

Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca Updates on coeliac disease. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(1):1-5

8. ERANSKINAK



Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Unai Hernández Dorronsoro como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina del alumno Joanes Gomez Auzmendi, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autor del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2016/2017 y titulado:

“Irizpide Aldaketak Gaixotasun Zeliakoaren Diagnostikoan”

Y Resuelve:

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 13 de Diciembre de 2016

Firmado

Fdo.: Jose Ignacio Emparanza