

Trastornos asociados al gluten

Esther Donat Aliaga⁽¹⁾, Isabel Polanco Allué⁽²⁾, Carmen Ribes-Koninckx⁽³⁾

⁽¹⁾Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

⁽²⁾Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

⁽³⁾Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Donat Aliaga E, Polanco Allué I, Carmen Ribes-Koninckx C. Trastornos asociados al gluten. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:139-148



RESUMEN

Los trastornos que actualmente se consideran relacionados con el gluten son la enfermedad celíaca, la alergia al trigo IgE mediada y la sensibilidad al gluten no celíaca. La forma de llegar al diagnóstico y la repercusión de una dieta más o menos estricta difiere entre las tres entidades. La EC se define como una intolerancia permanente a las prolaminas del gluten, así como a las proteínas análogas del centeno y de la cebada. El consumo de estas proteínas conduce, en individuos con una cierta predisposición genética (HLA DQ2, HLA DQ8), a una combinación variable de síntomas, enteropatía y marcadores serológicos positivos, según la más reciente definición de la ESPGHAN. Estudios de despistaje en población general establecen prevalencias en torno a 1:100. Las formas clínicas sintomáticas representan tan solo la punta del iceberg, cuya base incluiría formas con escasa expresividad clínica, así como silentes. La disponibilidad de marcadores serológicos de alta eficacia, especialmente los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y antiendomiso, los convierte en el primer escalón diagnóstico, la realización del estudio histológico de la mucosa intestinal, que de acuerdo con las recomendaciones ESPGHAN 2020 podría obviarse en situaciones clínicas concretas. A pesar de las líneas de investigación en desarrollo en el momento actual, el único tratamiento eficaz y seguro es la realización de una dieta exenta de gluten estricta y de por vida.

El gluten y sus prolaminas homólogas son proteínas que se encuentran en la semilla de muchos cereales como son trigo, cebada, centeno, triticale, espelta, algunas variedades de avena,

así como sus híbridos y derivados. El gluten es el responsable de la elasticidad de la masa de harina y confiere la consistencia y esponjosidad de los panes y masas horneadas.

Tabla 1. Trastornos relacionados con el gluten

	Enfermedad celíaca	Sensibilidad al gluten no celíaca	Alergia al trigo
Prevalencia	0,5-1,7%	No estudios poblacionales	0,5-9% en niños
Patogenia	Autoinmune	Respuesta no inmune	Mediado por IgE
HLA DQ2/DQ8	Positivo 95%	Positivo en 40%	Positivo 30%*
Marcadores serológicos	AAE, AATG2, DGP IgG	IgA/IgG AAG	Ac IgE específicos frente a gluten/trigo
Alteración histológica	Presente	Ausente	Ausente
Biopsia intestinal	Marsh 2-3	Marsh 0-1	Marsh 0-1

*Similar a la población general. **AAE:** anticuerpos antiendomisio; **AATG2:** anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo 2 Ig A; **DGP IgG:** anticuerpos frente a péptidos deamidados de la gliadina; **AAG:** anticuerpos anti gliadina; **Ig:** inmunoglobulinas; **Ac:** anticuerpos.

Los trastornos relacionados con el gluten son fundamentalmente tres: la enfermedad celíaca, la alergia al trigo IgE mediada y la sensibilidad al gluten no celíaca (Tabla 1).

1. ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica de carácter inmunológico desencadenada por el consumo de gluten y de otras prolaminas relacionadas que se da en sujetos genéticamente predispuestos (sistema HLA), y que cursa con una combinación variable de síntomas clínicos, marcadores serológicos (anticuerpos específicos) y enteropatía. La repercusión clínica y funcional dependerá de la edad y la situación del paciente.

Su tratamiento consiste en la eliminación estricta del gluten de la dieta, lo que conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y de la alteración funcional, así como a la normalización de la mucosa intestinal.

Su patogenia no ha sido claramente establecida, si bien la mayoría de los modelos descritos

la consideran una enfermedad inmunológica en la que concurren factores genéticos y ambientales.

Como factores ambientales implicados, se han postulado las infecciones víricas, el efecto protector de la lactancia materna y del momento y modo de introducción del gluten en la dieta del lactante, si bien no se ha podido establecer una clara relación de estos últimos.

1.1. Genética de la enfermedad celíaca

Existe una fuerte asociación entre los genes que codifican las moléculas HLA de clase II y la EC, concretamente con la molécula heterodímera DQ2, situada en la superficie de células implicadas en la respuesta inmune, codificada por los alelos DQA1*05 DQB1*02, en cis con DR3 (DRB1*03:01 – DQA1*05:01 – DQB1*02:01) o en trans en los heterocigotos DR5/DR7 (DRB1*11 – DQA1*05:05 – DQB1*03:01/DRB1*07 – DQA1*02:01 – DQB1*02:02). Dichos alelos están presentes en el 95% de los enfermos celíacos y solo en el 20-30% de la población general. La mayor parte de los pacientes celíacos negativos para DQ2 portan la molécula DQ8

(DQA1*03 – DQB1*03:02). El hecho de que individuos con los alelos de riesgo no desarrollen la enfermedad, y la discordancia en cuanto a la presentación de EC en gemelos monocigotos, sugieren la implicación de otros genes.

1.2. Patogenia

La identificación de la transglutaminasa tisular tipo 2 (TG2) como el autoantígeno frente al cual se dirigen principalmente los anticuerpos tisulares, ha permitido explicar algunos de los sucesos que acontecen en la enfermedad. La TG2 está ampliamente distribuida en el organismo humano, encontrándose asociada a las fibras que rodean el músculo liso y las células endoteliales del tejido conectivo. Interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular, actuando las gliadinas del trigo como sustrato de estas reacciones. En tejidos lesionados, como la mucosa del intestino delgado de la EC no tratada, los niveles de TG2 aumentan. Esta TG2 actuaría de forma específica sobre los péptidos de las gliadinas, produciendo residuos cargados negativamente por desamidación de una glutamina a ácido glutámico. Esta actividad produce complejos entre el autoantígeno (TG2) y la gliadina, generándose epítomos nuevos capaces de unirse muy eficazmente a las moléculas DQ2 o DQ8 (ambas con preferencia por cargas negativas) expresadas en la superficie de las células intestinales presentadoras de antígeno, y que son reconocidos por células T derivadas del intestino de pacientes celíacos. El estímulo de estas células T CD4⁺ (cooperadoras), específicas para determinados péptidos de la gliadina, sobre el complejo TG2-gliadina actúa sobre las células B para la producción de anticuerpos frente a TG2 y frente a gliadina. Este modelo explica por qué la mayoría de los pacientes celíacos

son portadores de HLA-DQ2 (95%) o, en su defecto, de DQ8. También explica la existencia de autoanticuerpos frente a antígenos tisulares, cuyos niveles fluctúan en función de antígenos de la dieta (gliadina), sin necesidad de homologías entre las gliadinas y el autoantígeno. Si la cooperación con células B específicas para la formación de anticuerpos anti-TG2 (AATG2) proviniese de células T específicas para TG2 y no de células T específicas para gliadina, la respuesta inmune no estaría regulada por el consumo de la gliadina, como de hecho ocurre en la EC.

1.3. Formas clínicas

Las manifestaciones clínicas (**Tabla 2**) son las que nos hacen sospechar la existencia de EC. En las últimas décadas, con el desarrollo de marcadores serológicos de alta sensibilidad y especificidad, se han podido identificar pacientes con síntomas digestivos leves, síntomas considerados como síntomas extradigestivos o casos asintomáticos. Mención especial merece la dermatitis herpetiforme (DH), caracterizada por lesiones vesiculares muy pruriginosas, especialmente en codos y rodillas, que suele presentarse a partir de los 10 años de edad y en adultos jóvenes.

La sintomatología clásica incluye un síndrome de malabsorción con diarrea, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento ponderal y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos. Si la enfermedad evoluciona pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con hemorragias cutáneas o digestivas (por defecto de vitamina K y otros factores dependientes de la misma), alteraciones hidroelectrolíticas, malnutrición extrema y edemas por hipoalbuminemia.

Tabla 2. Síntomas sugestivos de EC* y grupos de riesgo

Síntomas gastrointestinales	Síntomas extraintestinales	Grupos de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea crónica o intermitente • Distensión abdominal • Náuseas o vómitos de repetición • Dolor abdominal crónico • Estreñimiento crónico 	<ul style="list-style-type: none"> • Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento • Anemia por déficit de hierro • Alteración en las pruebas de función hepática • Aftosis bucal recurrente • Talla corta • Retraso puberal, amenorrea • Dermatitis herpetiforme • Fatiga crónica, irritabilidad • Fracturas óseas ante traumatismos banales/ osteoporosis • Neuropatía • Artritis, artralgias • Defectos del esmalte dental 	<ul style="list-style-type: none"> • Familiares en primer grado de individuos con EC • Déficit IgA • Diabetes mellitus tipo I • Enfermedad tiroidea autoinmune • Enfermedad hepática autoinmune • Síndrome de Down • Síndrome de Turner • Síndrome de Williams

*Adaptado de: ESPGHAN 2020.

Se han descrito asociaciones con otras patologías, muchas con base inmunológica, como el déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus (DM) tipo 1 o tiroiditis y hepatitis autoinmune, entre otras.

1.4. Grupos de riesgo

Se consideran como tal aquellos individuos con riesgo de desarrollar EC mayor al de la población general, dándose la peculiaridad de que la mayoría debuta con formas clínicamente poco expresivas de la enfermedad. Ejemplos de grupos de riesgo son: familiares en primer grado de EC, DM, síndrome de Down...

Los familiares en primer grado tienen un 10% de riesgo de desarrollar la enfermedad, siendo hasta del 50% en los que comparten HLA. Una serología negativa no descarta de forma definitiva la EC, por lo que el despistaje por medio de marcadores serológicos debe realizarse

de forma periódica, aunque no está establecida cuál es la frecuencia o periodicidad idónea. Otra forma de abordar el problema sería hacer el despistaje solo en aquellos individuos portadores de marcadores genéticos compatibles con EC (DQ8 o DQ2). Sin embargo, puede darse la enfermedad en familiares que no comparten el mismo haplotipo.

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se establece en base a datos clínicos y analíticos. Con el desarrollo de los marcadores serológicos, no siempre es imprescindible la realización de biopsia intestinal (BI). La revisión en el año 2020 de los criterios diagnósticos de EC establece:

- Los marcadores serológicos de la EC son los AATG2, los anticuerpos anti endomisio (AAE) y los anticuerpos dirigidos hacia los péptidos deamidados de la gliadina (DAG). Pueden ser

de clase IgA e IgG, siendo los primeros generalmente más específicos, excepto para los DAG.

- Los AATG2 son los que se deben realizar en primer lugar ante la sospecha de EC, por su elevada sensibilidad y especificidad, añadido a su disponibilidad y fácil determinación por técnicas automatizadas de ELISA. Cuando los títulos están elevados 10 veces su valor de referencia, la probabilidad de EC alcanza el 100%.
- Los AAE se detectan en la *muscularis mucosae* del esófago de mono o sobre cordón umbilical por métodos de inmunofluorescencia indirecta. Los AAE reconocen a la TG2 (autoantígeno implicado en la EC). Son los marcadores serológicos más específicos para la EC (98%). Su inconveniente es que es una técnica cara, costosa y dependiente del observador. Su presencia se relaciona estrechamente con el daño de la mucosa en los pacientes celíacos.
- Los DAG se detectan también por técnicas de ELISA y han sustituido a los anticuerpos anti gliadina convencionales. Los DAG IgG son útiles para el estudio de la EC en pacientes con déficit selectivo de IgA.
- Existen métodos rápidos inmunocromatográficos que permiten la determinación de marcadores serológicos (en sangre o suero), de forma sencilla e inmediata que permiten la aproximación diagnóstica a la cabecera del enfermo. Los resultados positivos deberán siempre ser confirmados por AATG2 y/o EMA por técnicas convencionales.
- El estudio de HLA no es imprescindible para el diagnóstico, quedando relegado a casos

dudosos y grupos de riesgo. Un HLA negativo prácticamente excluye la enfermedad.

- Se plantea la posibilidad de realizar el diagnóstico sin necesidad de realizar una BI en pacientes sintomáticos y asintomáticos, en caso de AATG2 > 10 veces el valor normal confirmados con anticuerpos antiendomisio (AAE) positivos en una segunda muestra de suero. La decisión debe ser evaluada de forma individualizada y consensuada con los padres y el paciente. Se excluye de esta opción de diagnóstico sin BI a los pacientes con DM1 asintomáticos.
- En el resto de casos, incluido el déficit de IgA, la BI sigue siendo necesaria para establecer el diagnóstico de la EC.
- Tanto los anticuerpos tisulares AAE y AATG2 como los AAG/DAG, disminuyen hasta niveles por debajo del valor de referencia al excluir el gluten de la dieta. Sin embargo, ocasionalmente, pueden persistir AAE positivos a títulos bajos, siendo los AAG negativos, lo que podría ser indicativo de un proceso inflamatorio persistente en el intestino delgado. Los AATG2 tienen un comportamiento similar a los AAE. Los marcadores serológicos pueden ser de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético. Pequeñas transgresiones frecuentes pueden ser detectadas mediante elevación de DAG y, en menor medida, de los AAE y de los AATG2.

El hallazgo histológico específico, aunque no patognomónico, es una atrofia vellositaria grave (atrofia subtotal), con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales. Se recomienda la toma de múltiples biopsias, al menos cuatro biopsias duodenales y una de bulbo.

Es necesario emplear métodos estandarizados para la correcta orientación y corte de la biopsia duodenal. Se considera diagnóstico de EC una relación altura de la vellosidad/profundidad de la cripta inferior a 2. Generalmente, se emplea la clasificación de Marsh modificada por Oberhuber para categorizar las distintas lesiones histológicas. Para el diagnóstico de EC se requiere una lesión Marsh 2 o 3, siendo el aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE) o Marsh 1 (recuento superior a 25 LIE/100 células epiteliales) insuficiente para confirmar el diagnóstico.

La clasificación de Marsh propone los siguientes patrones de cambio en la mucosa intestinal:

- **Tipo 0. Preinfiltrativa:** no se diferencia de una mucosa normal, si bien presenta altos títulos de anticuerpos anti gliadina clases IgA e IgG en las secreciones intestinales (lesión propia de pacientes con dermatitis herpetiforme).
- **Tipo 1. Infiltrativa:** aumento de LIE con arquitectura vellositaria conservada. En el estudio inmunofenotípico de los LIE en pacientes con EC se describe aumento de células T CD3⁺ TCR gamma delta⁺ acompañadas de una disminución de las NK-like. El estudio de los marcadores de superficie de los LIE se realiza a partir de muestras obtenidas por biopsia, mediante citometría de flujo. Puede ser de utilidad como marcador precoz.
- **Tipo 2. Hiperplásica:** hiperplasia críptica y aumento de LIE.
- **Tipo 3. Destructiva:** atrofia vellositaria con hiperplasia críptica. Existe una subdivisión, establecida por Oberhuber, en función del grado de atrofia:

- 3a atrofia parcial.
- 3b atrofia subtotal.
- 3c atrofia total.

- **Tipo 4. Hipoplásica:** lesión atrófica irreversible, que no responde a la dieta, tras el establecimiento de un clon de células T maligno en el tracto intestinal.

Estudios de inmunohistoquímica sugieren que depósitos de anticuerpos frente a transglutaminasa tisular a nivel de la mucosa podrían estar presentes de forma muy precoz, incluso en individuos con enteropatía de muy bajo grado y/o con serología negativa, indicando un posible atrapamiento de estos anticuerpos a nivel intestinal. El patrón citométrico de subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales es característico de EC, con aumento de células T CD3⁺ TCR gamma delta acompañadas de disminución de las células NK-like. De especial interés en el caso de la EC potencial, que se define por la presencia de anticuerpos específicos de EC (AATG2 y AAE positivos), pero sin alteraciones histológicas o con alteraciones mínimas (Marsh 0-1). El paciente puede tener o no síntomas y puede llegar a desarrollar enteropatía.

La prueba de provocación con gluten queda relegada a casos en los que el diagnóstico se ha establecido de forma incorrecta o en situaciones en las que existen dudas, como marcadores serológicos negativos, lesión histológica de bajo grado o no haplotipo HLA de riesgo.

1.6. Pronóstico

La EC no tratada puede acompañarse del desarrollo de enfermedades de gran morbilidad y elevado coste sociosanitario como las enfermedades autoinmunes, alteraciones del me-

Tabla 3. Alimentos prohibidos y permitidos para los enfermos celíacos.

Prohibidos	Pueden contener gluten	Sin gluten
<ul style="list-style-type: none"> • Harinas de trigo, centeno, avena, cebada, espelta • Pan, bollos, pasteles, tartas, galletas, bizcochos y demás productos de pastelería, elaborados con cualquiera de estas harinas • Pastas alimentarias, italianas o similares, fideos, macarrones, tallarines, etc. y sémola de trigo • Leches malteadas y alimentos malteados. Chocolates (excepto los autorizados) • Infusiones y bebidas preparadas con cereales, cerveza, malta, agua de cebada, etc. • Productos manufacturados en los que entren en su composición cualquiera de las harinas citadas, por ejemplo: sopas de sobre, flanes y natillas preparadas, helados, caramelos • En general, cualquier alimento preparado o manufacturado puede contener gluten; evitar los productos a granel 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiambres: salchichas, mortadelas, otros embutidos, pasteles de jamón o de carne, otros preparados de charcutería. Patés diversos • Queso fundido, queso en láminas, queso de bola, queso rallado, en general quesos sin marcas de garantía • Conservas • Turrón, mazapán • Cafés y té de preparación inmediata • Colorantes: algunos colorantes alimenticios • Pipas con sal, caramelos, golosinas • Medicamentos (especificado en el prospecto) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leche de vaca y derivados (queso, requesón, mantequilla, nata) • Leche de otras especies animales como cabra u oveja, así como sus derivados • Carne, pescado, mariscos y huevos • Verduras, frutas, • hortalizas, tubérculos (patata) • Arroz, maíz, en forma de harinas y grano, palomitas • Tapioca, soja, harina de soja. Quinoa, mijo, amaranto. Trigo sarraceno (también llamado Alforfón) sorgo y Teff • Legumbres: lentejas, garbanzos, alubias, etc. • Frutos secos • Azúcar y miel • Aceites, margarina (sin aditivos) • Sal, vinagre, levadura sin gluten, pimienta, especias en general y hierbas aromáticas

tabolismo óseo (osteopenia/osteoporosis), infertilidad, abortos de repetición y alteraciones neurológicas y psiquiátricas. La mayoría de estas complicaciones aparecen en la edad adulta y responden a una dieta exenta de gluten, si bien en otras situaciones como la ataxia ligada al gluten, la exclusión dietética no es capaz de revertir el cuadro clínico en todos los casos. Si el cumplimiento dietético es estricto, se ha comprobado que a los 10 años de la dieta el riesgo de enfermedades neoplásicas y de enfermedades autoinmunes es similar al de la población general.

El desarrollo de neoplasias, especialmente del tracto digestivo, es la complicación potencial

más grave que aparece siempre en la edad adulta y que viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades.

1.7. Tratamiento

El único tratamiento eficaz es la supresión de la dieta de todos los productos que contienen gluten, concretamente todos los productos que incluyen harinas de cebada, centeno y trigo (Tabla 3). Se establece como límite máximo de contenido en gluten para que un producto sea considerado sin gluten 10 ppm para los alimentos naturalmente exentos de gluten y 100 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo.

Se desconoce la cantidad de gluten que un paciente con EC puede consumir sin perjuicio para su salud. Por ello, el objetivo ideal sería la elaboración de productos completamente exentos de gluten. El principal escollo para alcanzar este objetivo lo constituye la complejidad para detectar el gluten de forma rutinaria, especialmente en alimentos muy elaborados, junto con el encarecimiento que ello conllevaría.

La recuperación histológica completa no se produce de forma inmediata tras la exclusión del gluten; en los adultos puede tardar más de dos años y en los niños no se produce antes del año. La dieta de exclusión deberá ser equilibrada, proporcionando al enfermo celíaco una nutrición adecuada que cubra sus necesidades específicas. Los suplementos de hierro y/u otros minerales solo suelen ser necesarios en situaciones de deterioro nutricional importante.

1.8. Seguimiento de los pacientes con EC

El seguimiento de los pacientes con EC es un reto, debido a la escasez de datos publicados y a la falta de protocolos estandarizados basados en evidencia científica. Para ello se ha elaborado dentro del grupo de la ESPGHAN un protocolo específico donde se aborda la necesidad de realizar un seguimiento, su frecuencia y qué se debe evaluar, cómo evaluar la adherencia a la dieta sin gluten, cómo evaluar el crecimiento adecuado, cómo tratar la anemia, cómo abordar los niveles séricos elevados persistentes de AATG2, la indicación para realizar biopsias, evaluación de la calidad de vida, manejo de niños con diagnóstico dudoso en los que está indicada la provocación con gluten, niños con DM asociada o déficit de IgA, casos de EC, qué pro-

fesionales deben realizar el seguimiento, cómo mejorar la comunicación con los pacientes y sus padres/cuidadores y la transición de la atención médica pediátrica a la de adultos.

2. ALERGI A AL TRIGO

La alergia al trigo es una reacción de hipersensibilidad a las proteínas del trigo mediada por un mecanismo inmune, bien IgE mediado, no IgE mediado, o mixto.

Los síntomas son inmediatos tras la ingesta de trigo y la presentación clínica varía desde prurito y edema perioral, urticaria, dolor abdominal, distensión, diarrea, náusea, vómitos, pudiendo llegar a angioedema y anafilaxia. La sensibilización IgE se puede medir mediante la determinación de anticuerpos específicos contra el trigo y mediante test cutáneos específico, y generalmente se requiere una confirmación mediante prueba de provocación oral. Su tratamiento es la completa eliminación de los productos que contienen trigo.

3. SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO EC

La sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) se define como un conjunto de síntomas relacionados con la ingesta de gluten en personas en los que previamente se ha descartado la EC y la alergia al trigo.

Los síntomas digestivos son superponibles a los del síndrome de intestino irritable y se desencadenan precozmente tras la ingesta de gluten, desaparecen tras su retirada y reaparecen tras su reintroducción. Los síntomas extraintestinales incluyen falta de concentración, cansancio,

Tabla 4. Criterios propuestos para el diagnóstico de SGNC.

Clinica: digestiva y extraintestinal
Desaparece precozmente tras la exclusión y reaparece rápidamente tras reintroducción
Pruebas: exclusión de alergia a trigo: IgE específica a gluten y trigo negativa
Exclusión de enfermedad celíaca: <ul style="list-style-type: none"> • AAE IgA, Ac anti-TG2 IgA y DAG IgG negativos, AGA IgG e IgA pueden ser positivos • Biopsia intestinal normal o leve incremento en el número de linfocitos intraepiteliales
HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 pueden ser positivos (son positivos en el 40% de los pacientes)
Indispensable: provocación a doble ciego controlada con placebo

eccema, cefalea, artralgias, mialgias y alteraciones neuropsicológicas (como el déficit de atención o el autismo).

De acuerdo con la evidencia existente, se han propuesto unos criterios clínicos y analíticos para facilitar y orientar el diagnóstico (Tabla 4). Es criterio indispensable una biopsia intestinal sin atrofia (Marsh 0 o 1). Puede existir un incremento (siempre < 50 enterocitos) de LIES CD3⁺ con patrón TCR $\gamma\delta$ normal. El HLA DQ2/DQ8 puede estar presente hasta en el 40% de los casos publicados, semejante a lo que ocurre en la población general.

El patrón oro para el diagnóstico de la SGNC sería la provocación a doble ciego controlada con placebo.

Se discute si estos síntomas podrían también ser desencadenados por otras proteínas del trigo distintas al gluten, así como del papel que podrían jugar los carbohidratos de cadena corta (FODMAPS) o la inflamación inducida por ATI

(inhibidores de amilasas y proteasas que contiene el trigo). De ahí que se haya propuesto utilizar el término “síndrome de intolerancia al trigo” para denominar a esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bor-dicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994; 343: 200-3.
- Guandalini S, Polanco I. Non-celiac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr*. 2015; 166: 805-11.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al; 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70: 141-56.
- Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies. *Gut*. 2004; 53: 641-8.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology*. 1992; 102: 330-54.

- Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al; on behalf of the ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. ESPGHAN position paper on the management and follow-up of children and adolescents with Celiac Disease. *JPGN*. 2022;75:369-86.
- 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; 371: 1304-15.
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al; ProCeDE study group. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017; 153: 924-35.