



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**ENFERMEDAD CELIACA EN NIÑOS Y  
ADOLESCENTES MEXICANOS CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 1**



**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA**

**DR. GUILLERMO VILLATORO GODOY**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN**

**ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO PEDIATRICOS**



**MEXICO, D. F.**

**2001**

**CID  
NO CIRCULA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ENFERMEDAD CELIACA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MEXICANOS CON  
DIABATES MELLITUS TIPO 1**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA**

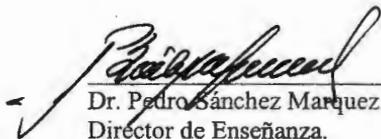
**DR. GUILLERMO VILLATORO GODOY**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO PEDIATRICOS**

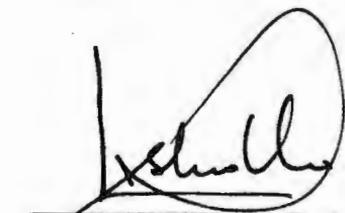
**MEXICO, D.F.**

**2001**

HOJA DE APROBACION  
ENFERMEDAD CELIACA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MEXICANOS CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 1



Dr. Pedro Sánchez Márquez.  
Director de Enseñanza.



Dr. Luis Heshiki Nakandakari.  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.



Dr. Carlos Robles Valdés.  
Profesor titular del curso.



Dra. Nelly Altamirano Bustamante.  
Tutor del Trabajo de Investigación

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco en nombre propio y en nombre de mi país, la República de Honduras, a la Secretaría de Relaciones Exteriores de México, por el apoyo brindado a través del otorgamiento de Beca para poder completar mi segundo año de Especialización en Endocrinología Pediátrica.

Gracias.

**ATENTAMENTE**  
Dr. Guillermo Villatoro Godoy.  
México D.F. Febrero 2001.

**RESUMEN:**

Con objeto de estudiar la presencia de anticuerpos antigliadina IgA e IgG para el diagnóstico de enfermedad celíaca en una muestra de población mexicana con riesgo genético para presentarla, evaluamos 109 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y los comparamos con 54 hermanos no diabéticos. La edad promedio de los pacientes fue de 12.83 años (rango de 3.5 a 20 años), con un promedio de 4.41 años de evolución de la diabetes. Los anticuerpos antigliadina (IgA-AGA e IgG-AGA) se determinaron por inmunoensayo enzimático. Los pacientes diabéticos y los sujetos del grupo control eran asintomáticos. Seis (5.5%) de 109 pacientes con DM tipo 1 fueron positivos para IgA AGA y en ninguno de los 54 pacientes del grupo control. Los anticuerpos IgG-AGA fueron positivos en 25 (22.9%) de 109 pacientes con DM1 y en 6 (11.1%) de 54 controles. Todos los pacientes con anticuerpos positivos tuvieron una segunda evaluación a 6 y 12 meses y continúan constantemente elevados. La biopsia intestinal confirmó el diagnóstico de enfermedad celíaca en un paciente con IgG-AGA positivo. **CONCLUSIONES:** La prevalencia de enfermedad Celíaca clínicamente asintomática detectada por marcadores serológicos positivos es mas alta en niños y adolescentes mexicanos con diabetes mellitus tipo 1 que en la población no diabética. La prevalencia fue mucho más baja en comparación con otros países occidentales como Suecia y España y similar a otras poblaciones mestizas como Chile. Esta justificado el uso de anticuerpos antigliadina como prueba de tamizaje para detectar enfermedad celíaca en la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. No encontramos alteraciones en los parámetros antropométricos en los pacientes con diabetes tipo 1 en comparación con los pacientes control.

**Palabras Claves:** Diabetes mellitus, Enfermedad Celíaca, Anticuerpos Antigliadina.

## **ABSTRACT:**

The objective of the present paper is to determine the presence of IgA and IgG antigliadin antibodies, for diagnosis of celiac disease in a sample of Mexican population with genetic risk. We evaluated 109 patients with type 1 diabetes mellitus and comparing them with non-diabetic sibilins. The mean age of the patients was 12.83 years (range 3.5-20 years), with a mean of 4.41 years of diabetes evolution. Antigliadin antibody levels (IgA-AGA and IgG-AGA) were determined by ELISA. Diabetic patients and control group subjects were asymptomatic. Six (5.5%) of 109 diabetic patients had positive test for IgA-AGA, in the control group no one positive test was observed. Twenty five (22.9%) of 109 diabetic patients and 6 (11.1%) of the 54 subjects of the control group had positive test for IgG-AGA. All the patients with positive test, had a second screening at 6 and 12 months with persistent increased antigliadin antibody levels. Intestinal biopsy confirmed diagnosis of celiac disease in one patient with positive test for IgG-AGA. **CONCLUSIONS:** prevalence of clinically asymptomatic celiac disease, detected by serologic markers in Mexican children and adolescents with type 1 diabetes mellitus is higher than in non-diabetic population. Prevalence was lower compared with other countries like Sweden and Spain, and is similar to other American countries like Chile. The screening with antigliadin antibodies is indicated to detect celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. Anthropometry index were not altered, in both, diabetic and non-diabetic population.

**Key words:** Diabetes mellitus, Celiac Disease, Antigliadin antibodies.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten de la dieta en sujetos susceptibles. Ante la presencia del gluten se disparan los mecanismos de autoinmunidad produciendo una reactividad anormal a la gliadina, por parte de los linfocitos intraepiteliales intestinales causando la atrofia de las vellosidades y una reacción inflamatoria a la mucosa del intestino delgado, que revierten con una dieta libre de gluten. (1).

El espectro clínico de la enfermedad celíaca es heterogéneo, frecuentemente no característico y en ocasiones, no obstante haber inflamación grave de la mucosa intestinal, ser asintomática, esto puede ocurrir en un porcentaje tan alto como en el 10-15% de los familiares de primer grado de pacientes con EC. (2,3). Por lo anterior se ha postulado el espectro sintomático del tipo "iceberg celíaco" en donde la forma activa representa la pequeña porción que emerge del mismo. (4). En su forma clásica la enfermedad celíaca se presenta en la infancia o en la edad escolar con diarrea, vómito, peso y talla bajos. El síndrome clásico de esprue del adulto manifestado por esteatorrea y malnutrición acompañado de deficiencias múltiples es menos común, que la sutil y muchas veces monosintomática forma de presentación clínica de la enfermedad. La tasa diagnóstica depende del grado de sospecha. Puede presentarse a cualquier edad y manifestarse como anomalías dentales, talla baja, pubertad retrasada, osteopenia, anemia ferropírica, intolerancia a la lactosa, infertilidad, dolor abdominal no específico, o bien como dermatitis herpetiforme, ello es más común en población diabética. (5-13).

Existen cuatro formas clínicas propuestas (4,14):

- 1) **Forma activa:** se caracteriza por síntomas gastrointestinales con atrofia parcial o subtotal de las vellosidades intestinales.
- 2) **Forma silente:** ausencia de síntomas gastrointestinales con atrofia subtotal o parcial de las vellosidades.
- 3) **Forma latente:** ausencia de síntomas gastrointestinales más:
  - Biopsia yeyunal normal y/o aumento de linfocitos a nivel intraepitelial en un individuo con dieta normal.
  - Historia de biopsia anormal con mucosa intestinal aplanada y con mejoría o remisión posterior a la dieta libre de trigo.
- 4) **Forma potencial:** pacientes con la predisposición genética con marcadores serológicos positivos sin manifestaciones gastrointestinales y biopsia normal o con leve infiltrado linfocitario con una dieta con gluten.

El diagnóstico de enfermedad celíaca se basa en el diagnóstico histopatológico (5, 15, 16-19) y sobre la base de anticuerpos antigliadina o antiendomiso positivos (20) y su resolución con la dieta libre de gluten (1). La serología debe incluir determinación de IgA total para excluir los casos selectivos de deficiencia de IgA, que puede estar presente en algunas inmunodeficiencias y en la EC hasta en una proporción de 1:400-1:3080, explicando una causa potencial de EMA falsos negativos (21).

El primer anticuerpo en detectarse y valorarse clínicamente fue el anticuerpo anti gliadina (AGA) IgA e IgG (IgA-AGA, IgG-AGA). Actualmente los anticuerpos IgA anti endomisio (EMA) es el marcador serológico más útil para el diagnóstico de enfermedad celíaca. (22). Es un anticuerpo clase IgA dirigido contra las fibras extracelulares de reticulina alrededor del endomisio. La sensibilidad de EMA es del 86-100 %, la especificidad del 84.6-100%, el valor predictivo positivo del 89.2-100% y el valor predictivo negativo del 95-98%. La sensibilidad de los anticuerpos antitransglutaminasa está entre el 85-100% y la especificidad entre el 95-100% (23). La especificidad reportada de IgG AGA varía en la literatura del 60-92 % y su sensibilidad del 65-100%, con un valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 100%. La sensibilidad para IgA-AGA es la más baja, del 38-94%, la especificidad 92.3%, el valor predictivo positivo del 55-94 % y el valor predictivo negativo de 92.3%. La biopsia intestinal puede no ser necesaria en pacientes con EMA positivos, pero aún con títulos anti gliadinas altos debe realizarse (24-37).

Una combinación de IgA con IgG AGA produce un aumento de la sensibilidad a 96-100% y especificidad de 96-100%, el valor predictivo positivo aumenta a 83% y el valor predictivo negativo es del 100%. La combinación de IgA, IgG AGA y EMA tienen sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 95-100%(25).

El tratamiento de la enfermedad celíaca es dietético, eliminando el gluten en la alimentación, el médico que hace el diagnóstico es el responsable de que el paciente entienda y realice de manera consistente el plan de alimentación recomendado. La eliminación del gluten en la dieta hace desaparecer los síntomas y la atrofia de las vellosidades de la mucosa yeyunal(38). Los marcadores serológicos son útiles para monitorizar la adherencia a la dieta, que es frecuentemente baja y necesita la supervisión por nutriología. La adherencia a largo plazo es fundamental para reducir el riesgo de desarrollar neoplasia maligna gastrointestinal. (39,40,41).

La reintroducción del gluten a la dieta en la adolescencia o en la vida adulta permite la reinstalación de los síntomas y de las alteraciones de la mucosa yeyunal en muchos pero no en todos los pacientes. La atrofia de la mucosa yeyunal puede presentarse años después de la reintroducción del gluten a la dieta en una minoría, enfatizando la necesidad para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca en la niñez. (40,41).

La enfermedad celíaca se asocia con genes del HLA, con genes no-HLA y también con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 y la tiroiditis. La asociación frecuente entre diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca es el resultado de la interrelación entre factores intrínsecos genéticos (susceptibilidad genética) e inmunológicos (activación del sistema inmune) y factores extrínsecos (exposición al gluten y otros factores ambientales). (5-9,43). La coexistencia entre diabetes tipo 1 y EC fue reportada inicialmente por Visakorpi en 1969. (4).

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), comparten genes de susceptibilidad para desarrollar otras enfermedades autoinmunes, entre ellas la enfermedad celíaca (homocigocidad DQ2, DQ8, genes GM, DR3, B8).(44-49). Estas moléculas clase II son las principales responsables para la presentación de péptidos del gluten a los linfocitos T activados presentes en el intestino de pacientes con enfermedad celíaca. Interesantemente la trasglutaminasa tisular que desamina a la gliadina tienen un papel clave en el reconocimiento de este antígeno alimentario por el linfocito intestinal T activado. (46).

La asociación entre EC y DM 1 se ha estudiado ampliamente y en el 88.5 % de los casos la EC se diagnostica unos meses después de la DM y sólo en un 11.5 % antes de la DM (13).

En niños con diabetes mellitus tipo 1, la prevalencia de enfermedad celíaca es 10 a 30 veces más alta, (1.1 -15 %), (IC 95% 1.4-17.5%) que en la población general (1/2500, 1/675), (IC 95% 0.02-0.1%) [p < 0.001], (10,22,25,50-52,54,55). La diabetes se diagnostica a menor edad en los niños con enfermedad celíaca comparados con diabéticos que no la presentan. La coexistencia de enfermedad celíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, favorece una mayor prevalencia de autoanticuerpos órgano específico, como por ejemplo los antitiroideos. (57). Como los anticuerpos antiendomiso, estos autoanticuerpos órgano específico tienden a desaparecer con la dieta sin gluten. (2, 6,49,50,51,56,57).

La incidencia mayor de enfermedad celíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 requiere un seguimiento a largo plazo para determinar la presencia de marcadores de enfermedad celíaca en estos pacientes, para obviar la posibilidad de talla baja, aún con velocidad de crecimiento normal (58) o neoplasia maligna intestinal asociada con enfermedad celíaca no tratada. (39,53).

No existen hasta donde conocemos estudios sobre la prevalencia de enfermedad celíaca en grupos de alto riesgo en población mexicana, y tampoco el mejor marcador serológico para tamizarla, por ello decidimos efectuar este estudio para investigar la sensibilidad al gluten en una población de alto riesgo de presentar la intolerancia como son los niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

#### HISTOPATOLOGIA:

La enfermedad celíaca causa cambios en todo el tracto gastrointestinal. En el esófago los niños celíacos presentan esofagitis por reflujo y el adulto alteraciones motoras (59). El espectro histológico en la biopsia gástrica y las implicaciones clínicas no se han definido. El estómago no es endoscópicamente afectado, pero puede mostrar gastritis linfocítica, gastritis crónica, o metaplasia de las células epiteliales gástricas con o sin depleción de mucina u ocasionalmente parecer normal. La histología gástrica no es típica pero no excluye enfermedad celíaca. La histología gástrica es normal cuando el gluten se elimina. (1,60).

La patología mejor descrita se localiza en la porción distal de duodeno y en el yeyuno, asociada en ocasiones con gastritis linfocítica. La pérdida o reducción de los pliegues duodenales, la hipertrofia de las crestas de Kerkring y un patrón micronodular o en mosaico de la mucosa duodenal, son los datos endoscópicos para considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca (20).

En el intestino delgado la enfermedad celíaca se caracteriza por inflamación acompañada de alteraciones estructurales y ultraestructurales de la mucosa. (61). El análisis morfométrico de la relación altura/profundidad de la cripta, altura de los enterocitos de superficie y las cuentas intraepiteliales de linfocitos. La interpretación histológica es difícil cuando hay pobre calidad de la muestra o sección tangencial de la misma, se requieren por lo menos tres tomas y deben tener un tamaño adecuado y correctamente orientadas. (62)

La estructura de las vellosidades a la microscopía de luz muestra las alteraciones morfológicas sólo cuando el gluten se ha reincorporado a la dieta. El análisis de microscopía electrónica de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad celíaca muestra una destrucción uniforme de las vellosidades con cambios en sus dimensiones, longitud, densidad y arreglos. A alta resolución el enterocito es irregular en tamaño y proporción pero con zonas de extrusión conservadas, con un glicocáliz disminuido y roto con marcada irregularidad de las microvellosidades. Aunque no se ha demostrado una relación entre los grados de atrofia de la mucosa y la duración de la exposición al gluten, existen tempranamente alteraciones finas de las vellosidades que no se detectan a la microscopía de luz (63,64).

El análisis inmunohistoquímico de la distribución de lamininas, fibronectina y tenascinina en la mucosa de pacientes con enfermedad celíaca es similar al de sujetos sanos. (61).

La histopatología de la mucosa intestinal con atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas, infiltrado inflamatorio de la lámina propia y alteraciones de la célula epitelial es característica pero no patognomónica de enfermedad celíaca. La confirmación del diagnóstico depende de la mejoría histológica después de que se suspendió el trigo de la dieta y su empeoramiento cuando se reintroduce.

En resumen, el estándar de oro para diagnosticar enfermedad celíaca es la biopsia intestinal al inicio y durante el tratamiento. Las características de la biopsia son atrofia de las vellosidades mas hiperplasia de las criptas, anormalidades en la superficie epitelial, aumento de linfocitos intraepiteliales, expresión aumentada en el enterocito de moléculas de clase II del HLA y presencia de gran cantidad de células intestinales activadas CD25+. La biopsia tiene una alta correlación diagnóstica con algunos marcadores serológicos positivos del tipo antireticulina, antiendomiso y anti gliadina.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la prevalencia y presentación clínica de enfermedad celíaca en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de Pediatría.

## **PARTICULARES:**

Determinar la presencia de anticuerpos anti gliadina en niños y adolescentes mexicanos con diabetes mellitus tipo 1

Comparar su presencia en sus hermanos no diabéticos.

Describir el crecimiento, el comportamiento clínico y el control metabólico en niños con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca.

## **HIPÓTESIS:**

Existe una frecuencia mayor del 10% de enfermedad celíaca en niños mexicanos con diabetes tipo 1.

Los marcadores serológicos son un indicador para identificar enfermedad celíaca en fase asintomática.

## **JUSTIFICACIÓN:**

La enfermedad celíaca es una enfermedad heterogénea tanto en su presentación clínica como en su expresión patológica. Las formas asintomáticas latente, silente y potencial representan la parte sumergida del "iceberg celíaco". La asociación de DM 1 y EC se conoce ampliamente (4, 50,51,56). Las dos se asocian con ciertos haplotipos de susceptibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad (2-6,45,50,51,56,65).

El patrón genético de la DM 1 en niños mexicanos, de acuerdo con los hallazgos serológicos de HLA mostraron una asociación significativa con los antígenos relacionados con EC. (42).

La sensibilidad al gluten es subdiagnosticada. La determinación en suero de autoanticuerpos relacionados con el gluten es un método altamente sensible y específico para detectar EC asintomática. Estos anticuerpos desaparecen con la curación de la mucosa, su reaparición significa no adherencia al tratamiento dietético y daño subsecuente de la mucosa. Pueden estar positivos en el 4.2 % - 15 % de los pacientes. (3-9,15,45,50,66).

Por todo lo anterior el tamizaje serológico sistemático en familias con niños con diabetes tipo 1 permitirá (67):

- Identificar tempranamente, si existe asociación en nuestra población mexicana de DM 1 y enfermedad celíaca.
- Instituir el tratamiento dietético apropiado.
- Valorar la prevalencia de EC en este grupo de riesgo.
- Correlacionar su presencia con alteraciones clínicas en el crecimiento y desarrollo de nuestros pacientes.
- Determinar si la enfermedad celíaca modifica el control metabólico de la diabetes.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

A nivel mundial la asociación de diabetes tipo 1 (DM 1) y enfermedad Celíaca varía del 1.1 al 15 %, y se presenta generalmente en sus formas no clásicas. En México no existen estudios clínicos que evalúen la prevalencia de enfermedad celíaca.

La utilización de marcadores serológicos, fundamentalmente la combinación de antigliadina y antiendomisio son en la actualidad el mejor método de tamizaje para detectar enfermedad celíaca en la población con DM 1.

¿ En la diabetes tipo 1 existe asociación con EC en sus formas latente o potencial, asintomáticas?

¿ Es posible identificarla oportunamente a través de marcadores serológicos?

¿ Repercute en el crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes con DM 1?

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal, prolectivo, descriptivo y comparativo.

### **SUJETOS, MATERIAL Y METODOS**

- a. Población de estudio:** Se estudiaron 163 niños, 109 con diabetes tipo 1 de la Clínica de Diabetes, del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría y 54 hermanos no diabéticos, durante los meses de junio 1999 a enero de 2001.
- b. Tamaño de la muestra:** Por ser un estudio de tipo descriptivo no requiere cálculo de tamaño de la muestra, se incluyó la población de diabéticos que asisten a la clínica de diabetes del Instituto Nacional de Pediatría y los hermanos voluntarios que accedieron a participar.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

### **Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1:**

- Géneros masculino y femenino.
- Evolución: variable.
- Edad: mayores de 2 años.
- Edad al diagnóstico de la diabetes: menores de 10 años,
- Lugar de nacimiento y residencia: México.
- Con o sin diarrea crónica, osteopenia u osteoporosis, anemia ferropénica, distensión abdominal, dolor abdominal, flatulencia, artralgias, debilidad, glositis, epilepsia, malabsorción, dermatitis herpetiforme, estomatitis aftosa recurrente y peso y tallas bajas.
- Que acepten participar en el estudio.
- Con ingesta de alimentos que contienen gluten desde la primera infancia.

### **Grupo control:**

- Géneros masculino y femenino.
- Clínicamente sano: talla dentro de la percentila 50 familiar o entre la 10 y 90 poblacional, peso más menos 10 % del ideal, sin evidencia clínica de enfermedad gastrointestinal y sin desnutrición, sin enfermedad sistémica (diarrea crónica, osteopenia u osteoporosis, anemia ferropénica, distensión abdominal, epilepsia, malabsorción, dermatitis herpetiforme, estomatitis aftosa recurrente) y sin ingesta de ningún medicamento.
- Edad: mayores de 2 años.
- Hermano(a) de padre y madre de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 de la clínica de diabetes del Servicio de Endocrinología del INP.
- Que acepten participar en el estudio.
- Con ingesta de alimentos que contienen gluten desde la primera infancia.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN PARA AMBOS GRUPOS:**

- Pacientes con enfermedad autoinmune como artritis reumatoide, síndrome de Sjogrens, sarcoidosis, pénfigo.
- Niños con intolerancia a la proteína de la leche, diarrea aguda infecciosa, parasitosis y paciente con historia de enfermedad hepática: cirrosis biliar primaria o hepatitis no A no B. Además infección a órgano o tejido una semana previa al estudio.
- Un abuelo o padres extranjeros.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pérdida de la muestra.
- Ausentismo de la consulta y no aceptación de procedimientos necesarios para el diagnóstico.

## **VARIABLES:**

**Independientes:** marcadores serológicos. IgA AGA, IgG AGA.

**Dependientes:** talla, peso, talla (pZ), desarrollo puberal, sintomatología digestiva, tiempo de evolución de la diabetes, edad de inicio de la diabetes, control metabólico.

## **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:**

**Diabetes tipo 1:** diabetes mellitus cetona prona dependiente de insulina.

**Enfermedad celíaca clásica:** presencia de peso y talla baja, malabsorción intestinal, pubertad retrasada anemia ferropénica, etc.

**Enfermedad celíaca activa:** síntomas gastrointestinales con atrofia parcial de vellosidades.

**Enfermedad celíaca silente:** no síntomas gastrointestinales, atrofia parcial o subtotal de vellosidades intestinales.

**Enfermedad celíaca latente:** no síntomas gastrointestinales, biopsia intestinal normal, dieta con trigo sin restricción o historia anterior o posterior de mucosa intestinal plana que mejora con dieta libre de trigo. Asociada a marcadores serológicos positivos.

**Enfermedad celíaca potencial:** predisposición genética, con o sin síntomas gastrointestinales, biopsia normal o con solo leve infiltrado linfocitario ante una dieta normal sin restricciones de trigo, marcadores serológicos positivos.

**Diarrea:** cambio en el patrón de evacuaciones por aumento en el número y/o disminución de la consistencia.

**Constipación:** presencia de menos de 3 evacuaciones por semana con consistencia aumentada.

**Esteatorrea:** presencia de grasa macroscópica en evacuaciones, "heces que flotan".

**Distensión Abdominal:** aumento del perímetro abdominal postprandial, acompañado o no de dolor abdominal y gases.

**Dolor Abdominal:** presencia de 3 o más episodios de dolor abdominal en 3 meses.

**Dolor abdominal recurrente:** presencia de 3 o más episodios de dolor abdominal incapacitante.

**Anticuerpos positivos en relación al Gluten:**

Antigliadina IgA: positivo > de 5 u/ml. Antigliadina IgG: positivo > a 10 u/ml.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Para el análisis inicial se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el sesgo y kurtosis de la distribución de los datos. Para la comparación de medias de tipo razón escala numérica continua se utilizará t pareada para grupos independientes en la comparación intergrupos, así como t pareada para grupos pareados en la comparación intragrupal. Se realizará sesgo y kurtosis así como homogeneidad de varianzas para valorar el límite señalado de U de Mann-Whitney. Para las variables nominales dicotómicas se utilizará  $\chi^2$  con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher para comparar la proporción con y sin anticuerpos entre los dos grupos. Se considerará un valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

1. Se seleccionaron los pacientes el día de su consulta a la clínica de diabetes del Servicio de Endocrinología del INP.
2. Se completó la ficha de recolección de datos con énfasis en crecimiento, desarrollo puberal, sintomatología digestiva, antecedentes de la enfermedad, dosis de insulina, tiempo de evolución, edad de diagnóstico, somatometría corporal haciendo énfasis en peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento puntaje Z de talla, percentila de velocidad de crecimiento, parámetros de control metabólico: glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, microalbuminuria de 24 horas.
3. Se tomó muestra de 5 cc en vena cubital con aguja estéril, previa antisepsia de la región con torunda e iodine. El paciente se sentó por 5 minutos antes de la toma, se colocó el torniquete el que se retiró antes de aspirar la sangre.
4. Al hermano(a) que aceptó participar se citó para tomar los datos y la muestra.
5. Las muestras se centrifugaron en centrífuga refrigerada (2-8 °C), para separar el suero el cual se guardó a -70°C hasta el momento de su determinación.
6. Se alicuotaron en 5 tubos con 200 microlitros de suero cada uno.
7. Se determinó por duplicado y en el mismo ensayo anticuerpos IgA e IgG AGA utilizando un kit comercial, (QUANTA lite™ IgA e IgG gliadin ELISA, INOVA Diagnostics, Inc) el cual es un ensayo inmunoenzimático con detección fluorimétrica de los AGA, de acuerdo con las especificaciones del fabricante. (anexo 1). El error intraensayo fue menor del 3% y el interensayo menor del 5%.
8. Se consideró positivo IgG-AGA títulos mayores a 10 u/ml, y mayores de 5 u/ml para AGA IgA.
9. Se determinó a todos los pacientes IgA total.
10. Se realizó biopsia duodenoyeyunal en los pacientes y controles con anticuerpos positivos, utilizando un tubo endoscópico.
11. La biopsia de la mucosa intestinal se orientó para evaluar altura de las vellosidades. Profundidad de las criptas. Conteo intraepitelial de linfocitos. Fue valorada por dos patólogos.
12. Se correlacionó la positividad de los marcadores serológicos con el resultado de la biopsia.
13. A los pacientes y controles con marcadores positivos se les realizó biometría hemática, colesterol, triglicéridos. Se investigó la presencia de parásitos intestinales con estudio coproparasitoscópico en heces.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

El estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo con la declaración de Helsinki y la OMS. Se obtuvo la autorización por escrito para la participación en este estudio.

La asociación de diabetes y EC es una entidad clínicamente reconocida en niños y ambas enfermedades están relacionadas con genes de susceptibilidad en la región del HLA-DQ. Frecuentemente la EC se diagnostica después del inicio de la diabetes.

## RESULTADOS:

Estudiamos 163 sujetos, 109 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), se incluyeron 54 individuos en la población control que son hermanos (as) de los pacientes diabéticos y que aceptaron participar en el presente estudio.

Del total de los pacientes con DM1 (grupo de casos), 40 (36.7 %) son masculinos y 69 (63.3 %) del sexo femenino (Figura 1). Con edad promedio de 12.83 años; el tiempo promedio de evolución de la DM fue de 4.41 años y la edad promedio al diagnóstico de DM tipo 1 fue de 9.04 años (rango 0.33-17.83 años).

En el grupo control 27 (50 %) pertenecen al sexo femenino y 27 (50 %) al sexo masculino, con una edad promedio de 9.61 años.

Presentaron anticuerpos antigliadina positivos 27 (26.6%) pacientes con DM1 y 6 (11.1%) hermanos. Los anticuerpos del tipo IgG fueron positivos en 25 (22.9%) diabéticos y en 6 (11.1%) de los hermano. Los anticuerpos tipo IgA fueron positivos en 6 (5.5 %) diabéticos y todos los hermanos fueron IgA-AGA negativos. Encontramos la combinación de IgA-AGA e IgG AGA positivos sólo en 4 (3.7 %) de los pacientes diabéticos (Tabla 1).

Todos los pacientes con anticuerpos positivos tuvieron una segunda evaluación entre 6 y 12 meses después de la primera medición de anticuerpos y estos continuaron constantemente positivos.

Aceptaron realizarse la biopsia 21/27 DM1 con serología positiva, la biopsia fue compatible con los criterios diagnósticos de EC en un paciente con DM1. Este pertenece al grupo clínico de EC Silente debido a que se encontró con ausencia de síntomas gastrointestinales.

En ninguno de los pacientes del grupo control con serología positiva (AGA) la biopsia cumplió con los criterios para hacer diagnóstico de EC.

La prevalencia de marcadores serológicos positivos para Enfermedad Celíaca en el grupo de pacientes DM tipo 1 fue del 24.7 %. La prevalencia de enfermedad Celíaca con diagnóstico de certeza en nuestra población de estudio (pacientes con DM tipo 1), fue del 1.0 %.

En cuanto al tiempo de evolución de la DM tipo 1, en el grupo de casos con serología positiva para EC se encontró un promedio de 4.34 años de evolución, un poco mayor que en el grupo de casos con serología negativa 3.25 años, no encontramos diferencia estadísticamente significativa.

Ninguno de los pacientes con DM tipo 1, presentó manifestaciones clínicas para EC clásica como no clásica. Pero en aquellos pacientes con marcadores serológicos positivos para EC, con ausencia de síntomas y biopsia intestinal normal o sólo con aumento en el conteo de linfocitos intraepiteliales forman parte del grupo clínico de EC Latente o Potencial.

Comparamos las características auxológicas entre los diabéticos con marcadores serológicos positivos y negativos sin encontrar diferencias significativas y se presentan a continuación:

En el grupo de casos, la percentila promedio de velocidad de crecimiento, en los que presentaron marcadores serológicos positivos para EC fue de 38.24. En los casos con marcadores serológicos negativos, fue de 31.53; el paciente con diagnóstico por biopsia de EC se encontró en la percentila 50. En el grupo control la velocidad de crecimiento tuvo un promedio percentilar de 34.32 (Tabla 2).

La talla valorada por puntaje Z, en el grupo de casos con marcadores serológicos (MS) positivos, tuvo un promedio de -0.74 desviaciones estándar (DE); para los que tenían MS negativos fue de -0.89 DE; para el caso con diagnóstico de EC por biopsia el puntaje Z de la talla fue + 0.36 DE. En el grupo control el promedio de la talla por puntuación Z fue de -0.45 DE.

Si bien los diabéticos con MS positivos son un poco más altos que los que tenían MS negativos no hubo diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2 y Figura 2).

El IMC en el grupo de casos con MS positivos fue menor que en el grupo con MS negativos, (promedio de 19.18 kg/m<sup>2</sup> vs 19.62 kg/m<sup>2</sup>) y en el caso con diagnóstico de EC el IMC fue de 17.0 kg/m<sup>2</sup>. Aun con estos resultados no se encontró diferencia significativa (Tabla 2).

La percentila promedio de P/E encontrada para el grupo de casos con MS positivos y negativos, fue de 48.86 y 39.85 respectivamente. Para el caso con EC el P/E se encontró en la percentila 50. En el grupo control con MS positivos el promedio de P/E fue 26.50 y 43.33 para el grupo control con MS negativo (Tabla 2).

En cuanto a la relación C/C el promedio para el grupo de casos fue de 0.88. En los casos con MS positivos fue de 0.90, para el grupo de casos con MS negativos fue de 0.88 y para el caso con EC de 0.89; para el grupo control el índice C/C fue 0.81. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 3).

De la población con marcadores serológicos positivos ninguno de los sujetos tenía anemia y ninguno presentó parasitosis. Presentaron hipercolesterolemia (colesterol por arriba de la centila 95 para edad y sexo), 7 hermanos (Tabla 3).

El nivel de colesterol promedio en el grupo de casos con MS positivos fue de 155.5 mg/dl (rango 214-100 mg/dl); para los casos con MS negativos fue de 177 mg/dl (rango 336-108 mg/dl); para el caso con EC el nivel de colesterol fue de 123 mg/dl (valor normal ubicado entre las percentilas 5-95). Para el grupo control con MS positivos el nivel promedio de colesterol fue de 103 mg/dl y para los que tenían MS negativos 123 mg/dl. Encontrando una diferencia entre casos y controles estadísticamente significativa ( $p$  0.006, prueba de  $t$  a dos colas).

Los niveles promedio de triglicéridos para los casos con MS positivos fueron de 68.97 mg/dl, para los casos con MS negativos fueron de 88.47 mg/dl y para el grupo control el promedio de triglicéridos fue de 48.44 mg/dl (Tabla 3).

La edad promedio de aparición de la menarca, en el grupo de casos con MS positivos fue de 12.25 años y para los casos con MS negativos 12.7 años. En el grupo control la edad promedio de la menarca fue de 11.5 años. Los ciclos menstruales fueron regulares en ambos grupos.

Todos los pacientes diabéticos tenían mal control metabólico. El promedio de la HbA1c en los casos con MS positivos fue de 10.2 % y para los que tuvieron MS negativos 10.5%. El paciente con diagnóstico de EC presentó HbA1c 10.4 % (Tabla 3). No hubo diferencia entre los pacientes con EC asociada y los diabéticos que no la presentaban. Los niveles promedio de Microalbuminuria, en el grupo de casos con MS positivos fueron de 4.59 ug/min, para los casos con MS negativos 5.93 ug/min. Para el paciente con EC por biopsia el valor de microalbuminuria fue de 0.5 ug/min.

La dosis de insulina fue en promedio de 0.6 unidades/kg/día tanto para los casos con MS positivos como negativos. El caso con EC utilizaba 0.8 unidades/kg/día de insulina de acción intermedia combinada con dosis pequeña de insulina rápida.

**Tabla 1. Distribución de los casos y controles según marcadores serológicos AGA IgA e IgG.**

Marcadores serológicos (AGA)	Casos(%)	Controles(%)	Total
IgA Positiva	6 (5.5)	0(0)	6
IgA Negativa	103(94.5)	54(100)	157
IgG Positiva	25(22.9)	6(11.1)	31
IgG Negativa	84(77)	48(88.9)	132
IgA e IgG Positivas	4(3.7)	0(0)	4

**Tabla 2. Distribución de casos y controles según parámetros antropométricos**

Parámetros antropométricos	Casos MS Positivos	Casos MS Negativos	Controles MS Positivos	Controles MS Negativos
Velocidad de crecimiento en percentilas*	38.24	31.53	34.32	-
Puntaje Z de la talla* (DE)	-0.74	-0.89	-0.45	-
Indice de masa corporal en kg/m <sup>2</sup> *	19.18	19.62	17.32	18.89
Peso/Edad en percentilas*	48.86	39.85	26.50	43.33

\*  $p > 0.05$

MS: marcadores serológicos

(DE): desviaciones estándar

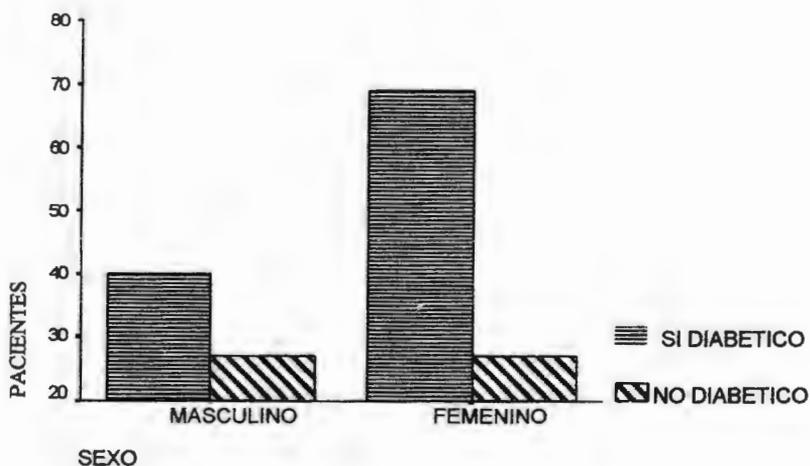
**Tabla 3. Distribución de casos y controles según parámetros de laboratorio**

<b>Parámetros de laboratorio</b>	<b>Casos MS positivos</b>	<b>Casos MS negativos</b>	<b>Controles MS positivos</b>	<b>Controles MS negativos</b>	<b>Caso con diagnóstico por biopsia</b>
Hemoglobina en gr/dl	14.63	14.20	13.9	13.58	14.9
Hemoglobina glucosilada en porcentaje	10.2	10.5	-	-	10.4
Colesterol* en mg/dl	155.5	170	103.8	123.8	123
Triglicéridos en mg/dl	68.97	88.47	49.56	47.32	25

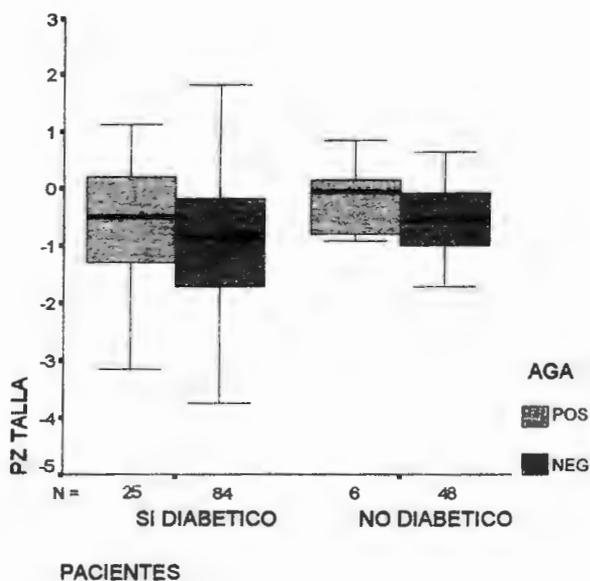
\*p = 0.006

MS: marcadores serológicos

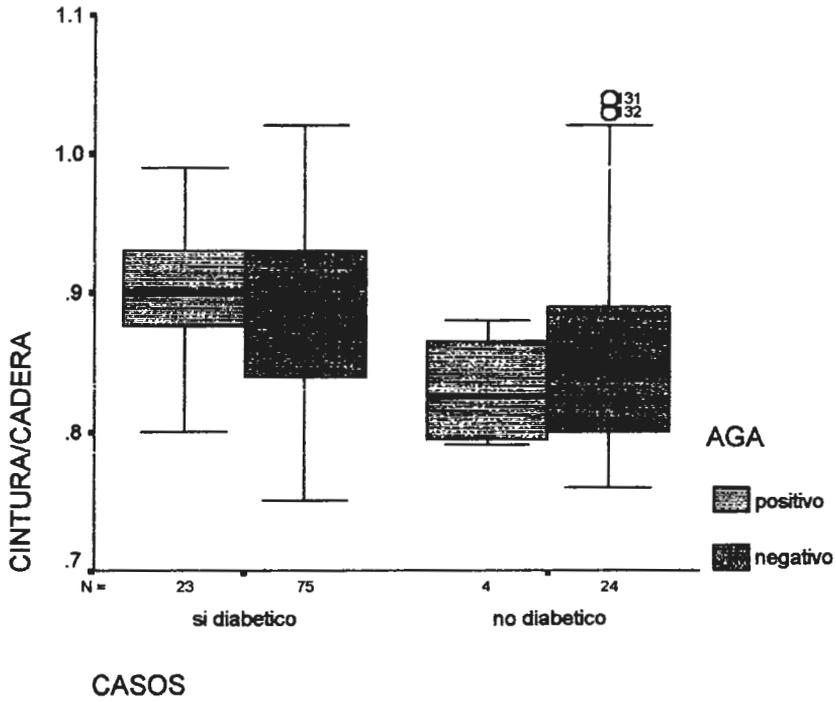
**Figura 1. Distribución de casos y controles por sexo**



**Figura 2. Distribución de casos y controles según puntaje Z de talla y marcadores serológicos**



**Figura 3. Distribución de casos y controles según marcadores serológicos y valores de relación cintura/cadera**



## DISCUSIÓN:

En nuestro estudio encontramos una prevalencia de Enfermedad Celíaca del 1 % para los pacientes con DM tipo 1. Estos resultados están de acuerdo con reportes previos encontrados en la literatura, con prevalencias entre 0.97-11 %. (13,25,50,51). Es importante señalar que no existen reportes previos en población de niños Mexicanos.

Encontramos un caso con EC SILENTE, que cumplió los criterios diagnósticos (Biopsia positiva, ausencia de manifestaciones clínicas gastrointestinales) y presentó AGA IgG positivos. Los datos anteriores están de acuerdo con los lineamientos para hacer diagnóstico de EC de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (ESPGAN).(4,5,14,25). En los 26 pacientes restantes con DM tipo 1 y marcadores serológicos positivos, encontramos que las biopsias intestinales no tenían criterios para EC y fueron asintomáticos a nivel del tracto gastrointestinal, estos casos pueden clasificarse como pacientes con enfermedad celíaca Latente y requieren de seguimiento estrecho con marcadores serológicos y biopsia intestinal para detectar tempranamente el desarrollo de EC Silente o Activa. (4,50,52).

La edad de inicio de la DM es un factor importante para el desarrollo de EC, se ha reportado que cuanto más temprano en la vida es el inicio de la DM, mayor es el riesgo de desarrollar EC (4,52); en el estudio de Calero y col. encontraron que el riesgo de presentar EC aumenta en los pacientes cuyo diagnóstico de DM tipo1 se realiza antes de los 6 años de edad ó un tiempo de evolución de la misma mayor de 5 años (25,52). En nuestro estudio el tiempo promedio de evolución de la DM fue de 4,41 años y en los pacientes que presentaron MS positivos de 4.34 años y la edad promedio al momento del diagnóstico de DM tipo1 fue de 9.04 años. Estos casos por lo tanto son un grupo considerado en mayor riesgo para desarrollar EC en cualquier momento en la evolución de su enfermedad.

Las manifestaciones clínicas reportadas para EC en pacientes con DM tipo 1 son predominantemente las del tipo no clásico, como anemia por deficiencia de hierro, pubertad retrasada, dermatitis herpetiforme, talla baja, estomatitis aftosa, artralgias y epilepsia (4,5-9,10,11,13). En nuestro estudio todos los pacientes fueron asintomáticos tanto el paciente que tenía EC Silente, como aquellos que presentaron únicamente MS positivos sugestivos de EC.

Con relación a la valoración antropométrica en los pacientes con DM tipo 1 y EC sin tratamiento, se ha reportado velocidad de crecimiento, talla, peso e IMC por abajo de los parámetros internacionales considerados como normales. Estos pacientes después de un año de tratamiento con una dieta libre de gluten del trigo pueden recuperar los parámetros antes mencionados (11). En nuestra población de estudio encontramos que tanto los pacientes con DM como los del grupo control presentaron peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento, dentro de parámetros normales, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Estos hallazgos concuerdan más con los datos publicados por Westman y col.(68); quien estudió niños y adolescentes con DM y EC encontrando velocidad de crecimiento, IMC, peso y talla todos dentro de rangos normales, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con su población control (niños con DM sin EC); concluyendo que el diagnóstico en forma temprana, evita los efectos de la EC sobre el crecimiento (68).

Por lo anterior, debido a que en nuestro estudio los pacientes con DM tipo 1, aun no presentaron alteraciones nutricionales, consideramos de suma importancia hacer un seguimiento periódico con marcadores serológicos y biopsia intestinal, para detectar tempranamente la EC y hacer la intervención dietética oportuna, con el fin de evitar alteraciones en el crecimiento y el estado nutricional en los pacientes.

Debido a que la historia clínica y las pruebas bioquímicas de rutina que se realizan en el seguimiento de los pacientes con DM tipo 1, son insensibles para hacer la sospecha diagnóstica de EC, es importante realizar en forma periódica pruebas de tamizaje para la detección de la misma en la población de pacientes con DM tipo 1, considerados un grupo de riesgo para el desarrollo de enfermedad Celíaca (50).

En la actualidad, sigue habiendo controversia sobre la utilidad de los anticuerpos antigliadina con propósitos de tamizaje para EC. En algunos reportes se les considera una herramienta diagnóstica no ideal, debido a su poca sensibilidad y especificidad (24). Sin embargo en otros estudios se refiere que los anticuerpos antigliadina tienen una sensibilidad y especificidad alta, sobre todo si ambos tipos de inmunoglobulinas IgA e IgG resultan positivas en la prueba de tamiz (24,25,52). En el presente estudio encontramos 27 pacientes con anticuerpos antigliadina positivos, 25 positivos para IgG, 6 positivos para IgA y cuatro pacientes positivos para ambos tipos de inmunoglobulinas, de ellos únicamente un paciente presentó resultados en la biopsia con criterios para EC, consideramos que éste resultado se debe a la amplia heterogeneidad de la EC tanto en su presentación clínica como en su expresión patológica, lo que dificulta hacer el diagnóstico de la misma. Lo anterior es respaldado por algunos reportes previos en la literatura; Roldan y col.(25), reportaron en uno de sus estudios una paciente femenina de 10 años de edad, con diagnóstico de DM tipo 1 con 8.3 años de evolución, quien presentó anticuerpos antigliadina IgA e IgG persistentemente positivos desde los 4 años de edad; se le realizó biopsia a los 4, 7 y 8 años de vida con resultados negativos para EC. Posteriormente se le realizó la cuarta biopsia donde se encontraron criterios para hacer el diagnóstico de EC. Todo lo anterior demuestra que lo importante en una población de riesgo, es el seguimiento continuo y la intervención oportuna no sólo para evitar las complicaciones propias de la EC, si no también para reducir algunos riesgos adicionales descritos en estos pacientes con EC no tratada, como son el Linfoma de células T y el carcinoma del tracto gastrointestinal (52).

En la actualidad la determinación combinada de anticuerpos anti-endomisio y antigliadina son la prueba de elección para el tamiz de EC en pacientes con DM (25). En nuestro estudio no tuvimos disponible la realización de los Anticuerpos antiendomiso.

En cuanto a la calidad de control de la DM tipo 1, encontramos que los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c), estaban por arriba del 10 % tanto en el grupo de casos con MS positivos, MS negativos, como en el paciente con EC Silente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Lo anterior concuerda con resultados encontrados en estudios previamente publicados (52). Consideramos que el mal control de la diabetes en nuestros pacientes del estudio, no tiene relación alguna con la presencia de EC debido a que tanto en los pacientes con serología positiva como en los pacientes con serología negativa e incluso en el paciente con EC Silente se encontraron niveles similares de HbA1c. En cuanto a los requerimientos de insulina nuestros pacientes están dentro de los rangos reportados en estudios previos.(38).

Niveles bajos de hemoglobina asociados a anemia por deficiencia de hierro, así como niveles bajos de triglicéridos y colesterol secundarios a malabsorción, han sido reportados en la literatura en pacientes con EC (11). En nuestra población de estudio no encontramos alteración de este tipo en los pacientes con DM tipo 1, por el contrario encontramos niveles mas elevados de colesterol y triglicéridos en relación con el grupo control (p 0.006) lo que puede estar en relación con el mal control metabólico de la DM tipo 1 más que con los efectos propios de la EC.

## CONCLUSIONES:

La prevalencia de enfermedad celíaca clínicamente asintomática, detectada por marcadores serológicos positivos, es mucho más alta en niños y adolescentes mexicanos con diabetes mellitus tipo 1 que en población no diabética.

La prevalencia de enfermedad celíaca en niños diabéticos mexicanos es mucho más baja que la reportada en otras poblaciones occidentales (2.9 /1000 en Suecia (69) y 6.45 % en España (53) pero similar a poblaciones mestizas 1: 67 (1.5 %) en Chile. (70).

En los pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 1 está justificado realizar la detección serológica de marcadores inmunológicos para enfermedad celíaca. Los anticuerpos antigliadina pueden utilizarse como prueba de tamizaje.

El seguimiento oportuno a través del tamizaje y la intervención oportuna no solo sirve para evitar las complicaciones propias de la EC, si no que también para reducir riesgos adicionales de la EC no tratada como son patologías malignas del tracto gastrointestinal.(39,52).

No encontramos alteraciones en el estado nutricional de los pacientes diabéticos con marcadores serológicos positivos para enfermedad Celíaca ni en el paciente con Enfermedad Celíaca latente.

**ANEXO 1**  
**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA GLIADINA**

**QUANTA LITE TM IgA e IgG GLIADINA ELISA 708655**

**Principios del procedimiento**

El antígeno purificado de gliadina se une a las paredes de los micropozos de poliestireno bajo condiciones que preservan al antígeno en su estado nativo. Los controles prediluidos y el suero del paciente diluido se colocan en los micropozos para permitir que el anticuerpo específico se una a la gliadina fija a la pared del micropozo, después de lavar para remover la proteína no unida, se adiciona anticuerpo marcado con peroxidasa. Una segunda incubación permite que el conjugado se una a cualquier anticuerpo unido al micropozo. Después de lavar para eliminar la enzima no unida, la actividad de la enzima se mide por la intensidad de color que se desarrolla al adicionar el sustrato. El ensayo se valora comparando el desarrollo de color de las muestras de suero del paciente contra el desarrollado en el control de 25 unidades.

**Procedimiento**

1. Todos los reactivos se colocan a temperatura ambiente antes de iniciar el ensayo.
2. Agregar 100 microlitros de los controles prediluidos y diluir las muestras 1:101 en cada pozo. Cubrir e incubar por 30 minutos a temperatura ambiente. El periodo de incubación inicia después de haber agregado la última muestra.
3. Lavado. Aspirar el contenido de cada pozo. Agregar 200-300 microlitros de amortiguador de lavado de ELISA y aspirar, se repite 2 veces más, para un total de 3 lavados. Invertir la placa y se decanta para remover cualquier líquido remanente.
4. Agregar 100 microlitros del conjugado IgA/IgG HRP a cada pozo. Se incuba 30 minutos.
5. Se repite el lavado como en el paso 3.
6. Se agregan 100 microlitros de cromógeno TMD a cada pozo y se incuba la placa en la oscuridad por 30 minutos a medio ambiente.
7. Se agregan 100 microlitros de solución de paro de reacción de ELISA a cada pozo. Mezclar gentilmente.
8. Leer la absorbancia (OD) de cada pozo a 450 nm dentro de la siguiente hora de haber detenido la reacción.

Cálculo de resultados:

$$\text{valor de la muestra} = \frac{\text{OD de la muestra}}{\text{OD ELISA control bajo}} \times \text{ELISA control alto (unidades)}$$

Donde OD ELISA control bajo = 25 unidades y ELISA control alto > 1.

**Interpretación de resultados**

- Negativo < 5 unidades para IgA y menor de 10 para IgG
- Positivo > 5 para IgA y mayor de 10 para IgG

## ANEXO 2

### BIOPSIA DE MUCOSA INTESTINAL

Las características de la biopsia endoscópica que se estudiarán son (3, 16-19):

- a. Atrofia de las vellosidades intestinales e hiperplasia críptica. La proporción normal aceptada entre el tamaño de la vellosidad y la profundidad de las criptas es de 3:1 o mayor, generalmente hasta 5:1 (17). Una proporción menor a ésta se considera atrofia y puede ser estratificada en leve, moderada y grave. Cuando la mucosa es aplanada, es decir sin vellosidades, se considera grave. Estas lesiones, característicamente revierten cuando el gluten se restringe de la dieta.
- b. Incremento en el número de linfocitos, células plasmáticas, algunos eosinófilos, histiocitos, mastocitos (18) y raramente células adiposas (3,19).
- c. Hiperplasia de células endocrinas: valorada en forma semicuantitativa con estudio inmunohistoquímico, utilizando un anticuerpo para cromogranina (16).

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO DE ENFERMEDAD  
CELIACA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS TIPO 1**

**Datos generales:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de entrevista: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Género: M \_\_\_\_ F \_\_\_\_ Edad: años \_\_\_\_ meses \_\_\_\_ Edad al diagnóstico \_\_\_\_

Tiempo de evolución. años \_\_\_\_ meses \_\_\_\_ Dosis de Insulina \_\_\_\_ U/kg/día.

Peso \_\_\_\_ kg. Percentila de peso. Talla \_\_\_\_ cm. Percentila de talla \_\_\_\_

Puntaje Z de la talla \_\_\_\_ Velocidad de crecimiento \_\_\_\_ cm/año. Percentila de velocidad de

crecimiento \_\_\_\_ TannerM/G \_\_\_\_ Tanner pubico \_\_\_\_ Cintura \_\_\_\_ cm.

Cadera \_\_\_\_ cm. Índice cintura/cadera \_\_\_\_

Índice de masa corporal \_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>.

Antecedentes: Edad de la Menarquia: \_\_\_\_ años. Ciclos menstruales: Regular \_\_\_\_  
Irregular \_\_\_\_

**Manifestaciones clínicas:**

Nauseas: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Vómitos: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Diarrea crónicas: \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Constipación: si \_\_\_\_ No: \_\_\_\_

Meteorismo: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Distensión Abdominal: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Anorexia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dermatitis Herpetiforme: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dolor Abdominal: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Úlceras orales: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Estomatitis Aftosa: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Artralgias: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Epilepsia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dispepsias: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Laboratorio:**

Anticuerpos antigliadina IgA. Positivo \_\_\_\_ Negativo \_\_\_\_ Si es positivo anotar  
valor \_\_\_\_ u/ml.

Anticuerpos antigliadina IgG. Positivo \_\_\_\_ Negativo \_\_\_\_ Si es positivo anotar  
valor \_\_\_\_ u/ml.

HbA1c: \_\_\_\_ % Colesterol: \_\_\_\_ mg/dl. Triglicéridos: \_\_\_\_ mg/dl.

Hemoglobina \_\_\_\_ gr/dl. Microalbuminuria en orina de 24 hrs : \_\_\_\_ ug/min.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Jevon GP, Dimmick JE, Dohil R, Hassall EG. Spectrum of gastritis in celiac disease in childhood. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 221-6.
2. Boudraa, G et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in West Algeria: Screening with serological markers. *Acta paediatr.* 1996; Suppl 412:58-60.
3. Cerf-Bensussan N and Guy-Grand D. Intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995; 20: 549-576.
4. Lorini R, Scaramuzza L, Vitali L. Et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabolism.* 1996; Suppl 1:101-11.
5. Walker-Smith JA et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990; 65:909-911.
6. Pocecco M. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association ?. *Acta paediatr.* 1995; 84:1432-3.
7. De Vitis I et al. Prevalence of coeliac disease in type 1 diabetes: a multicentre study. *Acta paediatr.* 1996; Suppl 412: 56-7.
8. Maki M et al. Seroconversion of reticulon autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes. *Gut.* 1995; 36: 239-42.
9. McMillan SA et al. Factors associated with serum antibodies to reticulon, endomysium and gliadin in an adult population. *Gut.* 1996; 39: 43-47.
10. Lorini R et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996; 9: 101-111.
11. Rea F, et al. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 408-412.
12. Andreelli, E et al. Diabetic instability and celiac disease. *Diabetes care.* 1998; 21(12):2192-93.
13. Kaukinen K et al, Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Digestive Diseases and Sciences.* 1999; 44 (7), 1428-1433.

14. Tracone, R et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1996; Suppl 412:10-14.
15. Misra S, Ament ME. Diagnosis of coeliac sprue in 1994. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995; 24: 133-143.
16. Fenoglio-Preiser C, Lantz P, Listrom M, Davies M, Rieke F. *En Gastrointestinal Pathology. An atlas and text.* Raven press. 1a ed. 9:321-328. 1989.
17. Petras R. Nonneoplastic Intestinal Disease. *En Sternberg S, Antonioli D, Carter D, Mills S, Oberman H. Diagnostic surgical pathology.* Raven press NY. 5a ed. 33: 1313-1317. 1994.
18. Whitehead R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. *En series Major problems in pathology.* W.D. Sanders Co. 5a de. 11:203-213. 1997.
19. Dawson AM, Kumar P. Coeliac disease. *En Disorders of the small intestine.* Blackwell Scientific publication, London. Booth CC, Neale G eds. 153. 1985.
20. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F. et al. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointes Endos.* 2000;51:714-6.
21. Rittmeyer C, Rhoads JM. IgA Deficiency causes false-negative endomysial antibody result in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 504-506.
22. Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussell Ra, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for celiac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1985-9.
23. Lampasona V, Bonfati R. et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 1999;42(10):1195-8.
24. Pittschieler K, Ladinsler B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr.* 1996; Suppl 412:42-45.
25. Roldan, MB et al. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in diabetic children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metabolism.* 1998; 11:751-756.
26. Del Rosario, MA Et al. Further studies of anti-endomysium and anti-gliadin antibodies in patients with suspected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 191-195.
27. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber WD. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2000; 30:391-6.

28. Atkinson K, Tokmakajian S, Watson W, Gregor J. Evaluation of the endomysial antibody for celiac disease: operating properties and associated cost implications in clinical practice. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 673-7.
  
29. De Rosa S, Litwin N, Dávila MT, et al. Correlation of IgA class anti gliadin and antiendomysial antibodies (IgA-AGA-IgA-EMA) with intestinal histology in celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1993; 23:19-25.
  
30. Ferreira M, Davies SL, Butler M, et al. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992; 33: 1633-7.
  
31. Hansson T, Dahlbom I, Hall J. et a. Antibody reactivity against human and guinea pig tissue transglutaminase in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:379-84.
  
32. James MW, Scott BB. Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease. *Potgrad Med J* 2000; 76:466-8.
  
33. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between anti gliadin, anti reticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 78-82.
  
34. Lorini R, Scotta MS, Cortona L, Avanzini MA, Vitali L, De Giacomo C, Scaramuzza A, Severi F. Celiac disease and type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood: follow-up study. *J Diabetes Complication* 1996; 10:154-9.
  
35. Patcht A, Sinai N et al. The diagnostic reliability of anti-endomysial antibody in celiac disease: the north Israel experience. *Isr J Med Sci* 1995; 31:218-20.
  
36. Sugai E, Selvaggio G, Vazquez H, Viola M et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of a commercial kit. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2318-22.
  
37. Vásquez H, Sugao E, Pedreira S. Screening for asymptomatic celiac sprue in families. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:130-3.
  
38. Acerini A, Ahmed ML. et al. Coeliac disease in children and adolescent with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabetic med.* 1998;15(1);38-44.
  
39. O'connor TM, Croin CC. et al. Type 1 diabetes mellitus, coeliac disease, and lymphoma: a report of four cases. *Diabetic Med.* 1999;16(7):614-7.
  
40. Littlewood JM. Coeliac disease in childhood. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:295-327.
  
41. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-65.

42. Gorodezky C et al. Los mecanismos moleculares de susceptibilidad y de protección dependientes del MHC en la diabetes tipo 1 en mexicanos. *Gac Méd Méx.* 1996; 131: 395-403.
43. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG. Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy. *Adv Intern Med.*1990;35:341-63.
44. Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis. et al. Autoantibodies predicting diabetes mellitus type 1 in celiac disease. *Horm Research.*1999;52(3):119-24.
45. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 1999; 13:143-8.
46. Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, et al. The intestinal t cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamien targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000; 191: 603-12.
47. Bouguerra F. Dugoujon JM, Babron MC et al. Susceptibility to coeliac disease in Tunisian children and GM immunoglobulin allotypes. *Eur J Immunogenet*1999;26:293-7.
48. Karagiozoglou-Lampoudi T, et al. Insulin secretion decline unrelated to jejunal morphology or exocrine pancreatic function in children with celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.*1996;9:585-91.
49. Toscano V, Conti FG, Anastasi E. et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescents celiac patients. *Am J Gastroenterol.*2000;95:1742-8.
50. Rensch MJ, et al. Gluten-sensitive enteropathy in patients with insulin- dependent diabetes mellitus. *Annal Intern Med.* 1996; 124:564-7.
51. Rapoport MJ, Bistrizter T, et al. Increased prevalence of diabetes-related autoantibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 524-527.
52. Calero, P. Et al. IgA antigliadin antibodies as a screening method for nonvert celiac disease in children wiht insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 29-33.
53. Vitoria, JC et al. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: A study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 47-
54. Hovdenak N, Hovlid E, Aksnes L. et al. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*1999;11:185-7.

55. Rensch MJ, Merenich JA, Lieberman M, Long BD, Davis DR, Mc Nally PR. Gluten/sensitive enteropathy in patients with insulin/dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996(124)564/7.
56. Dahlqvist G. Celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus-no proof for a causal association. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 1337-8.
57. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Cittá A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 263-5.
58. Lejarraga H, Caíno S, Salvador A, De Rosa S. Normal growth velocity before diagnosis of celiac disease. *J Pdiatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 552-6.
59. Iovino P, Ciacci C, Sabbatini F, Acioli DM, et al Esophageal impairment in adult celiac disease with steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1243-9.
60. Jeffers Md, Hourihane DO. Coeliac disease with histological features of peptic duodenitis: value of assessment of intraepithelial lymphocytes. Coeliac disease with histological features of peptic duodenitis: value of assessment of intraepithelial lymphocytes. *J Clin Pathol* 1993; 46: 420-4.
61. Korhonen M, Ormio M, Burgeson RE, et al. Unaltered distribution of laminins, fibronectin, and tenascin in celiac intestinal mucosa. *J Histochem Cytochem* 2000; 48:1011-20.
62. Shidrawi RG, et al. Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J Clin Pathol* 1994; 47:693-4.
63. Magliocca FM, Bonamico M, Petrozza V, Corre S, Montuori M, Triglone P, Carpino F. Scanning electron microscopy of the small intestine during gluten-challenge in celiac disease. *Arch Histol Cytol* 1992 ; 55 Suppl: 125-30.
64. Stenling R, Fredrikzon B. Engberg S, Falkmer S. surface ultrastructure of the small intestine mucosa in children with celiac disease. I. Untreated disease and effects of long-term gluten elimination and challenge. *Ultrastruct Pathol* 1984; 6: 295-305.
65. Lie BA, Sollid LM. et al. A gene telomeric of the HLA class Y region is involved in predisposition to both type 1 diabetes and coeliac disease. *Tissue Antigens.* 1999;54(2):162-8.
66. Tourniaire J, Guichard-Rode S, Monier JC. Circulating antigliadin antibodies. Prevalence in a diabetic ( type 1 or 2 ) and non diabetic adult population. *Presse Medicale.* 1995; 24: 1425-7.

67. Buczkowska EO. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *Przegląd Lekarski*.1998;55(6):346-8.

68. Westman, E et al. Children with coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus-Growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metabolism*. 1999; 12: 433-442.

69. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89:165-71.

70. Gleisner A, Ceron J. et al. Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents. *Revista Médica de Chile*.1998;126(3):293-5.

