

Criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca: una revisión actualizada

Paola Estefanía Buedo^a e Ignacio Rodrigo Buffone^b

^a Médico. Secretaría de Salud. Municipalidad de Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

^b Médico. Hospital Municipal de Agudos "Leónidas Lucero". Municipalidad de Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:
Paola Estefanía Buedo.
Zelarrayán 992, 7° piso,
Dpto. A. C.P. 8000.
Bahía Blanca.
Provincia de Buenos Aires
(Argentina).
Correo electrónico:
paolabuedo@hotmail.com

Recibido el 16 de marzo de 2014.

Aceptado para su publicación el 20 de septiembre de 2014.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica que permita determinar cuáles son los criterios actuales para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC), haciendo énfasis en la utilidad de la biopsia duodenal en dicho proceso.

Estrategia de búsqueda: Bibliografía extraída de revistas científicas y artículos publicados en el período comprendido entre los años 2000 a 2014, obtenidos a través de PubMed y LILACS, y utilizando términos MeSH: Celiac Disease/diagnosis y DeCS: Enfermedad Celíaca/DI, respectivamente.

Selección de estudios y de datos: Fueron elegidos 42 artículos en total, seleccionando a aquellos enfocados en el diagnóstico de la EC en población general, que sean gratuitos y estén disponibles, publicados entre los años 2000 y 2014, y que sean estudios primarios o escritos por especialistas en el tema.

Resultados: El uso apropiado de la serología específica, junto con el estudio genético, podría identificar con precisión a la mayoría de los pacientes con EC. De esta manera podría obviarse la necesidad de estudios invasivos como la biopsia duodenal.

Conclusiones: Debido a la alta sensibilidad y especificidad documentada de los anticuerpos específicos y del estudio genético, su uso apropiado podría identificar con precisión a la mayoría de los pacientes con enfermedad celíaca, obviando la necesidad de realizar la biopsia. Así, la biopsia quedaría restringida a situaciones específicas.

Palabras clave: Enfermedad Celíaca. Diagnóstico. Biopsia.

ABSTRACT

Diagnostic criteria for celiac disease: an updated review

Objective: To review the literature in order to establish current criteria for the diagnosis of the celiac disease (CD), highlighting the importance of duodenal biopsy for that aim.

Search approach: Bibliography from scientific journals and articles published in the period from 2000 and 2014, obtained using PubMed and LILACS, and using MeSH terms: Celiac disease/diagnosis and DeCS: Celiac Disease/DI, respectively.

Study and data selection: A total number of 42 articles were selected, choosing those specially focused on the diagnosis of the Celiac Disease (CD) in the general population, which were free and available, published between 2000 and 2014 and which were primary studies or written by specialists on the area.

Results: The appropriate use of specific serologic tests together with a genetic study could serve to identify most patients with CD. In this way the need to perform invasive studies such as duodenal biopsy could be avoided.

Conclusions: Due to the high sensitivity and specificity reported by the specific antibodies and the genetic study, most patients with celiac disease could be accurately identified using the mentioned tests appropriately, thus avoiding the need to perform a biopsy. In this way the biopsy would be restricted to specific situations.

Key words: Celiac Disease. Diagnosis. Biopsy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) era considerada como un trastorno infrecuente pero, en la actualidad, su prevalencia se estima en 1:1.000, con un rango de 1:250 a 1:4.000^{1,2}. Un reciente estudio multicéntrico realizado en una población pediátrica argentina muestra una prevalencia de 1,26 %, es decir, 1 caso cada 79 niños estudiados³. Su espectro clínico es muy variado, presentando manifestaciones gastrointestinales, sistémicas o ambas⁴.

Los profesionales de la salud que trabajan en la atención primaria son susceptibles de recibir pacientes que presentan este trastorno, con la posibilidad de realizar su diagnóstico. El patrón oro es la biopsia intestinal, confirmando el diagnóstico de manera definitiva si se encuentra atrofia de vellosidades asociada con hiperplasia de las criptas y linfocitosis intraepitelial^{1,5-9}. Históricamente, se solicitaba la realización de al menos 3 biopsias intestinales para la confirmación del diagnóstico¹⁰. Sin embargo, en la actualidad se han propiciado importantes cambios en el concepto de la enfermedad y en su enfoque diagnóstico, gracias a la alta eficacia de nuevos marcadores serológicos como los anticuerpos antiendomiso (AAE) y los anticuerpos antitrasglutaminasa tisular (ATGt), la estrecha asociación demostrada de la EC con determinados complejos de histocompatibilidad (HLA DQ2/DQ8) y un mejor conocimiento del espectro de lesiones histológicas que pueden presentarse^{1,11}. Es por ello que resulta indispensable revisar los criterios diagnósticos en la práctica médica, por su alta prevalencia y a la luz de nuevas evidencias sobre sus marcadores serológicos y genéticos, con el fin de que el profesional de salud cuente con las competencias necesarias, no solo para reconocer los casos, sino también para establecer cuáles son las pruebas más indicadas para el diagnóstico en cada situación, y así determinar si se requerirán estudios de mayor complejidad, o la interconsulta con el segundo nivel de atención.

OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica que permita determinar los actuales criterios diagnósticos de la EC, haciendo énfasis en revisar la utilidad de la biopsia duodenal.

MÉTODO

Para obtener la información se efectuó una búsqueda en las bases de datos PubMed y LILACS, utilizando los siguientes criterios de selección:

- Artículos enfocados en el diagnóstico de la EC en población general, excluyendo aquellos que presentan poblaciones específicas (por ejemplo, comorbilidades, distinción entre edad, sexo o etnia, o agrupados por alguna categoría particular).
- Artículos gratuitos y disponibles.
- Artículos que describen estudios primarios con población considerable y metodología de investigación confiable y válida^a.
- Artículos escritos por médicos especialistas^b en el tema, y que contengan múltiples referencias bibliográficas.
- Artículos publicados entre los años 2000 y 2014. Se aclara que hay 2 artículos que no corresponden a este segmento de años, dado que eran necesarios para realizar la descripción de la enfermedad y porque fueron artículos importantes en el transcurso histórico del diagnóstico de la EC.

^aConfiable: El grado en que la aplicación de una investigación o prueba repetida al mismo sujeto u objeto produce iguales resultados. Validez: El grado en que una investigación o prueba mide lo que pretende medir.

^bMédico especialista es aquel que, mediante un programa de formación postgrado, adquiere un conjunto de conocimientos médicos especializados relativos a un área específica del organismo humano, técnicas quirúrgicas u otras ramas de la medicina. En este caso, se buscaban gastroenterólogos, especialistas en inmunología, endoscopistas, bioquímicos, patólogos.

Se seleccionaron 41 artículos en total, de los cuales el 65 % tenían una antigüedad menor a 5 años, mientras que el 35 % restante fueron publicados en el periodo 2001-2008.

Detalle de la búsqueda en PubMed

Como palabras de búsqueda se incluyeron los términos MeSH (*Medical Subject Heading*) "Celiac Disease/diagnosis". Se encontraron 111 artículos, de los cuales 38 cumplían con los criterios buscados, aunque 10 de ellos fueron eliminados por no estar disponibles, quedando un total de 28.

Detalle de la búsqueda en LILACS

Como palabras de búsqueda se incluyeron los términos DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud) "Enfermedad Celíaca/DI". Se encontraron 238 artículos, de los cuales 20 cumplían con los criterios buscados, aunque 7 de ellos fueron eliminados por no estar disponibles, quedando un total de 13.

RESULTADOS

Bases conceptuales de la enfermedad celíaca

La EC o esprúe celíaco es una condición inflamatoria de la mucosa del intestino delgado causada por la exposición al gluten de la dieta. La intolerancia

rancia a esta glicoproteína es de carácter permanente, manteniéndose a lo largo de toda la vida, y se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles^{6,12,13}.

Se caracteriza por presentar un cuadro clínico rico en signos y síntomas que constituyen el llamado síndrome de malabsorción, y es considerada actualmente como una enfermedad sistémica, pudiendo afectar además órganos como la piel, el sistema nervioso o el hígado, entre otros^{5,14}.

El patrón oro es la biopsia intestinal, preferentemente de la segunda o tercera porción duodenal por vía endoscópica, realizándose el diagnóstico definitivo si en ella se encuentra atrofia de vellosidades asociada con hiperplasia de las criptas y linfocitosis intraepitelial^{1,5-9}. La biopsia se practica después de realizar la serologías de anticuerpos específicos para la EC. Estos han tomado especial relevancia en los últimos años, dado que la presentación clínica, morfológica y biológica de la EC se ha transformado^{2,15}.

Biopsia intestinal: sus limitaciones

Más allá de su carácter de patrón oro, la biopsia intestinal presenta algunas limitaciones. La EC habitualmente presenta lesiones en parche, encontrándose porciones sanas del intestino, pudiendo confundirse los resultados de la biopsia con falsos negativos; además los hallazgos inflamatorios y de lesión intestinal no son específicos de la EC, sino que pueden corresponder a otros trastornos, como puede verse en la tabla 1^{6,9,16-24}.

Tuberculosis	Esprúe tropical
Giardiasis	Gastroenteritis eosinofílica
Enfermedad de Crohn	Hipoglobulinemia
Linfoma intestinal	Enteropatía idiopática del SIDA
Malnutrición severa	Hipersensibilidad a las proteínas exógenas
Isquemia intestinal	Enfermedad de Whipple
Esprúe celíaco	Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
Esprúe colagenoso	Abetalipoproteinemia

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de atrofia de vellosidades.

La biopsia es un estudio invasivo, siendo necesario utilizar en niños la anestesia general para su realización, con los riesgos que ello implica. Además, la toma de muestra y evaluación de las biopsias intestinales requiere de cierto nivel de experiencia y habilidad^{14,16,25}. En un estudio llevado a cabo por

profesionales del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, se muestra el significativo sobrediagnóstico de EC realizado principalmente con base en biopsias efectuadas en centros no especializados, observadas y analizadas por patólogos generales²⁶.

Importancia de los estudios serológicos y de las pruebas genéticas

Debido a las limitaciones en la realización de la biopsia intestinal para la confirmación diagnóstica de la EC, cobran especial importancia el uso de herramientas más sencillas y precisas. Los marcadores serológicos disponibles específicos de EC son los anticuerpos antigliadina (AAG), predominantemente de clase inmunoglobulinas tipo A (IgA) e inmunoglobulinas tipo G (IgG), y en menor proporción inmunoglobulinas tipo M (IgM); y los AAE y ATGt, ambos de tipo IgA^{16,17,27}. Estos presentan gran utilidad como indicadores de EC en aquellos pacientes con síntomas de la enfermedad. Asimismo, el uso de estudios genéticos está científicamente avalado, teniendo como referentes al HLA DQ2/DQ8¹⁶.

La bibliografía coincide en que la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos varía respecto del sustrato utilizado para el análisis, y de las variantes comerciales⁴, pero asegurando que no haya una deficiencia de IgA previa y que el paciente ingiera una dieta con gluten, se podrían resumir sus valores^{12,25,28-31}, tal como muestra la tabla 2. Los AAE y ATGt son los anticuerpos más sensibles y especifi-

cos, siendo utilizados desde un inicio en busca del diagnóstico de EC^{16,31-33}. En cambio, los AAG, dado su amplio rango respecto de la sensibilidad y especificidad no tienen utilidad diagnóstica^{17,18,29,34}, y se reservan para cuando los anteriores dan negativos, a modo de descarte de la EC, específicamente en

menores de 2 años^{19,34,35}. Aun así, la combinación de 2 anticuerpos, siendo sus resultados positivos, aumenta la precisión diagnóstica para EC^{25,36,37}.

no de los métodos mencionados anteriormente ni los algoritmos anexados a continuación se utilizan para el rastreo de la enfermedad, dado que no está recomendado³⁴.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
AAG IgG	57-100 %	42-98 %	20-95 %	41-88 %
AAG IgA	52-100 %	65-100 %	28-100 %	65-100 %
AAE IgA	75-98 %	96-100 %	98-100 %	80-95 %
ATGt IgA	90-98 %	95-97 %	98 %	94 %

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos específicos para la enfermedad celíaca. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. AAG: Anticuerpos antigliadina. AAE: Anticuerpos antiendomiso. ATGt: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

Respecto al HLA DQ2/DQ8, más del 95 % de los pacientes con EC tiene dichas moléculas en su material cromosómico^{6,11,19,35}. La expresión de estas dos moléculas es necesaria, aunque no suficiente para desarrollar la enfermedad. Estudios realizados en familiares de pacientes celíacos sugieren que los genes del HLA no son los factores principales para desarrollar la EC, pero en aquellos que sí la desarrollan, el HLA DQ2/DQ8 se encuentra presente^{38,39}.

Otras pruebas diagnósticas

El test de la permeabilidad del intestino y la prueba de la D-xilosa no están recomendados para el diagnóstico de la EC, pero sí se utilizan para evaluar la severidad de la EC o sus complicaciones, y son de uso específico del especialista³⁴. Así mismo, la respuesta positiva a la dieta libre de gluten (DLG), o sea, ausencia de signos y síntomas de EC intra-dieta, no debe ser utilizada como parte del diagnóstico³⁴, considerando la gran limitación económica y social que presenta realizarla⁴ y que, además, hay formas refractarias de EC que no resolvería con la DLG³¹.

Por su parte, la endoscopia digestiva convencional (sin toma de biopsia) y de cápsula del duodeno muestra imágenes que son concordantes con la atrofia de vellosidades, como el mosaicismo o la mucosa nodular. Sin embargo, estas tienen una sensibilidad que fluctúa desde el 6 al 98,7 %, por lo que no se considera adecuada para confirmar o descartar la EC^{16,21,31}.

Recomendaciones para el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Las recomendaciones son para el diagnóstico cuando hay sospecha de EC, sea por signos o síntomas o por morbilidades asociadas, pero ningun-

A modo de resumen de la bibliografía analizada, se podrían dividir a los pacientes en 2 grupos^{16,19,35,40}, para luego definir la conducta a seguir.

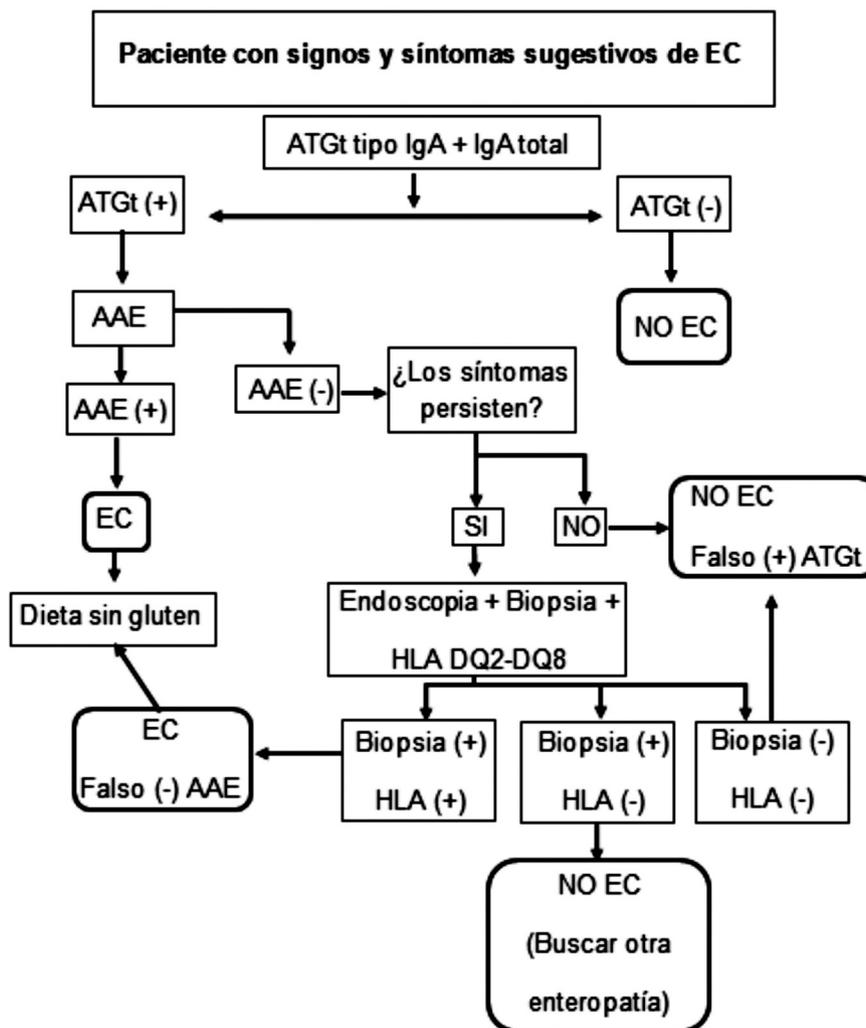
- **Grupo 1:** pacientes con signos y síntomas sugestivos de EC: diarrea crónica o aguda, pérdida de peso, pubertad retrasada, amenorrea, anemia ferropénica, náuseas o vómitos persistentes, distensión abdominal, dolor abdominal crónico, estreñimiento crónico, fatiga crónica, úlceras bucales recurrentes, dermatitis herpetiforme, fracturas óseas frente a traumatismos mínimos (osteopenia u osteoporosis), perfil hepático anormal.

En este grupo se recomienda comenzar con la determinación de ATGt de tipo IgA^{7,8,39}. Un reciente estudio establece que niveles de ATGt superiores a 7 veces el valor de corte considerado para ser positivo, con AAE positivos, se correlacionan con atrofia vellositaria superior a Marsh 2 (hiperplasia de las criptas, con aumento de su profundidad y de linfocitos intraepiteliales) en el 100 % de los casos^{20,41,42}. La clasificación de Marsh permite estadiar las lesiones del intestino delgado en 5 estadios una vez tomada la biopsia duodenal. Es la clasificación más utilizada para complementar el diagnóstico de la EC. Estos resultados podrían poner a elección del paciente si desea continuar con otros estudios serológicos, como el estudio genético (HLA DQ2/DQ8) o con biopsia^{19,35}. Si se decide por los estudios de laboratorio, se recomienda medir los AAE, y si estos son positivos, puede diagnosticarse EC y comenzar la dieta sin gluten^{19,21,30,35,40}. En caso de seronegatividad de los anticuerpos, pero con síntomas persistentes, se recomienda la biopsia y el test de HLA. Si el HLA DQ2/DQ8 es positivo y la

biopsia compatible, se realiza el diagnóstico. Si el HLA es negativo y la biopsia compatible, se descarta EC y se buscan otras enteropatías que puedan causar las lesiones intestinales^{19,35} (algoritmo 1).

deficiencia selectiva de la IgA, hepatitis autoinmune y familiares de primer grado con EC.

En este grupo, dado que los anticuerpos pueden variar de positivos a negativos, se recomienda empezar con HLA DQ2/DQ8. Si este



Algoritmo 1. Diagnóstico de enfermedad celíaca en pacientes sintomáticos.

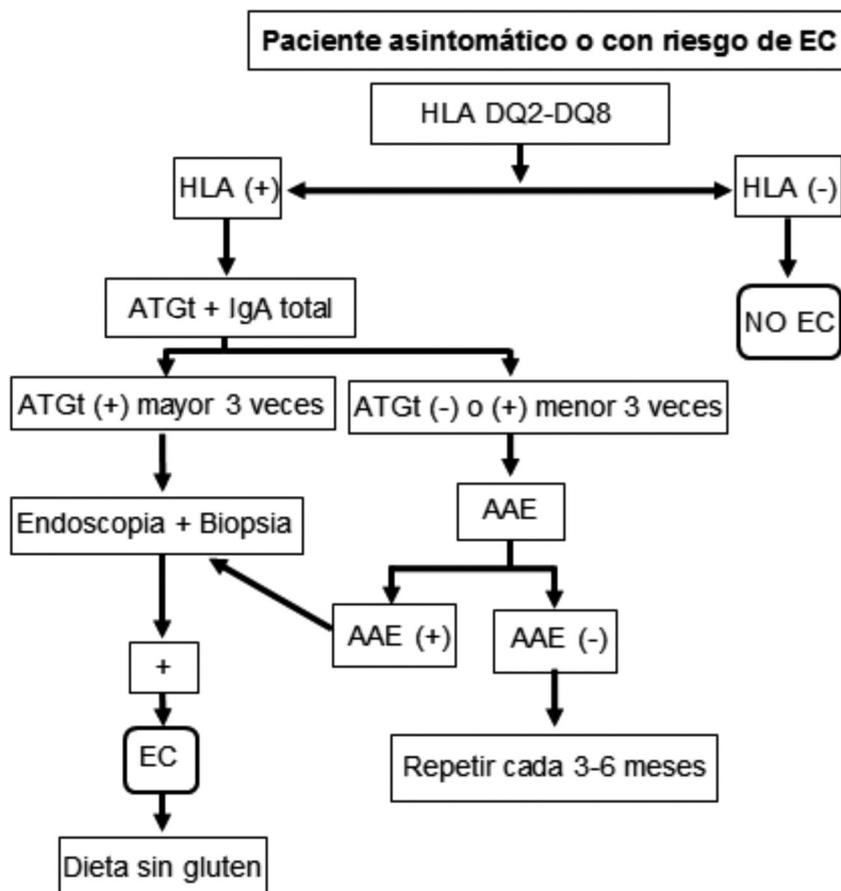
En aquellos que fueron diagnosticados en este grupo, se implementa una DLG y se espera a la resolución de la sintomatología específica y normalización de los anticuerpos^{20,25}. El 70 % de los pacientes tiene mejoría clínica en las primeras dos semanas de dieta⁴³.

- **Grupo 2:** pacientes asintomáticos y con riesgo aumentado de tener EC: presencia activa de entidades clínicas tales como diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, tiroiditis autoinmune, síndrome de Turner, síndrome de Williams,

estudio es negativo, se puede excluir el diagnóstico de EC y no es necesario continuar estudiando al paciente por dicha entidad^{19,34,35}. En aquellos que sean positivos, se debe dosificar ATGt e IgA total para su validación. Si se encuentra elevada 3 veces por encima del valor basal, se realiza la biopsia de intestino, confirmando el diagnóstico en caso de que esta sea positiva. Es importante resaltar que en este grupo, la biopsia es necesaria. En caso de valores de ATGt negativa o elevados pero menos a 3 veces del valor de referencia, se debe soli-

citar AAE. Si es positivo, se solicitará biopsia. Si es negativo, se repetirá esta determinación cada 3 a 6 meses con gluten normal en dieta¹⁹ (algoritmo 2).

El conocimiento de las nuevas recomendaciones diagnósticas, sumado al apoyo bibliográfico actual, permite al profesional de la salud establecer con criterio los estudios que deberá solicitar para



Algoritmo 2. Diagnóstico de enfermedad celíaca en pacientes asintomáticos o con riesgo de enfermedad celíaca

CONCLUSIÓN

Con base en esta revisión, y teniendo en cuenta las nuevas evidencias científicas, es necesario revisar el carácter fundamental de la realización de una biopsia para confirmar el diagnóstico, teniendo en cuenta lo cruento e invasivo de la misma, además de sus limitaciones. Debido a la alta sensibilidad y especificidad documentada de los anticuerpos específicos y del estudio genético, su uso apropiado podría identificar con precisión a la mayoría de los pacientes con EC, obviando la necesidad de realizar la biopsia. Así, la biopsia quedaría restringida a situaciones específicas, tales como pacientes con síntomas confusos y con aumentos relativos de los títulos de anticuerpos, o sin concordancia genética con EC.

cada paciente, logrando de esta manera una atención costo-efectiva y eficaz para realizar el diagnóstico de EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001; 120 (3): 636-51.
2. Garnier-Lengliné H, Brousse N, Candon S, Goulet O, Ruemmele F, Schmitz J. Have serological tests changed the face of childhood coeliac disease? A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2012; 2 (6). pii: e001385.
3. Mora M, Litwin N, Toca MC, Azcona MI, Solís Neffa R, Battiston F et al. Prevalencia de enfermedad celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica de cinco distritos urbanos de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110 (6): 490-6.
4. Bahia M, Vieira AC, Rocha Pessoa DW, Ferreira Simões R, Penna FJ. Importância do ponto de corte dos exames

- sorologicos na indicação de biópsia intestinal para diagnóstico de doença celíaca. *Rev Med Minas Gerais*. 2012; 22 (1): 59-65.
5. Cueto Rúa EA, Nanfíto G. Enfermedad Celíaca. Rápida sospecha, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado y casi "un modo de ser" [Internet]. Buenos Aires: Intramed; 2004 [acceso 17 de julio de 2014]. Disponible en <http://www.intramed.net/UserFiles/Files/Malabsorcion.PDF>
 6. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131 (6): 1981-2002.
 7. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Gaudalini S et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40 (1): 1-19.
 8. National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. 2005; 128 (4 Suppl 1): S1-9.
 9. Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136 (7): 735-45.
 10. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease: report of a round table discussion. *Acta Paediatr Scand*. 1970; 59: 461-3.
 11. Arenas Ruiz-Tapiador JL, Sainz Samitier R. Sospecha y diagnóstico de la enfermedad celíaca del adulto. *Rev Clin Esp*. 2004; 204 (9): 477-9.
 12. Heredia C, Castro F, Palma J. Enfermedad celíaca del adulto. *Rev Med Chile*. 2007; 135: 1186-94.
 13. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43-52.
 14. Cueto Rúa EA. La nueva enfermedad celíaca. *Rev Gastrohnp*. 2011; 13 (1): 51-7.
 15. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing. *Pediatrics*. 2009; 124 (6): 1572-8.
 16. Scanlon SA, Murray JA. Update on celiac disease - etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011; 4: 297-311.
 17. Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vázquez H, Argonz J, Smecuol E et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem*. 2007; 53 (12): 2186-92.
 18. Guerreiro Hernández A, Villaescusa Blanco CR, Morera Barrios LM, Alonso Valle M, Martínez Cardet L, Junco González Y. Detección de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa en pacientes con clínica sugestiva de enfermedad celíaca. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2010; 26 (2): 28-32.
 19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54 (1): 136-60.
 20. Fasano A. A biopsy should not be required to make the diagnosis [Internet]. Bethesda: American Gastroenterological Association; 1 de octubre de 2013 [acceso 17 de Julio de 2014]. Disponible en: <http://www.gastro.org/journals-publications/aga-perspectives/october-november-2013/a-biopsy-should-not-be-required-to-make-the-diagnosis>
 21. Cammarota G, Gasbarrini A, Gasbarrini G. No more biopsy in the diagnostic work-up of celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62 (1): 119-21.
 22. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2010; 42 (1): 28-32.
 23. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (9): 2103-10.
 24. Brown IS, Smith J, Rosty C. Gastrointestinal pathology in celiac disease: a case series of 150 consecutive newly diagnosed patients. *Am J Clin Pathol*. 2012; 138 (1): 42-49.
 25. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (25): 3144-52.
 26. Pinto Sánchez MI, Smecuol E, Vázquez H, Mazure R, Mauriño E, Bai JC. Very high rate of misdiagnosis of celiac disease in clinical practice. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009; 39 (4): 250-3.
 27. Donat Aliaga E, Polo Miquel B, Ribes-Koninckx C. Marcadores serológicos de enfermedad celíaca. *Acta Pediatr Esp*. 2003; 61 (1): 24-32.
 28. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzù G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (6): 1325-31.
 29. Lozano W, Méndez V, Ferreira MI, Gutiérrez C. Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antigliadina y antiendomiso realizados en el Laboratorio de Inmunología del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Chil Pediatr*. 2004; 75 (5): 485-9.
 30. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54 (2): 229-41.
 31. Araya M, Parada A. Poniendo al día la enfermedad celíaca. *Rev Med Clin Condes*. 2011; 22 (2): 204-10.
 32. Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Host HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010; 303 (17): 1738-46.
 33. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31 (7): 73-81.
 34. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (5): 656-76.
 35. Miranda Díaz M, Alonso Romero L, De Castro Ochoa M, Millán Jiménez A. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paediatrica*. 2012; XIX (2): 28-33.
 36. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS, López R, Kumaravel A, Carey WD et al. Diagnosis of celiac disease in adults based on serology test results, without small-bowel biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11 (5): 511-6.

37. Swallow K, Wild G, Sargur R, Sanders DS, Aziz I, Hopper AD et al. Quality not quantity for transglutaminase antibody 2: the performance of an endomysial and tissue transglutaminase test in screening coeliac disease remains stable over time. *Clin Exp Immunol.* 2013; 171 (1): 100-6.
38. Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet.* 1999; 36 (9): 687-90.
39. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002; 50 (5): 624-8.
40. Augusto Moura AC, de Castro-Antunes MM, Melo de Lima LA, de Melo Nobre JM, Farias Almeida Motta ME, Pontes da Silva GA. Triagem sorológica para doença celíaca em adolescentes e adultos jovens, estudantes universitários. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2012; 12 (2): 121-6.
41. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A et al; Study Group on Autoimmune Diseases of Italian Society of Laboratory Medicine. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (1): 44-9.
42. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics.* 2005; 115 (5): 1341-6.
43. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis.* 2010; 42 (10): 685-91.