



ORIGINAL

Predicción de lesión histológica intestinal en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca

C. Sierra Salinas^a, J. Blasco Alonso^{a,*}, V.M. Navas López^a, M.I. Vicioso^b, J. Serrano Nieto^a, B. Weil Lara^c, D. Alfageme Pérez de las Vacas^a y A. Barco Gálvez^a

^a Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga, España

^b Servicio de Laboratorio Clínico Pediátrico, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga, España

Recibido el 25 de agosto de 2010; aceptado el 28 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Transglutaminasa
tisular;
Biopsia intestinal;
Antiendomisio

Resumen

Introducción: Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de enfermedad celíaca (EC), si bien la biopsia intestinal sigue siendo el patrón oro para establecer el diagnóstico. La positividad de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA (AATGt-IgA) y los anticuerpos antiendomisio IgA (AAE-IgA) se correlaciona con histología intestinal patológica. La atrofia vellositaria (Marsh 3) representa una característica fundamental para el diagnóstico de EC. El tipo correspondiente a Marsh 2 (hiperplasia críptica) es debatido como lesión propia de la EC.

Objetivo: Comprobar el nivel de AATGt-IgA que corresponda a un valor predictivo positivo (VPP) de lesión histológica de 100% para el diagnóstico de EC.

Material y métodos: Serie de 120 pacientes menores de 14 años sin déficit de IgA sometidos a biopsia intestinal con serología positiva tanto a AATGt-IgA como AAE-IgA. Para los AATGt-IgA según recomendación del fabricante se consideran valores positivos cifras ≥ 16 U/ml. Se establece el VPP de AATGt-IgA a diferentes puntos de corte.

Resultados: La distribución de los hallazgos histológicos en relación con el punto de corte de AATGt-IgA pone de manifiesto el mayor número de lesiones patológicas a medida que aumenta los valores de AATGt-IgA. Con valores del punto de corte por encima de 7,5-10,6 se corresponde con Marsh 2 2,1% y Marsh 3 93,4%; por encima de 10,6 veces el punto de corte, todas las biopsias se catalogan como Marsh 3 (100%). El VPP considerando solo las lesiones Marsh 3 alcanza bajo valor (55%) con serología positiva a AATGt-IgA con valores comprendidos entre 16 y 67 U/ml (1 a 4,2 x punto de corte), y elevado valor (92%) para las concentraciones entre 68 y 118 U/ml (4,3 a 7,4 x punto de corte), y para los casos con 69-170 U/ml (7,5 a 10,6 x punto de corte) (93%). Por encima de 170 U/ml (> 10,6 x punto de corte) el VPP es 100%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierblascoalonso@yahoo.es (J. Blasco Alonso).

Conclusiones: El uso de valores superiores al punto de corte recomendado lógicamente debe mejorar aún más la especificidad del test y su VPP. En el 31,6% de los pacientes con positividad para AATGt-IgA y AAE-IgA (38/120) hubiera sido posible diagnosticar la enfermedad sin biopsia intestinal al contar con VPP de 100%. Como existen diversos kits comerciales con distintos puntos de corte, no es posible la estandarización de los resultados, por lo que hay que ser muy cautos para establecer recomendaciones basadas en los valores de AATGt-IgA.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coeliac disease;
Tissue
transglutaminase;
Antiendomysial;
Intestinal biopsy

Prediction of intestinal histological lesions in paediatric patients with coeliac disease

Abstract

Introduction: Serological markers are of great interest in coeliac disease (CD), although intestinal biopsy is still the gold standard for establishing the diagnosis. Tissue transglutaminase IgA antibodies (AATGt-IgA) and antiendomysial antibodies IgA (AAE-IgA) are closely correlated to intestinal damage observed in biopsies. Villous atrophy (Marsh 3) plays a major role in CD diagnosis. Marsh 2 stage (crypt hyperplasia) as a CD marker is still under debate.

Objective: To ascertain an AATGt-IgA level that corresponds to a positive predictive value (PPV) of 100% for a histological CD diagnosis.

Material and methods: A series of 120 patients younger than 14 years, non-IgA deficient, who underwent an intestinal biopsy and were positive for both serological markers (AATGt-IgA and AAE-IgA). For AATGt-IgA, according to the manufacturer's recommendations, a value greater than 16 IU/mL is considered as a positive value. The PPV of AATGt was determined for different cut-off points.

Results: The histological findings distribution is directly correlated to the AATGt-IgA cut-off point. When the cut-off point is set above 7.5-10.6 times the commercial reference value, there is a 2.1% of Marsh 2 lesions and 93.4% of Marsh 3; above 10.6 times the reference value, all biopsies were Marsh 3 (100%). The PPV that considers Marsh 3 is (93.4%). The PPV, for considering Marsh 3 is low (55%) when AATGt-IgA serology is positive with levels between 16 and 67 IU/ml (1-4.2 times the cut-off point) and a higher value (92%) for concentrations between 68 and 118 IU/ml (4.3-7.4 times) and for cases with 69-170 IU/ml (7.5-10.6 times); above 170 IU/ml (>10.6 times) PPV is 100%.

Conclusion: The use of values higher than the recommended cut-off point must logically improve specificity and PPV. In 31.6% patients positive for AATGt-IgA and AAE-IgA (38/120) it would have been possible to diagnose the disease without intestinal biopsy as of the PPV was 100%. It is not possible to standardise results as there are different commercial kits with variable cut-off points, so we must be cautious when setting recommendations based on AATGt-IgA.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC), enteropatía mediada inmunológicamente desencadenada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos, presenta una prevalencia mundial en torno al 1% de la población pediátrica de Norteamérica y Europa^{1,2}, estimándose en España en 1/118 en la población infantil³. Según diversos estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo, la EC sin sintomatología clásica es más frecuente que la forma sintomática, constituyendo un reto para el sistema sanitario su detección precoz⁴⁻⁶.

Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de EC, si bien la biopsia intestinal sigue siendo el patrón oro para establecer el diagnóstico. Los tests serológicos ayudan a seleccionar individuos con mayor probabilidad de presentar la EC, siendo particularmente útiles en aquellos sin síntomas gastrointestinales, en aquellos con enfermedades asociadas a la EC y para el despistaje de familiares de primer grado de enfermos diagnosticados. Debe conside-

rarse, no obstante, que la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico, siendo necesario en ocasiones recurrir a pruebas más avanzadas como estudio genético cuando la sospecha diagnóstica es elevada.

Los marcadores disponibles son:

Anticuerpos antigliadina (AAG)

Fueron los primeros en utilizarse. Son tanto de clase IgA como IgG. Se utilizan preferentemente los de clase IgA. Actualmente se han sustituido por los anticuerpos antigliadina deamidado de clase IgA e IgG, con excelente sensibilidad y especificidad.

Anticuerpos antiendomiso (AAE-IGA)

Su sensibilidad y su especificidad es elevada. Tienen el inconveniente de la laboriosidad de su

determinación, mayor coste y la subjetividad en la interpretación.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA (AATGt-IgA)

Existe unanimidad en emplearlo como primera medida en la investigación de la enfermedad al presentar elevada sensibilidad y especificidad y por las características del test (ELISA) menos laborioso y bastante más objetivo que el test de inmunofluorescencia de los AAE-IgA⁷. En muchos laboratorios clínicos los AAE-IgA se investigan para confirmar la presencia de AATGt-IgA. También está disponible la determinación de anticuerpos de clase IgG, especialmente útil en caso de déficit de IgA.

El resultado de la serología AATGt-IgA determina la conducta que seguir. En la práctica en sujetos con serología positiva, se indica la biopsia intestinal puesto que la sensibilidad y especificidad de la serología es muy elevada (> 95%)⁷. En los casos de serología negativa, si existe duda por los antecedentes personales o familiares, no permite excluir con seguridad el padecimiento de la enfermedad. Ello resulta particularmente cierto en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas. Por otro lado, el hecho de presentar alteraciones morfológicas poco relevantes (infiltración de linfocitos intraepiteliales sin atrofia vellositaria) no excluye que el enfermo presente síntomas y signos de enfermedad clínicamente relevantes. Por este motivo, ante la presencia de síntomas sugestivos con serología negativa, especialmente en grupos de riesgo, la investigación debe completarse con estudio genético y si este es concordante con EC debe efectuarse biopsia intestinal.

Los estudios genéticos (HLA-DQ2/DQ8) son útiles en el manejo de la enfermedad celíaca. El 95% de los pacientes con enfermedad celíaca son HLA-DQ2 positivos, mientras que solo lo expresan el 20-30% de los individuos de la población general. El resto de los pacientes celíacos (4-5% del total) posee variantes alélicas que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2 o un solo alelo del HLA-DQ2. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 permite excluir el diagnóstico de EC⁸ por el elevado valor predictivo negativo.

La prueba de oro para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la biopsia intestinal antes de proceder a la retirada del gluten de la dieta. El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el grado de lesión según los criterios de Marsh modificados por Oberhuber⁹. El espectro de lesiones histológicas que presentan estos pacientes es amplio, desde formas de enteritis linfocítica, donde únicamente se encuentra un incremento de la población de linfocitos intraepiteliales (> 30%) (Marsh 1), hasta formas de hiperplasia de criptas (Marsh 2 = Marsh 1 + hiperplasia críptica) o atrofia vellositaria de la mucosa (Marsh 3 = Marsh 2 + grado variable de atrofia vellositaria), subdividida en atrofia parcial (3a), subtotal (3b) o total (3c). La lesión vellositaria Marsh 3 representa claramente una característica primordial de la EC. El tipo correspondiente a Marsh 2 es debatido como lesión propia de la EC, aunque puede sugerir la enfermedad. La presencia de solo cambios infiltrativos (Marsh 1) es inespecífica en edad pediátrica y requiere ampliar el estudio. El estadio Marsh 0 corresponde a la normalidad.

Dada las características invasivas que comporta la realización de la biopsia intestinal se discute en el seno de la comunidad científica si se dispone de criterios firmes para poder diagnosticar la EC en determinados casos sin necesidad de biopsia intestinal¹⁰⁻¹³.

En este estudio evaluamos retrospectivamente la histopatología intestinal en pacientes pediátricos con AATGt positiva con idea de comprobar la correlación histológica a partir de determinado punto de corte.

Los objetivos del estudio son:

- Comprobar el nivel de AATGt-IgA que corresponda a un valor predictivo positivo (VPP) del 100% para el diagnóstico de EC considerando las lesiones histológicas Marsh 3.
- Comprobar el nivel de AATGt-IgA que corresponda a VPP del 100% para el diagnóstico de EC considerando las lesiones histológicas Marsh 2 y 3.

Material y métodos

Serie de 120 pacientes menores de 14 años sometidos a biopsia intestinal con serología positiva tanto a AATGt-IgA como AAE-IgA representando el 63,4% de los 189 pacientes sometidos a biopsia intestinal por sospecha de EC en el período 2006-2010. Los no incluidos, 69/189 (36,6%) pertenecen a sujetos a los que se efectuó biopsia intestinal por sospecha de EC, unos con déficit de IgA (7/69) y otros con AATGt-IgA positivo (62/69), realizados en diversos laboratorios externos y no comprobado en nuestro hospital (41/62), otros sin datos de AAE-IgA (17/62) y también pacientes investigados en nuestro centro con AATGt-IgA positivo y AAE-IgA negativo (4/62).

Se efectuó estudio retrospectivo (2006-2010) de pacientes sometidos a biopsia intestinal por endoscopia o por cápsula con diagnóstico de presunción de EC con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes sintomáticos o bien asintomáticos, pero pertenecientes a grupos de riesgo (familiares de primer grado, diabetes, síndrome de Down, etc.).
- Sin déficit de IgA.
- Positividad para AATGt-IgA en dos determinaciones (al remitirlo a consulta y durante su estudio) y positividad para AAE-IgA.
- No haber iniciado dieta sin gluten.

Los AATGt-IgA se determinan por ELISA utilizando transglutaminasa recombinante humana como fuente antigénica (EUROSPITAL Eu-tTG IgA). Según recomendación del fabricante se considera valores positivos cifras ≥ 16 U/ml, con zona dudosa entre 9 y 16 U/ml y valores negativos < 9 U/ml. Para los casos correspondientes a los años 2006 y 2007, el punto de corte que entonces recomendaba el mismo fabricante era de 7 U/ml. Se han extrapolado los valores obtenidos con el kit anterior a los obtenidos con el kit actual por medio de un ajuste lineal recomendado y validado por el fabricante.

Los AAE-IgA se determinaron por el método de inmunofluorescencia indirecta considerándose positivo a partir de diluciones de 1:5.

Tabla 1 Distribución de lesiones histológicas según punto de corte de AATGt-IgA

Múltiplos del punto de corte de AATGt-IgA de 16 U/ml	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3
1-4,2	2	1	2	6
4,3-7,4	0	1	1	23
7,5-10,6	1	1	1	43
> 10,6	0	0	0	38

Tabla 2 VPP para diferentes puntos corte de AATGt-IgA en 120 pacientes considerando EC solo las lesiones histológicas Marsh 3

AATGt-IgA		Número de pacientes		VPP (%)
U/ml	Múltiplos del punto de corte (16 U/ml)	EC (Marsh 3)	No EC	
16-67	1-4,2	6	5	55
68-118	4,3-7,4	23	2	92
120-169	7,5-10,6	43	3	93
> 170	> 10,6	38	0	100

AATGt-IgA expresado como U/ml y como múltiplos del punto de corte.

El intervalo entre serología positiva y ejecución de biopsia intestinal oscila entre 5 y 53 días. En 40 casos se realiza biopsia intestinal por endoscopia y en 80 por cápsula. Las biopsias fueron evaluadas por los criterios de Marsh modificados por Oberhuber⁹.

Consideramos diagnóstico firme de EC las lesiones histológicas Marsh 3 asociadas a serología positiva. Se incluye también para valoración el grupo constituido por los casos correspondientes a Marsh 2, además de los Marsh 3. Las lesiones Marsh 1 se consideran inespecíficas.

Se establece el VPP de AATGt-IgA a diferentes puntos de corte.

Se registró el estudio genético en 71 de los 120 pacientes, todos ellos como pertenecientes al grupo de estudio, presentaban AATGtIgA (+) y AAE-IgA (+), practicándose en todos los casos correspondientes a lesiones Marsh 0, 1, 2 y también en un elevado número de lesiones Marsh 3.

Resultados

La distribución de los hallazgos histológicos en relación con el punto de corte de AATGt-IgA (16 U/ml) pone de manifiesto un mayor número de lesiones patológicas a medida que aumenta los valores de AATGt-IgA (tabla 1). Con valores $\leq 4,2$ veces el punto de corte (11/120) se comprueba Marsh 2 en 2/11 (18,1%) y Marsh 3 en 6/11 (54,5%); con

cifras comprendidas entre 4,3 y 7,4 veces el punto de corte (25/120) se aprecia Marsh 2 en 1/25 (4%) y Marsh 3 en 23/25 (92%); cuando el múltiplo del punto de corte asciende a 7,5-10,6 (46/120) se corresponde con Marsh 2 1/46 (2,1%) y Marsh 3 43/46 (93,4%); por encima de 10,6 veces el punto de corte (38/120), todas las biopsias se catalogan como Marsh 3 38/38 (100%).

El cálculo del VPP para EC considerando solo las lesiones Marsh 3 para el diagnóstico de la enfermedad comprueba bajo VPP (55%) con serología positiva a AATGt-IgA con valores comprendidos entre 16 y 67 U/ml (1 a 4,2 x punto de corte), y VPP elevado (92%) para los valores entre 68 y 118 U/ml (4,3 a 7,4 x punto de corte), y de 93% para los casos con 69-170 U/ml (7,5 a 10,6 x punto de corte). Por encima de 170 U/ml (> 10,6 x punto de corte) el VPP es 100% (tabla 2).

Si se añade los pacientes con serología positiva AATGt-IgA y Marsh 2 a los pacientes con lesión Marsh 3, el VPP aumenta para los valores serológicos de 16-67 U/ml (1-4,2 x punto de corte) a 73%, a 96% los casos con 68-118 U/ml (4,3-7,4 x punto de corte) y también para los valores de 69-170 U/ml (7,5 a 10,6 x punto de corte). Para los correspondientes a cifras por encima de 170 U/ml (> 10,6 x punto de corte) el VPP es 100% (tabla 3).

Se registró el estudio genético en 71 de los 120 pacientes (59,1%) correspondiendo 68/71 a DQ2 y 3/71 a DQ8, todos ellos como pertenecientes al grupo de estudio, presentaban AATGtIgA (+) y AAE-IgA (+).

Tabla 3 VPP para diferentes puntos corte de AATGt-IgA en 120 pacientes considerando EC las lesiones histológicas Marsh 2 y 3

AATGt-IgA		Número de pacientes		VPP (%)
U/ml	Múltiplos del punto de corte (16 U/ml)	EC (Marsh 3 + Marsh 2)	No EC	
16-67	1-4,2	8	3	73
68-118	4,3-7,4	24	1	96
120-169	7,5-10,6	44	2	96
> 170	> 10,6	38	0	100

AATGt-IgA expresado como U/ml y como múltiplos del punto de corte.

Discusión

De acuerdo con las recomendaciones actuales, la comprobación serológica es de importancia capital en la investigación de la EC⁷. Está bien establecido que la positividad en AATGt-IgA y en AAE-IgA se correlaciona con histología intestinal patológica¹⁴. Existen publicaciones que correlacionan altos títulos de AATGt-IgA con atrofia vellositaria¹⁵ y aunque la sensibilidad y especificidad de AATGt-IgA es muy elevada, se recomienda asociar la investigación de AAE-IgA, pues los pacientes, sin déficit de IgA, con positividad para AATGt-IgA pero con AAE-IgA negativo presentan escasas posibilidades de presentar lesión histológica que sea compatible con el diagnóstico de EC¹⁶. En estas condiciones Weiss describe solo una tasa de 12% de EC en los pacientes AATGt-IgA (+) y AAE-IgA (-)¹⁶ aunque actualmente se debate si estos pacientes son realmente falsos (+) para AATGt-IgA pues se describen pacientes adultos con EC avanzada con AAE-IgA (-)¹⁷. En nuestro hospital se optó hace más de una década por incorporar la investigación de AAE-IgA como complemento a la serología AATGt-IgA.

Los tests comercialmente disponibles para la investigación de AATGt-IgA se han desarrollado con elevada sensibilidad y especificidad con el valor del punto de corte recomendado por el fabricante¹⁸. El uso de valores superiores al punto de corte recomendado lógicamente debe mejorar aún más la especificidad del test y su VPP.

El estudio histológico del intestino delgado continúa siendo la referencia para el diagnóstico de la EC, pero en realidad es un dato más en el complejo diagnóstico pues el daño histológico de la mucosa intestinal no es específico para la EC, siendo imprescindible la comprobación clínica y la recuperación serológica.

El propósito de este estudio ha sido determinar si con un título determinado de AATGt-IgA y con positividad para AAE-IgA el diagnóstico de EC es completamente seguro, eliminando la necesidad de biopsia intestinal. En el 31,6% de los pacientes con positividad para AATGt-IgA y AAE-IgA (38/120) hubiera sido posible diagnosticar la enfermedad sin biopsia intestinal al contar con VPP de 100%. En estos casos seleccionados Catassi y Fasano opinan que la biopsia intestinal no añade ninguna información útil para el diagnóstico de EC ni para el tratamiento¹⁹. Teniendo en cuenta la carga asistencial que soportan nuestras Unidades de Gastroenterología Infantil, la reducción en el número de biopsias intestinales aliviaría significativamente la lista de espera, y se evitaría que en el transcurso de la espera —en no pocos casos varias semanas— los padres iniciaran la dieta sin gluten invalidando por tanto la biopsia intestinal.

Puede argumentarse cierta limitación a la interpretación de la histología intestinal de nuestros pacientes en función del modo en que se obtiene la biopsia intestinal. Aunque en 40 sujetos se efectuó por endoscopia y el resto por cápsula no creemos que pueda distorsionar significativamente los datos histológicos. La histología convencional puede tener otras limitaciones independientemente del modo en que se obtiene la muestra, y así una mucosa normal puede parecer atrofica cuando el fragmento no es cortado longitudinalmente²⁰.

Como existen diversos kits comerciales con distintos puntos de corte, no es posible la estandarización de los resultados, por lo que hay que ser muy cautos para estable-

cer recomendaciones basadas en los valores de AATGt-IgA²¹. El estudio presentado, al pertenecer solo a un laboratorio, debe ser considerado preliminar, necesitando para su validación un amplio estudio multicéntrico.

Como consecuencia de la utilización masiva de marcadores, se describen sujetos con AAE-IgA (+) y con arquitectura vellositaria normal siendo catalogados como falsos positivos, aunque realmente pueden representar un grado leve de EC (Marsh 1 o 2) y tales casos pueden beneficiarse de dieta exenta en gluten²². En estos casos los depósitos subepiteliales anti-transglutaminasa de clase IgA confirmarían la enfermedad²⁰. Esta técnica aún de muy escasa aplicación permitirá el diagnóstico en casos con normalidad histológica o con lesiones mínimas. La detección temprana de la EC es importante para prevenir complicaciones a largo plazo, y en estos casos son necesarios estudios longitudinales para determinar si los tests serológicos son de garantía para la detección precoz de la EC antes que el daño intestinal progrese.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 2003;143:308–14.
- Maki M, Mustalahati K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517–24.
- Castañó L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:80–4.
- West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut*. 2003;52:960–5.
- Polanco I, Roldán B, Arranz M. Documento Técnico. Protocolo de Prevención Secundaria de la Enfermedad Celíaca. Dirección General Salud Pública y Alimentación. Madrid. 2006.
- Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1454–60.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. 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;40:1–19.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: www.nice.org.uk/CG86.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185–94.
- Barker CC, Mitton C, Levon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics*. 2005;115:1341–6.
- Diamanti A, Colistro F, Calce A, Devito R, Ferretti F, Minozzi A, et al. Clinical value of immunoglobulin A antitransgluta-

- minase assay in the diagnosis of celiac disease. *Pediatrics*. 2006;118:e1696–700.
12. Prause C, Ritter M, Probst C, Daehnrich C, Schlumberger W, Komorowski L, et al. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:52–8.
 13. Sugai E, Moreno ML, Hwang H, Crivelli A, Nachman F, Vazquez H, et al. Celiac disease serology in patients with different pre-test probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol*. 2010;16:3144–52.
 14. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:219–21.
 15. Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, Leiferman KM, Zone JJ, Horsley W, et al. Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. *Clin Gastr Hepat*. 2007;5:567–73.
 16. Weiss B, Bujanover Y, Avidan B, Fradkin A, Weintraub I, Shainberg B. Positive tissue transglutaminase antibodies with negative endomysial antibodies: low rate of celiac disease. *IMAJ*. 2004;6:9–12.
 17. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55:1746–53.
 18. Parizade M, Bujanover Y, Weiss B, Nachmias V, Shainberg B. Performance of serology assays for diagnosing celiac disease in a clinical setting. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:1576–82.
 19. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010;123:691–3.
 20. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology. *Dig Liver Dis*. 2010;42:28–32.
 21. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, Schöni M, Schbli S. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *Eur J Pediatr*. 2009;168:839–45.
 22. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009;136:816–23.