

Enfermedad celíaca en niños con síndrome de Down

Celiac disease in children with Down syndrome

Carlos Alberto Velasco-Benítez^{a,b}, Lina Johanna Moreno-Giraldo^c

^aDepartamento de Pediatría, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

^bUniversidad de Granada. Granada, España

^cUniversidad Santiago de Cali. Cali, Colombia

Recibido: 9 de octubre de 2018; Aceptado: 23 de mayo de 2019

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) en niños con síndrome de Down (SD) ha sido publicada por varios países, sin que existan datos para Colombia. **Objetivo:** Determinar la frecuencia y factores relacionados de EC en niños con SD, comparado con un grupo de niños sin SD, analizando las manifestaciones clínicas, inmunológicas y genéticas. **Pacientes y Método:** Fueron estudiados 209 niños, 1-18 años de edad ($8,4 \pm 4,1$ años; 55,5% sexo femenino): 97 con SD y 112 sin SD usando como marcador serológico los anticuerpos anti-transglutaminasa (tTG2); se estudiaron variables de edad, género, raza, origen, peso, talla y síntomas digestivos. A los niños con tTG2 positivos, se les realizó biopsia duodenal y genotipo. Se estimó la proporción de niños con SD, sin SD y EC y su IC95%; medidas de tendencia central, análisis univariado y bivariado, siendo significativa una $p < 0,05$. **Resultados:** Ocho niños con SD (8,2%) y 5 niños sin SD (4,5%) fueron tTG2 positivos ($p = 0,200$). Ninguno presentó deficiencia de IgA sérica. Un niño con SD presentó EC con Marsh II (1,0%); y 2 niños con SD (2,1%) y 2 sin SD (1,8%), presentaron EC potencial ($p = 0,432$). Tres niños fueron HLA-DQ2. Hubo mayor oportunidad de presentar EC en el grupo de pre-escolares ($OR = 6,14$ IC95% = $0,41-87,35$ $p = 0,0462$). **Conclusiones:** La frecuencia de EC por biopsia intestinal en estos niños con SD es muy inferior a lo relatado en la literatura, estando asociada al pre-escolar, y siendo su principal alelo el DQ2, hallazgos similares a lo descrito a nivel mundial.

Palabras clave:

Genotipo;
enfermedad celíaca;
enfermedad celíaca
potencial;
síndrome de Down;
niños

Abstract

Celiac disease (CD) in children with Down syndrome (DS) has been published by several countries, without available data for Colombia. **Objective:** To determine the frequency and related factors of CD in children with DS, compared with a group of children without DS, analyzing the clinical, immunological, and genetic manifestations. **Patients and Method:** A total of 209 children between 1-18 years of age (8.4 ± 4.1 years, 55.5% female) were studied, 97 with DS and 112 without DS, using anti-transglutaminase antibodies as serological marker (tTG2). Variables of age, gender, race, ori-

Keywords:

Genotype;
celiac disease;
potential celiac disease;
Down syndrome;
children

Correspondencia:
Carlos Alberto Velasco-Benítez
carlos.velasco@correounivalle.edu.co

gin, weight, height, and digestive symptoms were studied. Children with positive tTG2 underwent duodenal biopsy and genotype. The proportion of children with DS, without DS, and CD was estimated and their 95% CI; measures of central tendency, univariate and bivariate analysis, considering a $p < 0.05$ significant. **Results:** Eight children with DS (8.2%) and five children without DS (4.5%) were tTG2 positive ($p = 0.200$). None presented serum IgA deficiency. One child with DS presented CD with Marsh II (1.0%), and two children with DS (2.1%) and two without DS (1.8%), presented potential CD ($p = 0.432$). Three children were HLA-DQ2. CD was more likely in the preschool group (OR = 6.14 95%CI = 0.41-87.35 $p = 0.0462$). **Conclusions:** The CD frequency due to intestinal biopsy in children with DS is much lower than that reported in the literature, being associated with preschool, and having DQ2 as its main allele. These findings are similar to those described worldwide.

Introducción

Se define enfermedad celíaca (EC) como un trastorno sistémico mediado por el sistema inmune, ocasionado por el gluten y las prolaminas relacionadas, en individuos susceptibles genéticamente que se caracteriza por la presencia de una combinación de manifestaciones clínicas variables dependientes del gluten, anticuerpos específicos para EC, haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía¹.

La prevalencia de EC a nivel mundial está entre el 0,1%-5,6%². En una revisión sistemática y de meta-regresión realizada en Colombia, se concluye que la EC parece ser una condición rara en los colombianos³; sin embargo, en un grupo de niños con diabetes mellitus tipo 1, asintomáticos a riesgo de presentar EC, se reporta una prevalencia del 7,1%⁴.

Algunos síndromes genéticos son reconocidos por estar asociados con EC; como el síndrome de Down (SD)⁵. El primer caso de un paciente con SD y EC fue descrito en 1975⁶. La prevalencia por biopsia de EC en niños con SD es reportada en 1,6%-13,0%⁷⁻²¹, con riesgo incrementado de hasta 6 veces de EC, en individuos con SD²². Las Guías de la Academia Americana de Pediatría en SD y EC recomiendan tamizaje para EC en niños con SD sintomáticos²³ y las Guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica ESPGHAN en niños y adolescentes asintomáticos con riesgo genético para desarrollar EC, como SD¹. El diagnóstico de la EC se realiza mediante la toma de anticuerpos específicos (anti-TG2, EMA o anti-DGP), haplotipos HLA-DQ2/HLA-DQ8 y biopsia duodenal¹. La detección temprana de la EC disminuye el riesgo tanto de linfoma^{24,25} como de mortalidad²⁶. A pesar que la presencia de EC en niños con SD ya ha sido publicada por varios países, no hay datos de estas dos condiciones en Colombia. El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia y factores relacionados de EC en niños con SD, comparado con un grupo de niños sin SD, analizando las manifestaciones clínicas, inmunológicas y genéticas.

Pacientes y Método

Se diagnosticó síndrome de Down (SD) como una entidad genética causada por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales (trisomía del par 21), caracterizado por la presencia de un grado variable de retraso mental y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible²⁷. Se diagnosticó EC cuando la IgA anti-transglutaminasa (tTG2) fue positiva; el haplotipo HLA-DQ2 y HLA-DQ8 compatible; la histopatología del duodeno demostró anormalidad de la vellosidad intestinal con un Marsh grado II o mas y se presentó una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten; y EC potencial cuando la tTG2 fue positiva, el HLA compatible y sin anomalías histológicas a la biopsia duodenal, con o sin signos y síntomas¹.

Se realizó un estudio observacional descriptivo comparativo en niños con diagnóstico de SD que asistieron entre el 9 de mayo de 2014 y el 23 de mayo de 2018 a la Consulta Externa de Pediatría del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia, institución de tercer nivel de atención del suroccidente del país y a la Fundación Fundar Humanos Down (Fundown) de Bucaramanga, Colombia, institución a la que pertenecen los niños con SD del nororiente del país. Los criterios de inclusión fueron niños con diagnóstico de SD, de ambos sexos, entre los 6 meses de edad que en su alimentación complementaria ya habían consumido gluten y hasta los 18 años de edad; y los criterios de exclusión fueron niños con SD con diabetes mellitus tipo 1, con enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, con diagnóstico previo de EC, con enfermedad inflamatoria intestinal y no consumidores de gluten. Un grupo de niños escogidos al azar, de ambos sexos, entre los 6 meses y 18 años de edad, consumidores de gluten, asintomáticos, sin SD, sin patologías y sin antecedentes familiares de EC que asistieron a la Consulta Externa de Pediatría del HUV de Cali, Colombia y de dos Instituciones Educativas

Públicas de Cali y Floridablanca, Colombia sirvieron como controles. Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas como edad, sexo, raza y origen; antropométricas como peso y talla. Las variables clínicas digestivas que se tuvieron en cuenta fueron el estreñimiento, el vómito, la distensión abdominal, la esteatorrea, la diarrea, el dolor abdominal, las flatulencias y la pérdida de peso.

A todos los niños se les realizó tamizaje mediante una Ig A anti-transglutaminasa (tTG2) *Biocard™ Celiac Test* Ani Biotech, Vantaa, Finland (97,4% sensibilidad, 96,9% especificidad)^{28,29}. A los niños con ausencia de Ig A total en el *Biocard™ Celiac Test* se les tomó Ig G sérica anti-transglutaminasa para EC. A los niños tTG2 positivos, se les realizó endoscopia de vías digestivas altas con toma de biopsias y haplotipos HLA-DQ2/HLA-DQ8. Se tomaron un mínimo de 4 biopsias del bulbo y segunda porción duodenal. La evaluación del material de biopsia fue realizado por el mismo patólogo luego de la tinción de hematoxilina-eosina. La inmunohistoquímica del antígeno leucocito común fue usada para la evaluación del conteo de leucocitos intraepiteliales, y la presencia de mas de 30 linfocitos intraepiteliales versus 100 células epiteliales detectados por antígeno leucocito común fue considerado como linfocitosis intraepitelial^{30,31}. Según Marsh-Oberhuber la histopatología fue clasificada como Marsh I cuando se demostró “lesión infiltrativa”, “lesión infiltrativa-hiperplásica” como Marsh II, y “atrofia vellosa” como Marsh III (parcial IIIa, subtotal IIIb y total IIIc)³². La genotipificación del HLA-DQ2 y HLA-DQ8, se realizó por reacción en cadena de polimerasa³³.

Según grupos de edad se clasificaron en lactantes (< 2 años de edad), pre-escolares (> 2 y hasta los 5 años de edad), escolares (> 5 y hasta los 12 años de edad) y adolescentes (> 12 y hasta los 18 años de edad). La raza fue clasificada en mestiza, afrodescendiente, blanca e indígena. Para los niños sin SD, según la OMS se clasificaron en malnutridos cuando el IMC para la edad y el sexo estaba comprometida (obesidad $\geq +2$ desviaciones estándar, sobrepeso entre +1 y +2 DE, desnutrición moderada entre -2 y -3 DE y desnutrición severa > -3 DE) y en talla alterada cuando la TE estaba comprometida (talla alta $\geq +3$ DE, baja talla -2 y -3 DE y baja talla severa ≥ -3 DE)³⁴. Para los niños con SD, se tuvieron en cuenta las tablas de *The Down Syndrome Growing Up Study* de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos³⁵.

Para la elaboración de la tabla 3 de los resultados, se hizo una búsqueda en las plataformas *ProQuest*, *OvidSP* y *EBSCOHOST* de la Biblioteca electrónica de la Universidad del Valle de Cali, Colombia. Se incluyeron artículos originales entre 2000-2017 cuyos diseños de investigación fueran meta-análisis, ensayos clínicos controlados, analíticos (casos y controles, y cohortes)

y no analíticos (prevalencia) con diagnóstico de EC y SD con las palabras claves en inglés (*celiac disease and down syndrome*) y en español (enfermedad celíaca y síndrome de Down).

La aceptación de participar en el estudio se logra mediante la firma del consentimiento informado de los padres o tutores y el asentimiento informado de los niños mayores de 7 años, siendo este trabajo aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle.

El tamaño de muestra fue por conveniencia, participando todos los niños con diagnóstico de SD y sin SD, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, aceptaron participar en el estudio y asistieron a la Consulta Externa de Pediatría del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia, a la Fundación Fundar Hu-manos Down (Fundown) de Bucaramanga, Colombia y a las Instituciones Educativas Públicas de Cali y Floridablanca, Colombia. Se estimó de la proporción de niños con SD, sin SD y EC y su correspondiente intervalo de confianza al 95%; en el total de niños participantes se estimaron porcentajes, percentiles, promedios, medianas y las demás medidas descriptivas con sus correspondientes desviaciones estándar y rangos, y para evaluar las posibles asociaciones, se realizó inicialmente análisis univariado entre cada una de las variables de exposición de interés y la variable efecto. Además, se exploró la posible ocurrencia asociación entre las variables de exposición de mayor interés y otras covariables, y entre la variable resultado de interés (EC) y las demás covariables, con el objetivo de evaluar la posible existencia de confusión. Para ello, se construyeron gráficos y tablas de 2 x 2 y se estimaron los ORs con sus respectivos intervalos de confianza (95%). Para valorar la significancia estadística se utilizó la prueba exacta de Fisher y un valor de $p < 0,05$, a dos colas, se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

Fueron incluidos 97 niños con Síndrome de Down (SD) del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” (HUV de Cali, Colombia y de la Fundación Fundar Hu-manos Down (Fundown) de Bucaramanga, Colombia y como controles, 112 niños sin SD del HUV de Cali, Colombia y de dos Instituciones Educativas Públicas de Cali y Floridablanca, Colombia. Los datos demográficos, antropométricos y clínicos de los participantes del estudio se presentan en la Tabla 1. En general, el estado nutricional de los niños con SD estuvo más comprometido que en los niños sin SD para el IMC ($p = 0,000$) y para la TE ($p = 0,000$). A pesar que la tTG2 fue más positiva en los niños con SD en comparación con los niños control sin SD, no hubo

diferencias significativas, al igual que en la frecuencia para diagnosticar EC (tabla 1).

De los 209 niños incluidos, ninguno presentó deficiencia de IgA sérica, 13 tuvieron tTG2 positivos (6,2%), y a once de ellos, se les realizó endoscopia de vías digestivas altas con toma de biopsias intestinales y haplotipos HLA DQ2 y HLA DQ8; y finalmente cinco niños (3 con SD y 2 sin SD) presentaron hallazgos a las biopsias intestinales compatibles con inmunohistoquímica positiva y Marsh entre 0 y II (figura 1 y tabla 2). Estos 5 niños con EC por inmunohistoquímica positi-

va, presentaron en los anticuerpos CD3, CD8 y CD45 comparados con testigos adecuados, un número y localización concordante con EC. El paciente con mayor compromiso a la biopsia, fue una niña de 3 años con Marsh II (lesión hiperplásica infiltrativa) quien presentó en el 30%-40% de las células de la lámina propia de los CD3, hasta 45 intraepiteliales por cada 100 enterocitos; en el 10% de las células de la lámina propia de los CD8, hasta 40 intraepiteliales por cada 100 enterocitos, y en el total de linfocitos CD45, hasta 50 intraepiteliales por cada 100 enterocitos.

En la tabla 3 se muestran las prevalencias de EC en niños con SD en varios países del mundo⁸⁻²⁰. En el análisis de asociación, al comparar los niños con SD (n = 97) y los niños sin SD (n = 112), se encontró mayor oportunidad en los niños con SD lactantes (OR = 4,54 IC95% = 1,51-16,32 p = 0,0022), masculinos (OR = 3,00 IC95% = 1,64-5,51 p = 0,0001) y afrodescendientes (OR = 7,76 IC95% = 1,64-72,65 p = 0,0023); y al comparar los niños con EC (n = 5) y los niños sin EC (n = 204), se encontró mayor oportunidad en los niños con EC pre-escolares (OR = 6,14 IC95% = 0,41-87,35 p = 0,0462).

Discusión

Este es el primer estudio que muestra la frecuencia de EC en niños con y sin SD en Colombia. A pesar que hay una mayor frecuencia de EC (incluida la EC potencial) tanto por tTG2 (8,2% vs 4,5%, p = 0,334) como por histopatología (3,1% vs 1,8%, p = 0,432) en niños con SD comparativamente con los niños sin SD, esto no se puede inferir ni confirmar, con los resultados obtenidos del presente estudio.

Al comparar esta frecuencia con la prevalencia de otros países latinoamericanos, se observa que es muy similar a los resultados de Rumbo et al.²¹, quienes reportan una prevalencia del 3,6% en niños argentinos con SD; sin embargo, su descripción histopatológica es referida como una enteropatía severa y no utilizan la clasificación de Marsh como tampoco reportan los datos del grupo control; y es muy inferior a lo descrito por Gomes et al.⁷, en niños brasileños con SD, quienes describen una prevalencia del 13,0%. A nivel mundial, la prevalencia de EC en niños con SD por biopsia, varía en 1,6%-11,0% (Tabla 3)⁸⁻²⁰.

No encontramos diferencias significativas en el tamizaje para identificar EC por medio de la tTG2 (8,2% niños con SD versus 4,5% niños sin SD; p = 0,200); hallazgos diferentes a lo reportado por Nishihara et al.³⁶, quienes en niños brasileños con SD encuentran una seroprevalencia para tTG2 del 17,5% versus el 0,0% en niños sin SD (p < 0,001). Esta seroprevalencia positiva para tTG2 en otros países, en niños con SD está en

Tabla 1. Características de los niños con y sin Síndrome de Down (N=209)

	SD (n = 97)	Sin SD (n = 112)
Edad (años) ($\bar{x} \pm DE$)	8,3+/-5,1	8,5+/-3,0
Grupos de edad (n, %) (años)		
Lactante (1-2)	17 (17,5)	5 (4,5)
Pre-escolar (2-5)	17 (17,5)	6 (5,4)
Escolar (5-12)	40 (41,3)	91 (81,3)
Adolescente (13-18)	23 (23,7)	10 (8,9)
Sexo (n, %)		
Femenino	40 (41,2)	76 (67,9)
Masculino	57 (58,8)	36 (32,1)
Origen (n, %)		
Cali	50 (51,6)	54 (48,2)
Bucaramanga	47 (48,4)	58 (51,8)
Raza (n, %)		
Mestiza	59 (60,8)	42 (37,5)
Blanca	24 (24,4)	67 (59,8)
Afrodescendiente	12 (12,4)	2 (1,8)
Indígena	2 (2,1)	1 (0,9)
Peso (kg) ($\bar{x} \pm DE$)	28,5+/-16,8	32,9+/-14,7
Talla (cm) ($\bar{x} \pm DE$)	114,5+/-27,0	130,4+/-20,8
Estado nutricional	(n=93)	(n=90)
Malnutrición según IMC (n, %)		
No	56 (60,2)	34 (37,8)
Si	37 (39,8)	56 (62,2)
Talla alterada según TE (n, %)		
No	42 (45,2)	85 (94,4)
Si	51 (54,8)	5 (5,6)
tTG2 (n, %)		
Negativa	89 (91,8)	107 (95,5)
Positiva	8 (8,2)	5 (4,5)
Enfermedad celíaca (incluida la EC potencial) (n, %)		
No	94 (96,9)	110 (98,2)
Si	3 (3,1)	2 (1,8)

SD = Síndrome de Down; $\bar{x}$ = promedio; DE = desviación estándar; kg = kilogramos; cm = centímetros; IMC = índice de masa corporal; TE = talla para la edad; tTG2 = anticuerpos anti-transglutaminasa; EC = enfermedad celíaca

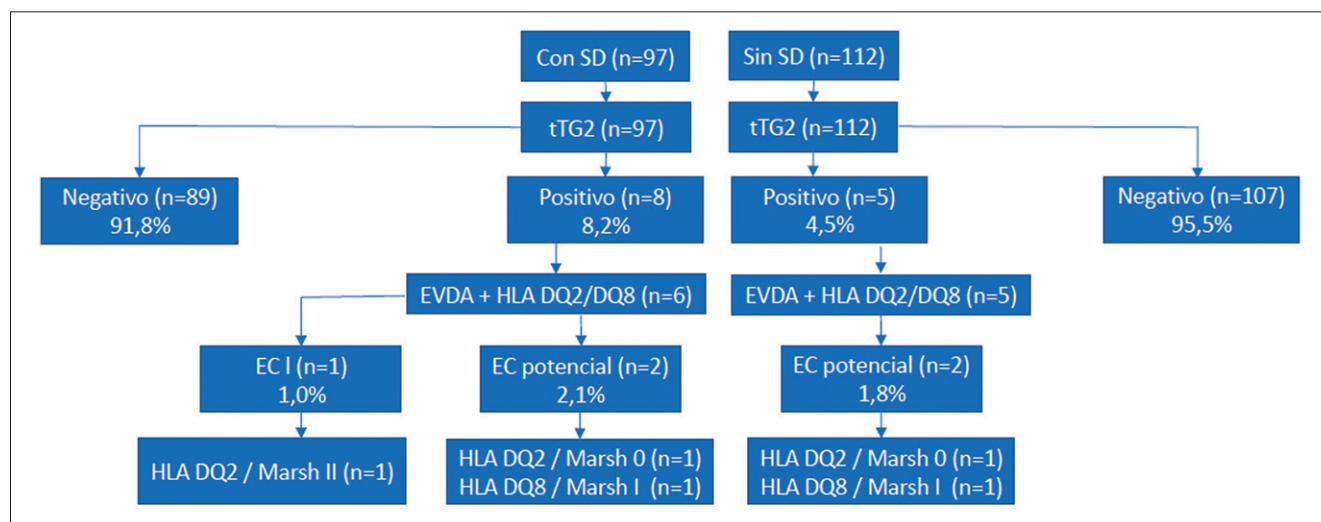


Figura 1. Flujograma del enrolamiento e inclusión de niños con y sin SD. SD = Síndrome de Down; tTG2 = anticuerpos anti-transglutaminasa; EC = enfermedad celíaca.

Tabla 2. Características de los niños con Enfermedad celíaca (n = 5)

Edad (años)	Sexo	Raza	Síntomas digestivos	Diagnóstico nutricional	Inmunohistoquímica			Marsh	HLA	Dx
					CD3	CD8	CD45			
3	F	Blanco	Esteatorrea Estreñimiento	Baja talla	++	+	+++	II	DQ2	EC con SD
1	M	Blanco	Flatulencias Vómito Estreñimiento	Eutrófico	++	+	+++	I	DQ8	EC potencial con SD
5	F	Mestiza	Flatulencias Distensión abdominal Dolor abdominal Estreñimiento	Baja talla	++	+	+++	0	DQ2	EC potencial con SD
10	M	Blanco	No	Eutrófico	++	+	+++	I	DQ8	EC potencial sin SD
7	M	Mestiza	Estreñimiento Hiporexia	Eutrófico	+	+	++	0	DQ2	EC potencial sin SD

F=femenino; M=masculino; HLA=antígeno de histocompatibilidad; Dx=diagnóstico; EC=enfermedad celíaca; SD=síndrome de Down; CD=antígeno *cluster of differentiation*; DQ=sistema de serotipificación.

5,2%-31,8% (tabla 3)^{8,9,12-17,37}. Al analizar los 5 niños sin SD, con tTG2 positivos, encontramos que al ser interrogados para síntomas digestivos, 3 de ellos presentaban estreñimiento, 2 dolor abdominal y 1 diarrea con esteatorrea; lo que podría hacer pensar en un sesgo de selección, y que dicha población de niños sin SD no era del todo asintomática; sin embargo, al realizar el estudio de las biopsias intestinales y el haplotipo de estos 5 niños sin SD, tan solo 2 de ellos fueron identificados como una EC, clasificados como EC potencial, que por definición según ESPGHAN, son niños que no pre-

sentan atrofia de la vellosidad intestinal, que pueden o no presentar síntomas y que a futuro pueden o no desarrollar EC¹. Con relación a otros marcadores serológicos, como AGA y EMA, la seroprevalencia para EC en niños con SD, está en 6,7%-41,0%^{8,9,12-17,37} y 0,0%-14,3%, respectivamente (tabla 3)^{8,11-20,38}. Algunos autores recomiendan la utilización de la tTG2 para identificar EC en niños con SD^{16,39,40}, como en el presente estudio, sin embargo, hay que recordar que la Academia Americana de Pediatría (AAP) sugiere el tamizaje para EC en niños con SD sintomáticos²³, mientras

Tabla 3. Prevalencia de Enfermedad celíaca en niños con Síndrome de Down

Autor, país	n	Edad (años)	Prevalencia
AlRuwayli ⁴ Arabia Saudita	84 SD	1-18 6,1 ± 3,1	32,1% AGA; 14,3% EMA; 15,5% tTG2 10,7% biopsia
Szaflarska-Popławska ⁵ Polonia	301 SD	1-34	9,0% AGA; 6,3% tTG2 5,4% biopsia
Noori ³² Irán	132 SD 88 SD con CC 24 SD sin CC 20 sin SD	7,1 ± 3,0 7,8 ± 4,4 7,3 ± 3,8	5,7% seroprevalencia niños sin SD 31,8% seroprevalencia SD 33,3% con CC 30,0% sin CC
Stordal ⁶ Noruega	3006 SD	0-12	1,6% biopsia
Bhat ⁷ India	100 SD	2-18	7,0% EMA 6,0% biopsia
Pavlović ⁸ Serbia	91 SD	promedio 6,3	0,0% EMA; 5,5% tTG2 4,4% biopsia
Rodríguez ⁹ España	255 SD 28 con SD con EC 53 sin SD con EC	menores de 15 4,2 ± 2,8 4,8 ± 3,2	9,8% AGA; 3,9% EMA; 5,5% tTG2 11,0% biopsia 58,8% DQ2 niños con SD; 58,3% DQ2 niños sin SD
Cerqueira ¹⁰ Portugal	98 SD	1-45	9,2% EMA; 8,2% tTG2 6,1% biopsia
Wouters ¹¹ Holanda	155 SD	2-19 7,4 ± 4,6	5,2% EMA + tTG2 + biopsia 100,0% DQ2/DQ8
Shamaly ¹² Arabia Saudita	52 SD 52 sin SD	promedio 11,5	23,1% AGA; 0,0% EMA; 9,6% tTG2 3,8% biopsia
Uibo ¹³ Estonia	134 SD	6 meses-45 promedio 11	41,0% AGA; 3,0% EMA; 6,0% tTG2 3,7% biopsia
Cogulu ¹⁴ Turquía	74 SD	2-18; promedio 6,1 6,5 ± 3,8	21,3% AGA; 12,8% EMA 6,4% biopsia
Book ³³ Estados Unidos	97 SD	2-18	10,3% EMA 88,0% DQ2
Bonamico ¹⁵ Italia	1110 SD 55 EC 55 AGA + EMA - 55 AGA - EMA -	1,3-18	21,3% AGA; 5,0% EMA 4,3% biopsia
Zachor ¹⁶ Estados Unidos	75 SD (73 niños)	1-30	6,7% AGA; 13,3% EMA 6,7% biopsia

SD = Síndrome de Down; AGA = anticuerpos anti-gliadina; EMA = anticuerpos anti-endomisio; tTG2 = anticuerpos anti-transglutaminasa; CC = cardiopatía congénita; EC = enfermedad celíaca; DQ = sistema de serotipificación; n = número.

que la ESPGHAN la aconsejan en niños y adolescentes asintomáticos con riesgo genético para desarrollarla¹.

La mayor parte de los niños con SD y EC de este estudio fueron HLA-DQ2; similar a lo reportado por Book et al.³⁸ en Estados Unidos; por Wouters et al.¹⁵ en Holanda y por Rodríguez et al.¹³ en España, país del que provenimos en nuestra ascendencia (tabla 3). De comentar, que en el suroccidente colombiano, uno de los sitios donde se llevó a cabo el presente estudio, los alelos que se expresan con mayor frecuencia están representados por el alelo HLA-DQ2 en un 25,3%⁴¹, que son los más comunes en la población colombiana⁴²⁻⁴⁴.

Los resultados de la variabilidad de la frecuencia, seropositividad para tTG2 y genotipo de la EC en niños con SD en el presente estudio, a nivel latinoamericano y mundial, puede deberse, entre otras, a diferencias regionales; a las distribuciones por edad y sexo; a características genéticas; a las indicaciones; a la presencia de síntomas; a el momento y la repetición de las pruebas de tamizaje realizadas a estos niños, y a los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de EC.

En este estudio, a pesar de reportarse 1,8 veces más oportunidad de presentar EC en los niños con SD que en los sin SD (IC95% 0,19-21,30), no fue estadística-

mente significativo ($p = 0,5374$). Otros autores han reportado mayor riesgo de EC en individuos con SD comparativamente con individuos sin SD, como Marild et al.²² en Suecia ($OR = 6,2$ $IC95\% = 5,09-7,43$ $p < 0,05$), cuyo estudio a nivel nacional incluyó 65636 individuos. Nosotros no buscamos asociaciones entre EC, SD y enfermedades cardíacas o alimentación; sin embargo, algunos autores no logran encontrar estas asociaciones como Noori et al.³⁷ en niños con SD con y sin cardiopatías congénitas, y como Rodríguez et al.¹³ en niños con EC con y sin SD, con relación al inicio y continuidad de la alimentación con lactancia materna ni con la introducción del glúten.

En Colombia, no existe un programa nacional de detección de EC en niños con SD, por lo que se requiere un mayor nivel de conciencia y de tamizaje de estas dos entidades; y así disminuir su morbi-mortalidad⁴⁵, según lo propuesto por autores como Csizmadia et al.⁴⁶ y Sharr et al.⁴⁷.

Las fortalezas del estudio incluyen que todos los niños intrahospitalarios son vistos por los mismos profesionales de la salud (endocrinólogo, gastroenterólogo y patólogo) durante varios años de seguimiento y que todos los niños pertenecen a una misma fundación, a la que pertenecen desde hace varios años. Entre las limitaciones del estudio; a pesar que se describe la población de un hospital de tercer nivel de atención donde asiste una gran cantidad de niños del suroccidente colombiano, y de una fundación donde pertenecen la gran mayoría de niños con SD del nororiente del país; el tamaño de la muestra se considera limitado, y así, los resultados no pueden ser referidos como de prevalencia, sino más bien de frecuencia, y no pueden ser generalizados a toda Colombia, ni siquiera a cada ciudad desde donde fueron incluidos los niños. De la misma manera, no se preguntaron sobre otros posibles

factores de riesgo como calidad de vida, psicológicos, sociales, nutricionales, y ambientales, entre otros, que puedan explicar el modelo multifactorial de esta entidad. Finalmente, nuestros datos fueron obtenidos de un ambiente intrahospitalario, de una fundación y de unas Instituciones Educativas Públicas, lo que permite algún grado de sesgo de selección.

En conclusión, la frecuencia de EC por biopsia intestinal en estos niños con SD es muy inferior a lo relatado en la literatura; estando asociada al pre-escolar, y siendo su principal alelo el DQ2, hallazgos similares a lo descrito a nivel mundial.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29(3):365-79. doi: 10.1016/j.bpg.2015.05.004.
- Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: a systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124040. doi: 10.1371/journal.pone.0124040.
- Velasco-Benítez CA, Matallana-Rhoades AM, Ruiz-Extremera A, Saps M. First Epidemiological Study on Celiac Disease in Children in Colombia. A Study on the Prevalence of Celiac Disease in Children With Type I Diabetes and Controls. *Gastroenterology.* 2016;150(4):S688 (Abstract).
- Morris M, Yiannakou J, King A, et al. Coeliac disease and Down syndrome: associations not due to genetic linkage on chromosome 21. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:177-80.
- Bentley D. A Case of Down's Syndrome Complicated by Retinoblastoma and Celiac Disease. *Pediatrics.* 1975;56(1):131-3.
- Gomes RC, Maia JC, Arrais RF, et al. The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(2):178-85. doi: 10.3109/00365521.2015.1079645.
- AlRuwaily F, Kattan HA, AlMehaidib AM, AlDekhail W. Prevalence of celiac disease in Saudi children with Down syndrome: A retrospective study. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2017;4(2):51-3. doi: 10.1016/j.ijpam.2016.12.002.
- Szaflarska-Popławska A, Soroczyńska-Wrzyszcz A, Barg E, Jóźefczuk J, et al. Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland - a multi-centre study. *Gastroenterol Rev.* 2016;1(1):41-6. doi: 10.5114/pg.2016.57794.

10. Størdal K, Bakken IJ, Surén P, Stene LC. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in Norwegian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(4):467-71. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a455dd.
11. Bhat AS, Chaturvedi MK, Saini S, et al. Prevalence of celiac disease in indian children with down syndrome and its clinical and laboratory predictors. *Indian J Pediatr.* 2013;80(2):114-7. doi: 10.1007/s12098-012-0838-1.
12. Pavlovic M, Arsie B, Kazic B. Coeliac disease in children with Down syndrome in Serbia. *Serbian J Exp Clin Res.* 2012;13:9-14. doi: 10.5937/SJECR13-1538.
13. Rodríguez Martínez A, Espín Jaime B, González-Meneses López A, González Fernández-Palacios M, Pizarro Martín A, Gómez de Terreros Sánchez I. Coeliac disease profile in Down syndrome patients. *Int Med Rev Down Syndr.* 2010;14(1):3-9. doi: 10.1016/S2171-9748(10)70002-7.
14. Cerqueira RM, Rocha CM, Fernandes CD, Correia MR. Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(7):868-71. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283328341.
15. Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, et al. Prospective Human Leukocyte Antigen, Endomysium Immunoglobulin A Antibodies, and Transglutaminase Antibodies Testing for Celiac Disease in Children with Down Syndrome. *J Pediatr.* 2009;154(2):239-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.08.007.
16. Hartman C, Pollack S, Hujerat M, et al. Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):583-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3180320679.
17. Uibo O, Teesalu K, Metsküla K, et al. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. *World J Gastroenterol.* 2006;12(9):1430-4. doi: 10.3748/wjg.v12.i9.1430.
18. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, et al. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. *Pediatr Int.* 2003;45:395-9.
19. Bonamico M, Mariani P, Danesi H, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian down syndrome patients: A multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(2):139-43. doi: 10.1097/00005176-200108000-00008.
20. Zachor D a, Mroczek-Musulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(3):275-9.
21. Rumbo M, Chirido F, Ben R, Saldungaray I, Villalobos R. Evaluation of coeliac disease serological markers in Down syndrome patients. *Dig Liver Dis.* 2002;34:116-21.
22. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down Syndrome Is Associated with Elevated Risk of Celiac Disease: A Nationwide Case-Control Study. *J Pediatr.* 2013;163(1):237-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.087.
23. Bull MJ. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics.* 2011; 128: 393-406. doi:10.1542/peds.2011-1605.
24. Baecklund E, Smedby KE, Sutton LA, Askling J, Rosenquist R. Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders - What are the driving forces? *Semin Cancer Biol.* 2014;24:61-70. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.12.001.
25. Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(5):436-44.
26. Ludvigsson JF, Montgomery SM. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA.* 2009;302(11):1171-8. doi: 10.1001/jama.2009.1320.
27. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet.* 2004;5(10):725-38. doi: 10.1038/nrg1448.
28. Brusca I, Carroccio A, Tonutti E, et al. The old and new tests for celiac disease: Which is the best test combination to diagnose celiac disease in pediatric patients? *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(1):111-7. doi: 10.1515/CCLM.2011.714.
29. Brusca I. Overview of Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease. *Adv Clin Chem.* 2015;68:1-55. doi: 10.1016/bs.acc.2014.12.006.
30. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol.* 2017;23(4):573-89.
31. Mubarak A, Wolters VM, Houwen RHJ, Ten Kate FJW. Immunohistochemical CD3 staining detects additional patients with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7553-7.
32. Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility and the Small Intestine Complex. *Gastroenterol Latinoam.* 1992;102(1):330-54.
33. Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens.* 1993;41:119-34.
34. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *BWHO.* 2007;85(9):660-7.
35. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1204-11. doi: 10.1542/peds.2015-1652.
36. Nisihara RM, Kotze LMS, Utiyama SRR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(5):373-6. doi: 10.2223/JPED.1381.
37. Noori NM, Phil ATM, Ph D, Nakhaee M, Shahraki T. The Prevalence of Celiac Disease in Down syndrome Children with and without Congenital Heart Defects. *Int J Pediatr.* 2016;4(7):2143-52.
38. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet.* 2001;98(1):70-4.
39. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, et al. Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):170-4. doi: 10.1097/00005176-200502000-00016.
40. Paul SP, Sandhu BK, Spray CH, Basude D, Ramani P. Evidence Supporting Serology-based Pathway for Diagnosing Celiac Disease in Asymptomatic Children from High-risk Groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):641-4.
41. Arrunategui AM, Villegas A, Ocampo LA, Rodríguez LM, Badih A. Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas del sistema HLA clase I y II en donantes de una población del suroccidente colombiano. *Acta Medica Colomb.* 2013;38(1):16-21.
42. Rodríguez LM, Giraldo MC, García N, et al. Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas. 2007; 537-47.
43. Ossa H, Manrique A, Quintanilla S, Peña A. Polimorfismos del sistema HLA (loci A*, B* y DRB1*) en población colombiana. *Nova.* 2007;5(7):25-30.
44. Bermeo S, Guerra MT, Alfonso HO. Frecuencias de HLA-A, B y DRB1 en una población de Huila-Colombia. *Rev Factulad Salud.* 2010;2(1):9-19.
45. Ludvigsson JF, Lebowitz B, Green PHR, Chung WK, Mårild K. Celiac disease and

- Down syndrome mortality: a nationwide cohort study. *BMC Pediatr.* 2017;17:1-6. doi: 10.1186/s12887-017-0801-4.
46. Csizmadia CGDS, Mearin ML, Oren A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2000;137(6):756-61. doi: 10.1067/mpd.2000.110421.
47. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IMA, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2016;170(12):3098-105. doi: 10.1002/ajmg.a.37879.