



## SESIÓN 5: DIAGNÓSTICO

### Depósitos subepiteliales de anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA en la enfermedad celíaca

María Roca Llorens

Unidad de Enfermedad Celíaca e Inmunopatología Digestiva, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten en sujetos con predisposición genética asociada al sistema HLA (genotipo DQ2 y/o DQ8). Disponemos de una serie de herramientas orientativas en el diagnóstico de EC: la clínica del paciente, la información que nos proporcionan los marcadores serológicos, el análisis genético del HLA, el estudio histológico de la biopsia intestinal y la respuesta a una dieta sin gluten (DSG). Aunque los nuevos criterios ESPGHAN 2012<sup>1</sup> permiten omitir la biopsia intestinal en niños y adolescentes, si se cumplen una serie de condiciones (sujetos sintomáticos con anticuerpos antitransglutaminasa [anti-TG] IgA > 10 × valor de referencia, verificados por anticuerpos antiendomio y HLA DQ2 y/o DQ8 positivos), en muchos de los casos es necesaria la biopsia intestinal y el posterior estudio histológico de la mucosa para confirmar el diagnóstico final. La interpretación histológica de muestras de biopsia puede verse afectada por varios factores, como la presencia de anomalías histológicas inespecíficas, el posible parcheado de la lesión e incluso la calidad de la muestra. Todo ello dificulta la confirmación del diagnóstico de la enfermedad. Otro problema añadido al diagnóstico histopatológico reside en que grados menores de enteropatía (Marsh 1-2) asociados a la EC pueden también ser atribuibles a otras patologías como giardiasis, infección viral, alergia alimentaria y enteropatía autoinmune.

En la EC encontramos un amplio espectro de manifestaciones, tanto clínicas como histológicas y serológicas, que en ocasiones pueden dificultar el diagnóstico: formas asintomáticas, una mucosa duodenal con apariencia normal y/o marcadores serológicos negativos. Por ello son necesarios nuevos marcadores diagnósticos, como la presencia de depósitos subepiteliales de anticuerpos anti-TG2 IgA o un aumento de linfocitos intraepiteliales $\gamma\delta^+$ .

Mediante la técnica de inmunofluorescencia original publicada por Korponay et al<sup>2</sup>, se incuban secuencialmente diferentes secciones de biopsias duodenales del mismo individuo con anticuerpo monoclonal de ratón anti-TG2, un anticuerpo secundario antiinmunoglobulina de ratón conjugado con rodamina (TRITC) y posteriormente con anticuerpo policlonal de conejo anti-IgA humana conjugado con FITC. Por último se realiza la lectura con microscopio de fluorescencia o microscopio confocal, pudiéndose detectar la presencia de depósitos de anticuerpos de clase IgA frente a TG2, mediante la colocalización de anticuerpos IgA (verde) y TG2 (rojo). Los pacientes con EC muestran depósitos intestinales de anticuerpos anti-TG2 IgA localizados por debajo de la membrana basal a lo largo de las vellosidades y las criptas, y alrededor de los vasos de la mucosa.

Basándose en esta técnica se observó presencia de depósitos anti-TG2 IgA en pacientes con EC, EC potencial y dermatitis herpetiforme<sup>2</sup>, demostrando que la detección de estos depósitos en la evaluación histológica de pacientes con sospecha de EC es un fenómeno específico, independientemente del grado de enteropatía.

Los depósitos anti-TG2 IgA son detectables en pacientes con EC al diagnóstico, siendo concordantes los resultados de estudios realizados en pacientes pediátricos y en adultos, mostrando que los depósitos tuvieron una sensibilidad del 100% en la EC no tratada<sup>2-5</sup>, exceptuando únicamente a niños menores de 2 años, donde la sensibilidad fue del 73%<sup>6</sup>. El valor medio de especificidad es de un 94% (rango, 80-100%) al diagnóstico de EC<sup>7</sup>. En 6 de un total de 16 estudios revisados, se encontraron depósitos en grupos control en el 5-20% de los casos, con una alta prevalencia en diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad inflamatoria intestinal.

Diferentes investigaciones sugieren la presencia de anticuerpos frente a TG2 en la mucosa del intestino delgado

en pacientes con EC, con anterioridad al deterioro de esta e incluso antes de su detección en sangre periférica, por lo que tendrían un papel importante en el diagnóstico precoz, evitando la morbilidad de las complicaciones de la enfermedad no tratada. Resultados de estudios de seguimiento de pacientes muestran que los depósitos desaparecen lentamente tras el inicio de una DSG, tendiendo a desaparecer más tarde que los marcadores serológicos, siendo detectables en el 56% de los pacientes después de más de 2 años de DSG<sup>3</sup>.

El grupo de Finlandia<sup>8</sup> aporta en 2013 resultados sobre el efecto de los depósitos anti-TG2 IgA alrededor de los vasos sanguíneos en la mucosa del intestino delgado. Describen su efecto antiangiogénico, pudiendo ser responsables de una vascularización anormal observada en las biopsias en la EC no tratada, contribuyendo con ello al desarrollo de la atrofia de las vellosidades.

La detección de los depósitos anti-TG2 IgA podría ayudar a establecer un diagnóstico diferencial entre la EC y otras enfermedades, así como evitar las dificultades en la interpretación histológica de muestras procedentes de biopsias intestinales. Por otra parte, resulta una herramienta eficaz y prometedora para el diagnóstico de la EC, principalmente en los casos con un grado bajo de enteropatía o sin sintomatología evidente, así como en el diagnóstico de EC potencial y latente. Sin embargo, si bien es una técnica sencilla, su lectura e interpretación requiere una infraestructura y un nivel de pericia solo al alcance de laboratorios especializados.

## Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
2. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* 2004;53:641-8.
3. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:483-8.
4. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis.* 2010;42:28-32.
5. Tosco A, Aitoro R, Auricchio R, Ponticelli D, Miele E, Paparo F, et al. Intestinal anti-tissue transglutaminase antibodies in potential coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2013;171:69-75.
6. Maglio M, Tosco A, Auricchio R, Paparo F, Colicchio B, Miele E, et al. Intestinal deposits of anti-tissue transglutaminase IgA in childhood celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43:604-8.
7. Gatti S, Rossi M, Alfonsi S, Mandolesi A, Cobellis G, Catassi C. Beyond the intestinal celiac mucosa: diagnostic role of anti-TG2 deposits, a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2014;1:9.
8. Kallioikoski S, Sulic A, Korponay-Szabó IL, Szondy Z, Frias R, Perez MA, et al. Celiac Disease-Specific TG2-Targeted Autoantibodies Inhibit Angiogenesis Ex Vivo and In Vivo in Mice by Interfering with Endothelial Cell Dynamics. *PLoS One.* 2013;8:e65887.