

Marcadores serológicos en la enfermedad celíaca

ISABEL POLANCO^a Y ENRIQUETA ROMÁN^b

^aServicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

^bServicio de Pediatría. Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid. España.

ipolanco@telefonica.net; eroman.hflr@salud.madrid.org

En la enfermedad celíaca (EC) se producen anticuerpos frente a la gliadina y a proteínas de origen fibroblástico, como son los anticuerpos antirreticulina y antiendomisio¹. La identificación de la transglutaminasa tisular (TGt) como el principal antígeno frente al cual se dirigen estos últimos² ha permitido profundizar en el mecanismo molecular de la enfermedad³. La TGt actuaría sobre los péptidos de las gliadinas generando epítopos nuevos que se unirían a las moléculas DQ2 o DQ8 expresadas en la superficie de las células intestinales presentadoras de antígeno y serían reconocidos por células T del intestino de pacientes celíacos. Estas células T CD4+ (cooperadoras) estimuladas, específicas para gliadina, inducirían la producción por las células B de anticuerpos frente a la TGt y la gliadina. Esto explicaría por qué la mayoría de los pacientes celíacos son portadores de HLA-DQ2 (95%) o de DQ8, y la existencia de autoanticuerpos frente a antígenos tisulares. Su presencia en pacientes celíacos, la asociación con los productos de los genes HLA II y las características de la inflamación intestinal sugieren una base autoinmune⁴. La disponibilidad de estos marcadores séricos ha permitido caracterizar síntomas atípicos de la enfermedad, patologías asociadas y formas clínicas silentes y establecer la prevalencia real de la enfermedad (1/80 a 1/300 entre 2 y 15 años)⁵.

Puntos clave

- Los marcadores serológicos de enfermedad celíaca constituyen la prueba de elección para llevar a cabo la detección sistemática de la enfermedad.
- Con la evidencia disponible, los anticuerpos ATGt son la prueba inicial recomendada.
- Puesto que estos marcadores son de isotipo IgA, es obligada la cuantificación de IgA sérica.
- Ante una fuerte sospecha clínica, el estudio serológico negativo no excluye la enfermedad, por lo que se precisa la realización de biopsia intestinal.
- En el momento actual la biopsia intestinal sigue siendo necesaria para confirmar el diagnóstico.

Descripción de los distintos marcadores

Estos anticuerpos, especialmente los de clase IgA, se utilizan como marcadores inmunológicos para el diagnóstico de EC. Sin embargo, ninguno es específico y sus valores no siempre están relacionados con el estado de la mucosa intestinal.

Los anticuerpos antigliadina séricos (AAG) son predominantemente de isotipo IgA e IgG, y en menor proporción IgM. Se determinan mediante técnicas de enzimoinmunoanálisis (EIA), fáciles de desarrollar, reproducibles y económicas⁶.

Los anticuerpos antiendomisio (AAE) están dirigidos contra el endomisio, proteína del tejido conectivo localizada entre las miofibrillas del tracto gastrointestinal de primates. El isotipo predominante es IgA. Se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en la porción distal del esófago de mono. Esta técnica tiene los problemas éticos de la utilización de animales protegidos, consume más tiempo y depende del entrenamiento de la persona que realiza la observación⁶. La utilización de cordón umbilical, tejido rico en fibras de reticulina (endomisio) y que no contiene IgA, como sustrato ha hecho que la técnica sea más accesible y menos costosa⁷.

La TGt fue descrita en 1997 como el principal antígeno de los AAE², aunque se ha visto que no es el único. Pertenece a una familia heterogénea de enzimas dependientes del calcio que cataliza la formación de enlaces entre proteínas. Está ampliamente distribuida en el organismo humano asociada a las fibras que rodean el músculo liso y las células endoteliales del tejido conectivo, e interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular, y las gliadinas del trigo actúan como sustrato de estas reacciones. La disponibilidad de un método enzimático para la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATGt) ha generalizado su uso en la práctica clínica⁸. Inicialmente se utilizó hígado de cobaya como sustrato, pero presenta sólo el 81% de homología con la TGt humana, lo que explicaría la menor especificidad de la técnica⁹. El clonado del gen ha facilitado la incorporación de la TGt recombinante humana como sustrato, lo que ha mejorado la especificidad y sensibilidad de esta técnica^{9,10}.

Precisión en el diagnóstico de la enfermedad: estudios realizados

La función de los marcadores serológicos es la de identificar a los pacientes con gran probabilidad de padecer EC por cuadro clínico sugerente o pertenecer a poblaciones de riesgo (tabla 1)¹¹, en los que sería necesario la realización de una biopsia intestinal para la confirmación de la enfermedad. Para esta función de cribado es fundamental una alta sensibilidad, que detecte la mayoría de los casos, así como una alta especificidad, que evite la realización de biopsias intestinales innecesarias.

En la tabla 2 se expone el rango de valores de los parámetros de precisión (sensibilidad y especificidad) descritos en niños para los principales marcadores serológicos de EC. Dos estudios recientes realizan una revisión sistemática de la eficacia de los AAG, AAE y ATGt en el cribado y diagnóstico de la EC. El primero de ellos¹², que analiza 58 estudios, obtiene con todos los datos una media ponderada de la sensibilidad y especificidad y concluye una alta sensibilidad y especificidad media en la población infantil tanto para los AAE IgA en esófago de mono y en cordón umbilical (96 y 97% respectivamente) como para los ATGt IgA con transglutaminasa recombinante humana (96 y 99%). Respecto a los AAG IgA, con una sensibilidad y especificidad media del 80-95%, la sensibilidad fue menor del 80% en 9 de los 19 estudios considerados, y 4 mostraron una especificidad menor del 80%.

La segunda revisión sistemática¹³ establece la precisión de los distintos marcadores según la población estudiada y corrobora que los AAE y ATGt humana IgA son los marcadores más sensibles y específicos. Aunque sin presentar una firme evidencia, algunos de los estudios considerados confirman una menor precisión de estos marcadores en menores de 2 años. No existen datos a favor de que una combinación de pruebas serológicas sea más eficaz que una prueba única si se usa AAE o ATGt IgA.

Discusión de los estudios

Los AAG de isotipo IgA se consideran por lo tanto como sensibles pero no muy específicos de EC, y se pueden encontrar en otras enfermedades (esofagitis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, intolerancia a proteínas de leche de vaca, etc.). La sensibilidad es mayor en menores de 2 años. Por todo ello, en el momento actual, con los parámetros de precisión descritos, el papel de los AAG en el diagnóstico de la EC es limitado.

La sensibilidad y especificidad de los AAE y ATGt recombinante humana IgA son superiores al 95%, y la especificidad es discretamente inferior en adultos respecto a los pacientes pediátricos. Su sensibilidad varía según los grupos de población y la edad, y parecen menos sensibles que los AAG en niños menores de 2 años.

Las discrepancias observadas entre los ATGt y AAE (la transglutaminasa es el

principal antígeno de los AAE) podrían explicarse por la variabilidad en los equipos comerciales utilizados y en los criterios de inclusión de pacientes y controles, por la ausencia de confirmación histológica en muchos de los controles y por la frecuente ausencia de ciego respecto a la serología en el estudio histológico^{14,15}. Habría que añadir la posible existencia de

Tabla 1. Situaciones de aumento de riesgo de enfermedad celíaca¹¹

| Familiares de primer grado |
|--|
| Pacientes con enfermedades asociadas |
| Enfermedades autoinmunes |
| Dermatitis herpetiforme |
| Diabetes tipo I |
| Déficit selectivo de IgA |
| Tiroditis |
| Enfermedad inflamatoria intestinal |
| Síndrome de Sjögren |
| Lupus eritematoso sistémico |
| Enfermedad de Addison |
| Nefropatía por IgA |
| Hepatitis crónica |
| Cirrosis biliar primaria |
| Artritis reumatoide |
| Psoriasis, vitíligo y alopecia areata |
| Trastornos neurológicos y psiquiátricos |
| Encefalopatía progresiva |
| Síndromes cerebelosos |
| Demencia con atrofia cerebral |
| Leucoencefalopatía |
| Epilepsia y calcificaciones |
| Otras asociaciones |
| Síndrome de Down |
| Fibrosis quística |
| Síndrome de Turner |
| Síndrome de Williams |
| Enfermedad de Hartnup |
| Cistinuria |

Tabla 2. Rango de valores de sensibilidad y especificidad descritos en la bibliografía para los distintos marcadores serológicos de enfermedad celíaca en niños^{8,13,14}

| Tipo de anticuerpo | Técnica | Sensibilidad | Especificidad |
|--|-------------------------------|--------------|---------------|
| Anticuerpos antigliadina IgA | EIA | 52-100 | 71-100 |
| Anticuerpos antigliadina IgG | EIA | 83-100 | 47-94 |
| Anticuerpos antiendomisio IgA | Inmunofluorescencia indirecta | 88-100 | 90-100 |
| Anticuerpos antitransglutaminasa IgA (cobaya) | EIA | 92-100 | 94-95 |
| Anticuerpos antitransglutaminasa IgA (TGt recombinante humana) | EIA | 90-100 | 94-100 |

EIA: enzimoinmunoanálisis.

otros autoantígenos en el endomisio frente a los que se daría respuesta de AAE y no de ATGt.

La mayoría de estudios anteriormente considerados han sido realizados en situaciones con alta prevalencia de EC, con un alto valor predictivo positivo (VPP) de lesión histológica, cercano al 100% para ambos marcadores en pacientes sintomáticos, y entre el 60 y el 100% en estudios de cribado en población aparentemente sana. La existencia de resultados falsos positivos puede traducir una fase latente de la enfermedad, previa a la aparición de la lesión intestinal, o estar asociada a otros procesos con alta producción de inmunoglobulinas, como enfermedades del tejido conectivo, enfermedad inflamatoria intestinal o cirrosis biliar primaria¹⁶. La situación de resultados falsos negativos (estudio serológico negativo con presencia de lesión histológica) podría darse en los casos de déficit de IgA, en enfermos con mínima ingestión de gluten o en edades muy tempranas, con menor sensibilidad de estos marcadores. Ambas situaciones implican la necesidad de confirmar siempre la sospecha diagnóstica con el estudio histológico.

La precisión de estos marcadores en la práctica clínica puede no ser tan buena como la referida en el ámbito de la investigación, debido a la falta de normalización entre las distintas técnicas comerciales disponibles¹⁷, la influencia de los puntos de corte aplicados y las distintas poblaciones estudiadas, con predominio de pacientes celíacos sobre los no celíacos en los estudios de investigación, con lo que la prueba perdería precisión en la aplicación clínica general¹³. Asimismo, la sensibilidad de las pruebas disminuiría en los casos con lesiones histológicas leves¹⁸.

La biopsia intestinal sigue siendo el patrón-oro de referencia para el diagnóstico definitivo de la EC. Como algoritmo diagnóstico se plantea el expuesto en la figura 1¹¹.

Precisión en el seguimiento de la enfermedad

Estos marcadores son también de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético. Los anticuerpos AAE, ATGt y AAG IgA disminuyen al excluir el gluten de la dieta, y este descenso es más precoz en el caso de los AAG y ATGt¹⁹. Ocasionalmente pueden persistir AAE positivos con valores bajos.

Transgresiones mínimas pueden ser detectadas mediante una elevación de los AAG y, en menor medida, a través de los AAE y de los ATGt. En caso de transgresiones en adultos se ha descrito una sensibilidad de sólo el 37% para los AAE IgA y del 31% para los ATGt IgA²⁰. En los pacientes sometidos a provocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios de estos marcadores suele asociarse con una recaída

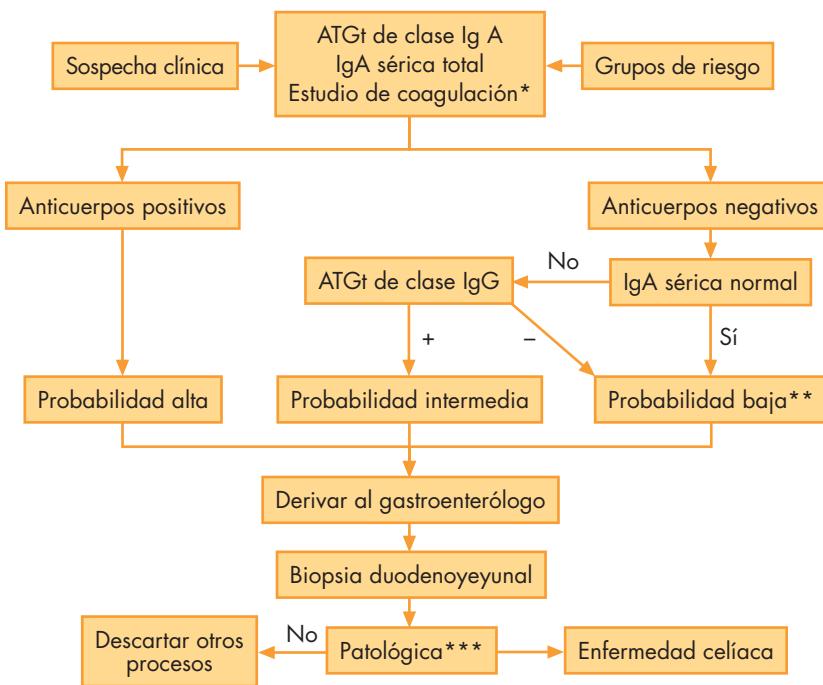


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de enfermedad celíaca¹¹.

ATGt: anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

*Si hay sospecha clínica importante, realizar estudio de coagulación para evitar una extracción posterior.

**Si hay sospecha clínica importante, derivar al gastroenterólogo. Si pertenece al grupo de riesgo, valorar el seguimiento y realizar la determinación periódica de marcadores serológicos.

***Si la biopsia es dudosa o no se ha realizado, determinar el HLA-DQ2/DQ8.

anatómica, indicando la necesidad del estudio histológico para comprobar la existencia de lesión²¹.

Deficiencia selectiva de IgA

Dado que la mayoría de marcadores serológicos son de predominio IgA, estos marcadores no identificarán a los pacientes con este déficit y EC (frecuencia descrita del 2-8%)²². Una alternativa es el uso de los marcadores isotipo IgG. Los AAG IgG tienen una altísima variabilidad, son sensibles pero muy poco específicos¹², mientras que los escasos trabajos realizados con AAE y ATGt isotipo IgG muestran una mayor especificidad y sensibilidad, aunque son necesarios estudios más amplios para estimar mejor su precisión²³⁻²⁶.

Conclusión

Hoy día se considera que los AAE y ATGt son pruebas con alta sensibilidad y especificidad para identificar individuos con EC. Según los datos disponibles, la determinación de anticuerpos ATGt IgA que utilizan como sustrato la TGt recombinante humana es el estudio inicial recomendado, no sólo por la facilidad de la técnica y sus costes, sino porque combina la alta eficacia de los AAE respecto a sensibilidad y especificidad con las ventajas metodológicas de los AAG (EIA).

En individuos con marcadores positivos y biopsia intestinal normal (posibles celíacos latentes) sería importante determinar el HLA-DQ2, con un alto valor predictivo negativo. La ausencia de los HLA-DQ2 o DQ8, marcadores genéticos asociados a EC, haría muy improbable que se tratase de esta enfermedad.

En general, los marcadores serológicos son de gran utilidad como indicadores de EC en los pacientes con formas subclínicas de la enfermedad, pero no pueden utilizarse como único criterio diagnóstico.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Epidemiología

1. ●● Farrell JR, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346:180-8.
2. ● Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Shuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3:797-801.
3. Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:552-9.
4. ●● Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120:636-51.
5. ●● 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.
6. ●● Garrote JA, Arranz E, Blanco A, Oyaguez PP, Calvo C, Blanco del Val A, et al. Valor de los marcadores serológicos en el diagnóstico de enfermedad celíaca. Propuesta de un protocolo. *An Esp Pediatr.* 2000;53:533-41.
7. ● Ladinser B, Rossipal E, Pittschier K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut.* 1994;35:776-8.
8. ● Vitoria JC, Arrieta A, Ortiz L, Ayesta A. Antibodies to human tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:349-50.
9. ● Polanco I, Martín Esteban M, Larrauri M. Relación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediátrica.* 2001;21:43-54.
10. ●● Polanco I, Martín Esteban M. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. *Pediátrica.* 2003;23:154-7.
11. Polanco I, Roldán B, Arranz M. Enfermedad celíaca: propuesta para diagnóstico en atención primaria. *Pediátrica.* 2005;25:296-308.
12. ●● Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:S38-46.
13. ●● Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology.* 2005;128:S25-S32.
14. ● Vargas Pérez ML, Melero Ruiz J, Fernández de Mera JJ, González Roiz C, Catalina Fernández I, Romero Albillos A. Marcadores serológicos y genéticos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr.* 2005;62:412-9.
15. ● Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabo I, Sommer R, et al. Antidiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;17:85-91.
16. ● Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampio M, Bassetti D, et al. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease and primary biliary cirrhosis. *Disg Dis Sci.* 2003;48:2360-5.

17. ● Stern M. Working Group on serologic screening for celiac disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:513-9.
18. ● Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004;49:546-50.
19. Midhagen G, Aberg AK, Olcen P, Järnerot G, Valdimarsson T, Dahlbom I, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *J Inter Med.* 2004;256:519-24.
20. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Epidemiol.* 2003;98:1079-87.
21. ● Donat Aliaga E, Ribes-Koninkx C, Polanco Allué I. Enfermedad celíaca. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Egon; 2004. p. 87-98.
22. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR, and the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in celiac disease: an Italian multicentre study. *Gut.* 1998;42:362-5.
23. ● Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for celiac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52:1567-71.
24. ● Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin A deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:1295-300.
25. ● Agardh D, Borulf S, Lernmark A, Ivarsson SA. Tissue transglutaminase immunoglobulin isotypes in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:77-82.
26. ● Bilbao JR, Vitoria JC, Ortiz L, Corrales A, Hualde I, Preciado E, et al. Immunoglobulin G autoantibodies against tissue-transglutaminase. A sensitive, cost-effective assay for the screening of celiac disease. *Autoimmunity.* 2002;35:255-9.

Bibliografía recomendada

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.

Guías de actuación establecidas por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica con la evidencia existente para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:S38-46.

Excelente revisión de los trabajos publicados sobre marcadores serológicos de enfermedad celíaca, realizando con todos los datos una media ponderada de los parámetros de precisión: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los principales marcadores serológicos de EC (AAE, ATGt y AAG).

Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology.* 2005;128:S25-32.

Revisión sistemática de los trabajos publicados sobre marcadores serológicos de enfermedad celíaca analizando la sensibilidad y especificidad de los distintos marcadores según la población estudiada y la eficacia de usar un conjunto de pruebas serológicas frente a una prueba aislada para el diagnóstico de la EC.