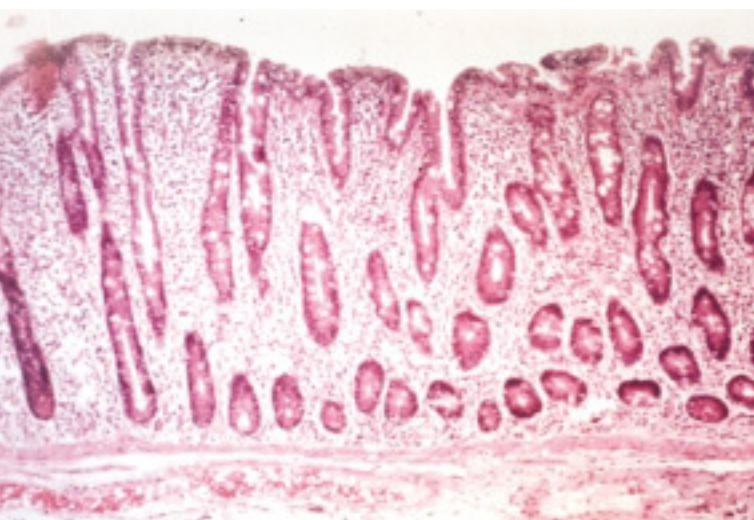


Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca

PERE HUMBERT

Hospital de Barcelona. SCIAS. Barcelona. España.



Puntos clave

El diagnóstico de EC combina el estudio de la biopsia intestinal y la determinación de marcadores serológicos, anticuerpos anti-gliadina (AGA), anticuerpos anti-endomisio (EMA) y trans-glutaminasa (TGt).

En los niños sintomáticos menores de 2 años los anticuerpos EMA pueden tener falsos negativos y por ello el anticuerpo AGA del tipo IgA es el marcador más útil.

En el adulto, los anticuerpos EMA han demostrado tener una mayor sensibilidad y especificidad que los AGA, por lo que la determinación de estos últimos poco a poco va limitándose a la detección de la enfermedad en el 3% de los pacientes incapaces de producir anticuerpos EMA por un déficit de IgA.

La determinación sérica de la TGt IgA mediante ELISA ha demostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad y muy buena correlación con los anticuerpos EMA en el diagnóstico de EC.

Recientemente ha aparecido un método comercial con TGt humana recombinante basado en la determinación de estos anticuerpos en una gota de sangre, lo que permite su realización en la misma consulta en unos 20 minutos, con un coste aproximado de 1 euro.

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía por sensibilidad al gluten, es una intolerancia permanente a esta sustancia, que aparece en individuos genéticamente susceptibles y es desencadenada por mecanismos inmunitarios. Las fracciones del gluten solubles en alcohol de los diferentes cereales se denominan prolaminas. Las prolaminas del trigo, cebada, centeno y avena son tóxicas para los pacientes celíacos, pero la gliadina, que es la prolamina del trigo, es la más implicada en la enfermedad. La susceptibilidad a la EC está asociada en un 95% de los casos a los haplotipos DR3-DQ2, DR5/7-DQ2 y menos frecuentemente al DR4-DQ8 (5%), del sistema HLA de clase II. Entre el 96 y el 100% de los pacientes con EC presentan uno de estos haplotipos, frente a solamente un 20-30% de la población sana^{1,2}. Su incidencia actual se sitúa en 1 de cada 130-300 individuos en la población europea. Los síntomas clásicos de EC son cada vez más infrecuentes, principalmente en el adulto, y hoy día se reconoce que su forma de presentación es muy variable e incluye una amplia gama de síntomas extradigestivos. La EC puede evolucionar de las siguientes formas:

- a) sintomática o clínicamente activa;
- b) asintomática, subclínica o silente, y
- c) de forma latente^{3,4}.

Para el diagnóstico y seguimiento de la EC, incluido el cumplimiento de la dieta, disponemos de dos métodos complementarios, que son la biopsia intestinal y los marcadores serológicos.

BIOPSIA INTESTINAL

La alteración morfológica del intestino inducida por el gluten afecta invariablemente al intestino proximal (duodeno y yeyuno proximal) y va reduciendo su intensidad a medida que progresa en sentido caudal. Actualmente el diagnóstico de EC no se basa sólo en el hallazgo de una atrofia vellositaria, ya que se han descrito lesiones mínimas del epitelio con morfología vellositaria conservada. La alteración histológica más precoz es un incremento relativo de la densidad de linfocitos intraepiteliales T que presentan receptores celulares. Esta alteración se puede ver en las formas latentes de la EC. Las lesiones más avanzadas se desarrollan de forma gradual a partir de la infiltración linfocitaria de la lámina propia (lesión infiltrativa, Marsh I), pasando por la hiperplasia de las criptas (lesión hipertrófica, Marsh II) hasta llegar a la atrofia vellositaria (lesión destructiva o atrófica, Marsh III)⁵⁻⁷.

Las biopsias deben ser múltiples (mínimo de 4 a 6), obtenidas a la altura del duodeno distal y correctamente orientadas. Un trabajo reciente ha confirmado que el concepto clásico de la continuidad de las lesiones es erróneo porque éstas pueden aparecer en placas yuxtapuestas a mucosa normal, principalmente en pacientes con mínimos cambios patológicos⁸.

MARCADORES SEROLÓGICOS

Los anticuerpos séricos son básicamente de dos tipos: los dirigidos contra la proteína alimentaria y los autoanticuerpos. Los anticuerpos alimentarios más utilizados son los anti gliadina (AGA) de tipo IgA e IgG. Los autoanticuerpos son producidos por los linfocitos B en respuesta a proteínas producto de los fibroblastos, y los empleados con mayor frecuencia son los anti endomisio (EMA) del tipo IgA. Los AGA del tipo IgA son menos sensibles aunque más específicos (53-100% y 65-100%, respectivamente), mientras que los del tipo IgG son más sensibles pero menos específicos (57-100% y 42-98%, respectivamente) (tabla 1). El AGA del tipo IgA es el marcador más útil en los niños sintomáticos menores de 2 años, en los cuales los EMA pueden tener falsos negativos. La determinación simultánea de ambos tipos de AGA ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 96 y 97%, respectivamente. Este marcador sérico es también útil para controlar el cumplimiento de la dieta y excluir una ingesta involuntaria de gluten. La normaliza-

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de los diferentes anticuerpos en el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Marcador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
AGA IgG	57-100	42-98	20-95	41-88
AGA IgA	53-100	65-100	28-100	65-100
EMA IgA	75-98	96-100	98-100	80-95
TGt cerdo	90,2	95		
TGt humana	98,5	98		

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
Fasano A & Catassi A. Gastroenterology 2001;120:636-51.

Lectura rápida

Los síntomas clásicos de EC son cada vez más infrecuentes, principalmente en el adulto, y hoy día se reconoce que su forma de presentación es muy variable e incluye una amplia gama de síntomas extradigestivos.

Para el diagnóstico y seguimiento de la EC, incluido el cumplimiento de la dieta, disponemos de dos métodos complementarios que son la biopsia intestinal y los marcadores serológicos.

Actualmente el diagnóstico de la EC no se basa únicamente en el hallazgo de una atrofia vellositaria, ya que se han descrito lesiones mínimas del epitelio intestinal con morfología vellositaria conservada.

Los anticuerpos séricos que clásicamente se utilizan son de dos tipos básicamente: los dirigidos contra la proteína alimentaria y los autoanticuerpos. De los primeros, los AGA de tipo IgA e IgG son los que más se utilizan, y de los segundos, los más empleados son los EMA del tipo IgA.

El anticuerpo AGA del tipo IgA es el marcador más útil en los niños sintomáticos menores de 2 años, en los cuales los anticuerpos EMA pueden tener falsos negativos.

ción de los valores se alcanza a los 3-6 meses de la dieta sin gluten. Aunque en la práctica clínica los AGA se solicitan juntamente con los EMA, su valor diagnóstico añadido es dudoso. Hoy día los AGA han sido desplazados, principalmente en el adulto, por la aparición de nuevos marcadores más sensibles y específicos (tabla 1). Actualmente la utilidad de los AGA (IgG) en la práctica clínica se concentra en la detección de la enfermedad en el 3% de los pacientes con EC que tienen un déficit de IgA y, por tanto, son incapaces de producir EMA⁹⁻¹¹.

Los anticuerpos EMA están dirigidos contra el tejido conectivo que envuelve las fibras de músculo liso. Los EMA son predominantemente de clase IgA; los IgG no son recomendables excepto en los pacientes con déficit de IgA. Han demostrado tener una mayor sensibilidad y especificidad (75-98 y 96-100%, respectivamente) que los AGA, con un valor predictivo positivo del 98-100%. (tabla 1). Los EMA IgA están presentes en el suero de pacientes con lesión histológica activa, por lo que son muy útiles para el control evolutivo de la enfermedad y del seguimiento de la dieta. Su positividad parece depender de la edad, gravedad de la lesión mucosa y posiblemente de la longitud del intestino afectado. Su empleo tiene el inconveniente de la complejidad de la técnica de inmunofluorescencia y la necesidad de utilizar un sustrato que a veces es caro y de limitada disponibilidad (esófago de mono, cordón umbilical). Además, los resultados están expuestos a variaciones subjetivas ya que es una técnica cualitativa que depende de la valoración del examinador¹¹⁻¹³.

Recientemente se ha identificado a un autoantígeno del endomisio, responsable de la presencia de los EMA, conocido como transglutaminasa tisular (TGt). La TGt está ampliamente distribuida en el organismo humano, y se encuentra asociada a las fibras que rodean el músculo liso y a las células endoteliales del te-

Lectura rápida

En los adultos, los anticuerpos EMA han demostrado tener unas mayores sensibilidad y especificidad (75-98% y 96-100%, respectivamente) que los AGA, con un valor predictivo positivo del 98-100%.

La utilización de los anticuerpos AGA en los adultos (IgG) se ha ido limitando con los años a la detección de la enfermedad en el 3% de los pacientes con EC que tienen un déficit de IgA y, por tanto, son incapaces de producir anticuerpos EMA.

La determinación sérica de la TGt IgA mediante ELISA ha demostrado tener unas elevadas sensibilidad y especificidad (90-98% y 94-97%, respectivamente) y muy buena correlación con la determinación de anticuerpos EMA en el diagnóstico de la EC.

El cribado de personas asintomáticas consiste en la determinación de los mismos marcadores serológicos empleados para el diagnóstico, si bien algunos trabajos coinciden en señalar que la determinación aislada de anticuerpos EMA es la prueba más sensible y con mejor relación coste-beneficio.

Falta todavía más experiencia con la TGt humana para valorar su papel como método de cribado.

jido conectivo. La TGt interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular en los que la gliadina actúa como sustrato de estas reacciones. Los valores de TGt aumentan en los tejidos lesionados, por lo que resultan un buen indicador de la lesión intestinal en la EC¹⁴. La determinación sérica de la TGt IgA mediante ELISA ha demostrado tener unas elevadas sensibilidad y especificidad (90-98 y 94-97%, respectivamente) y muy buena correlación con la determinación de EMA en el diagnóstico de la EC (tabla 1). Esta técnica tiene la gran ventaja de que es cuantitativa y de más fácil realización que la de los EMA, por lo que supone una alternativa muy válida para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad y para el cribado en los diferentes grupos de riesgo¹⁵⁻¹⁹.

Tabla 2. Resultados comparativos entre TGt humana recombinante y EMA IgA

TGt humana	EMA IgA			
Grupo de estudio	+	-	+	-
17 pacientes con EC	17	0	14	2*, 1**
13 pacientes con DSG	0	13	1	12
22 enfermedades control	0	22	0	22
8 controles sanos	0	8	0	8

DSG: dieta sin gluten.
 * Individuos con déficit de IgA.
 ** Individuos con EMA negativos pero con TGt humana positiva.
 Baldas et al. Gut 2000;47:628-31.

Recientemente ha aparecido un método comercial con TGt humana recombinante basado en la determinación de estos anticuerpos en una gota de sangre, esto permite su realización en la misma consulta en unos 20 minutos, con un coste aproximado de 1 euro. Sus elevadas sensibilidad (100%) y especificidad (98%) son atribuibles a que este tipo de análisis detecta tanto IgA como IgG y por tanto identifica a aquellos pacientes con EC y déficit de IgA²⁰. En la tabla 2 se pueden ver los resultados comparativos con los EMA IgA en el diagnóstico de la EC.

CONCLUSIONES

Quizá lo más importante para diagnosticar la EC es pensar en que existe esta posibilidad. Para ello debemos tener en cuenta los "nuevos síntomas", es decir, los síntomas y signos extradiagnósticos con los que puede debutar esta enfermedad (tabla 3) y conocer los grupos de población que tienen un mayor riesgo de presentarla (tabla 4).

Una vez tengamos la sospecha, hemos de confirmarla empleando inicialmente los métodos menos agresivos, como son los marcadores serológicos. En niños menores de 3 años recurriremos a la determinación de AGA IgA e IgG y TGt. Si alguno resulta positivo, se practicarán biopsias intestinales múltiples. Según los últimos criterios de la ESPGHAN (The European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) de 1990, si se establece un diagnóstico histológico compatible con EC y después de la dieta sin gluten se produce una evidente recuperación clínica y negativización de los anticuerpos, es suficiente para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

En los adultos determinaremos la IgA juntamente con EMA o TGt. En caso de déficit de IgA deberemos solicitar AGA IgG

Tabla 3. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca en el adulto

Sistema o aparato	Manifestación clínica
Hematopoyético	Anemia ferropénica Hemorragia por déficit de vitamina K
Óseo	Osteopenia, osteoporosis, fracturas espontáneas
Muscular	Atrofia, tetania
Nervioso	Neuropatía periférica (parestias con pérdida sensorial) Ataxia, leucoencefalopatía crónica
Ginecológico/endocrino	Amenorrea, abortos recidivantes, infertilidad, impotencia sexual
Piel	Hiperqueratosis, petequias y equimosis, dermatitis herpetiforme
Hígado	Elevación de transaminasas, hepatitis autoinmune, hepatitis crónica, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, esteatosis
Vesícula biliar	Hipocinesia
Páncreas	Insuficiencia pancreática exocrina

Tabla 4. Grupos de mayor riesgo de presentar la EC

Situación	Frecuencia aproximada (%)
Diabetes mellitus insulino dependiente	6
Tiroiditis	4
Síndrome de Sjögren y otras	
Enfermedades sistémicas	5
Cirrosis biliar primaria	3
Síndrome de Down	12
Esterilidad en mujeres	3
Familiares de primer grado	10

o bien pasar directamente a la biopsia intestinal si la sospecha clínica es alta. Sin embargo, estudios recientes indican que en estos casos la determinación de EMA IgG y de TGt IgG pueden también ser útiles²¹, si bien estos resultados necesitan ser corroborados en nuevos estudios. Aunque actualmente no está todavía establecido, nos atrevemos a pronosticar que en un futuro no muy lejano la determinación de la TGt humana recombinante en una simple gota de sangre será el método de estudio inicial en los pacientes con sospecha de EC.

Si alguno de los marcadores resultara positivo, se practicarán biopsias intestinales múltiples. Algunos autores han sugerido que la biopsia duodenal no es necesaria si la serología es positiva, sin embargo, la gran mayoría opina que el estándar de oro para el diagnóstico de la EC sigue siendo el hallazgo de la lesión histológica del intestino. Es evidente que el diagnóstico de EC debe ser firme por cuanto que el tratamiento requiere una adhesión estricta y constante a una dieta sin gluten costosa desde el punto de vista económico y social. La mejora clínica tras el inicio de la dieta sin gluten y la negativización de los marcadores a los 3-6 meses del seguimiento de la misma, son suficientes para establecer un diagnóstico definitivo y para asegurarse del cumplimiento estricto de la dieta. Solamente en algunos casos puntuales de duda se recurre a una segunda biopsia.

En cuanto a los grupos de riesgo de presentar la enfermedad, el método de cribado es la determinación de los mismos marcadores serológicos empleados para el diagnóstico, si bien algunos trabajos coinciden en señalar que la determinación aislada de EMA es la prueba más sensible y con mejor relación coste/beneficio^{22,23}. Falta todavía más experiencia con la TGt humana para valorar su papel como método de cribado. Los individuos con anticuerpos positivos deben someterse a una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la negatividad de los EMA en pacientes con EC no es infrecuente y la determinación conjunta de TGt mejora muy poco la detección de la enfermedad, por lo que en algunos casos deberemos recurrir también a la práctica de una biopsia duodenal para llegar a un diagnóstico definitivo²⁴.

Para complicar el asunto, algunos estudios demuestran que pacientes con vellosidades normales, pero con serología positiva, pueden desarrollar cambios morfológicos de la mucosa intestinal

durante el seguimiento. Este hecho puede interpretarse como que los marcadores serológicos pueden preceder a las lesiones intestinales. Por ello, es conveniente realizar un seguimiento clínico de estos pacientes. En estos casos el estudio genético mediante los haplotipos de la EC (HLA, DQ2 y DQ8) puede identificar a los pacientes potencialmente celíacos. La duda está en si estos pacientes se pueden beneficiar del seguimiento de una dieta sin gluten.

BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

1. Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2 negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998;59:169-75.
2. ● Mäki M, Holm K, Lipsanen V, Hällström O, Viander M, Collin P, et al. Serological markers and HLA among healthy first-degree relatives of patients with celiac disease. *Lancet* 1991;338:1350-3.
3. ● Mäki M, Collin P. Celiac disease. *Lancet* 1997;349:1755-9.
4. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-1.
5. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1995;2:273-93.
6. Cerf-Bensussan N, Cerf M, Grand G. Gut intraepithelial lymphocytes and gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 1993;9:553-61.
7. Russell GJ, Winter HS, Fox VL, Bhan AK. Lymphocytes bearing the gamma-delta T receptor in normal human intestine and celiac disease. *Hum Pathol* 1991;22:690-4.
8. Maiuri L, Ciacci C, Raia V, Vacca L, Ricciardelli I, Raimondi F, et al. FAS engagement drives apoptosis of enterocytes of celiac patients. *Gut* 2001;48:418-24.
9. Millan SA, Watson RPG, Crum EE, Evans AE. Factors associated with serum antibodies to reticulín, endomysium, and gliadin in an adult population. *Gut* 1996;39:43-7.
10. ●● Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics* 1999;104:75-8.
11. ●● Gillet HR, Freeman HJ. Serological testing in screening for adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 1999;13:265-9.
12. Rostami K, Kerckhaert JP, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relations between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in celiac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:439-42.
13. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of anti-endomysium and anti-gliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.
14. Polanco I, Martín Esteban M, Larrauri J. Relación de los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediatría* 2001;21:43-54.
15. ●● Dieterich W, Laage E, Schopper H. Auto-antibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.
16. Biaggi F, Ellis HJ, Yiannakou JY, Brusco G, Swift GL, Smith PM, et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2187-92.
17. Azzigaluppi E, Lampasona V, Barea G, Venerando A, Bianchi C, Chiumello G, et al. Comparison of tissue transglutaminase specific antibody assays with established antibody measurements for celiac disease. *J Autoimmun* 1999;12:51-6.
18. Amin M, Eckhardt T, Kapitz S, Fleckenstein B, Jung G, Seissler J, et al. Correlation between tissue transglutaminase antibodies and endomysium antibodies as diagnostic markers of celiac disease. *Clin Chim Acta* 1999;282:219-5.
19. Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micilio M, Greco L, Auricchio R, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999;134:166-71.
20. ●● Baldas V, Tommasini A, Trivisio C, Berti I, Fasano A, Sblattero D, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for celiac disease. *Gut* 2000;47:628-31.
21. ●● Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000;47:366-9.
22. ● Harewood GC, Murray JA. Diagnostic approach to a patient with suspected celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2510-4.
23. ● Farre C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Catalonian Celiac Disease Study Group. Dig Dis Sci* 1999;44:2344-9.
24. Dahele A, Kingstone K, Bode J, Anderson D, Ghosh S. Anti-endomysial antibody negative celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:214-21.