



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



TRASTORNOS INTESTINALES

Enfermedad celiaca

Celiac disease

L. Uscanga

Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Introducción

El aspecto más relevante sobre la enfermedad celiaca (EC) ocurrido durante el último año son las guías clínicas de diagnóstico desarrolladas por la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) que, con base en el hecho de que los criterios diagnósticos no se han modificado en los últimos 20 años a pesar de los notables avances que durante este periodo se han realizado, tuvieron varias reuniones de trabajo que culminaron con la publicación de nuevas recomendaciones que con toda seguridad influirán en el quehacer clínico¹. El grupo de trabajo estableció los enunciados y recomendaciones apoyado en la mejor evidencia científica y culminando con una votación secreta según el método Delphi modificado. Los resultados finales se presentaron en la 19^ª Semana Europea de Gastroenterología (Estocolmo, Suecia, 22 a 26 de octubre de 2011). La publicación detallada apareció a principios de este año y es alrededor de estas guías que se han elaborado preguntas clínicas que intentan contestar con los trabajos de investigación presentados en la misma Semana Europea de Gastroenterología y la versión más reciente de la Semana Americana de Enfermedades Digestivas (San Diego, California, 19 a 22 de mayo de 2012).

¿Es posible prescindir de la biopsia de intestino?

En versiones previas de Ecos Internacionales se han reseñado varios trabajos que intentaron correlacionar los niveles

sanguíneos de autoanticuerpos con la atrofia de vellosidades intestinales (AVI). La propuesta actual de ESPGHAN es la de evitar la biopsia si los niveles de anti-tTg-2 se hallan 10 veces por arriba del valor de referencia.

Kiat et al.² analizaron de manera retrospectiva los hallazgos histológicos de 125 personas con diagnóstico reciente de EC. Las biopsias se graduaron de acuerdo con los criterios de Marsh y cuantificaron los niveles de tTg en sangre mediante un ensayo comercial (Phadia Elia Assay) que indica un valor de normalidad igual o menor de 10 UI/ml. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 1. Los autores no encuentran una correlación positiva entre los niveles de anticuerpos anti-tTg y AVI ($r = 0.196$), si bien los más altos se observaron en personas con atrofia intensa (Marsh 3a vs 3b y 3c, $p = 0.025$)².

Kurpa et al.³ investigaron la relación entre niveles séricos de anticuerpos y el diagnóstico posterior de EC en una cohorte grande de niños y adultos que, además de presentar síntomas gastrointestinales, tenían molestias en otros órganos o sistemas (síntomas extraintestinales) o eran personas con alto riesgo³. Se incluyó a 405 sujetos que se dividieron en dos grupos de acuerdo con los niveles de EMA y anti-tTg: 1) valores bajos (EMA 1:5-200, tTg2 < 30) y 2) valores altos (EMA > 1:500, tTg2 > 30). El 79% de los sujetos en el grupo 1 y 94% en el grupo 2 presentaron AVI. De manera interesante, 45 de 47 enfermos con anticuerpos anti-EMA positivos con biopsia de intestino normal al inicio del estudio tuvieron AVI cuando siguieron con una dieta normal o respondieron en forma satisfactoria a una dieta sin gluten³.

Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga # 15, Sección XVI, Tlalpan, México, D. F., México. Teléfono: 5487 0900 ext. 2304.
Correo electrónico: luis.uscangad@gmail.com (L. Uscanga).

Tabla 1 Cuantificación de los niveles de tTg en 125 personas con diagnóstico reciente de EC.

Marsh	1 (n = 1)	2 (n = 1)	3 ^a (n = 33)	3b (n = 73)	3c (n = 17)
tTg-IgA (med)	29 (29)	39 (39)	48 (31)	77 (79)	66 (51)

Adaptado a partir de: Kiat CA, Egan C, Connolly C, Byrnes V. The correlation between IgA anti-tissue transglutaminasa antibodies (anti-TTG) and duodenal histology according to Marsh Criteria in adults with celiac disease. *Gut*. 2011;60(Suppl. 3):A54.

Mubarak et al.⁴ analizaron de manera prospectiva si las recomendaciones de la ESPGHAN (evitar la biopsia si los niveles de anti-tTg2 son mayores de 100 UI/ml) eran aplicables en un grupo consecutivo de 183 niños. En todos los casos hicieron biopsias de intestino que se clasificaron de acuerdo con los criterios de Marsh. Los anti-EMA se efectuaron por inmunofluorescencia y los anti-tTg por un método de ELISA. La sensibilidad, especificidad y valores de predicción mediante la biopsia como estándar ideal de diagnóstico y con niveles de corte de 1:10 y ≥ 100 UI/ml, respectivamente, se muestran en la tabla 2. Todos los enfermos que tuvieron niveles de anti-tTg por arriba de 100 U/ml presentaron anti-EMA positivos. Los autores avalan las recomendaciones de la ESPGHAN y sugieren además que en casos de enfermos con síntomas consistentes es innecesario realizar una biopsia cuando ambos anticuerpos son positivos⁴.

González et al. analizaron la capacidad diagnóstica de anticuerpos anti gliadina desaminada (DG) IgA e IgG, en un grupo

de 180 enfermos, quienes fueron enviados a estudio endoscópico y toma de biopsia por la sospecha clínica de EC⁵. En 50 casos se confirmó histológicamente el diagnóstico de EC. Los resultados se muestran en la tabla 3. Aunque en este estudio argentino los anticuerpos que se emplearon no fueron los anti-tTg sino los anti gliadina desaminada, los resultados globales son muy similares a los que el grupo holandés presentó en su trabajo prospectivo. En resumen, es posible prescindir del estudio histológico en algunos casos. Entran en esta categoría los enfermos con síntomas típicos o altamente sugerentes de EC con pruebas serológicas positivas: anti-tTg ≥ 100 U/ml o anti-tTg y anti-EMA positivos. La última condición, anti-tTg y anti-EMA positivos sin importar los niveles merece mayor comentario. ¿Qué pasa con aquellos sujetos que muestran cantidades positivas por debajo de las 100 U/ml o los que tienen anticuerpos anti-tTg IgA, pero son negativos a los anticuerpos anti-EMA? Hornung et al. analizaron este aspecto en 125 enfermos estudiados de manera consecutiva en un sitio con alta prevalencia de EC (Reino Unido). Todos tenían anticuerpos anti-tTg IgA positivos, anti-EMA negativos y al menos dos estudios histológicos que sirvieron para establecer el diagnóstico (estándar ideal). Los pacientes se dividieron en dos grupos: 1) sujetos con histología negativa (n = 102) o dudosa pero con la impresión clínica de ausencia de EC (n = 11) y 2) personas con histología consistente (n = 10) o dudosa pero con datos clínicos sugerentes (n = 2). La única diferencia estadística se encontró en la edad de presentación (45 vs 65 años, respectivamente, $p = 0.05$). De acuerdo con los resultados de este análisis, la posibilidad de EC es relativamente baja (10%) cuando sólo están presentes los anticuerpos anti-tTg, un dato de particular importancia ya que muchos estudios de prevalencia se han realizado midiendo tan sólo anticuerpos anti-tTg^{6,7}.

Tabla 2 Sensibilidad, especificidad y valores de predicción mediante la biopsia como estándar ideal de diagnóstico de la EC.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Anti-EMA	97 (91-99)	66 (53-67)	84 (76-89)	91 (74-97)
Anti-tTg	97 (93-99)	77 (65-86)	91 (85-94)	93 (81-98)
Anti-tTg > 100 UI/ml	73 (64-80)	98 (91-100)	99 (93-100)	67 (56-76)

Adaptado a partir de: Mubarak A, Houwen RHJ. tTg levels ≥ 100 UI/ml and celiac disease: the first prospective study. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S277.

Tabla 3 Conformación histológica del diagnóstico de EC con anti gliadina desaminada (DG).

	Sensibilidad	Especificidad	LR +	LR -
Anti-DG Ig A	77% (67-84)	93% (90-96)	12 (6,5-21)	0,24 (0,17-0,36)
Anti-DG Ig G	76% (73-86)	92% (88-95)	9,5 (5,6-16)	0.26 (0.17-0.39)

Adaptado a partir de: Gonzalez R, Mella JM, Mohaide A, et. al. Accuracy of antibodies against synthetic deaminated gliadin peptides for the diagnosis of celiac disease in a general community hospital in Argentina: Are so sensitive for patients with low pretest probability. *Gastroenterology* 2012;142(5):S275-6.

HLA: ¿cuándo y en quién?

Dos estudios, firmados por el mismo grupo de investigadores, demostraron que: 1) un porcentaje considerable de niños (9%) con EC Marsh 3 expresaba el haplotipo HLA DQ-2.2 en lugar del comúnmente descrito HLA DQ-2.5 y 2) los sujetos homocigotos HLA DQ-B1*02 (que pueden expresar 2.2 o 2.5) presentan, con mayor frecuencia, concentraciones diagnósticas de anticuerpos anti-tTg (> 100 U/ml)^{8,9}. Es posible que en sitios en los que la EC tiene baja prevalencia sea más efectivo respecto del costo descartar la posibilidad diagnóstica mediante estudios de histocompatibilidad que, infortunadamente, no se realizan en muchos sitios. Si la persona no expresa ninguno de los haplotipos (DQ2 o DQ8) se elimina EC. Si son positivos es necesario continuar con estudios que permitan confirmar la existencia de una enfermedad que va a requerir tratamiento y vigilancia durante toda la vida. La situación sería muy simple si no fuera porque un porcentaje elevado de personas sanas expresa alguno de los haplotipos considerados como indispensable (aunque insuficientes) para desarrollar EC¹⁰.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Karponay-Szabó IR, et al. European Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Celiac Disease. *JPGN*. 2012;54:136-60.
2. Kiat CA, Egan C, Connolly C, Byrnes V. The correlation between IgA anti-tissue transglutaminasa antibodies (anti-TTG) and duodenal histology according to Marsh Criteria in adults with celiac disease. *Gut*. 2011;60(Suppl. 3):A54.
3. Kurpa K, Collin P, Litanen S, Huthala H, Saavalainen P, Maki M, Kaukinen K. Endomysial antibodies are strong predictors of celiac disease irrespective of the serum titers or clinical presentation. *Gut*. 2011;60(Suppl. 3):A55.
4. Mubarak A, Houwen RHJ. tTg levels ≥ 100 UI/ml and celiac disease: the first prospective study. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S277.
5. Gonzalez R, Mella JM, Mohaidle A, et al. Accuracy of antibodies against synthetic deaminated gliadin peptides for the diagnosis of celiac disease in a general community hospital in Argentina: Are so sensitive for patients with low pretest probability. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S275-6.
6. Hornung T, Gordins P, Parker C, Thompson NP. Frequency of coeliac disease in patients with positive TTG but negative EMA antibodies. *Gut*. 2011;60(Suppl. 3):A280.
7. Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:697-700.
8. Mubarak A, Spierings E, Wolters, VM Ingrid, van Hoogstraten M, Kneepkens CM, Houwen R. The leucocyte antigen DQ 2.2 and celiac disease. *Gastroenterology*. 2012;142 (5):S273.
9. Mubarak A, Spierings E, Wolters VM, Houwen R. The human leucocyte antigen DQ B1*0.2 is more frequent in patients with tissue transglutaminasa antibody levels > 100 U/ml. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S277.
10. Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol*. 2008;45(4):1171-8.