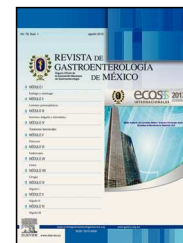


REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



INTESTINO DELGADO Y MICROBIOTA

## Enfermedad celiaca. Avances en diagnóstico

### *Update on celiac disease diagnosis*

L. Uscanga

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 6 de junio de 2013; aceptado el 15 de junio de 2013

Me limitaré a 2 puntos en esta versión de ECOS Internacionales: 1) Los avances en diagnóstico y 2) Algunos conceptos que intentan demostrar las características clínicas de los pacientes intolerantes a gluten y que no reúnen criterios para ser considerados como celíacos (intolerancia al gluten no celiaca).

#### Diagnóstico

Se presentaron 2 trabajos retrospectivos, ambos en forma oral, evaluaron la utilidad de los criterios de diagnóstico publicados por la ESPGHAN a principios de 2012<sup>1</sup>. Gidrewicz et al. buscaron en la base de datos de los Servicios de Laboratorio de Calgary los casos que tuvieran determinación de anticuerpos anti transglutaminasa tisular Ig A (anti-tTg IgA). Entre julio de 2008 y diciembre de 2011 se hicieron 18.243 determinaciones de anti-tTg IgA en 16.402 individuos entre los 10 meses y los 18 años de edad. El 5% (n = 829) presentó niveles altos (> 20 kU/L), los cuales en 352 (42%, IC36%-46%) se encontraron 10 veces por arriba de los límites de referencia (criterio recomendado por la ESPGHAN para establecer diagnóstico de enfermedad celiaca sin biopsia intestinal).

En 342 de éstos (97.2%, IC94.7%-98.5%) los anticuerpos anti- endomisio (anti-EM) fueron también positivos. Se practicó endoscopia con toma de biopsias en 277 (81%, IC76.3%-84.9%). De este subgrupo 56 estaban asintomáticos; 217 de los 221 con síntomas, anti-tTg IgA > 200 kU/L y anti-EM positivos, mostraron atrofia de vellosidades intestinales (98.2%, IC95.1%-99.4%). Es decir, que de acuerdo a los criterios de la ESPGHAN se encontraron 4 casos falsamente positivos. Un grupo interesante de sujetos fue el de 10 niños con anti-tTg IgA > 200 kU/L y anti-EM negativos. En sólo cuatro, la biopsia mostró datos compatibles con EC. Cincuenta (92%, IC81.2%-97.6%) de los 54 niños asintomáticos recibieron el diagnóstico histológico de EC. Los autores señalan que obtuvieron un 98% de valor predictivo positivo (VPP) siguiendo los criterios de la ESPGHAN, señalando que se hubieran podido evitar 130 estudios endoscópicos<sup>2</sup>.

Newland et al. analizaron los expedientes de 482 niños con diagnóstico establecido de EC en 3 instituciones de los Estados Unidos de Norte América. Incluyeron sólo aquellos que contaran con los resultados de anti-tTg IgA y anti-EM que en total fueron 203 (42%). Noventa y 4 (46%) presentaron niveles diagnósticos de anti-tTg IgA. Todos fueron anti-EM positivos. En 83 (88%) se practicó endoscopia con toma de biopsias

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga No. 15. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan. México, D.F. C.P. 14000. Teléfono: (01) 5487 0900 ext. 4402. Correo electrónico: luis.uscangad@gmail.com (L. Uscanga)

y en 76 se encontró atrofia de vellosidades. De manera interesante los autores señalan que en 20 casos (24%) se establecieron otros diagnósticos adicionales a partir de los estudios histológicos (gastritis crónica, infección por *H. pylori* y esofagitis). De acuerdo a sus cálculos, la aplicación de los nuevos criterios ahorraría alrededor de 10.000 dólares por cada paciente<sup>3</sup>.

Las proteínas de unión de ácidos grasos (*fatty acid binding proteins*-FABP) son pequeñas moléculas hidrosolubles que se encuentran en el citoplasma de enterocitos y colonocitos. Su función es transportar ácidos grasos desde la membrana apical al retículo endoplásmico. Se han descrito varios tipos: intestinal (I-FABP), hepática (H-FABP) e ileal (*Bile Acid Binding Proteins*-BABP). Las I-FABP se localizan en yeyuno y en menor proporción en colon. Desde hace varios años se han propuesto como marcador de daño intestinal con utilidad en enfermedades ocasionadas por isquemia<sup>4</sup>. Adriaanse et al. llevaron a cabo un ensayo multicéntrico y prospectivo en el que incluyeron a 61 niños con EC diagnosticada de acuerdo a los criterios de la ESPGHAN. Noventa sujetos con sospecha de EC y anticuerpos negativos sirvieron como grupo control. Los investigadores midieron niveles plasmáticos de I-FABP y anti-tTg IgA al inicio y a las 3, 6, 12 y 26 semanas después de iniciar dieta sin gluten.

Los niveles plasmáticos de I-FABP fueron significativamente más altos en los niños con EC (775 pg/mL, IQ = 438-1354 pg/dL) comparados con los del grupo control (207 pg/dL, IQ = 123-288 pg/dL) y correlacionaron de manera positiva, aunque en forma muy modesta, con la presencia de atrofia de vellosidades ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.05$ ). Por otro lado y quizá más interesante fue la demostración de que los niveles séricos de estas proteínas disminuían rápidamente conforme se seguía la dieta sin gluten en comparación con los títulos de anti-tTg IgA que aún continuaban elevados 26 meses después<sup>5</sup>.

La misma autora propuso una variante en la utilización de I-FABP en pacientes con sospecha de EC. Se trató de un estudio prospectivo en el cual participaron 2 Instituciones (*Beth Israel Deaconess Medical Center*, Boston y *Maastrich University Medical Center*, Holanda) donde se incluyeron 20 adultos con EC en remisión (asintomáticos que seguían por más de un año una dieta sin gluten y con títulos de anti-tTg IgA  $< 10$  U/L) quienes, de manera aleatoria, fueron retados con una dieta de 3 o 7.5 g de gluten por día. Los pacientes fueron evaluados antes (-14) y después de 0, 3, 7, 14 y 28 días de seguir el reto con gluten. En cada visita se evaluaron datos clínicos y niveles de anti-tTg IgA e I-FABP. Se efectuó endoscopia con toma de tejido para análisis histológico 2 semanas antes y en los días 3 y 14. Los autores demostraron: 1. Una correlación entre los niveles de I-FABP y la presencia de leucocitos intraepiteliales tanto en condiciones basales como al cabo de 14 días ( $r = 0.458$ ;  $p = 0.04$  y  $r = 0.514$ ;  $p = 0.02$ ). 2. Los I-FABP se elevaron antes que los anti-tTg IgA y disminuyeron a las 2 semanas de reiniciar una dieta sin gluten y 3. No se observó diferencia alguna entre las dosis de gluten empleadas<sup>6</sup>. De esta forma proponen utilizar los I-FABP como elemento medible en personas sometidas a un reto con gluten y para evaluar el apego a dieta en los pacientes celiacos.

## Sensibilidad a gluten no celiaca

Desde hace varios años se sabe que algunas personas presentan síntomas cuando ingieren gluten pero que, ni por histología ni por estudios en sangre, pueden clasificarse como celiacos. La sensibilidad a gluten no celiaca (NCGS) es una entidad en expansión en parte debido a que un número no despreciable de individuos sigue una dieta sin gluten, con la única, si bien válida justificación, de sentirse mejor.

En un intento por establecer una ruta crítica de diagnóstico para este grupo de pacientes Kabbani et al. revisaron los expedientes de 238 sujetos con síntomas atribuidos a la ingesta de gluten. Establecieron el diagnóstico de EC en 101 (42.4%), quienes presentaron con mayor frecuencia diarrea, pérdida de peso, datos carenciales e historia personal de enfermedad autoinmune o familiar de EC. Los autores sugieren un algoritmo que inicia con la obtención de anti-tTg IgA o anticuerpos anti-gliadina deaminada. Si los resultados son positivos la probabilidad de EC es alta. En los casos dudosos (títulos bajos) sugieren tipificar HLA para decidir la necesidad de una endoscopia con obtención de tejido para estudio histológico. De acuerdo a sus apreciaciones, los pacientes con serología negativa y sin datos de absorción deficiente o historia de enfermedad autoinmune no requieren de una biopsia de intestino<sup>7</sup>.

Zanini et al. presentaron un interesante estudio cruzado y doblemente a ciegas en 23 personas con síntomas desencadenados por la ingestión de gluten en quienes mediante estudio serológico e histológico se descartó EC. Los pacientes recibieron de manera aleatoria una cápsula con 10 g de gluten o 10 g de harina sin gluten mientras seguían una dieta sin gluten. Los autores aplicaron durante las fases del estudio el cuestionario de síntomas gastrointestinales (GSRS) y determinaron los niveles de anticuerpos anti-tTg IgA, anti-EM y anti-gliadina deaminada. De los 23 pacientes, lograron identificar la fase de ingesta de gluten sólo 7 pacientes, quienes presentaron mayor puntaje en dolor abdominal, indigestión y diarrea. Los resultados del estudio muestran que la mayoría de los autodenominados intolerantes al gluten no desarrollan síntomas cuando lo ingieren, sugiriendo que otros componentes presentes en el trigo podrían ser responsables de las molestias presentadas por este grupo cada vez mayor de pacientes<sup>8</sup>.

No quiero pasar por alto el trabajo presentado por Remes-Troche et al. donde se informa la prevalencia de anticuerpos anti-tTg y anti-gliadina deaminada en 339 pacientes con síndrome de intestino irritable (SII). En este estudio prospectivo, las frecuencias de serología positiva (RM = 4.75, IC 1.3-16.8) y de EC (3.4% en SII vs. 0.8% en los controles) fueron estadísticamente mayores en las personas con SII que en el grupo control. Por otro lado, el estudio confirma observaciones hechas en México en cuanto a la frecuencia de serología positiva en población abierta (0.8%)<sup>9</sup>.

## Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

## Bibliografía

1. Husby S, Kozlowski 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. Gidrewicz D, Lyon ME, Trevenen C, et al. How do the 2012 ESPGHAN coeliac disease guidelines perform in a GI clinic? *Gastroenterology* 2013;144 (Supplement 1): S-14.
3. Newland CD, Bracken JM, Gorla K, et al. A multicenter review of the ESPGHAN guidelines for celiac disease: how many biopsies can we really skip? *Gastroenterology* 2013;144:( Supplement 1): S-14.
4. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, et al. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* 2010;27:61-69.
5. Adriaanse M, Mubarak A, Buurman WA, et al. Toward non-invasive diagnosis and monitoring of celiac disease: a prospective study to the usefulness of I-FABP. *Gastroenterology* 2013;144 (Supplement 1): S-242.
6. Adriaanse M, Leffler DA, Kelly CP, et al. Serum I-FABP is a useful tool for evaluation of gluten challenge in adults with celiac disease. *Gastroenterology* 2013;144 (Supplement 1): S-14-15.
7. Kabbani TA, Vanga RR, Villafuerte-Galvez JA, et al. A clinical predictive model for differentiation of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2012;144 (Supplement 1): S-248.
8. Zanine B, Basche R, Ferraresi A, et al. "Non-celiac gluten sensitivity" (NCGS) is uncommon in patients spontaneously adhering to gluten free diet (GFD) without medical necessity. *Gastroenterology* 2013;144 (Supplement 1): S-250.
9. Sanchez LA, Aedo MR, Thomas P, et al. Prevalence of antibodies related to celiac disease (CD) in patients with irritable bowel syndrome (IBS) according to ROME III criteria. A case-control study. *Gastroenterology* 2013;144 (Supplement 1): S-252.