



■ Artículo original

# CeliacScore 2.0: Actualización del Sistema de Puntaje para el Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca: asociación con los alelos DQ $\beta$ 1\*02 y DQ $\beta$ 1\*0302

Santana-Porbén S,<sup>1</sup> Galván-Cabrera JÁ,<sup>2</sup> Noa-Pedroso G,<sup>1</sup> Domínguez-Alvarez C,<sup>1</sup> Martínez-Córdova Z,<sup>1</sup> Calzadilla-Lugo F.<sup>1</sup>

1 Grupo Interdisciplinario de Atención al Paciente Celíaco. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.  
2 Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Sancti Spiritus, Cuba.

Recibido el 08 de junio de 2010; aceptado el 30 de noviembre de 2010

■ Resumen

**Introducción:** El diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC) pudiera mejorar si se aplicara un sistema de puntaje que incluyera elementos clínicos, nutricionales, serológicos e histopatológicos. Se esperaba que la frecuencia de los alelos DQ $\beta$ 1\*02 y DQ $\beta$ 1\*0302 fuera mayor en aquellos sujetos con los puntajes más elevados.

**Objetivos:** Evaluar la asociación entre el puntaje asignado al enfermo mediante el sistema desarrollado y los alelos descritos en la EC.

**Métodos:** Los puntajes asignados a 69 pacientes (68% mujeres; edad promedio 38.6  $\pm$  12.5 años)

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca, alelo, antígenos HLA, genotipo, fenotipo, Cuba.

■ Abstract

**Introduction:** Celiac disease (CD) diagnosis can be improved if a scoring system comprising clinical, nutritional, serological and histopathological elements is applied. DQ $\beta$ 1\*02 and/or DQ $\beta$ 1\*0302 alleles can be expected to be more frequent among subjects with the highest scores.

**Objectives:** To assess the relationship between score assigned to the patient by means of the system developed and alleles associated with CD.

**Methods:** Scores were assigned to 69 patients (Women: 68.1%; Ages  $\leq$  60 years: 95.7%) assisted by a multidisciplinary group for management of CD,

**Keywords:** Celiac disease, alleles, HLA antigens, genotype, phenotype, Cuba.

atendidos por un grupo multidisciplinario de atención a pacientes con EC, mediante la actualización de un sistema de puntuación previamente descrito (CeliacScore) se correlacionaron con la ocurrencia de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302. El paciente fue diagnosticado como celíaco si el puntaje recibido era igual o mayor de 10.

**Resultados:** De los enfermos estudiados, 17.4% fueron diagnosticados con EC. Los alelos DQβ1\*02 o DQβ1\*0302 o ambos, se presentaron en 56.5% de la serie de estudio y la distribución de los mismos fue independiente de las categorías del sistema de puntuación ( $\chi^2 = 2.3$ ;  $p = 0.319$ ). De los pacientes con puntaje igual o mayor de 10, 75% presentaron los alelos relacionados con la EC. La presencia de los alelos DQβ1\*02, DQβ1\*0302 o ambos fue 2.7 veces más probable en aquellos pacientes con puntajes igual o mayor de 10.

**Conclusiones:** El sistema descrito puede ser útil en el diagnóstico de la EC. Los alelos relacionados con la EC se concentraron en aquellos pacientes con los puntajes más elevados.

*using an updated version of a previously described score system (CeliacScore 2.0) were correlated with the occurrence of DQβ1\*02 and/or DQβ1\*0302 alleles. CD was diagnosed if the assigned score was  $\geq 10$ .*

**Results:** 17.4% of studied patients were diagnosed as CD. DQβ1\*02 and/or DQβ1\*0302 alleles were present in 56.5% of our cases. Scores assigned to patient's were independent of the presence of alleles of interest ( $\chi^2 = 2.3$ ;  $p > 0.319$ ). 75.0% of subjects with a score higher than 10 had the alleles of interest. The probability for the presence of DQβ1\*02 and/or DQβ1\*0302 alleles was 2.7 in patients with scores  $\geq 10$ .

**Conclusions:** The described system can be useful in the CD diagnosis. Alleles associated with CD concentrated among those with the highest scores. Scoring system's operating characteristics should be explored in further studies.

## ■ Introducción

En un trabajo anterior se presentó un sistema estructurado de puntaje para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC), el cual permitió la identificación de pacientes con EC oculta en una cohorte de sujetos adultos desnutridos y con historia de trastornos gastrointestinales crónicos. Mediante este sistema, los sujetos se pueden asignar a cualquiera de tres categorías, con base en la puntuación obtenida en seis apartados que cubren aspectos clínicos, histopatológicos, serológicos y nutricionales de la enfermedad. Con este sistema se demostró que 17.9% de los pacientes evaluados, tuvieron EC cuando el puntaje fue  $\geq 9$ .<sup>1</sup>

El sistema presentado de puntaje diagnóstico ha estado en uso durante los últimos dos años en la práctica del Grupo Interdisciplinario de Atención Integral al Paciente Celíaco que opera en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

de La Habana, Cuba. Durante este tiempo se ha acumulado la experiencia necesaria para hacer una revisión crítica del mismo. Por otro lado y de forma coincidente, la introducción de las técnicas de detección de los alelos DQβ1\*02 o DQβ1\*0302 en esta institución ha ofrecido una oportunidad única para evaluar la aplicabilidad del sistema de puntaje propuesto de diagnóstico de la EC.

Al tomar en cuenta que la EC afecta a 1% de la población encuestada en cualquier locación geográfica;<sup>2-4</sup> que 90% de los enfermos celíacos diagnosticados expresan el alelo DQβ1\*02 y que 5.0% muestra el alelo DQβ1\*0302;<sup>5,6</sup> se puede suponer que los pacientes con los puntajes diagnósticos más elevados mediante el sistema desarrollado, se distinguirían por la mayor frecuencia de los alelos relacionados con la EC.

El objetivo del presente trabajo fue establecer la asociación existente entre los alelos DQβ1\*02 o DQβ1\*0302 o ambos y un sistema estructurado

de puntaje para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

## ■ Métodos

Todos los pacientes enviados al Grupo Interdisciplinario de Atención al Paciente Celíaco debido a la presencia de desnutrición, anemia y trastornos gastrointestinales crónicos de etiología no aclarada, fueron considerados para participar en este estudio. Este se llevó a cabo en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba, entre enero de 2008 y diciembre de 2010. Las acciones realizadas sobre los pacientes asistidos por el Grupo están contempladas en el correspondiente manual de prácticas médicas de la institución.<sup>7</sup> En todos los casos se aseguró la confidencialidad de la información del paciente mediante sistemas apropiados de captura y almacenamiento de la historia clínica personal, en cumplimiento con normas previamente establecidas.<sup>8</sup>

**Evaluación nutricional:** De cada paciente se obtuvo un perfil nutricional, según lo previsto localmente por el Grupo Hospitalario de Apoyo Nutricional (GAN). El perfil nutricional comprendió el registro de la talla (en centímetros), el peso (en kilogramos), la circunferencia del brazo (CB, en centímetros) y los pliegues cutáneos (en milímetros). Las mediciones antropométricas se registraron con una exactitud de una décima y se calculó el índice de masa corporal ( $IMC = kg/m^2$ ). Los valores obtenidos de las dimensiones antropométricas se emplearon para establecer el estado nutricional de los pacientes.<sup>9</sup> El perfil nutricional se completó con determinaciones hematológicas y bioquímicas de interés nutricional hechas en el laboratorio clínico del hospital donde opera el grupo interdisciplinario.<sup>10</sup> La desnutrición se estableció con un valor del IMC menor de  $18.5 kg/m^2$ , una masa muscular esquelética (reconstruida del área muscular del brazo) menor de 30%, un tamaño de la grasa corporal (reconstruida de la suma de pliegues cutáneos) menor del valor mínimamente prescrito según el género (hombre menor de 25.0%; mujer menor de 30.0%) o pérdida de peso acompañada de repercusión funcional significativa sin importar la cuantía.<sup>9</sup>

**Análisis histopatológico de la mucosa intestinal:** Mediante endoscopia superior hecha por inmersión en agua en el Servicio de Endoscopia Digestiva, se tomaron muestras de mucosa de

duodeno y yeyuno, con las que se prepararon las láminas histopatológicas correspondientes.<sup>7</sup> En cada lámina se describieron las características de las vellosidades intestinales y la distribución de los linfocitos intraepiteliales.<sup>11</sup>

**Ensayos serológicos:** Los anticuerpos anti-gliadina y antitransglutaminasa se detectaron en muestras de suero o plasma mediante técnicas inmunoenzimáticas descritas previamente.<sup>12,13</sup>

**Identificación de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302:** Se identificaron mediante técnicas de PCR-SSP.<sup>14,15</sup> El ácido desoxirribonucléico (ADN) se extrajo mediante *salting-out* de los leucocitos contenidos en una muestra de 0.5 mL de sangre venosa del enfermo. Se aseguró la pureza del ADN extraído mediante el análisis espectrofotométrico pertinente.<sup>16</sup> El ADN extraído y purificado fue digerido con 25  $\mu$ L de enzima Taq polimerasa (AmpliCEN, Inglaterra). Los fragmentos resultantes se amplificaron en un termociclador (Minicycler, MJ Research, Inglaterra) con un protocolo de dos ciclos de 10 y 20 repeticiones respectivamente, en presencia de solución tampón TDMH (Tampón 10X Base: 0.668 mL;  $MgCl_2$  25 mM; Sacarosa 8.33%; dATP 100 mM; dCTP 100 mM; dGTP 100 mM; y dTTP 100 mM). Se utilizaron cebadores suministrados por el National Blood Service (Inglaterra). Cada mezcla de cebadores contenía como control interno un fragmento de 796 pb correspondiente al tercer intrón de DRB1. Finalmente, los fragmentos amplificados se resolvieron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2% y se contrastaron con patrones ensayados en paralelo.<sup>17</sup>

**CeliacScore 2.0; actualización del Sistema de puntaje para el diagnóstico de la EC:** El sistema CeliacScore 2.0 de puntaje diagnóstico de la EC se muestra en la (Tabla 1). En la versión actualizada, el sistema CeliacScore 2.0 comprende 19 criterios distribuidos en siete categorías clínicas, histopatológicas, serológicas y nutricionales.

Con respecto a la versión previa, la categoría III (hallazgos anatomopatológicos) se separó ahora en dos nuevas: a) categoría III: aspecto de la vellosidad intestinal, para evaluar la gravedad del daño de la mucosa; y b) categoría IV: estado de los linfocitos intraepiteliales, a fin de evaluar la distribución de los mismos en el epitelio. Las categorías subsiguientes se renombraron para acomodar los cambios realizados. La sospecha de EC sería entonces elevada si se observa una atrofia de vellosidades de grado variable (Puntajes: 2 – 3) junto con

■ **Tabla 1.** *CeliacScore 2.0*: Sistema de criterios y puntajes para el diagnóstico de la Enfermedad celiaca. El puntaje total se obtiene de la suma de los puntos obtenidos en cada criterio del sistema, según la fuerza diagnóstica inherente.

Criterio	Puntaje	Categoría		
		EC	Probabilidad significativa de EC	Baja probabilidad de EC
I. Síntomas gastrointestinales	0 Ausente 1 Síndrome de mala absorción intestinal 2 Diarreas 3 Distensión abdominal dolorosa/Sensación de plenitud	2 - 3	1 - 2	0 - 1
II. Síntomas extra-intestinales	0 Ausente 1 Presente (vg. Anemia refractaria)	1	1	0
III. Aspecto de la vellosidad intestinal	0 Vellosidad de aspecto normal. No atrofia 1 Cambios mínimos en la morfología de la vellosidad (vg. Yeyunitis crónica inespecífica) 2 Atrofia de grado variable de la vellosidad intestinal 3 Atrofia grave de la vellosidad intestinal. Mucosa plana	2 - 3	1 - 2	0 - 1
IV. Estado de los Linfocitos intraepiteliales	0 Presentes en el número acostumbrado 1 Aumento del número	1	1	0
V. Serología	0 Títulos negativos de anticuerpos 1 Títulos positivos de anticuerpos anti-gliadina 2 Títulos positivos de anticuerpos anti- transglutaminasa	2 1 + 2	1	0
VI. Estado nutricional	0 No Desnutrido 1 Desnutrido	1	1	0
VII. Respuesta a la restricción del gluten dietético	0: Sin respuesta 1: Respuesta positivo	1	1	0
Totales		10 - 11 11 - 12 12 - 13	6 - 8 7 - 9	0 - 2

un aumento del número de linfocitos intraepiteliales (Puntaje: 1).

*Aplicación del sistema CeliacScore 2.0:* A cada paciente se le asignó un puntaje diagnóstico de EC mediante CeliacScore 2.0, con base en la fuerza semiótica de los hallazgos en cada apartado (**Tabla 1**). Se tuvo como síntoma gastrointestinal principal aquel que predominó en el momento de la evaluación del paciente. El síntoma extra-gastrointestinal se estableció ante la presencia en la historia clínica de entidades acompañantes a la sintomatología actual, sujeta a tratamiento y vigilancia médica como anemia refractaria, tiroiditis crónica, artritis reumatoide, otras colagenopatías y osteoporosis.

La EC se estableció ante un puntaje igual o mayor de 10, dado por los hallazgos siguientes: presencia de diarreas o distensión abdominal dolorosa (puntaje: 2 o 3); concurrencia de otras afecciones o entidades extra-gastrointestinales como

anemia, tiroiditis u osteoporosis complicada con fractura patológica entre otras (puntaje: 1); atrofia de vellosidades moderada o grave (puntaje: 2 o 3); número aumentado de linfocitos intraepiteliales (puntaje: 1); títulos positivos de anticuerpos anti-transglutaminasa o títulos positivos de ambos anticuerpos (puntaje: 2 o 3); presencia de desnutrición (puntaje: 1); y respuesta satisfactoria a la retirada del gluten dietético (puntaje: 1) en concordancia con las pautas descritas previamente.<sup>18</sup> La respuesta a la retirada del gluten dietético se definió como satisfactoria si ocurrió alivio sintomático importante (evaluado mediante una escala análoga), aumento de peso igual o mayor a una libra por semana un kilogramo por mes; mejoría de otros indicadores antropométricos de interés nutricional y títulos negativos de anticuerpos anti-transglutaminasa después de la retirada del gluten dietético. El término: "respuesta a la restricción del gluten

dietético” contempla además, la realización de un reto con gluten después de al menos seis meses de obediencia dietética. En un paciente diagnosticado como celíaco en el que se conduzca el reto con gluten cabe esperar, después de la reintroducción del gluten dietético, títulos positivos de anticuerpos anti-transglutaminasa y reaparición de la sintomatología gastrointestinal.

La EC fue descartada ante un diagnóstico anterior de síndrome de mala absorción intestinal (puntaje: 1), cambios mínimos en la mucosa duodenoyeyunal o atrofia de vellosidades leve (puntaje: 1 ó 2), coexistiendo con títulos negativos de anticuerpos antitransglutaminasa. Debido a las características operacionales de la titulación de los anticuerpos antigliadina, se determinó que la presencia de títulos positivos de estos anticuerpos no inclinara al diagnóstico de la EC.

*Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático:* Los datos sociodemográficos y clínicos del paciente, el perfil nutricional y los resultados de los procedimientos diagnósticos se almacenaron en un contenedor digital creado en Excel versión 7.0 para Office 2003 (Microsoft, Redmont, VA, USA). Los enfermos se distribuyeron según el puntaje asignado de la manera siguiente: a) Alta probabilidad de EC (10-13 puntos); b) Probabilidad intermedia de EC (6-9 puntos); y, c) Baja probabilidad de EC (menos de 6 puntos). La asociación entre el puntaje diagnóstico de EC y el resultado de la tipificación genética HLA se evaluó mediante técnicas de análisis estadístico basadas en la distribución *Ji cuadrada*.<sup>19</sup> Adicionalmente, la serie de estudio fue filtrada según el puntaje diagnosticado, la presencia de los alelos DQB1\*02 o DQB1\*0302 o ambos y la fuerza de la asociación entre los descriptores empleados como filtros evaluada mediante el cálculo de la correspondiente OR razón de disparidad.<sup>20</sup> Se fijó un nivel de  $p = 0.05$  como estadísticamente significativo.<sup>19</sup>

## ■ Resultados

De un total de 123 sujetos, 69 (56%) completaron el proceso diagnóstico necesario para la aplicación del sistema actualizado CeliacScore 2.0 e integraron el grupo de estudio. En este conjunto de enfermos la edad promedio fue de  $38.6 \pm 12.5$  años, se observó una mayor proporción de mujeres (68%) y menores de 60 años (96%). Los enfermos se distribuyeron según el color de la piel en

aquellos con piel blanca (83%), mestiza (16%) y negra (1.4%).

Las características clínicas, histopatológicas, serológicas y genéticas del grupo de estudio se muestran en la (Tabla 2). La diarrea fue el síntoma clínico prevalente. En 24 enfermos (35%), los síntomas digestivos concurrían con manifestaciones extraintestinales, entre las que destacaron: anemia y afecciones tiroideas (tiroiditis, hipotiroidismo y bocio). La atrofia de la mucosa de yeyuno se encontró en 12 pacientes (17%) y de grado variable en otros 35 (51%). Se observó un aumento del número de linfocitos intraepiteliales en 39 (56%) de los enfermos estudiados.

Se detectaron anticuerpos anti-gliadina positivos en 44 pacientes (64%) y anti-transglutaminasa positivos en 55 (80%). Se obtuvieron títulos positivos de ambos anticuerpos en 37 (54%). La desnutrición afectó a 39 (56%) de los enfermos. Veintiséis (38%) de los pacientes respondieron satisfactoriamente a la retirada del gluten dietético.

Los alelos DQB1\*02 y/o DQB1\*0302 se identificaron en 39 (56%) de los integrantes de la serie de estudio.

De acuerdo con el puntaje asignado, los enfermos se distribuyeron de la manera siguiente: a) Probabilidad elevada de EC en 12 (17%); b) Probabilidad intermedia de EC en 47 (68%); y, c) Probabilidad baja de EC en 10 (15%). El puntaje promedio calculado mediante el sistema CeliacScore 2.0 fue de  $7.8 \pm 2.0$ . La distribución de los puntajes promedios según las diferentes categorías del sistema se muestra en la Figura 1. La Figura 2 muestra la distribución de los alelos DQB1\*02 y DQB1\*0302 en la serie de estudio según el puntaje diagnóstico de EC asignado. La prevalencia de los alelos asociados con la EC en cada categoría diagnóstica fue de la siguiente manera: a) Probabilidad elevada de EC en nueve (75%); b) Probabilidad intermedia de EC en 24 (51%); y, c) Probabilidad baja de EC en seis (60%). La distribución de los alelos DQB1\*02 y DQB1\*0302 fue independiente de las categorías del sistema CeliacScore 2.0 (*Ji cuadrada* = 2.3;  $p = 0.319$ ).

Finalmente, la Tabla 3 muestra la serie de estudio dividida de acuerdo al puntaje seleccionado para establecer el diagnóstico de EC y la presencia de los alelos DQB1\*02 o DQB1\*0302. De los pacientes con puntajes iguales o mayores de 10, 75% presentaron los alelos relacionados con la EC. La presencia de los alelos DQB1\*02 o DQB1\*0302

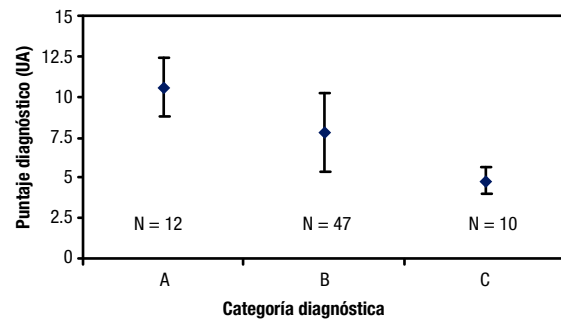
■ **Tabla 2.** Resultados observados en cada una de las categorías del sistema actualizado CeliacScore 2.0 de diagnóstico de la EC.

Categoría	Síntoma, enfermedad o característica n = 69 (100%)
Síntoma gastrointestinal	Diarrea : 31 (44.9) Síndrome de mala absorción intestinal: 9 (13.0) Distensión abdominal dolorosa: 6 (8.7) Dolor epigástrico: 6 (8.7) Vómito: 1 (1.4) Dispepsia: 1 (1.4)
Síntoma extra-gastrointestinal	Uno o más presentes: 24 (34.8) Anemia: 9 (37.5) Afecciones tiroideas*: 5 (20.8) Trastornos menstruales: 2 (8.3) Osteoporosis: 2 (8.3) Diabetes mellitus insulino-dependiente: 1 (4.2) Artritis reumatoide: 1 (4.2) Dermatitis herpetiforme: 1 (4.2) Epilepsia: 1 (4.2) Eritema nodoso: 1 (4.2) Oligofrenia: 1 (4.2) Penfigoide ampular: 1 (4.2) Sacroileítis: 1 (4.2) Colitis ulcerosa: 1 (4.2)
Aspecto de la mucosa duodeno-yeyunal	Aspecto normal: 2 ( 2.9) Cambios mínimos: 20 (29.0) Atrofia variable: 35 (50.7) Atrofia total: 12 (17.4)
Distribución de los linfocitos intraepiteliales	Aumentados: 39 (56.5)
Anticuerpos antigliadina	Títulos positivos: 44 (63.8)
Anticuerpos antitransglutaminasa	Títulos positivos: 55 (79.7)
Desnutrición	Presente: 39 (56.5)
Respuesta a la retirada del gluten dietético	Satisfactoria: 26 (37.7)
Alotipos DQB1*02/ DQB1*0302	Presentes: 39 (56.5) • DQB1*02: 36 (92.3) • DQB1*0302: 2 (5.1) • DQB1*02/DQB1*0302: 1 (2.6)

\*Afecciones tiroideas: Hipotiroidismo (2); Bocio (1); Tiroiditis (2). Fuente: Registros del Grupo interdisciplinario de atención integral al celíaco. Fecha de cierre de los registros: 17 de febrero del 2010.

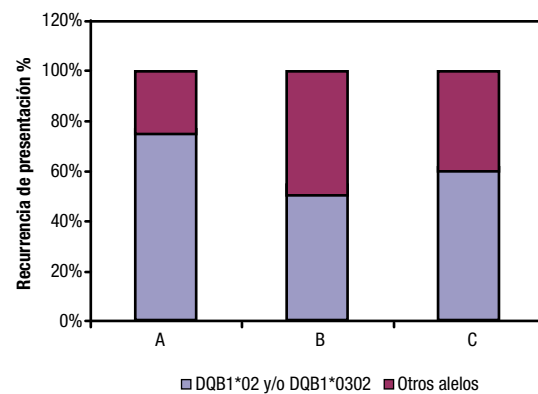
o ambos fue 2.7 veces más probable en aquellos pacientes con puntajes iguales o mayores de 10. Sin embargo, la fuerza de la asociación no fue significativa (IC 95%: 0.7 – 11.0;  $p > 0.05$ ).

■ **Figura 1.** Distribución de los puntajes calculados mediante el sistema CeliacScore 2.0 según las diferentes categorías diagnósticas.



Tamaño de la muestra: 69 pacientes. Fuente: Registros del Grupo interdisciplinario de atención integral al celíaco. Fecha de cierre de los registros: 17 de febrero del 2010.

■ **Figura 2.** Distribución de los alelos DQB1\*02 y DQB1\*0302 en la serie de estudio según el puntaje diagnóstico de EC asignado.



Tamaño de la muestra: 69 pacientes. Fuente: Registros del Grupo interdisciplinario de atención integral al celíaco. Fecha de cierre de los registros: 17 de febrero del 2010.

## ■ Discusión

Este trabajo ha servido para explorar las relaciones genotipo-fenotipo en la expresión de la EC. El diagnóstico de EC fue inmediato en las formas extremas de presentación, esto es, en aquellos pacientes desnutridos con una historia previa de trastornos gastrointestinales de etiología nunca aclarada que muestran atrofia de vellosidades concurrente con aumento del número de linfocitos intraepiteliales y

■ **Tabla 3.** Asociación entre el diagnóstico de EC según el puntaje asignado y la presencia de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302.

	Genotipificación HLA n (%)		Totales n (%)
	DQβ1*02 o DQβ1*0302 o ambos	Otros alelos	
Puntaje ≥ 10	9 (75.0)	3 (25.0)	12 (17.4)
Puntaje < 10	30 (52.6)	27 (47.4)	57 (82.6)
Totales	39 (56.5)	30 (43.5)	69 (100.0)

$\chi^2 = 2.02$ ;  $p = 0.155$ . OR Razón de disparidad = 2.7 (IC 95%: 0.7 – 11.0;  $p > 0.05$ ).

títulos positivos de anticuerpos anti-transglutaminasa, que exhiben alivio sintomático y aumento de peso tras la retirada del gluten dietético.<sup>18</sup>

Ha resultado interesante comprobar que 75% de tales pacientes mostró los alelos DQβ1\*02 o DQβ1\*0302 o ambos asociados históricamente con esta enfermedad.<sup>5-6</sup> También se pudo observar que la ocurrencia de los alelos DQβ1\*02 o DQβ1\*0302 o ambos era casi tres veces más probable en aquellos enfermos con puntajes mayores o iguales a 10. Estos hallazgos apoyan la hipótesis que ha guiado el estudio presente. Sin embargo, la fuerza de la asociación entre el puntaje diagnóstico asignado mediante el sistema CeliacScore 2.0 y los alelos relacionados con la EC fue débil, a juzgar del intervalo de confianza propio de la razón de disparidad.

Otros estudios conducidos en Cuba han evaluado la relación fenotipo-genotipo en la expresión de la EC. En el primero de ellos, hecho en el Servicio de Genética Molecular del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, la frecuencia de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302 entre los celíacos diagnosticados de acuerdo con la gravedad del daño de la mucosa fue de 75%, similar a la observada en este trabajo.<sup>21</sup> En el segundo de los estudios, conducido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, la frecuencia del alelo DQβ1\*02 entre los celíacos conocidos con títulos positivos de los anticuerpos antitransglutaminasa fue de 90.2%, significativamente superior a la observada en la presente investigación.<sup>22</sup> En el trabajo citado también se identificó el alelo DQα1\*0501. En ambos casos, la fuerza de la asociación entre el diagnóstico de EC y la presencia

alélica fue intensa (Primer estudio RM 5.9, IC 95%: 2.0 – 17.4;  $p < 0.05$ . Segundo estudio OR 12.2, IC 95%: 2.6 – 57.0;  $p < 0.05$ ).

La independencia entre el puntaje diagnóstico asignado mediante el sistema CeliacScore 2.0 y la ocurrencia de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302 podría explicarse de varias maneras. Es probable que en la categoría A del sistema diagnóstico se hayan incluido enfermos de entidades que pueden compartir los síntomas propios de la EC, como la infección por *Helicobacter pylori*,<sup>23,24</sup> lo que podría afectar el resultado del sistema CeliacScore 2.0. Por otro lado, las pruebas diagnósticas empleadas en la identificación del enfermo celíaco han sido criticadas debido a las características operacionales de las mismas.<sup>24,25</sup> El sistema CeliacScore 2.0 podría estar distorsionado por la inexactitud diagnóstica inherente a las pruebas de integra. Será necesario realizar estudios posteriores para evaluar las características operacionales de las diferentes pruebas propuestas para el diagnóstico de la EC que se incorporan en el sistema CeliacScore 2.0 tomando en cuenta el conocimiento de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*030. También será necesario evaluar la concurrencia de otras entidades clínicas en la EC como la infección por *Helicobacter pylori*, por *Giardia lamblia* e incluso la inmunodeficiencia selectiva a IgA, por sólo mencionar algunas.

Sin embargo, la independencia entre el puntaje diagnóstico del sistema CeliacScore 2.0 y la ocurrencia de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302 no debe interpretarse como la negación de la asociación genotipo-fenotipo reiteradamente demostrada para la EC, sino más bien como un recordatorio de la extraordinaria variedad de esta entidad. Por ello, no es posible establecer el diagnóstico de EC apelando a ideas aceptadas en el pasado.<sup>26</sup> La presencia de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302 en la mitad más uno de los enfermos con puntajes diagnósticos entre seis y nueve podría indicar la existencia de formas oligosintomáticas de la entidad, que muchas veces no se traducen en resultados concluyentes de las pruebas diagnósticas realizadas, lo que puede resultar en un diagnóstico diferido en el tiempo hasta tanto no se realicen los estudios genéticos. Por su parte, la ocurrencia de los alelos DQβ1\*02 y DQβ1\*0302 en 60% de los pacientes con una baja probabilidad de EC (puntaje igual o menor de cinco) alerta sobre la categoría *EC silente*, esto es, sujetos que portan la información genética que les confiere susceptibilidad de

padecer la enfermedad, pero que en el momento del examen genético muestran pocos síntomas clínicos o consultan por epifenómenos no relacionados con la EC. Ya que el tratamiento de la EC se basa en la restricción del gluten dietético, podría ser difícil de aceptar tal prescripción por un sujeto ubicado en esta categoría. No obstante, estas personas deberían ser educadas en la necesidad de evaluación médica especializada regular para iniciar la intervención dietética terapéutica ante el recrudecimiento sintomático como se ha recomendado.<sup>27</sup> Este estudio señala que el conocimiento de los alelos DQB1\*02 y DQB1\*0302 ha servido para validar un sistema de puntaje diagnóstico de la EC que integra pruebas histopatológicas y serológicas, observaciones clínicas y un ejercicio de evaluación nutricional.

Concluimos que los pacientes con los puntajes diagnósticos más altos se destacaron por una ocurrencia mayoritaria de los alelos DQB1\*02 y DQB1\*0302. Sin embargo, estos alelos también prevalecieron entre los enfermos con una probabilidad intermedia o baja de EC. El estado actual de la asociación genotipo-fenotipo en la EC es un recordatorio de la extraordinaria presentación de esta entidad y enfatiza la necesidad de la búsqueda activa de casos entre los adultos desnutridos que se presentan con una historia nunca aclarada de trastornos gastrointestinales.

### Agradecimientos

Al Dr. Héctor Vega y a la Téc. Norma Turcás del Instituto de Gastroenterología de La Habana, a la Dra. Igrid García González, Dra. Karina Casanova Calero y a la estudiante Silvia Ódio Torres del Departamento de Genética Médica del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana. Al Dr. Yoandy Hernández Cañas del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana. A los Dr. Julio Alfonso Rubí y Emilio Carpio Muñoz del CIGB Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Sancti Spiritus, Cuba.

### Referencias

1. Santana Porbén S, Castellanos Fernández M. La desnutrición en adultos con trastornos gastrointestinales: ¿un nuevo reservorio de la enfermedad celíaca? *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:202-11.
2. Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:46-55.
3. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-4.
4. Remes Troche JM, Ramírez Iglesia T, Rubio Tapia A, et al. 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.
5. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007;117:41-9.
6. Dubois PC, van Heel DA. Translational Mini-Review Series on the immunogenetics of gut disease: Immunogenetics of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2008;153:162-73.
7. Grupo de Atención Interdisciplinaria al Paciente Celíaco. Atención integral al paciente celíaco. Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. Segunda Edición. La Habana, 2009.
8. Santana-Porbén S. Sistema de Documentación y Registros. Su lugar dentro de un programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica. *Nutr Hosp (España)* 2005;20:327-39.
9. Espinosa-Borrás A, Martínez-González C, Barreto-Penié J, Santana-Porbén S. Esquema para la evaluación antropométrica del paciente hospitalizado. *RCAN Rev Cub Aliment Nutr* 2007;17:72-89.
10. Santana Porbén S. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. *Nutrición Clínica [México]* 2003;6:293-311.
11. Oberhuber G, Granditsch, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Gastroenterol Hepatol* 1999;11:185-94.
12. Garrote JA, Sorell L, Alfonso P, et al. A novel visual immunoassay for celiac disease screening. *Eur J Clin Invest* 1999;29:697-9.
13. Sorell L, Garrote JA, Galván JA, et al. Celiac disease diagnosis in patients with giardiasis: High value of antitransglutaminase antibodies. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1330-2.
14. Bunce M, Welsh K. PCR-SSP typing of HLA class I and class II alleles. En: *ASHI American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. Laboratory manual. Standard and AHG enhancement. 4th Edition. Washington, DC: 2000;pp:1-10.*
15. Bunce M. PCR-SSP typing. En: *Bidewell JL, Navarrete C, editors. Histocompatibility testing. London: Imperial College Press, 2000;pp:149-86.*
16. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Plasmid vectors in Molecular cloning: a laboratory manual. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.*
17. Odio Torres S. Comportamiento de los alelos HLA-DQB1\*02 (DQ2) y HLA-DQB1\*03 (DQ8) en pacientes cubanos con un diagnóstico presuntivo de enfermedad celíaca. Trabajo de Diploma en Biología. Facultad de Biología, Universidad de La Habana: La Habana; 2010.
18. Bai JC, Zeballos E, Fried M, et al. Celiac Disease. WGO-OMGE Practice Guidelines. *World Gastroenterology News* 2005;10:1-18.
19. Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Manual de procedimientos bioestadísticos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1990.
20. Bland JM, Altman DG. *Statistics Notes: The odds ratio. BMJ* 2000;320:1468.
21. Martínez-Córdoba Z, Calzadilla-Lugo F, García-González I, et al. Estudio preliminar de la asociación de los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 con la enfermedad celíaca en la población cubana. *RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición* 2010 (en prensa).
22. Cintado A, Sorell L, Galván JA, et al. HLA DQA1\*0501 and DQB1\*02 in Cuban celiac patients. *Human Immunology* 2006;67:639-42.
23. Medina M, Medina M, Martín G, et al. Presence of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies and feces of pediatric patients with celiac disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:94-8.
24. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Lanzini A, Lanzarotto F, Genta RM. *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1880-5.
25. Campanella J, Biagi F, Bianchi PI, Zanellati G, Marchese A, Corazza GR. Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1311-4.
26. Cueto Rua EA, Nanfíto G, Guzmán L. La enfermedad celíaca. *Ludovica Pediátrica* 2006;8:85-99.
27. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM. Symptoms and signs in individuals with serology positive for celiac disease but normal mucosa. *BMC Gastroenterol* 2009;9:57.