



■ Intestino

## Enfermedad celiaca

Luis Uscanga Domínguez

Clínica de páncreas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán. México, D. F.

■ Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmunitaria con afectación sistémica precipitada por la ingestión de gluten y proteínas relacionadas en personas con susceptibilidad genética. Es una enfermedad grave, no sólo porque afecta a un porcentaje elevado de la población (1%), sino porque los enfermos no tratados desarrollan una mayor morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup>

■ Diagnóstico

La transglutaminasa tisular (tTg-2) es una enzima que se expresa de forma ubicua y une proteínas entre un grupo ε-amino de lisina con uno γ-carboxamida de glutamina y crea un enlace intermolecular o intramolecular muy resistente a la proteólisis. Entre sus múltiples acciones, la de desamidasa es en particular importante para explicar la fisiopatología de la EC, ya que desamina péptidos de la gliadina y forma una molécula con cargas eléctricas negativas que se une a linfocitos que expresan moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II (HLA D-Q2 y HLA DQ-8). El descubrimiento de que la tTg-2 es el antígeno que reconoce el anticuerpo antiendomiso, originalmente utilizado para diagnosticar EC, ha permitido el desarrollo de técnicas de laboratorio más simples (ELISA) utilizadas ahora de manera general como método de escrutinio.

En una versión previa de ECOS Internacionales se presentó un trabajo multicéntrico (publicado ya en extenso) que demostró la variable sensibilidad de los anticuerpos anti-tTg IgA (anti-tTg IgA).<sup>2</sup> Esto puede deberse a varios factores. Este año,

Argüelles-Grande y colaboradores de la Universidad de Columbia mostraron cómo la hemólisis puede originar resultados falsos negativos. Cuantificaron anti-tTg-IgA y anticuerpos antigliadina desaminada (A-AGD) en suero de nueve personas con EC activa y una sana (control). A todos les agregaron sangre hemolizada. Los niveles de anti-tTg IgA decrecieron de manera notable en los nueve casos. De mayor importancia fue la demostración de que, en aquellos con títulos intermedios ( $n = 3$ ; 100 a 150 U/mL) o bajos ( $n = 3$ ; 20 a 50 U/mL), los anti-tTg IgA descendieron a títulos considerados normales. No identificaron diferencias cuando midieron A-ADG.<sup>3</sup> Los autores demuestran que la transglutaminasa presente en los eritrocitos es capaz de secuestrar anticuerpos antitransglutaminasa (experimento en el sujeto sano), lo que ocasiona una lectura falsamente negativa y sugieren el empleo de A-AGD en caso de duda.<sup>3</sup>

Zivony y colaboradores de la Universidad de Virginia compararon la utilidad de A-ADG y anti-tTg IgA en sujetos con sospecha de EC. Para ello utilizaron una base de datos que incluía a 257 sujetos con determinación de A-AGD IgA e IgG. Treinta y ocho casos tuvieron ambos anticuerpos (anti-tTg IgA y A-AGD). Dos presentaron deficiencia de IgA y se excluyeron del análisis. El diagnóstico de EC se estableció con biopsia de intestino. La especificidad, los valores de predicción positiva y predicción negativa fueron similares entre ambas pruebas, pero la sensibilidad de los anti-tTg IgA fue notablemente mayor que la de los A-ADG (100% vs. 87%). Para los autores, el método ideal de escrutinio es la cuantificación de anti-tTg IgA; no obstante, en vista de la elevada especificidad de los A-AGD, la proponen como prueba confirmatoria.<sup>4</sup> El estudio

■ Cuadro 1. Utilidad de los hallazgos endoscópicos, serología o ambos en el diagnóstico de enfermedad celiaca: resultados comparados con los hallazgos histológicos.

	Sensibilidad	Especificidad	LR +	LR -
Endoscopia	60.5 (48.6-71.6)	89.1 (77.7-95.9)	5.54 (2.55-12.0)	0.44 (0.33-0.59)
Serología	62.9 (50.4-74.1)	93.9 (83.1-98.8)	10.2 (3.38-31.1)	0.39 (0.28-0.54)
Ambos	63.5 (50.4-75.3)	97.6 (87.4-100)	26.66 (3.81- ~ )	0.37 (0.26-0.52)

es importante ya que, en la práctica clínica, el costo de los A-AGD es notablemente más alto que el de los anti-tTg IgA, si bien como ellos mismos aceptan, se requieren estudios con un mayor número de sujetos. Zivony y colaboradores incluyeron sólo a adultos. Barbato y colaboradores valoraron la utilidad de los mismos anticuerpos (A-ADG) en 40 niños (edad promedio, 16.8 meses; cuatro a 24 meses) con problemas gastrointestinales y anticuerpos antigliadina positivos determinados con métodos tradicionales. De acuerdo con los resultados identificaron dos grupos de pacientes: a) los que presentaron niveles normales de A-AGD ( $n = 29$ ) que trataron con una dieta que incluía gluten pero sin huevo, leche de vaca y soya; y b) los que tuvieron A-AGD elevados ( $n = 11$ ) que recibieron una dieta sin gluten pero con leche de vaca, soya y huevo. Las lesiones histológicas fueron similares entre ambos grupos. Todos mejoraron con el control dietético y los del grupo I volvieron a tener síntomas tres meses después cuando se administró una dieta que incluía huevo, leche de vaca y soya.<sup>5</sup> Este importante estudio, presentado en una sesión oral, sugiere que en menores de dos años de edad es más útil la determinación de A-AGD que, por otro lado, permite separar los casos con EC de aquéllos con alergia alimentaria.

La concordancia entre la serología (anti-tTg IgA y anticuerpos antiendomiso-EMA), hallazgos endoscópicos y biopsia (método ideal de diagnóstico) la valoraron Bolino y colaboradores en 119 enfermos con sospecha clínica o antecedentes familiares de EC. En 44 casos confirmaron el diagnóstico (37%). Como puede observarse en el Cuadro 1, la mayor especificidad y razón de verosimilitud positiva (LR +) más alta se encontró al combinar la serología con los hallazgos endoscópicos que por sí mismos mostraron una adecuada especificidad y LR +. Debe tomarse en cuenta que ésta es una población altamente seleccionada, y por tanto con una probabilidad pre-prueba elevada.<sup>6</sup>

La cuantificación de anticuerpos no sólo se ha utilizado con fines diagnósticos. Nachman y

colaboradores analizaron su utilidad para evaluar la adherencia a la dieta. Compararon los niveles de corte sugeridos por los fabricantes de cinco marcas distintas de anticuerpos en 52 sujetos con EC seguidos por más de cuatro años que se entrevistaron por una nutrióloga experta que los clasificaba según el apego a la dieta sin gluten como total o parcial. En todos los casos observaron una significativa disminución de los títulos de anticuerpos pero ésta varió notablemente entre ellos y sobre todo con los niveles de corte tradicionalmente empleados para establecer diagnóstico. Los mejores resultados para evaluar la adherencia a la dieta (curvas ROC) los observaron con los niveles de anti-tTg IgA mediante un nivel de corte < 12 U/mL (en lugar de 20 U/mL) y los A-AGD con un nivel de corte < 15 U/mL (en lugar de 20 U/mL).<sup>7</sup>

Magni y colaboradores analizaron la utilidad de la serología para predecir la atrofia de vellosidades (AV). Aplicaron tres niveles de corte de tres marcas comerciales de anticuerpos en 755 personas con sospecha de EC. El diagnóstico se estableció por medios histológicos. Los pacientes se dividieron en dos grupos: a) los que tuvieron lesiones Marsh III (atrofia intensa) y b) los que se clasificaron como Marsh 0-II (atrofia leve). La especificidad fue de 100% cuando se encontraron niveles muy altos de anti-tTg IgA. La marca Celikey® (Pharmacia & Upjohn) identificó mejor AV. Debe señalarse que los valores de predicción positiva para AV, a partir de los niveles de corte convencionales de las tres pruebas, varió entre 74.6% y 94.5%, que son buenos.<sup>8</sup> Este estudio podría tener una aplicación práctica inmediata: en los sujetos con títulos de anticuerpos muy altos se puede prescindir de una biopsia de intestino. En cambio, aquéllos con títulos limítrofes requerirían el estudio histológico para evitar un diagnóstico falsamente positivo que, de acuerdo con sus resultados, podría observarse hasta en 25% de los casos. El problema de ensayos similares a éste radica en la especificidad que tiene el estudio histológico (método ideal de diagnóstico) en una

enfermedad con lesiones que no se distribuyen de manera uniforme y, por otro lado, en la capacidad del patólogo para identificarlas. Este aspecto se ha valorado en varias ocasiones. De Luca y colaboradores contrastaron las biopsias obtenidas con endoscopia convencional de luz blanca (ELB) con las tomadas de manera dirigida con un endoscopio de banda angosta y magnificación de imagen (NBI + MG). Estos clínicos estudiaron a 44 enfermos consecutivos con sospecha de EC. La endoscopia se realizó con un endoscopio Olympus GIFQ 160Z, Exera II. Los resultados (vellosidades con un patrón normal, anormal o ausente) se compararon con los de la biopsia intestinal que fue el método ideal de diagnóstico. Diez y siete casos tuvieron EC (38.6%). La NBI-MG identificó áreas de atrofia parcial de vellosidades en 12 enfermos que pasaron inadvertidos en ELB. La sensibilidad de la NBI-MG fue notablemente mayor (100% vs. 41%), si bien la especificidad fue comparable (93% vs. 100%). La correlación (kappa) con el resultado histológico fue de 0.90 para NBI-MG y 0.46 para ELB.<sup>9</sup> La aplicación de mejores métodos de imagen permite la obtención dirigida de biopsias que incrementa el rendimiento diagnóstico que aún se podría aumentar si éstas (cómo se hacía antiguamente cuando se utilizaban cápsulas) se orientan en forma adecuada. Martínez Cerezo y colaboradores realizaron un estudio que comparó la calidad histológica de muestras manejadas en forma convencional (sumergidas inmediatamente en formol) con otras obtenidas, del mismo enfermo y durante el mismo estudio, orientadas por un técnico en forma manual en una placa de plástico. La orientación, y por tanto la obtención de material suficiente para diagnóstico, fue notablemente mejor cuando las biopsias fueron orientadas de forma manual.<sup>10</sup> El otro aspecto relevante es la experiencia del patólogo. Argüelles-Grande y colaboradores revisaron de manera prospectiva biopsias de mucosa duodenal obtenidas en hospitales universitarios ( $n = 18$ ), comunitarios ( $n = 104$ ) y laboratorios comerciales ( $n = 38$ ). El material histológico de 102 enfermos se reevaluó en el servicio de patología de la Universidad de Columbia. El diagnóstico se modificó en 20% de los casos (11% a favor y 9% vs. de EC). La concordancia general fue pobre ( $k = 0.52$ ) y varió según fuera el sitio de origen: buena para hospitales universitarios ( $k = 0.88$ ) pero mala para los comunitarios ( $k = 0.65$ ) y laboratorios comerciales ( $k = 0.41$ ).<sup>11</sup>

## ■ Tratamiento

La EC ofrece la oportunidad poco frecuente en medicina de tratar un padecimiento cuya causa se conoce. El efecto de retirar el gluten de la dieta se ha medido de diversas maneras. Zarkadas y colaboradores informaron el resultado de una encuesta postal realizada en diciembre de 2008 con la base de datos de la *Canadian Celiac Association* ( $n = 7\,872$ ) y la *Fondation Québécoise de la Maladie Coeliaque* ( $n = 2\,821$ ). El 72% respondió y este reporte preliminar incluyó 5751 cuestionarios. Ningún síntoma desapareció por completo. El control varió de 90% para la ganancia ponderal a 36% para dolores óseos y articulares. El consumo de gluten, intencional o inadvertido, fue señalado por 81% y síntomas como diarrea, distensión, flatulencia y dolor abdominal aparecían entre la segunda y séptima hora después de la ingestión de gluten con duración promedio de 24 horas (máximo, 47 horas). Los autores concluyeron que probablemente la persistencia de las molestias se debe al consumo inadvertido de gluten e insisten en la necesidad de ofrecer instrucciones dietéticas claras.<sup>12</sup> Al margen de las limitaciones metodológicas, el informe refuerza la idea de que una dieta totalmente libre de gluten es difícil y que, en la mayor parte de los casos, persisten síntomas que se atribuyen quizá erróneamente a la EC. Una medida más sólida de respuesta la ofrecen Pinto-Sánchez y colaboradores al demostrar en un estudio de casos ( $n = 271$ , sujetos con EC) y controles ( $n = 530$ , síndrome de intestino irritable escogidos por edad y sexo) que el riesgo de fracturas, inicialmente mayor en la población de sujetos celíacos (6.2 fracturas/100 sujetos/año vs. 3.9 fracturas/100 sujetos/año; *hazard ratio* [HR], 1.53; IC 95%, 1.09-2.13;  $p < 0.02$ ) se emparejaba al de la población general después de establecer el diagnóstico y de seguir una dieta libre de gluten (HR, 0.97; IC 95%, 0.54-1.74;  $p = \text{NS}$ ). De manera interesante, las diferencias se observaron sólo en hombres.<sup>13</sup> Papamichael y colaboradores demuestran una clara mejoría en la densidad ósea medida por densitometría (DEXA) de columna lumbar y cadera en personas con EC que llevaron de manera adecuada la dieta sin gluten. Incluyeron a 22 enfermos (mujeres, 15; edad, 21 a 69 años) con diagnóstico reciente de EC en quienes practicaron DEXA, calcio, fósforo, PTH y 25(OH) vitamina D antes y un año después de seguir estrictamente una dieta sin gluten. Cinco mujeres estaban

en la menopausia y tres presentaban osteoporosis a pesar de recibir calcio y vitamina D. En el resto de los enfermos (10 mujeres y siete hombres) se diagnosticó osteopenia en el estudio inicial. En todos los casos observaron mejoría: las tres mujeres con osteoporosis tuvieron osteopenia en la DEXA de control y los demás se encontraron en límites normales.<sup>14</sup>

La pobre adherencia al tratamiento dietético y la distribución ubicua del gluten en la dieta han llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas. Dos estudios, uno en los Estados Unidos y otro en Holanda, mostraron *in vitro* e *in vivo* la degradación de fragmentos inmunogénicos de gliadina con proteasas, que al menos en estudios de fase I, en voluntarios sanos y en enfermos celíacos, fueron bien tolerados.<sup>15,16</sup> Aún se ignora si a largo plazo estos prometedoros compuestos conviertan el tratamiento de la enfermedad celíaca en algo tan simple como administrar enzimas digestivas con cada alimento. Mientras no suceda esto, es necesario insistir en la observancia de una dieta sin gluten.

## Referencias

- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.
- Naiyer A, Hernandez L, Ciaccio EJ, et al. Comparison of commercially available serologic kits for the detection of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:225-32.
- Arguelles-Grande C, Norman GL, Bhagat G, et al. Hemolysis induces tissue transglutaminase, but not deamidated gliadin peptide, false negative results in celiac disease patients with low antibody levels. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-310.
- Zivony A, Lyman JA, Crowe SE. The Sensitivity and specificity of deamidated gliadin peptide IgA and IgG as a screening test for celiac disease at the University of Virginia (Uva). *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-307.
- Barbato M, Maiella G, Camillo Ch D, et al. Conventional AGA positivity in children under two years of age: celiac disease or food allergy? the role of anti-deamidated gliadin peptide antibodies. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-55.
- Bolino C, Rodríguez PC, Rebay MJ, et al. Endoscopic and/or serological and histological concordance in patients with suspicion of celiac disease. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-310.
- Nachman FD, Sugai E, Vázquez H, et al. Improved performance of celiac disease-related serology tests in predicting the degree of patients compliance with long-term gluten-free diet. New cut-offs are necessary. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-307.
- Magni A, Zanini B, Bertolazzi E, et al. Is villous atrophy predictable by high tissue-transglutaminases antibodies (T-Tga) level in unselected adult patients evaluated for celiac disease (CD)? *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-304.
- Luca L, Rogheto M, Rocchi MBL, et al. Narrow band imaging with magnification endoscopy in celiac disease: a feasible tool for detecting mucosa abnormalities at the time of endoscopy. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-665.
- Martínez-Cerezo F, Castillejo G, Morente V, et al. Relevance of the manual orientation of the endoscopic biopsies in the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-309-10.
- Arguelles-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, et al. Interinstitutional comparison of small bowel pathology reporting: impact on the diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-310.
- Zarkadas M, Pulido O, Dubois Sh, et al. Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in a Canadian celiac population. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-304.
- Pinto-Sánchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, et al. Risk of fracture after diagnosis of celiac disease is comparable to that of control population. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-307.
- Papamichael K, Kokkinakis E, Archavlis EJ, et al. Effect of a gluten free diet on bone mineral density in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-308.
- Garber M, Spencer A, Siegel M. ALV003, a mixture of two oral proteases, degrades immunogenic gluten epitopes in a complex food environment. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-304.
- Tack GJ, van de Water JM, Kooy-Winkelaar EM, et al. Can prolyl endopeptidase enzyme treatment mitigate the toxic effect of gluten in coeliac patients?. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-54.