

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Ayer y hoy de la enfermedad celíaca (I). De la historia a los marcadores serológicos

MsC. Dr. Rodolfo V. Valdés Landaburo¹

Dr. Mario O. Hernández Cubas²

RESUMEN

La enfermedad celíaca o enteropatía sensible al gluten es la enfermedad digestiva crónica más frecuente hoy en el mundo. En esta primera parte se revisan algunos aspectos de interés histórico y se exponen los avances en el campo de la epidemiología, la genética, la inmunopatogenia y la ampliación del espectro clínico con el advenimiento de nuevos conceptos, enriquecidos éstos con los aportes diagnósticos en el terreno de la inmunoserología.

DeCS:

ENFERMEDAD CELIACA/historia
GLUTEN/toxicidad
DESARROLLO TECNOLÓGICO
SEROLOGIA

SUMMARY

The celiac disease, or gluten-sensitive enteropathy, is currently the most frequent chronic digestive illness around the world. In this first part we review some aspects of historical interests and we show the advances in the fields of epidemiology, genetics, immunopathogenesis and the widening of the clinical spectrum with the emergence of new concepts, which have been enriched by the diagnostic contributions in the field of immunoserology.

MeSH:

CELIAC DISEASE/history
GLUTEN/toxicity
TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT
SEROLOGY

Apuntes históricos¹

Los primeros aspectos alegóricos a la enfermedad fueron reconocidos desde el siglo II antes de Cristo por Areteo de Capadocia, que de forma “rudimentaria” la describe como una maldigestión crónica en la que el paciente se sentía muy débil a consecuencia de la eliminación fecal de alimentos parcialmente crudos. Sin embargo, transcurrieron 21 siglos para que se realizara la primera descripción clásica por el pediatra inglés Samuel Gee al dictar, en 1888, una insuperable conferencia, que ha pasado a la posteridad como la descripción más fiel de la celiacía.

En 1908 apareció un libro sobre enfermedad celíaca (EC) en la infancia escrito por Herter, un pediatra reconocido y con tanta autoridad en esa materia que la afección fue denominada enfermedad de Gee-Herter. Luego aparecieron los aportes de Dicke (1950), que trascendieron en la historia al exponer en su tesis

doctoral el papel patogénico del gluten y su relación con los síntomas clínicos. En 1954 el Dr. J. W. Paulley, médico de Ipswich, descubre las anomalías de la mucosa intestinal al realizarle una operación de intestino a un enfermo celíaco; demostró, por primera vez, la pérdida de las proyecciones microscópicas de las vellosidades. La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (ESPGAN), en 1969, define el concepto y los criterios diagnósticos de EC.

En Cuba el aporte de los primeros diagnósticos fue realizado por un grupo liderado por el Profesor Blanco Rabasa, que comunicó los primeros 50 casos en un boletín mexicano en 1980.²

Sinonimia y concepto

La EC también se ha denominado celiarquía, esprue nostras, esprue celíaco, infantilismo intestinal, enteropatía sensible al gluten, esprue no tropical, esteatorrea idiopática, malabsorción primaria y enfermedad de Gee–Herter.

Es una afección crónica, autoinmune, generada a consecuencia de una lesión intestinal glutendependiente, que se presenta en individuos genéticamente predispuestos y que tiene como sello distintivo la existencia de una atrofia vellositaria en el intestino delgado.

El gluten

El gluten es un término genérico dado a la mayor parte de las proteínas del trigo y de otros cereales como la cebada, el centeno y la avena. Este tiene, a su vez, gluteninas y prolaminas; estas últimas son, específicamente, las gliadinas, las secalinas, las hordeínas y las aveninas, todas fracciones tóxicas para el celíaco. En relación con la avena, recientemente Holm, Maki y otros investigadores publicaron los resultados de un estudio realizado en Finlandia en el que suministraron, diariamente, este cereal a niños celíacos para evaluar la tolerancia al mismo.³ En dicho proyecto se constató que la mucosa intestinal, tras dos años de exposición a la avena, no presentó alteraciones histológicas; también Hardman y colaboradores fundamentaron la falta de toxicidad de la avena para estos enfermos;⁴ sin embargo, diferentes expertos insisten en que la avena suele estar muy contaminada con otros cereales que contienen gluten, especialmente con la cebada, y que se necesitan más estudios de este tipo antes de recomendar su consumo, por lo que creen debe considerarse este cereal como prohibido para los celíacos, hasta tanto no se acumulen más evidencias sobre su inocuidad.⁵ En este sentido, Peraaho y otros investigadores han comunicado la existencia de manifestaciones clínicas asociadas al consumo de avena en los celíacos.⁶

Epidemiología

La enteropatía sensible al gluten es la causa más frecuente de enfermedad crónica intestinal no transmisible en el mundo. Desde el punto de vista epidemiológico es más diagnosticada en el sexo femenino y la raza blanca; tiene dos patrones de debut, uno antes de los cinco años de edad y otro en adultos después de la tercera o la cuarta décadas de la vida. Existe una importante variación geográfica en cuanto a su prevalencia y su incidencia, dependiendo de las series publicadas, pero en sentido general se plantea que la frecuencia oscila entre uno de cada 300 en Irlanda, España y Estados Unidos, y uno de cada 3 000 en el resto de Europa; en América Latina los países del cono sur como Argentina

y Uruguay acumulan las frecuencias más altas por ser países a donde han emigrado muchos europeos.⁷

En nuestro país se desconoce el dato real, pero se ha demostrado su existencia.^{2,8}

Genética^{9,10}

Esta enteropatía se presenta en personas genéticamente predispuestas, pues ha quedado bien establecida su relación con la presencia de determinados antígenos de histocompatibilidad como los HLA DQ2 y DQ8, presentes en la mayoría de los celíacos; se conoce en la actualidad que son varios genes localizados en el cromosoma 6 los que determinan la susceptibilidad para padecerla.

Los factores genéticos que apoyan la predisposición a padecer EC son:

1. Mayor frecuencia de esta enfermedad en familiares de primer grado de celíacos, con una prevalencia de hasta un 12%.
2. Concordancia para la enfermedad en gemelos monocigóticos del 75% y gemelos dicigóticos similar a los familiares de primer grado.
3. Infrecuencia de EC en determinadas etnias (negros y orientales).

Las moléculas HLA son responsables de la unión y la presentación a los linfocitos T de diferentes tipos de proteínas en forma de pequeños péptidos; por tanto, esta función dependerá de los alelos HLA que posea un determinado individuo. La capacidad de unión de estos péptidos al HLA determinará la inmunogenicidad de un antígeno y la inmunodominancia de la respuesta.

Los diferentes tipos de linfocitos T (CD4, CD8) reconocen a la molécula HLA unida al péptido en la membrana celular a través de su receptor específico (receptor de la célula T, TcR). Posteriormente se liberan mediadores solubles e interleucinas implicadas en la respuesta inmune.

Tanto las moléculas de clase I como las de clase II son heterodímeros formados por dos cadenas proteicas: alfa y beta. La estructura de las moléculas HLA I y II adopta una configuración como la de una cerradura (receptor) a la que se ancla la llave (péptidos). Ambas cadenas están situadas en la superficie de las células dirigidas hacia el exterior. En la parte más externa de este receptor, en el lugar de unión con el péptido, es donde existe, principalmente, el polimorfismo entre los distintos alelos HLA.

La susceptibilidad a EC está en el heterodímero DQ; la molécula DQ2 confiere el mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad, está situada en la superficie de las células implicadas en la respuesta inmune y codificada por los alelos DQA1*0501 B1*0201. La molécula DQ8 está codificada por DQA1*0301 B1*0302.

Estos alelos se hallan en el 95% de los celíacos, a diferencia de grupos controles en que se comunican sólo en el 20%. Con frecuencia no despreciable (5-10%) se encuentran enfermos celíacos que son negativos para ellos, por lo que deben existir otros genotipos no bien identificados que probablemente correspondan al sistema HLA clase I, entre los que se encuentran el MICA y el MICB.

En nuestro país también se ha documentado la existencia de estos marcadores genéticos en niños celíacos.¹¹

A pesar de lo que se ha investigado en relación con la genética y los HLA, se sabe que solamente el 0.2% de las personas con HLA susceptibles a EC desarrollarán la misma.

Hay autores que señalan que otros genes distintos, DQ2/8, todavía sin identificar, representan el 60% del componente hereditario de la enfermedad; existen cuestiones sin dilucidar que implican invariablemente el rol de otros factores por investigar.^{12,13}

Patogenia

Hasta la fecha se han barajado múltiples teorías para explicar la génesis de la intolerancia al gluten y la lesión vellositaria. A la luz de los conocimientos actuales ha quedado claro que son múltiples los factores que determinan dicha intolerancia, pero la hipótesis inmunogenética es la que más parece acercarse al meollo del problema. Según esta teoría, las células del sistema inmune que participan en la intolerancia se encuentran inactivas hasta que un factor detonante como una infección viral, un embarazo, el parto, una intervención quirúrgica u otro estrés no bien identificado desencadena la respuesta inflamatoria, con la inducción de péptidos tóxicos. Según Koning¹⁴ se baraja la posibilidad de que existan hasta 50 péptidos tóxicos, pero los 33 mer y 31-49 siempre están presentes.

La respuesta inflamatoria está mediada por el sistema inmunológico innato y el adaptativo; este último mediado a su vez por células T CD4+ reactivas a la gliadina en la lámina propia, las cuales reconocen a los péptidos de la gliadina y se unen a las moléculas DQ2 o DQ8 del HLA clase II de las células presentadoras de antígenos; consecuentemente hay una reacción desproporcionada de producción y liberación de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN γ), el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina 15 (IL-15). El IFN γ produce daño epitelial directa e indirectamente a través de la activación de compuestos deletéreos como las metaloproteasas, que inducen la hiperplasia de las criptas y la lesión de las vellosidades.

Los péptidos de la gliadina también activan la respuesta inmunológica innata del epitelio intestinal, caracterizada por aumento de la IL-15, que induce más secreción de IFN γ , lo que crea un círculo vicioso que perpetúa el daño celular, también activa los linfocitos intraepiteliales, que expresan el receptor NK-G2D activado, un marcador de las células "killer" naturales. Las células activadas se tornan citotóxicas y eliminan a los enterocitos con la expresión superficial de la cadena A del complejo HLA clase I (MIC-A), un antígeno de la superficie celular, inducido por el estrés, como el interferón. Los detalles de esta interacción epitelio-lámina propia no han logrado documentarse.

Se ha considerado que la existencia de anticuerpos antitransglutaminasa tisular contribuye también a la lesión mucosa¹⁵ (la transglutaminasa tisular es una enzima intestinal que desamida los péptidos de la gliadina, y aumenta su poder inmunológico).

Varios autores han comunicado que una proliloligopeptidasa endógena (POP) de celíacos tiene la capacidad más alta de degradar al péptido 33 mer que la que presentan los celíacos tratados y los individuos sanos; se descartó el papel patogénico en la EC, por el contrario, deben existir otras peptidasas para eliminar los péptidos tóxicos e inmunoactivos derivados de la gliadina, o sea, los inhibidores de la POP.¹⁶

Espectro clínico

Clásicamente la EC se presenta en niños que se consultan por diarreas prolongadas de tipo esteatorreico, vómitos, dolor y distensión abdominal, cambios de carácter (se vuelven huraños, irritables), anorexia y fallo de medro. Esta forma típica comienza precozmente alrededor de los nueve a 18 meses de edad, con predominio de las manifestaciones digestivas. Si no se diagnostica la enteropatía el enfermo desarrolla el "hábito celíaco", caracterizado por panículo adiposo escaso, disminución de las masas musculares, abdomen prominente y nalgas aplanadas con pliegues longitudinales. Al examen físico se aprecian consecuencias clínicas de la desnutrición y el déficit de vitaminas y minerales como cabellos ralos, piel seca, palidez cutáneo mucosa y no es infrecuente la existencia de edemas en miembros inferiores, que pueden generalizarse.^{17,18}

Se ha comprobado que puede existir un intervalo libre variable de un enfermo a otro entre la introducción del gluten en la dieta y la aparición de los síntomas, por ello algunos pacientes se diagnostican después de los dos años de edad. En la adolescencia y en la adultez la EC no se presenta de esta forma tan característica. Así, la forma clásica ha dado paso a formas más heterogéneas, no clásicas (enfermos monosintomáticos, oligosintomáticos, e inclusive asintomáticos), que son las que predominan en algunas series actualmente comunicadas.¹⁹

Aunque la diarrea era considerada un síntoma obligado en el adulto, hasta un 50% tiene estreñimiento predominante. La mayoría no tiene rasgos de malabsorción, probablemente por la considerable reserva funcional del intestino delgado. En este contexto, el tipo de presentación clínica depende de la edad, el grado de sensibilidad al gluten, la cantidad de harina de cereales ingerida y otros factores desconocidos por el momento. Los enfermos con dispepsia funcional o síndrome del intestino irritable que cumplen con los criterios clínicos de Roma III tienen la posibilidad de ser celíacos entre 10-20% de los casos.²⁰

Sorpresivamente, hasta un 30% de los celíacos presentan signos de sobrepeso evidente al momento del diagnóstico.²¹

Cuando el enfermo presenta una forma atípica, mono/oligosintomática, muchas veces los síntomas pasan casi inadvertidos y se relegan a un segundo plano; es muy frecuente que hayan asistido a consultas de Hematología en caso de padecer anemia ferropénica, la forma clínica más frecuente de presentación en el adulto,²² las diátesis hemorrágicas inexplicables también se incluyen en la lista de hemopatías.

En otras ocasiones el enfermo es atendido por un endocrinólogo debido a fallo de medro, retardo puberal o por amenorrea en las mujeres; también se describen, cada vez más, nuevos casos atendidos por abortos repetidos o infertilidad.^{23,24}

Una alteración importante y que puede constatarse con un simple examen estomatológico es la hipoplasia del esmalte dentario, asociada o no a aftas orales.^{25,26}

El dermatólogo es uno de los facultativos que también puede recibir en su consulta a un celíaco atípico, fundamentalmente si el enfermo presenta una erupción pruriginosa denominada dermatitis herpetiforme. Esta entidad es gluten dependiente y se presenta a cualquier edad, pero es más común después de la

segunda década de la vida, con mayor incidencia en adultos masculinos y es característica la ausencia de síntomas gastrointestinales.²⁷

Las formas monosintomáticas/oligosintomáticas se presentan en niños mayores y se puede recoger el antecedente de diarrea durante los primeros años de vida. El dolor abdominal recurrente aislado o asociado a constipación, así como la detención del crecimiento (baja talla), constituyen otras formas de presentación. Existen enfermedades con gran componente inmunológico que se han asociado a la celiaquía, por lo que su existencia obliga al médico a pensar en la posible asociación; éste es el caso de las enfermedades tiroideas y la diabetes mellitus insulino dependiente, en esta última la prevalencia se ha estimado entre 3-8%.^{28,29}

Las colagenosis, las miocarditis autoinmunes, el déficit selectivo de Ig A, la tiroiditis de Hashimoto, la hepatitis crónica activa, la cirrosis biliar primaria, la glomerulonefritis membranosa y el síndrome Sjögren se han descrito también en celíacos.^{30,31}

Hay asociaciones sin relación inmunológica, y en este contexto merecen destacarse los individuos con síndrome de Down, en los que la prevalencia de celiaquía oscila entre 5-12%; en ellos los síntomas pueden ser atribuidos a la propia cromosomopatía y pueden pasar desapercibidos.³²

Se ha descrito la asociación de EC con epilepsia y calcificaciones cerebrales y esta relación se ha achacado, desde el punto de vista fisiopatológico, a la malabsorción de folatos como elemento primario y precursor de las alteraciones neurológicas.³³ Otros desórdenes neuropsiquiátricos han sido profundamente revisados por varios investigadores.^{34,35}

Un hallazgo poco común como la elevación de las aminotransferasas o la sospecha de hepatopatía no filiada deben considerar una enteropatía en estadios presintomáticos.³⁶

Hay formas de presentación que tienen un pronóstico incierto por constituir complicaciones irreversibles como las neoplasias, de las cuales el linfoma se presenta en uno de cada 10 celíacos diagnosticados después de los 50 años.³⁷ El adenocarcinoma de intestino delgado es considerado actualmente como la causa más frecuente de degeneración maligna después del linfoma. Otros carcinomas como el de la lengua, la faringe, el esófago y el estómago tienen una prevalencia superior en celíacos respecto a la población general; en algunas publicaciones se plantea que existe una estrecha relación entre el incumplimiento de la dieta exenta de gluten en los celíacos y el riesgo de desarrollar enfermedades malignas.^{38,39} Se ha comprobado que después de 10 años de cumplir una dieta estricta sin gluten el riesgo de enfermedades neoplásicas, y probablemente también de las autoinmunes, es similar al de la población general, aunque esto podría no ser en el linfoma no Hodgkin.

En sentido general, hacer la dieta sin gluten hace que un celíaco pase de tener un 30% más de probabilidades de desarrollar cáncer, a tener una esperanza y una calidad de vida iguales a los no celíacos.

La crisis celíaca infrecuente es la complicación más dramática de la enfermedad; se distingue por la exacerbación de las manifestaciones digestivas (diarreas líquidas y vómitos incoercibles), la deshidratación severa y el desequilibrio

electrolítico, la hipokaliemia, la hipocalcemia y la hipoglicemia, acompañada de distensión abdominal. Otras complicaciones incluyen la anemia, fundamentalmente por déficit de hierro, que se produce por deficiente absorción duodenal de este oligoelemento, y por incremento de su pérdida en el tracto gastrointestinal debido a la descamación de los enterocitos. La anemia megaloblástica está relacionada con el déficit de la absorción de ácido fólico, con la afectación del íleon por una yeyunoileítis ulcerativa no granulomatosa y con la disminución de la absorción de vitamina B12.

También se han comunicado, entre otras complicaciones, la osteomalacia, la osteoporosis y las fracturas espontáneas.^{20,24}

Nuevos conceptos⁴⁰

Con el mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos y la ampliación del espectro clínico de la EC han aparecido en la bibliografía médica nuevos conceptos:

Enfermedad celíaca silente: son enfermos con marcadores serológicos positivos y atrofia vellositaria sin manifestaciones clínicas. Son identificados cuando, por despistaje familiar o poblacional, o por tener una enfermedad de reconocida asociación con la celiacía, se detectan los marcadores serológicos y, consecuentemente, se les realiza la biopsia intestinal; estos enfermos suelen expresar los genes de susceptibilidad HLA-DQ2/8.

Enfermedad celíaca latente: enfermos con serología positiva o no, con mucosa normal ingiriendo gluten, pero que han tenido en el pasado o tendrán en el futuro una enteropatía sensible al gluten (aquí se incluyen niños con diagnóstico de intolerancia transitoria al gluten). Clínicamente estos enfermos pueden ser sintomáticos o asintomáticos y aunque la biopsia es normal, si se fenotipan los linfocitos intraepiteliales (LIE), éstos presentan incremento en la densidad de los que expresan receptores gamma delta (TcR $\gamma\delta$); también son HLA-DQ2/8.

Enfermedad celíaca potencial: existe serología positiva con incremento en la densidad de LIE con receptores gamma delta (TcR $\gamma\delta$) sin manifestaciones clínicas ni atrofia vellositaria en la biopsia. Obviamente, para el diagnóstico de estos enfermos, también resulta sumamente útil la presencia de HLA-DQ2/8.

Para comprender mejor estas definiciones se revisan los marcadores inmunoserológicos, genéticos e inmunohistoquímicos que constituyen algunos de los avances más notorios en materia de investigación y diagnóstico de EC en las últimas décadas.

Marcadores serológicos

Anticuerpos antigliadina (AAG)^{41,42}

Fueron los primeros en utilizarse, pero su uso se extendió a finales de los 80. Existen distintos tipos de AAG: totales (incluye los de clase IgG, IgA e IgM) y de los tres tipos por separado.

Los AAG séricos son predominantemente de clase IgA e IgG. Los AAG-IgA tienen una sensibilidad superior al 80% y una especificidad que puede alcanzar el 90%, depende de la edad de los pacientes estudiados: la eficacia es mayor para los pediátricos, especialmente los menores de tres años, y menor para los adultos; sin embargo, son negativos en los casos de déficit de IgA, hecho no poco común.

Los AAG-IgG, aunque poseen una elevada sensibilidad, son poco específicos, con un alto porcentaje de falsos positivos, como sucede en otras enfermedades gastrointestinales o no, incluso en personas sanas y ancianos.

Estos marcadores se detectan, fundamentalmente, por enzimoanálisis (ELISA), son de bajo coste y, obviamente, muy factibles.

Anticuerpos anti reticulina (AAR)⁴³

Se determinan sobre riñón, estómago e hígado de ratones, mediante inmunofluorescencia indirecta. Dan un patrón específico de tinción peritubular en el riñón (patrón R1), que son fundamentalmente de tipo IgA. La sensibilidad y la especificidad de los mismos es más baja que la de los otros marcadores. No se usan convencionalmente.

Anticuerpos antiendomiso (AAE)⁴⁴

Están dirigidos contra la sustancia interfibrilar del músculo liso (endomiso). Se detectan por inmunofluorescencia indirecta sobre la porción distal del esófago de mono verde; por lo que resultan antiecológicos, ya que esta especie está en extinción. Son preferentemente de tipo IgA, y se relacionan estrechamente con el daño de la mucosa intestinal. Su sensibilidad y su especificidad son superiores al 90%; la especificidad es discretamente inferior en adultos que en niños. Su sensibilidad varía según los grupos de población y la edad. Son menos sensibles que los AAG en niños menores de dos años y adolescentes, y similar o superior a los AAG en los otros grupos de edad. Se puede encontrar débil positividad de este marcador en niños con intolerancia a la leche de vaca. El déficit del IgA es la principal causa de falsos negativos.

Anticuerpos anti transglutaminasa tisular (AATGt)⁴⁵⁻⁴⁷

La transglutaminasa tisular (TGt) es una enzima de expresión ubicua que se libera tras un daño tisular e interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular. Estudios de inmunoprecipitación la identifican como el antígeno más importante, aunque no el único, frente al que van dirigidos los anticuerpos antiendomiso.

Se ha demostrado que la TGt acepta a la gliadina como sustrato, produce su deamidación y crea un nuevo epítipo que se une eficientemente a DQ2 para ser presentado a los linfocitos T específicos y provocar la respuesta inmune patogénica.

La gliadina, rica en residuos de glutamina, es un excelente sustrato para la TGt; por otro lado, la expresión de la TGt está incrementada en la EC. La TGt cataliza la gliadina, lo que da como resultado la formación de complejos gliadina-gliadina o gliadina-TGt que actúan como neoepítopes antigénicos y que inician la respuesta inmune en los individuos genéticamente predispuestos. Dieterich y colaboradores⁴⁸ introdujeron el método ELISA para la determinación de los anticuerpos contra la TGt, que permiten la simplicidad y el análisis de un gran número de muestras.

Los estudios han mostrado una sensibilidad de 95-98% y una especificidad de 94-95%, con reducción de sus títulos después de la realización de la dieta sin gluten. También se ha corroborado una excelente correlación entre los AATGt y los AAE.

En la actualidad se han desarrollado métodos para cuantificar los AATGt y correlacionarlos con el grado de atrofia vellositaria. Hill y Holmes⁴⁹ estudiaron a 146 enfermos del Reino Unido; determinaron los niveles de AATGt utilizando

transglutaminasa recombinante como antígeno (Celikey, Phadia GmbH Freiburg, Germany), -de estos, 139 (95%), con niveles superiores a 30U/ml del anticuerpo; concordaron con diagnóstico histológico de celiaquía y propusieron el abandono de la biopsia para el diagnóstico cuando se detectan estos niveles de anticuerpos. Estos métodos no siempre están disponibles y los diferentes kits comercializados, aunque con sensibilidad y especificidad muy altas (similares a los AAE), algunas veces muestran resultados discordantes con los hallazgos histológicos. No obstante, los AATGt parecen estar destinados como futuros marcadores absolutos de la enfermedad.

Otros marcadores serológicos

Anticuerpos antiyeyuno: se ha descrito en niños con dermatitis herpetiforme un patrón característico de inmunofluorescencia sobre yeyuno humano fetal al incubarlo con el suero procedente de aquellos pacientes. Estos anticuerpos incluirían tanto los AAE como los AAR, sin relación con los AAG.

Otro posible marcador serológico dado a conocer es un autoantígeno polipeptídico segregado por los fibroblastos del pulmón fetal y que reacciona con la IgA del suero de enfermos celíacos. Estas moléculas inducirían la formación de diferentes anticuerpos tisulares, los ya comentados AAR y AAE. Tienen unas altas sensibilidad y especificidad diagnósticas tanto en la EC como en la dermatitis herpetiforme, su eficacia es muy similar a la de los AAE. Actualmente no se dispone de un método ELISA que permita su utilización rutinaria.

Los marcadores serológicos contribuyen a seleccionar previamente a los enfermos con una alta posibilidad de padecer EC, que deberá ser confirmada siempre mediante biopsia intestinal. El racional y el fundamentado uso de los mismos constituye una imponderable herramienta diagnóstica en diversas situaciones clínicas.

Utilidad práctica de los marcadores serológicos

En los individuos con entidades asociadas a la EC como los niños afectados de síndrome de Down la sensibilidad de los AAG-IgA es superior a los AAE, con una alta especificidad de ambos, de manera que es recomendable su determinación ante manifestaciones digestivas persistentes.

En los diabéticos insulino dependientes, los AAG-IgA tienen una alta sensibilidad diagnóstica, pero una baja especificidad, especialmente al inicio de la enfermedad diabética y en relación con la disfunción inmunológica que presentan; los AAE tienen una elevada especificidad aunque también pueden obtenerse resultados falsos positivos en las fases iniciales de la diabetes.

Como la EC puede debutar a cualquier edad y en cualquier momento evolutivo de la diabetes, una determinación negativa de los marcadores no excluye absolutamente el riesgo de celiaquía, por lo que se ha recomendado incluir la determinación de estos marcadores en el control tradicional de los diabéticos.

En los familiares de primer grado de celíacos la prevalencia de algunos de los marcadores serológicos positivos no necesariamente se asocia a la existencia de EC, pero debe alertar sobre probables formas latentes y potenciales.

Uno de los usos más difundidos de los marcadores serológicos ha sido en la monitorización dietética de los enfermos ya diagnosticados de celiaquía; dependiendo del momento en que se transite por el algoritmo diagnóstico será su

interpretación. En el período de dieta sin gluten (DSG), inmediatamente tras el cese del consumo de éste, ocurre la disminución paulatina de los marcadores inmunoserológicos. Los AAG-IgG suelen permanecer elevados en suero hasta nueve y 12 meses de dieta estricta. En cuanto a los AAG-IgA se negativizan entre los tres y seis meses de DSG, lo que corrobora su especificidad y su valor predictivo negativo. La rapidez con que desaparecen estos anticuerpos varía, no depende del nivel de respuesta inicial ni de la edad del enfermo. Las trasgresiones dietéticas y el incumplimiento reiterado de las restricciones a niveles persistentemente elevados ocasionan el incremento de los niveles de AAG, esto también ha sido confirmado por nosotros.⁵⁰

Los AAE tardan más tiempo en normalizarse que los AAG-IgA debido a que sus niveles están relacionados con la integridad de la mucosa intestinal; desaparecen antes del año de DSG y es excepcional su positividad posterior a este lapso de tiempo, en cuyo caso podría sospecharse persistencia del proceso inflamatorio. Como los AATGt son similares a los AAE, obviamente tienen un comportamiento paralelo.

Durante la etapa de provocación con gluten (que no debe realizarse abruptamente), se positivizan los AAG-IgA en las primeras dos semanas, a veces sin reaparición de las manifestaciones clínicas; este hallazgo precede a la recaída histológica de la mucosa, lo que lo ha convertido en la mejor prueba para el seguimiento.

En adolescentes que realizan transgresiones tras un período prolongado de DSG, la normalidad de los AAG y los AAE no excluye el diagnóstico de celiaquía.

Marcadores genéticos

Al conocerse el valor de la expresión de los HLA DQ2 y DQ8 en los celíacos, no es difícil comprender que la determinación de estos antígenos resulte útil como marcador de formas latentes o potenciales de la enfermedad. Su indicación debe considerarse en casos dudosos en los que no existe correspondencia entre serología y biopsia, en diagnósticos difíciles por déficit de IgA, así como para seleccionar individuos de alto riesgo por tener enfermedades asociadas o ser familiares de primer grado de pacientes celíacos.

En las formas clínicas sintomáticas típicas o atípicas, los anticuerpos (AAG, AAE y AATGt) son positivos y presentan generalmente HLA-DQ2 (DQA1* 05, DQB1*02).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aurichio S, Troncone R. History of coeliac disease. *Eur J Pediatr.* 1996;155(6):427-8.
2. Blanco RE, Sagaró GE, Fragoso AT, Castañeda GC, Oramas B. Demonstration of celiac disease in Cuba. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1980;37(4):587-97.
3. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(10):1463-72.
4. Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med.* 1997;337:1884-7.
5. Proyecto de Norma revisada para alimentos exentos de gluten (CODEX STAN 118-1981) modificada EN 1983. Comité Del CODEX para nutrición y alimentos sobre regímenes especiales [artículo en Internet]. 2005 [citado 25 May 2008]: [aprox. 3

p.]. Disponible en:

http://ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/ccnfsdu/archives/ccnfsdu_ecc_step6_2005_ec-comments_es.pdf.

6. Peraaho M, Collin P, Kaukinen K, Kekkonen L, Miettinen S, Maki M. Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(7):1148-50.
7. Tully MA. Pediatric celiac disease. *Gastroenterol Nurs.* 2008;31(2):132-40.
8. Valdés Landaburo R, Sánchez Pérez F. Enfermedad celíaca clásica. Un caso infrecuente en nuestro medio. *Medicentro Electrónico [serie en Internet].* 2004 [citado 25 May 2008]; 8(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/medicentro/v8n304/enfermedad61.htm>
9. Santin I, Castellanos-Rubio A, Hualde I, Castaño L, Vitoria JC, Bilbao JR. Toll-like receptor 4 (TLR4) gene polymorphisms in celiac disease. *Tissue Antigens.* 2007;70(6):495-8.
10. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1406-12.
11. Sorell L, Galvan JA, Martinez L, Castaneda C, Fragoso T. HLA DQA1*0501 and DQB1*02 in Cuban celiac patients. *Hum Immunol.* 2006;67(8):639-42.
12. Tinto N, Ciacci C, Calcagno G, Gennarelli D, Spampinato A, Farinaro E, et al. Increased prevalence of celiac disease without gastrointestinal symptoms in adults MICA 5.1 homozygous subjects from the Campania area. *Dig Liver Dis.* 2008;40(4):248-52.
13. Koning F, Gilissen L, Wijmenga C. Gluten: a two-edged sword. *Immunopathogenesis of celiac disease. Springer Semin Immunopathol.* 2005;27(2):217-32.
14. Koning F. Celiac disease: sandwiched between innate and adaptive immune responses induced by gluten. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(Suppl 1):E8-9.
15. Korponay-Szabó IR, Vecsei Z, Király R, Dahlbom I, Chirido F, Nemes E, et al. Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(3):253-61.
16. Garcia-Horsman JA, Venalainen JI, Lohi O, Auriola IS, Korponay-Szabo IR, Kaukinen K, et al. Deficient activity of mammalian prolyl oligopeptidase on the immunoreactive peptide digestion in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(5):562-71.
17. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1454-60.
18. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(2):164-8.
19. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology.* 2003;48(38):462-4.
20. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr.* 2006;73(8):711-6.
21. Semeraro LA, Barwick KW, Gryboski JD. Obesity in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol.* 2006;8(2):177-80.
22. Raivio T, Korponay-Szabó I, Collin P, Laurila K, Huhtala H, Kaartinen T, et al. Performance of a new rapid whole blood coeliac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis.* 2007;39(12):1057-63.
23. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;51(1):3-7.

24. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8(5):383-9.
25. Avşar A, Kalayci AG. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2008;50(1):45-50.
26. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):224-32.
27. Templet JT, Welsh JP, Cusack CA. Childhood dermatitis herpetiformis: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2007;80(6):473-6.
28. Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(5):612-4.
29. Deja G, Myrda A, Jarosz-Chobot P, Siekiera U. The assessment of autoimmunological status and prevalence of different forms of celiac disease among children with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:285-9.
30. Elfström P, Hamsten A, Montgomery SM, Ekblom A, Ludvigsson JF. Cardiomyopathy, pericarditis and myocarditis in a population-based cohort of inpatients with coeliac disease. *J Intern Med.* 2007;262(5):545-54.
31. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007;46(5):1650-8.
32. Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract.* 2007;57(534):50-5.
33. Fromager G, Viader F. Epilepsy, bi-occipital calcifications and celiac disease. *Rev Neurol (Paris).* 2001;157(1):116-8.
34. Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Pract Neurol.* 2008;8(2):77-89.
35. Taddeucci G, Bonuccelli A, Polacco P. Diagnosis of coeliac disease in patients with isolated neuropsychological symptoms. Cases reports. *Pediatr Med Chir.* 2005;27(6):43-5.
36. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Child.* 2002;87:293-6.
37. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Italian Working Group on Coeliac Disease and non-Hodgkin's-lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA.* 2003;287(11):1413-9.
38. Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, et al. Biomed Study Group on Coeliac Disease and non-Hodgkin lymphoma. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(2):187-94.
39. Mulder CJ, Wahab PJ, Moshaver B, Meijer JW. Refractory coeliac disease: a window between coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Scand J Gastroenterol.* 2006;(Suppl 232):32-7.
40. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(2):164-8.
41. Yachha SK, Aggarwal R, Srinivas S, Srivastava A, Somani SK, Itha S. Antibody testing in Indian children with celiac disease. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25(3):132-5.
42. Dieterich W, Schuppan D. Is gliadin harmful from the first morsel? *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):917-21.
43. Mäki M, Hällström O, Vesikari T, Visakorpi JK. Evolution of serum IgA-class reticulin antibody test for detection of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 1984;105:901-5.

44. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55(12):1746-53.
45. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabo I, Sommer R, Schreier E, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;17(1):41-3.
46. Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougnot JF. Diagnosing coeliac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;58(6):584-8.
47. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet*. 2002;359:945-6.
48. Dieterich W, Esslinger B, Trapp D, Hahn E, Huff T, Seilmeier W, et al. Cross linking to tissue transglutaminase and collagen favours gliadin toxicity in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(4):478-84.
49. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:572-7.
50. Valdés Landaburo R, Sánchez Pérez F, Fragoso Albelo T, Sorell Gómez L. Marcadores serológicos en el seguimiento de niños celíacos. *Medicentro Electrón* [serie en Internet]. 2005 [citado 28 Abr 2008];9(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/medicentro/v9n205/marcadores21.htm>.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I y II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. ISCM-VC.
2. Especialista de I Grado en Gastroenterología y en Medicina General Integral. Profesor Instructor. ISCM-VC.