

# ENFERMEDAD CELÍACA: ¿DEBEMOS AHONDAR MÁS?

R. León-Montañés<sup>1</sup>, I. Gutiérrez-Domingo<sup>2</sup>, I. Moreno-García<sup>3</sup>, M. Marín-Mata<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

<sup>2</sup>Servicio de Endoscopia. Hospital Blanca Paloma. Huelva.

<sup>3</sup>UGC Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Resumen

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos y caracterizada por la presencia de signos y síntomas inducidos por el gluten, anticuerpos específicos, un antígeno específico de leucocitos humanos (HLA) y enteropatía. El riesgo de EC es mayor en familiares de primer grado o en presencia de ciertos síndromes hereditarios y trastornos autoinmunes. Se cree que ocurre en 1 de cada 100-200 personas, pero sólo uno de cada cuatro casos se llega a diagnosticar. La biopsia intestinal ya no se considera necesaria en un subgrupo de pacientes, cuando todos los siguientes datos están presentes: signos y síntomas típicos, títulos altos de anticuerpos específicos, como antitransglutaminasa y antiendomiso, y HLA-DQ2 o DQ8. En todos los demás casos, la biopsia del intestino delgado sigue siendo obligatoria para un diagnóstico correcto. La terapia consiste en una estricta dieta libre de gluten. Ésta debe provocar la desaparición completa de los síntomas y de los marcadores serológicos. Un seguimiento adecuado se considera esencial. El estudio diagnóstico debe completarse antes de instaurar el tratamiento con dieta libre de gluten.

En la actualidad, sólo hay un estudio prospectivo sobre la aplicación de HLA-DQ en el diagnóstico de la EC. El valor diagnóstico de los tipos HLA, de los anticuerpos específicos de EC y de las biopsias del intestino delgado no está del todo aclarado.

**Palabras clave:** Enfermedad celiaca, HLA-DQ2, HLA-DQ8, anticuerpos antiendomiso, anticuerpos transglutaminasa, biopsia intestinal, clasificación de Marsh, dieta libre de gluten.

## Abstract

Celiac disease (CD) is an immune-mediated systemic disease caused by gluten and related prolamins in genetically predisposed individuals, characterized by the presence of signs and symptoms induced by gluten, specific antibodies, a specific human leukocyte antigen (HLA) and enteropathy. The risk of CD is higher in first-degree relatives or in the presence of certain hereditary syndromes and autoimmune disorders. It is thought to occur in 1 in 100-200 people, but only one in four cases is diagnosed. Intestinal biopsies are no longer considered necessary in patients showing all the following: typical signs and symptoms, high titers of specific antibodies as transglutaminase and antiendomysium, and HLA-DQ2 or DQ8. In all other cases, small bowel biopsies remain being mandatory for a correct diagnosis. The therapy consists of a strict gluten-free diet. It should cause the complete disappearance of symptoms and serological markers. An appropriate follow-up is considered essential. A diagnostic study must be completed before initiating treatment with a gluten-free diet.

### CORRESPONDENCIA

Ignacio Gutiérrez Domingo  
Hospital Blanca Paloma  
Av. Diego Morón 3, 21005 Huelva  
Teléfono: 959012100

ignaciogutierrezdomingo@hotmail.com

Today, there is only one prospective study on the application of HLA-DQ in the diagnosis of CD. The diagnostic value of HLA typing, CD specific antibodies and small bowel biopsies is not yet completely clear.

**Keywords:** Celiac disease, HLA-DQ2, HLA-DQ8, antiendomysial antibodies, transglutaminase antibodies, intestinal biopsy, Marsh classification, gluten-free diet.

## Introducción

La enfermedad celíaca es una enfermedad sistémica inmune provocada por el gluten y prolaminas relacionadas en individuos genéticamente predispuestos. Según una nueva definición, recientemente acuñada por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), se caracteriza por una combinación variable de síntomas y signos inducidos por el gluten, la presencia de anticuerpos específicos, un antígeno específico de leucocitos humanos (HLA) (DQ2 o DQ8) y enteropatía<sup>1</sup>. Esta nueva definición se aleja de la anterior, en la que la enteropatía (es decir, atrofia vellositaria) tuvo un papel central<sup>3</sup>. Sin embargo, la intolerancia al gluten sigue siendo la piedra angular de la definición.

Durante este tiempo, la percepción de la EC ha cambiado desde la idea de ser una enteropatía rara a ser una enfermedad multiorgánica común, con una fuerte predisposición genética asociada principalmente con el HLA-DQ2 y HLA-DQ8.

En los individuos portadores del heterodímero DQ2 o DQ8, el uso de alimentos que contengan gluten puede conducir a una hipersensibilidad específica al gluten, lo que resulta en un proceso autoinmune que induce el daño de la mucosa del intestino delgado. La eliminación completa del gluten de la dieta alivia la reacción inmunitaria y proporciona una remisión clínica, serológica e histológica. La dieta debe seguirse de por vida.

La necesidad de un diagnóstico preciso y precoz de la enfermedad celíaca (EC) ha centrado la atención en los nuevos enfoques diagnósticos, basados en la eficiencia de los marcadores serológicos (MS) y el alto valor predictivo negativo de la no existencia de HLA DQ2 / DQ8. El primer paso en el diagnóstico es estar familiarizado con la enfermedad y el reconocimiento de los síntomas.

Existen haplotipos bien definidos en el antígeno leucocitario humano (HLA) en la región de clase II (ya sea DQ2 [DQA \* 0501-DQB \* 0201] o DQ8 [DQA \* 0301-DQB1 \* 0302]), que confieren una gran parte de la susceptibilidad genética a la enfermedad celíaca. Ésta se origina como resultado de una acción combinada que implica tanto la inmunidad adaptativa e innata. La respuesta inmune adaptativa al gluten ha sido bien descrita, con la identificación de secuencias de péptidos específicos que demuestran HLA-DQ2 o DQ8 a través de varias proteínas del gluten. En cuanto a la inmunidad innata, a través de receptores específicos de células Natural Killer expresados en su superficie, linfocitos intraepiteliales capaces de reconocer el complejo no clásico de histocompatibilidad principal (MHC-I), moléculas tales como MICA,

que son inducidas en la superficie de los enterocitos por el estrés y la inflamación, y esta interacción conduce a su activación para convertirse en células activadas por linfocinas.

El diagnóstico todavía se basa en la demostración de los cambios en la histología de la mucosa del intestino delgado. La lesión celíaca clásica se produce en el intestino delgado proximal, con cambios histológicos consistentes en atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e incremento de linfocitos intraepiteliales. Actualmente, las pruebas serológicas de cribado se utilizan principalmente para identificar a aquellos individuos con necesidad de un diagnóstico histológico endoscópico. Los niveles en suero de inmunoglobulina (Ig) anti-transglutaminasa (TG2) son de primera elección en el cribado de la enfermedad celíaca<sup>4</sup>. Estos muestran los niveles más altos de sensibilidad (hasta 98%) y especificidad (alrededor de 96%). Los Anticuerpos anti-endomisio-IgA (EMA), por otro lado, tienen cerca de 100% de especificidad y una sensibilidad de más del 90%.

La interacción entre los péptidos de gliadina y TG2 es responsable de la generación de nuevos epítomos antigénicos, los péptidos desamidados TG2 generados por la gliadina. Estos péptidos representan epítomos mucho más específicos de la enfermedad celíaca que los péptidos nativos y anticuerpos desamidados gliadina (DGP), y han mostrado resultados prometedores como marcadores serológicos de la enfermedad celíaca.

La serología también se ha empleado en el seguimiento de la respuesta a la dieta libre de gluten. Actualmente existe gran controversia en varios aspectos de la enfermedad, como lo son la necesidad de endoscopia o no en función de los marcadores serológicos, la especificidad de los marcadores serológicos, y los algoritmos diagnósticos más adecuados según la última evidencia disponible.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un hombre de 34 años sin antecedentes médico-quirúrgicos personales ni familiares de interés, que acude a consultas de Gastroenterología por presentar un cuadro clínico consistente en náuseas, vómitos y diarrea, acompañados de pérdida de unos 4 kgs de peso a lo largo de los dos meses previos. Había sido derivado desde Urgencias por referir el paciente que esta clínica la presentaba desde hace 2 años antes de la consulta y se recrudecía cada 2 meses.

La exploración física del paciente fue anodina. En cuanto a la realización de pruebas complementarias, la analítica básica era rigurosamente normal, excepto el metabolismo del hierro, destacando una ferritina de 11 ng/ml, con hemoglobina de 11,9 g/dl, VCM de 91,1 fl y HCM de 28,34 pg. Asimismo presentó una curva de lactosa plana y un estudio de parásitos en heces negativo.

A continuación se realizó un tránsito intestinal baritado, observándose como las asas de intestino delgado presentaban una situación, contorno y calibre normales, con irregularidad de pliegues y floculación del medio de contraste, con dudosa nodularidad. Imágenes compatibles con la existencia de un

síndrome malabsortivo. Asimismo, se realizó una endoscopia oral sin alteraciones macroscópicas, pero en la que se biopsió la segunda porción duodenal ante la indicación de la prueba. El patólogo informó la biopsia como mucosa duodenal con atrofia parcial leve, hiperplasia críptica y linfocitosis intraepitelial de inmunofenotipo CD-3 / CD-8 positivo, concordante con enfermedad celíaca, grado III a de MARSH.

A raíz de entonces se instaura tratamiento basado en dieta exenta de lactosa y gluten y se cita para 6 meses después. Se solicitan previamente anticuerpos de celiaquía y HLA.

Cuando acude a revisión refiere encontrarse mucho mejor, ha dejado de perder peso y destaca la normalización progresiva del tránsito intestinal y la mejora de la distensión abdominal. El resultado de las pruebas complementarias pendientes fue el siguiente: Tipaje HLA II de alta resolución, HLA-DQA1\* 01:02 HLA-DQA1\* 01:03 HLA-DQB1\* 05:02 HLA-DQB1\*, no presentando combinaciones de alelos HLA de riesgo para celiaquía. No se detectaron anticuerpos IgA antitransglutaminasa (título inferior a 1:10). También se realizó estudio de calprotectina fecal con resultado normal (5.89 microg/g)

En la siguiente revisión refiere que se ha adaptado a la dieta, ha ganado 1 kg de peso y la mejoría sintomática es clara. Un año después de la primera endoscopia se realizó una segunda endoscopia de control en la que el patólogo describe que el estudio comparativo con la muestra previa evidencia recuperación de la arquitectura vellositaria con relación vellosidad-críptica >2.5, celularidad habitual en lámina propia y linfocitos intraepiteliales con número y distribución dentro de los parámetros de la normalidad. Asimismo se realizó un TAC de abdomen con hallazgo de una pequeña lesión focal hepática de aproximadamente 2,5 cm, sugestiva de quiste simple.

Tras el resultado de las pruebas complementarias y la evolución que ha tenido el paciente tras la retirada del gluten de la dieta, se instauró como juicio clínico el de Enfermedad Celíaca estadio IIIA de MARSH al diagnóstico, con anticuerpos y HLA negativos. Los anticuerpos antiercitocitos buscando otra entidad que justificara los hallazgos fueron negativos, y la negatividad de HLA fue confirmada en una segunda muestra.

## Discusión

A lo largo de los últimos 20 años, la precisión diagnóstica de la serología para la EC ha aumentado progresivamente, gracias al desarrollo de pruebas de gran fiabilidad, tales como la detección de anticuerpos Ig A antitransglutaminasa tisular, antiendomiso, antigliadina, y anticuerpos IgG antidesaminasa<sup>4</sup>. El empleo rutinario de pruebas de detección de anticuerpos ha permitido detectar un número muy elevado de casos caracterizados por el hallazgo de serología positiva y lesión leve o incluso arquitectura normal de intestino delgado, que pueden ser clasificados como casos de EC silente o latente. Por lo tanto, es evidente que la enfermedad celíaca con atrofia vellositaria es sólo una parte del espectro de la EC y es posible que la serología pueda identificar la EC antes de la aparición de daño histológico grave. Sin embargo, debe considerarse que

la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico<sup>5</sup>.

En 1997 Dieterich y cols. describieron que la TgT es el auto-antígeno frente al que reaccionaban los anticuerpos anti-endomiso, por lo que su determinación tiene la misma utilidad que éste<sup>6,7</sup>. Desde entonces la TgT es el único marcador serológico utilizado en la práctica clínica de forma rutinaria, tanto por su fácil realización con una técnica de Elisa, como por su sensibilidad y especificidad, cercanas al 90%. Sin embargo estos niveles de sensibilidad se obtuvieron de estudios diseñados al comienzo de su comercialización, con pacientes con atrofia vellositaria importante y en condiciones muy seleccionadas. Conforme se han ido utilizando en la práctica clínica, se ha comprobado una sensibilidad notablemente menor, sobre todo en pacientes que no presentan atrofia vellositaria o con atrofia leve, como sucede habitualmente en la celiaquía diagnosticada en la edad adulta. Amplias series de pacientes demuestran que la sensibilidad de los anticuerpos TgT dependen directamente de la gravedad de la lesión histológica encontrada, y si bien se acerca al 100% en casos con atrofia vellositaria total, está alrededor del 70% cuando la atrofia vellositaria es subtotal y del 30% en los casos sin atrofia de vellosidades.

Además existen otros motivos conocidos por dar falsos negativos en los resultados de anti-TG2, que deben ser considerados. Estos incluyen una dieta baja en gluten, enteropatía pierde-proteínas, la ingesta de fármacos inmunosupresores, y pacientes menores de 2 años de edad<sup>8</sup>.

Por lo tanto, como en nuestro caso, la serología y la genética pueden ser negativas, por lo que la biopsia intestinal y la respuesta de las alteraciones histológicas a la dieta sin gluten siguen siendo el patrón oro para establecer el diagnóstico de enfermedad celíaca<sup>9</sup>.

Los principales determinantes de la susceptibilidad genética para la EC son el complejo mayor de histocompatibilidad HLA de clase II DQA y DQB, genes codificados por la región principal de histocompatibilidad en el brazo corto del cromosoma 6.

Más del 90% de los pacientes con EC portan los heterodímeros HLA-DQ2, denominados DQ2.5 codificados por los alelos DQA1\* 05 y DQB1\* 02 ya sea en la forma cis, en cuyo caso forma haplotipo con DR3 (DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201) o en configuración trans (separados en los dos cromosomas homólogos), formando haplotipo con DR5/DR7 (HLA-DR11-DQA1\* 0505 DQB10301/DR7- DQA1\* 0201 DQB1 0202). Casi todo el resto de los pacientes tienen el heterodímero HLA-DQ8 (codificado por DQA1\* 0301-DQB1\* 0302); pero existen pacientes DQ2.2/DQ8 negativos, aproximadamente un 5%. De estos últimos, la mayor parte portan DQ2.x, es decir, portan DQB1\*02 en ausencia de DQA1\*05. También se han descrito pacientes que portan la variante DQX5 que consiste en que está presente DQA1\*05 en ausencia de DQB1\*02, y DQX.x, que son pacientes que no portan DQA1\*02, DQB1\*02 ni DQA1\*03. La EC es un trastorno multigénico, lo que significa que la expresión de estas moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es necesaria, pero no suficiente para causar la enfermedad, ya que aproximadamente entre un 30% y un 40% de la población blanca

tiene el haplotipo HLA-DQ2, y sólo el 1% desarrolla EC. Fuera de la región HLA hay varias áreas genómicas relacionadas con la EC, entre otras, los genes que codifican para CTLA4, IL2, IL21, CCR3, IL12A, IL-18RAP, RGS1, SH2B3 y TAGAP [9-10]. Su contribución a la genética de la EC es relativamente pequeña en comparación con la de los HLA-DQ2 y HLA-DQ8. La fuerte relación entre factores genéticos HLA y EC se ilustra por el efecto de la influencia génica de HLA-DQ2 en el desarrollo de la enfermedad. Los individuos homocigotos para el HLA-DQ2 tienen un riesgo, al menos 5 veces mayor, de desarrollo de la enfermedad en comparación con HLA-DQ2 en individuos heterocigotos<sup>8</sup>.

Las personas que no tengan ni DQ2 ni DQ8 es improbable que padezcan la EC porque la sensibilidad de HLA-DQ2 es alta (mediana 91%), y si se combina con HLA-DQ8 (siendo al menos uno de ellos positivo), es aún más alto (96%). Aunque se considera que el principal papel de HLA-DQ en el diagnóstico de EC es el de excluir la enfermedad, no podemos obviar el 4% restante de los casos como el de nuestro paciente.

Es importante resaltar que en pacientes con sospecha clínica de EC que son HLA-DQ2 y HLA-DQ8 negativos, es necesario investigar otras posibles causas de los síntomas y de las alteraciones histológicas<sup>3</sup>. En nuestro paciente excluimos otras causas de atrofia vellositaria distintas a la enfermedad celiaca, como infecciones parasitarias, lesiones linfoproliferativas y enteropatía autoinmune, mediante determinación seriada y repetida de estudio de parásitos en heces, estudio de subpoblaciones linfocitarias en lámina propia y epitelio y determinación de anticuerpos anti-enterocitos que resultaron negativos.

Sin embargo, un tipo de HLA-DQ poco frecuente no permite excluir totalmente EC y de hecho recientemente se ha sugerido que la identificación de HLA DQ2/DQ8 aporta información adicional al diagnóstico de enfermedad celiaca pero no puede aplicarse de forma rígida dentro de un algoritmo diagnóstico.

En estos casos poco claros incluso en los que la serología y el tipaje HLA no apoyan el diagnóstico histológico, se requiere un tiempo de seguimiento y la demostración de la dependencia de los síntomas y las alteraciones histológicas del gluten para poder establecer el diagnóstico definitivo; es decir necesitamos constatar la recuperación clínica e histológica del paciente para establecer un diagnóstico firme de enfermedad celiaca<sup>9</sup>.

Es importante decir, que a mayor gravedad de la lesión histológica mayor sospecha diagnóstica. En presencia de enteropatía con atrofia vellositaria tipo MARSH III, excluidas otras causas, las probabilidades de que estemos frente a una enfermedad celiaca a pesar de la negatividad de las otras pruebas, es mayor que ante lesiones leves tipo MARSH I, que no son específicas, y sólo en el 10% de casos corresponden a una enteropatía sensible al gluten<sup>10</sup>.

Casos infrecuentes como el nuestro reafirman el valor de la biopsia de duodeno en el paciente adulto ante la sospecha clínica fundada de enteropatía y demuestran la escasa validez diagnóstica en muchos casos de los anticuerpos anti-transglutaminasa que pueden ser negativos en gran parte de los pacientes adultos incluso en casos de atrofia vellositaria subtotal. Aún más infrecuente es la coincidencia en nuestro paciente de una serología negativa y un

genotipo infrecuente HLA, lo que obligó a descartar otras causas de atrofia de vellosidades intestinales, al mismo tiempo que instaurábamos la dieta estricta sin gluten. Finalmente la buena evolución clínico-analítica y la recuperación de la arquitectura vellositaria tras la retirada del gluten confirmaron el diagnóstico de enfermedad celiaca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sollid LM, Markussen G, EK J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169:345-50.
2. Auricchio S, Greco L, Troncone R. Gluten-sensitive enteropathy in childhood. *Pediatr Clin North Am.*1988; 35: 157-187.
3. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983; 24:532-7.
4. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
5. Hill et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 40, No. 1, January 2005.
6. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294-302.
7. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology* 2009;136:816-23.
8. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy: a follow-up study. *J Clin Pathol* 2008; 61:1116
9. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 4775-4780.
10. Zanini B, Magni A, Caselani F et al (2011) High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2012 Apr;44(4):280-5.