



Diagnóstico de laboratorio en Enfermedad Celíaca (Laboratory diagnosis in celiac disease)

Darcy Quijada¹

¹Especialista en Medicina Interna. MSc Inmunología mención Inmunología experimental. Especialista en Inmunología aplicada a laboratorios Clínicos. Maracaibo-Venezuela.

Recibido: 1 de Septiembre 2023

Aceptado: 1 de Octubre 2023

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es una patología autoinmune desencadenada y perpetuada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles, en donde se produce daño en la mucosa intestinal principalmente de intestino delgado y condiciona múltiples y variables manifestaciones clínicas. Los criterios diagnósticos incluyen la historia clínica, determinación de anticuerpos específicos en suero y biopsia intestinal. La determinación de laboratorio ha tomado cada vez más auge debido a la elevada sensibilidad y especificidad de ciertos marcadores como la anti transglutaminasa tisular IgA (tTG IgA) y los anticuerpos anti endomisio (EMA) los cuales, junto con las manifestaciones clínicas, permitirían establecer con certeza el diagnóstico si sus concentraciones séricas se encuentran por encima de 10 veces el valor máximo de la normalidad en el caso de la tTG IgA, con lo cual se evitaría la realización de biopsia intestinal en los niños. Los marcadores genéticos específicos HLA DQ-2/ HLA DQ-8 se reservan para aquellos casos de diagnóstico dudoso, con serología negativa, para familiares en primer grado o en pacientes con dieta libre de gluten que no hayan sido previamente evaluados.

Palabras claves: Enfermedad celíaca (EC), anticuerpos anti transglutaminasa tisular (tTG), Inmunoglobulina A (IgA), Inmunoglobulina G (IgG), anticuerpos anti endomisio (EMA).

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune disorder triggered and sustained by gluten intake in genetically predisposed individuals, causing damage mainly in small intestine mucosa induce multiple and variable clinical manifestations. The diagnostic criteria include clinical history, determination of specific antibodies and intestinal biopsy. Laboratory testing has taken more relevance over the years because of its high sensibility and specificity of certain markers such as tissue transglutaminase IgA antibodies (tTG IgA) and anti endomisial antibodies (EMA) which combine with clinical history may confirm diagnosis if concentrations in serum are more than 10 times over de maximum reference value for the tTG IgA. In those cases intestinal biopsy may be unnecessary specially in children. Specific genetic markers HLA DQ-2/HLA DQ-8 are preserved for those cases of unclear diagnosis with negative serology, first degree relatives or patients in gluten free diet without previous evaluation.

Key words: celiac disease (CD), anti transglutaminase antibodies (tTG), Immunoglobuline A (IgA), Immunoglobuline G (IgG), anti deaminated gliadine peptides (DPG), anti endomisial antibodies (EMA).

Autor de correspondencia: Darcy Quijada, Especialista en Medicina Interna. MSc Inmunología mención Inmunología experimental. Especialista en Inmunología aplicada a laboratorios Clínicos. Maracaibo-Venezuel, correo electrónico: inmunodialm cbo@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es la enteropatía crónica de origen autoinmune más frecuente a nivel mundial, desencadenada por la ingestión de gluten y proteínas relacionadas, en personas genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presentación conjunta de manifestaciones clínicas sistémicas, anticuerpos específicos en suero como antitransglutaminasa tisular (ATGt), antiendomiso (EMA) y péptidos deaminados de la gliadina (DPG), los cuales sustituyen a anti gliadina (AGA), haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8 y presencia de alteraciones histopatológicas en la biopsia duodenal como incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE), atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas (1).

Es una enfermedad multifactorial de origen autoinmune, que afecta inicialmente la mucosa del intestino delgado debido a la exposición continua al gluten o proteínas relacionadas. El gluten es un complejo de proteínas presentes en variedad de cereales, resistentes a las proteasas gástricas y pancreáticas, lo que genera polipéptidos parcialmente hidrolizados que permanecen en el lumen intestinal iniciando una respuesta inmune innata y adaptativa.

La prevalencia global de EC se estima alrededor del 1% (2). Esta enfermedad se presenta tanto en niños como en adultos y tiene una mayor incidencia en individuos con una predisposición familiar, por lo que se asocia con otras enfermedades autoinmunes. No obstante, aún no está claro las implicaciones que estas asociaciones puedan tener en la enfermedad celíaca (3-5).

Es más frecuente entre los familiares de primer grado de una persona afectada (entre un 5 y un 15%), y se asocia significativamente con otras entidades de naturaleza inmunológica, tales como la deficiencia selectiva de IgA, diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, colitis microscópica, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, hepatopatía autoinmune, linfoma intestinal, síndrome de Down, síndrome de Turner y síndrome de Williams. En Venezuela se ha reportado una incidencia de 3,2% en un estudio realizado en 2013 [por Fabiano y col. (6)].

Recientemente se ha descrito una asociación entre la Enfermedad celíaca y la alteración de la microbiota intestinal, en individuos genéticamente predispuestos, con disminución con respecto a individuos sanos, de Bacteroidetes, y aumento de los Firmicutes. (7)

Los estudios recomiendan que el diagnóstico se base en la sumatoria de la historia clínica, los resultados de exámenes de laboratorio y las alteraciones histopatológicas compatibles con la enfermedad. (9)

El objetivo de la presente revisión es proveer información actualizada sobre las guías de diagnóstico de Enfermedad celiaca, las técnicas y métodos de laboratorio utilizados a nivel mundial y en nuestro país para dicha condición.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Para la elaboración de ésta revisión, se utilizó la base de datos Pub Med desde (artículos del 2015 al 2023), siguiendo las recomendaciones propuestas en la declaración PRISMA (10) y utilizando como palabras clave: Celiac disease, laboratory, biomarkers, diagnostic guidelines.



RESULTADOS:

Se obtuvo inicialmente 383 artículos de los cuales se seleccionaron los artículos de revisión para un total de 76, que fueron consultados y en ésta revisión se han incluido los 23 artículos más relevantes.

CONTENIDO:

El desarrollo de pruebas serológicas para diagnóstico de EC se inició alrededor de 1980 con la introducción de los anticuerpos anti-gliadinas nativas, cuyo uso se ha abandonado debido a su baja sensibilidad y especificidad. Pronto aparecieron los anticuerpos anti-reticulina que también se han descontinuado al obtener mejores resultados con otros ensayos desarrollados casi de manera simultánea. En el momento actual la prueba con más especificidad es la cuantificación de anticuerpos anti-endomisio (anti-EMA), que requiere de personal y tecnología especializada, y no siempre está disponible en nuestro medio (12).

El descubrimiento de que el antígeno contra el cual reaccionan los anticuerpos anti EMA es la transglutaminasa tisular, permitió el desarrollo de mejores técnicas para la cuantificación de Acs anti tTg IgA e IgG, accesibles para cualquier laboratorio, más objetivos y no sujetas a interpretación personal como los anti EMA. (11)

Los anticuerpos anti transglutaminasa tisular y los anticuerpos anti endomisio tienen una sensibilidad y especificidad mayor al 95% (10).

En el caso de los anticuerpos ATT la especificidad depende de los títulos detectados: títulos elevados son específicos para la enfermedad mientras que títulos bajos pueden encontrarse en otras enfermedades autoinmunes, por lo que en esos casos se recomienda realizar en anticuerpos anti endomisio como método confirmatorio (11).

La antitransglutaminasa tisular IgA es el marcador considerado como el más sensible ya que la IgA es la Inmunoglobulina primordial en las mucosas.(11)

Recientemente se introdujo la determinación de los péptidos desaminados de gliadina (PDG) que son más inmunogénicos que los nativos, sin embargo no ofrecen ventaja sobre los anti tTG IgA excepto en 2 condiciones clínicas : personas con déficit selectiva de IgA y niños menores de 2 años. (13)

Debe siempre tenerse en cuenta la posibilidad de resultados falsos negativos en personas con déficit de IgA y en aquellas personas que han estado en dieta libre de gluten o estén tomando inmunosupresores. Se recomienda que tanto para los estudios serológicos como para la toma de biopsias, deben realizarse cuando el paciente tenga una ingesta de gluten adecuada (al menos 3 rebanadas de pan) por al menos 3 meses, para evitar falsos negativos (17,18)

La deficiencia selectiva de IgA es sensiblemente mayor en las personas con Enfermedad celíaca (del 2 al 3% de pacientes con EC) (11) por lo que muchos muchas veces se inicia el screening realizando IgA total en suero , si está normal se solicita la tTG IgA. En caso contrario, se realiza tTG IgG o PDG IgG. (19)



Por todo lo anterior es evidente que el resultado de un único marcador serológico no confirma el diagnóstico y se recomienda realizar en estudio de varios autoanticuerpos. (8)

Para la determinación de anticuerpos anti gliadina desaminada (DPG) y transglutaminasa tisular (tTG) se utilizan principalmente las técnicas de ELISA y quimioluminiscencia, que permiten la determinación individual de cualquiera de los marcadores DPG y tTG así como técnicas de Inmunoblot multiparamétrico que permite el análisis simultáneo de los marcadores tTG IgA, tTG IgG, DPG IgG y DPG IgA y de la IgA total (14)

En la guía para el diagnóstico de enfermedad celíaca de la ESPGHAN (15) (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y nutrición pediátrica) en niños y adolescentes de 2020, se recomienda:

- Determinación inicial de IgA sérica total, junto con la determinación de la tTG IgA ya que ésta combinación es la más precisa y rentable. No se deben determinar anticuerpos anti endomisio IgA o anticuerpos anti péptidos desaminados de gliadina IgG en ésta etapa inicial
- Puede realizarse de manera segura el diagnóstico sin biopsia en niños con concentraciones séricas de tTG IgA ≥ 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) determinados con un test preciso y de probada calidad y con IgA anti endomisio en una segunda muestra.
- En niños con valores < 10 veces el LSN debe realizarse una biopsia intestinal confirmatoria para evitar errores diagnósticos
- La determinación de HLA y los síntomas no son criterios obligatorios para poder establecer diagnóstico basado en serología y sin biopsia. (14)
- En niños con valores bajos de IgA sérica para su edad o menores de 2 años deben determinar se anticuerpos de tipo IgG para tTG, DPA y anti endomisio.
-

En los pacientes con títulos bajos de tTG IgA deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Títulos bajos pueden deberse a que la respuesta inmune está en sus comienzos
- En paciente puede ser un bajo respondedor, con lo que sus anticuerpos nunca excederán un nivel bajo o medio.
- Pacientes que están ingiriendo muy bajas cantidades de gluten (15).
- Existe una pequeña proporción de pacientes en que los anticuerpos nunca se positivizan (celíacos seronegativos) (20)

Los anticuerpos anti endomisio (EMA) son determinados por Inmunofluorescencia indirecta (IFI) que es un método más costoso y operador dependiente, que debe ser realizado en laboratorios especializados. Tienen una sensibilidad del 80 – 98% y una especificidad del 98 – 100% (15) (21).



Recomendaciones en grupos especiales:

- Pacientes con enfermedades autoinmunes (DM tipo 1, enfermedad hepática crónica, psoriasis, artritis reumatoidea) la especificidad de la tTG IgA es menor y se recomienda realizar EMA
- Familiares en primer grado: solicitar anti tTG IgA, IgA sérica total y si está disponible DPG IgG. En niños asintomáticos el estudio debe empezarse a los 2 años de edad, asegurándose que hayan recibido dieta adecuada con gluten, desde por lo menos el año de edad. Si los anticuerpos son negativos, continuar el control anual. En los padres, si los resultados son negativos, el control puede ser a los 2 o 3 años.
- En pacientes con DM1 se recomienda la evaluación anual de tTG IgA hasta 4 años después del debut de la DM1, posteriormente cada 2 años los siguientes 6 y cuando hayan síntomas sospechosos.
- En pacientes con Síndrome de Down la EC junto con la deficiencia selectiva de IgA, es la asociación autoinmune más frecuente en un 8 – 15%, por lo que se recomienda control anual de tTG IgA desde los 2 años de edad . Ante resultados negativos, se repetirán cada 3 años. (15) (22)

El estudio genético (HLA DQ2/HLA DQ8), tiene un alto valor predictivo negativo. Su ausencia permite descartar la enfermedad con un 99% de certeza, sin embargo su presencia no confirma el diagnóstico. No se recomienda de manera rutinaria en la evaluación inicial para el diagnóstico de la enfermedad. (15). Permite excluir el diagnóstico en familiares directos , personas con clínica sospechosa pero con serología negativa, evaluación de pacientes con dieta libre de gluten que no se realizaron estudios previamente y en pacientes con sospecha de enfermedad celíaca refractaria (16).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-60.
2. Elli L, Ferretti F, Orlando S, Vecchi M, Monguzzi E, Roncoroni L, et al. Management of celiac disease in daily clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2019; 61: 15-24.
3. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018 [citado: 04 de septiembre 2020]. Disponible en <https://semg.es/index.php/consensos-guias-yprotocolos/277-protocolo-para-el-diagnostico-precoz-de-la-enfermedad-celiaca>
4. Murillo J, Piedra W, Sequeira D, Sánchezs ES, Sandoval D. Generalidades de Enfermedad Celiaca y abordaje diagnóstico. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD* [Internet]. [citado: 04 de 20192020]; V.9 N.2: 64-69. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87048#>
5. Bai J, Fried M, Corazza G, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. Enfermedad Celiaca. Guías mundiales de la organización mundial de Gastroenterología. 2012. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceciac-disease/ceciac-diseasespanish>



6. Fabiano F y col. Primer estudio de prevalencia de condición celiaca en Venezuela. *Revista gen* 2013;67(4):203-207.
7. Caio et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine* 2019; 17:142.
8. Rojas Vargas C. Enfermedad celiaca: una enfermedad autoinmune. *Sinergia Rev medica*. 2021 Vol.6(4).
9. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile [Internet]*. 2016 [citado: 04 de septiembre 2020]; 144: 211-221.
10. Vaquero L, Alvarez B, Rodríguez L, Aparicio M, Jorquera F, Olcoz J y col. Revisión de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten. *Nutr Hosp [Internet]*. 2015 [citado: 04 de septiembre 2020];31(6):2359-2371.
11. Remes JM, Uscanga LF, Acevess R, Calderón A, Carmona R, y col. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterología México [Internet]*. 2018 [citado: 04 de septiembre 2020]; 83(4):434-450.
12. Leonard A. Sapone, C. Catassi, y col. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: A review. *JAMA*, 318 (2017), pp. 647-656.
13. VoltaU, CaioG, KarunaratneTB, y col. Non-celiac gluten wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:9-18.
14. Dahlbom I, Nyberg B, Berntson L, Hansson T. Simultaneous detection of IgA and IgG antibodies against tissue transglutaminase: the preferred pre-biopsy test in childhood celiac disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:208–16.
15. Consenso de Enfermedad celíaca 2017. Sociedad Argentina de Gastroenterología.
16. Poddighe D, Rebuffi C, De Silvestri A, Capittini C. Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening. *World J Gastroenterol [Internet]*. 2020 [citado: 04 de septiembre 2020] 26(12):1365-1381.
17. Husby S, Murray J, Katzka D. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* 2019;156(4):885–9.
18. Suarez J y col. Enfermedad Celíaca, un reto diagnóstico en Colombia. *Repert Med Cir*. 2022;31(2):123-132.
19. Kohli A, Hersh A, Ponder L, Chan L, Rouster K, Tebo A, Kugathasan S, Guthery SL, y col. Prevalence of tissue transglutaminase antibodies and IgA deficiency are not increased in juvenile idiopathic arthritis: a case-control study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023;21(1):110.
20. Bhattacharjee A, Houlder K, Migliarese D, Lacson A, Turner J. Clinical Features of Children With Serology Negative, Biopsy Positive Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Aug 1;77(2):240-243.
21. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, y col. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613.
22. Singh P, Arora A, Strand T, Leffler D, Catassi C, Green PH, y col. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836.e2.
23. Perrotta G, Guerrieri E. Celiac disease: definition, classification, historical and epistemological profiles, anatomopathological aspects, clinical signs, differential



diagnosis, treatments and prognosis. Proposed diagnostic scheme for celiac disease (DSCNC). Arch Clin Gastroenterol 2020;8(1):8-19.