

**Semestre XII:  
Trabajo de  
Final de Grado**

**Enfermedad celíaca: una  
revisión actualizada de la  
entidad**

**Celiac disease: an updated guide  
of the entity**

Alumno: Herranz Herrer, Javier

Tutor: Luis Larrad Mu

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

Curso 2015-2016

# **INDICE**

---

	<b>Página</b>
<b>Resumen/Abstract</b>	4
<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	6
<b>FACTORES ETIOGÉNICOS</b>	6
• Factores medioambientales	6
• Microbiota	6
• Patrones alimentarios	7
○ Alimentos	7
• Genética	7
○ Genes no HLA	7
<b>CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES</b>	8
<b>FISIOPATOLOGÍA</b>	8
• Respuesta inmune específica y péptido 33 $\alpha$ -gliadina	9
• Respuesta inmune innata y péptido 31-43	9
• IL-15	9
• IL-21	10
• Cooperación IL-15/EGF	10
• Endocitosis	11
• Alteraciones en la permeabilidad persistentes tras la dieta libre de gluten	11
• Alteraciones en la señalización persistentes tras dieta sin gluten	11
• Alteraciones en el sistema inmune innato tras dieta sin gluten	11
<b>CLÍNICA</b>	12
<b>COMORBILIDADES</b>	13
• Enfermedades autoinmunes	13
• Patología gastrointestinal	13
• Trastornos neuropsiquiátricos	13
• Cáncer	13
○ Cáncer gastrointestinal	14
○ Cáncer de esófago	14
○ Cáncer de intestino delgado	14
○ Otras neoplasias	14
○ Linfoma no-Hodgkin	14
<b>DIAGNÓSTICO</b>	14
• Estudios genéticos	15
• Serología. Anticuerpos	15
• Biopsia intestinal	15
• Guías clínicas	15
○ Nuevas guías clínicas y guías de la ESPGHAN	15
• Diagnóstico diferencial	15
<b>TRATAMIENTO</b>	16
• Dieta	16
○ Limitaciones	16

• Tratamientos alternativos en distintas líneas de investigación	17
○ Anticuerpos contra IL-15 y EGF	18
○ Cirugía profiláctica	18
• Reintroducción a la dieta con gluten y vacunas de gluten	19
<b>SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA (NCGS)</b>	19
• Fisiopatología del NCGS	19
• Asociación de NCGS con el síndrome de intestino irritable	19
<b>EXPOSICIÓN DE PERSONAS SIN ENFERMEDAD CELÍACA A PÉPTIDOS DE GLIADINA</b>	19
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	20
<b>MÉTODOS</b>	21
Metodología de trabajo	21
Detección de anticuerpos contra gliadina IgA	22
Evaluación de la transglutaminasa	23
Estudio de anticuerpos anti-endomisio	23
Estudio de anticuerpos anti-reticulina	24
Estudio HLA DQ	24
Obtención de las muestras	24
<b>RESULTADOS</b>	25
Anticuerpos anti-reticulina	25
Anticuerpos anti-gliadina	25
Anticuerpos anti-endomisio.	26
<b>ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	26
Anticuerpos anti-transglutaminasa	33
Resultados HLA y su relación con la enfermedad celíaca	37
<b>DISCUSIÓN</b>	38
Análisis de transglutaminasa	39
Análisis HLA	40
<b>CONCLUSIÓN</b>	40
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	41

# Enfermedad celíaca: una revisión actualizada de la entidad

## Celiac disease: an updated guide of the entity

Herranz Herrer, Javier

Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Resumen: La celiacía es un trastorno crónico de origen genético, dietético e inmunológico relacionado con la pérdida de tolerancia al gluten. Está relacionada con el HLA y numerosas alteraciones genéticas relacionadas con la regulación inmunológica. El gluten se digiere incompletamente hasta quedar dos péptidos. El péptido 33  $\alpha$ -gliadina produce una reacción inmune específica mediada por linfocitos Th 1 con producción de anticuerpos. El péptido 31-43 desencadena una respuesta innata dirigida por IL-15, el principal mediador de la celiacía, que en su relación con otras citoquinas altera el epitelio intestinal, atrae IEL a éste y aumenta su supervivencia y citotoxicidad y perturba vías de endocitosis y transcripción celular. El p31-43 no produce el mismo daño en pacientes sanos que en celíacos porque en éstos ya existe una alteración base de la homeostasia inmunológica. La clínica suele ser inespecífica y existe un aumento de comorbilidades como las enfermedades autoinmunes, el cáncer de esófago, intestino y el linfoma no-Hodgking. El diagnóstico se basa en técnicas de detección de anticuerpos por ELISA e inmunofluorescencia y de HLA por SPP y en la biopsia intestinal. El tratamiento más eficaz es la dieta sin gluten, que hace desaparecer síntomas y daño intestinal y reduce a la mitad la probabilidad de neoplasia. Hay múltiples tratamientos en desarrollo, alguno de los cuales demuestra resultados similares a la dieta. La

dificultad para diagnosticar algunas enfermedades intestinales idiopáticas o poco comunes ha podido producir en los últimos años un aumento del diagnóstico erróneo de NCGS, entidad cuya fisiopatología ha demostrado ser claramente distinta a la celiacía. En el estudio transversal retrospectivo del Servicio de Inmunología del HCU Lozano Blesa se cuantifica los anticuerpos anti-endomisio, anti-reticulina, transglutaminasa IgA, anti-gliadina IgG y anti-gliadina IgA en suero y el HLA. Se observó que los anti-reticulina a título bajo tenían baja correlación con los anti-transglutaminasa y anti-reticulina, pero a partir de un título de 1/20 empezaba a haber buena correlación en casi todos los anticuerpos; en cambio se observó buena correlación entre los anti-transglutaminasa y anti-gliadina en todos los títulos. En todos los casos diagnosticados se detectó HLA DQ2.

Abstract: The celiac disease is a chronic disease with a genetic, dietetic and immunological background and is related to gluten tolerance loss. It's related to HLA and many immunologic regulatory mechanisms genetic disorders. Gluten is partially digested resulting two peptides. The 33- $\alpha$ -gliadin peptide triggers a Th 1 lymphocyte specific immune reaction with antibody production. The 31-43 peptide unchains an innate reaction directed by IL-15, the main celiac disease mediator, whose cytokine connections alters intestinal epithelium, attracts IEL to it and

enhances its survivability and cytotoxicity and disturb cellular endocytic and transcriptional pathways. P31-43 doesn't cause the same damage in non-celiac patients as it does in celiac ones because in the latter there is already an altered immunologic homeostasis base. The clinical features are usually non-specific and there is an increase of comorbidities such as autoimmune disease, esophagus and intestine cancer and non-Hodgkin lymphoma. The diagnosis is based on antibodies detection techniques ELISA and immunofluorescence, HLA detection by SPP and intestinal biopsy. The most effective treatment is the gluten-free diet, which obliterates symptoms and intestinal damage and halves the probability of malignancy. There are multiple treatments in development, some of which shows similar results to diet. The difficulty diagnosing some idiopathic or rare intestinal diseases has result in the recent years in an increased NCGS misdiagnosis, whose physiopathology has proved clearly distinct to celiac disease. In the HCU Lozano Blesa's Immunology Department's retrospective cross-sectional study anti-endomysium, anti-reticulín, transglutaminase IgA, IgG anti-gliadin and anti-gliadin IgA in serum and HLA antibodies are quantified. It was observed that low degree anti-reticulín had low correlation with anti-transglutaminase and anti-reticulín, but after the title of 1/20 correlation began to increase in almost all antibodies; a good correlation between all titles of anti-transglutaminase and anti-gliadin was observed. In all diagnosed cases HLA DQ2 was detected.

---

**Palabras clave:** Transglutaminasa tisular, transglutaminasa de tipo 2 (tTG), anticuerpos anti-reticulín,

anticuerpos anti-endomysio, anticuerpos anti-gliadina, anticuerpos anti-transglutaminasa, gluten, péptido 33-mer, péptido 33  $\alpha$ -gliadina o péptido P55-87, 25-mer o péptido 31-55, péptido 31-43 (P31-43), HLA-DQ2 y DQ8, IEL (linfocitos intraepiteliales); Interleucina-15 (IL-15); factor/receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF/EGFR); inmunidad innata; inmunidad inespecífica; inmunidad específica.

## INTRODUCCIÓN

Se entiende por enfermedad celíaca un complejo que resulta de la interacción de factores genéticos, inmunes y medioambientales que desembocan en un trastorno vitalicio de la sensibilidad al gluten.

El gluten es una proteína presente en el trigo, entre otros cereales, y está compuesto por carbohidratos (2%), lípidos (8%) y proteínas (90%) gluteninas y prolaminas (ricas en gliadina). La gliadina es rica en glutamina y prolina y es responsable de la respuesta inmune de la enfermedad celíaca.<sup>(1)</sup>

Al ingerir gluten en la dieta una persona sensibilizada se desencadena una reacción inflamatoria crónica inmuno mediada que conlleva un daño de la mucosa del intestino delgado, con aplanamiento progresivo y atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia criptal e infiltración linfocitaria del epitelio.

La patología asocia unos síntomas gastrointestinales típicos como diarrea y extragastrointestinales como pérdida de peso, anemia ferropénica, osteoporosis, estatura baja y enfermedades autoinmunes. Los síntomas típicos son paradójicamente menos frecuentes y se dan más frecuentemente en niños, que además

sufren cambios más agresivos a nivel histológico.<sup>2</sup>

Su componente genético está demostrado y destaca sobre todo su relación con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad II HLA-DQ2 y DQ8.

La primera descripción del trastorno la hizo ya en el siglo II a.C. el médico griego Arataeus de Capadocia<sup>3</sup>, la primera descripción moderna de la enfermedad la dio en Londres el patólogo Samuel Gee en el siglo XIX d.C. y entre los años 20 y 50 empezaron a realizarse estudios dietéticos sin gluten.

#### **EPIDEMIOLOGÍA<sup>4</sup>**

Afecta aproximadamente al 1% de la población.

La mayor prevalencia documentada en el mundo está en Argelia (5'6%) y la menor en Túnez (0'28%), países con un consumo de trigo y centeno y unas prevalencias de haplotipos HLA DQ2 y DQ8 similares<sup>5</sup>, lo cual hace pensar, junto con otros datos epidemiológicos, que la prevalencia no varía según las regiones ni las etnias.

Ésta ha aumentando entre 4 y 5 veces en 50 años. No obstante, esto puede explicarse por un lado por la hipótesis higiénica de exposición a microorganismos y antibióticos; y por otro lado, por la mayor sensibilidad de los estudios actuales basados en serología respecto los que requerían confirmación por biopsia; de esta forma, ahora se puede realizar screening de grandes cohortes mediante la determinación serológica de anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio, anti-reticulina y anti-péptidos deamidados de gliadina, detectando también pacientes preclínicos y/o sin daño intestinal.

Los familiares de primer grado tienen un riesgo vital de 4-17% de desarrollar

la enfermedad y un aumento de la prevalencia observada entre un 10 y un 25%. Y si son homocigotos HLA-DQ2 tienen un 26% de probabilidad de desarrollar la celiaquía solo durante la infancia.

La incidencia es de 17-19 por cada 100000 personas – año, y se dan dos picos de incidencia en las edades entre los 1 y 3 años en niños y entre los 30 y 50 años en adultos. En la segunda franja de edad es más frecuente que debute en mujeres, con una relación 4:1.

En diversos estudios se detecta una prevalencia en niños entre 2 y 10 veces superior que en adultos aunque en los estudios más recientes se están igualando los datos. Una explicación posible es que muchos de los celíacos adultos pasan a un estado latente de la enfermedad (concepto explicado posteriormente). Otra explicación es que los adultos sintomáticos pueden presentar títulos de anticuerpos negativos o bajos y no quedar reflejados en estudios de screening.

#### **FACTORES ETIOGÉNICOS**

- Factores medioambientales
- Microbiota
- Patrones alimentarios en la infancia y alimentos
- Genética (necesario)
- El conocimiento de la enfermedad

#### **Factores medioambientales**

En gemelos monocigotos la concordancia es tan solo de un 85%.

#### **Microbiota**

Los celíacos poseen una flora intestinal más rica en *Bacteroides spp* y *Escherichia coli* que la población general y se normaliza tras la dieta.

En un estudio con bebés de 1 mes de edad no expuestos al gluten se observó

distinta flora en los DQ2 positivos que en los DQ2 y DQ8 negativos. Esto sugiere que la microbiota puede contribuir a la sensibilidad al gluten y no ser solo una consecuencia.

Las infecciones por *Candida albicans* y *adenovirus enterocitario humano 12* pueden estar implicados dada su similitud antigénica con los péptidos del gluten.

Se plantea que la microbiota es capaz de estimular la proteína adaptadora MyD88 constantemente, la cual es necesaria para atraer IEL (linfocitos intraepiteliales) al epitelio intestinal (relacionados con la enfermedad) gracias a la vía de la IL-15.

### **Patrones alimentarios**

Varios ensayos clínicos multicéntricos y estudios observacionales prospectivos no encontraron asociación entre los patrones alimentarios y la aparición de enfermedad celíaca.

En cambio, los estudios de Vriezinga SL et al y Ludvigsson JF afirman que la introducción del gluten en la dieta antes de los 6 meses y después de los 2 años aumenta la incidencia de celiaquía por sensibilización al gluten y por pérdida de tolerancia a éste, respectivamente.

### **Alimentos**

Los cereales con gluten son el trigo, la cebada, el centeno y la avena y sus derivados.

Sin embargo también pueden contener gluten casi todos los alimentos tratados industrialmente así como los condimentos, frutos secos, helados, salsas, embutidos, conservas, caramelos y gominolas, yogures, quesos, patés, cervezas sin gluten y licores.

Los cereales y pseudocereales sin gluten son el arroz, el sorgo, la yuca, el

maíz, la quinoa, el mijo, el trigo sarraceno o alforfón y el amaranto.

### **Genética**

Prácticamente todos los celíacos expresan al menos una de las dos moléculas HLA (DQ2 y/o DQ8) mientras que en la población general están presentes en un 30-35%. Por ello las pruebas genéticas tienen un elevado valor predictivo negativo.<sup>5</sup>

El 90 % de los celíacos presenta un genotipo HLA DQ2 y el 5% presenta HLA DQ8.

### **Genes no HLA**

Existe una asociación con genes relacionados con enfermedades autoinmunes, por ejemplo se observa un refuerzo de los genes que se relacionan con la tiroiditis autoinmune y la diabetes tipo 1, que tienen un incremento de riesgo asociado.

Aunque la relación más evidente se da con el haplotipo HLA DQ-2 y DQ-8, también hay gran cantidad de genes relacionados con la homeostasia inmunológica afectados en la celiaquía. Pese a la elevación casi constante de los niveles de IL-15 en los celíacos, no se ha encontrado ninguna asociación con el gen que codifica para IL-15. En cambio sí que se han visto asociaciones de la enfermedad con varios de los genes que están asociados con la regulación de la IL-15, su eliminación, su expresión y su transcripción, como los que codifican para IL-21 e IL-2 y en general se aprecia un refuerzo de los genes relacionados con la producción de IgA, procesamiento de antígenos y señalización con receptores de linfocitos T.<sup>6</sup>

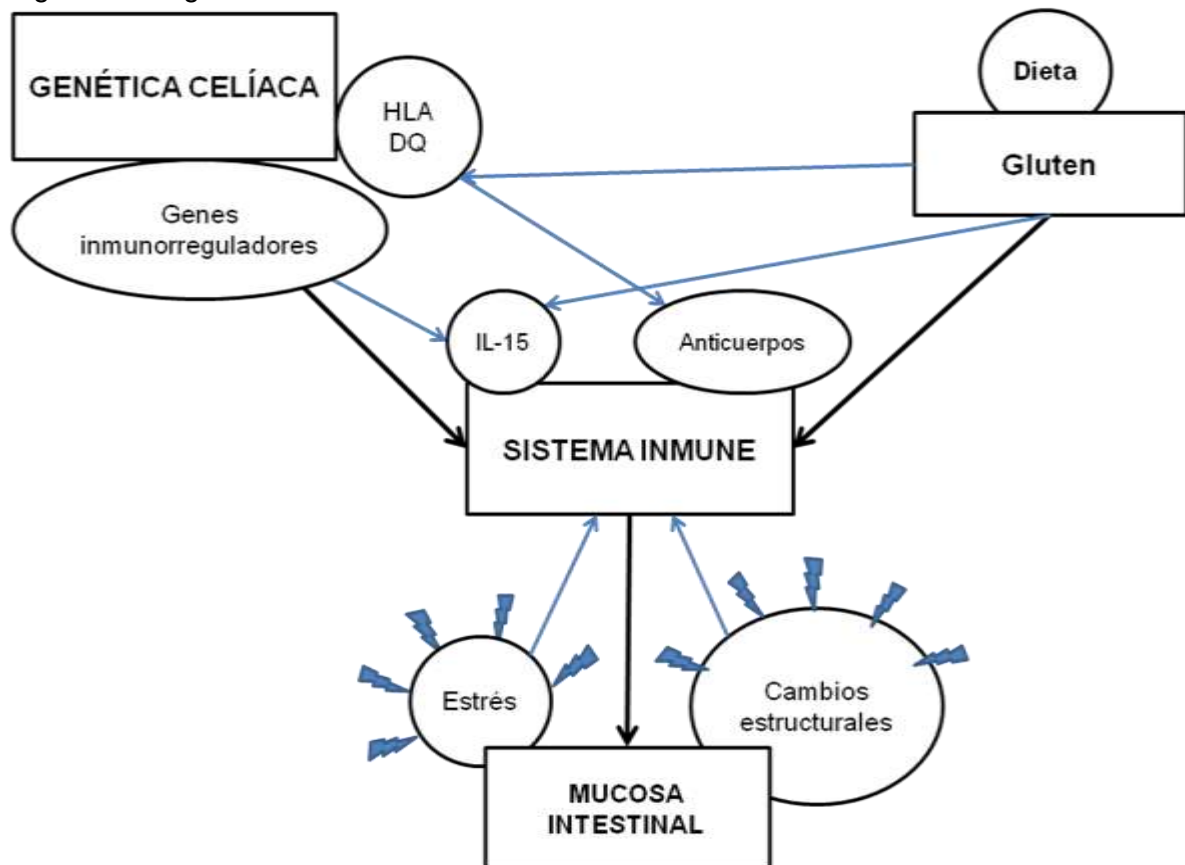
Se está estudiando la relación con la celiaquía de algunos genes como el Gen IXb de miosina (MYO9B) relacionado con la permeabilidad intestinal, el CTLA-4, que se encarga

de reducir la activación del linfocito T, y otros genes reguladores de linfocitos T (CD28 e ICOS).

También existe asociación con polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de las regiones que codifican para TAGAP, SH2B3, LPP, IL12A, CCR3, RGS1, ITGA4 e IL18RAP, reguladores de la respuesta inmune y

de la permeabilidad del epitelio intestinal.<sup>7</sup> Así mismo, se observa una fuerte asociación con genes LPP para proteínas encargadas de uniones focales y alteraciones del complejo que constituye el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB).

Figura 1. Etiogenia



**CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES**  
1, 8

Se produce una proliferación de los enterocitos que da hiperplasia criptal simultánea a una reducción de la diferenciación estructural, produciéndose atrofia de las vellosidades intestinales, acompañada de aparición de inclusiones en las microvellosidades y vesículas subapicales.

**FISIOPATOLOGÍA** 1, 2, 4, 7

Los péptidos de gliadina que forman parte de las prolaminas del gluten son digeridos incompletamente por las proteasas gástricas, pancreáticas e intestinales dando lugar a péptidos de 33 aminoácidos (33-mer, péptido **33 α-gliadina** o péptido P55-87) y de 25 aminoácidos (25-mer o péptido 31-55, que contiene el **p31-43** reactivo) no digeribles.<sup>2</sup>

Además la gliadina induce la liberación de zonulina, proteína que conduce señales intercelulares para la apertura



de las uniones estrechas del epitelio intestinal, aumentando la permeabilidad intestinal.<sup>6</sup>

### **Respuesta inmune específica y péptido 33 $\alpha$ -gliadina**

Los péptidos de 33  $\alpha$ -gliadina pasan a la submucosa con más facilidad debido a la mayor permeabilidad del epitelio intestinal, con estructura modificada y unas uniones estrechas abiertas gracias a la zonulina. En la submucosa, la tTG (transglutaminasa tisular de tipo 2) deamida los péptidos, dejando tres residuos de glutamato con tres epítomos alrededor con carga negativa con afinidad por las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 expresadas por las células presentadoras del antígeno. Gracias a ello los linfocitos Th1 CD4+ reconocen los péptidos de 33- $\alpha$ gliadina y desencadenan una cascada inflamatoria mediante citoquinas proinflamatorias como interferón- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-15, IL-21, IL-18, mediadores que dañan los tejidos, como las metaloproteasas, y se disminuyen las citoquinas reguladoras anti-inflamatorias como TGF $\beta$  y IL-10.<sup>1,2</sup>

Esta reacción específica de los HLA DQ2 y/o DQ8 positivos se encuentra en la base de la génesis de la reactividad al gluten y la producción de anticuerpos típicos en la enfermedad.

Ahora bien, también se produce una reacción al otro fragmento de gliadina pero de manera solamente inespecífica.

### **Respuesta inmune innata y péptido 31-43**

El otro producto de la digestión incompleta de la gliadina es el péptido de gliadina 31-43 (p31-43), contenido en el péptido 25-mer. Aunque no es reconocido por linfocitos T, es capaz de desencadenar por sí solo una respuesta inmunológica innata mediada

centralmente por la interleucina 15 (IL-15), es decir, no relacionada con los haplotipos HLA-DQ2/DQ8.

Además el p31-43 fomenta la fosforilación de los receptores del factor de crecimiento epitelial (EGFR) y de las kinasas de regulación de señales extracelulares (ERK), retrasando la endocitosis e inactivación de EGFR y potenciando los efectos del factor de crecimiento epitelial (EGF). Como consecuencia, se produce una proliferación persistente de los enterocitos que por un lado se refleja en una hiperplasia criptal y por otro inhibe la maduración y diferenciación de los enterocitos, deteriorando la estructura de las vellosidades.

### **IL-15<sup>1</sup>**

La IL-15 pertenece a la familia de citoquinas de tipo 1 junto con IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y IL-21. Desempeña un papel central en la homeostasia de la inmunidad y su expresión está muy regulada a nivel de síntesis, transcripción y transporte.

Es un mediador principal de las reacciones inmunes innatas y de estrés frente a la gliadina y es responsable de la pérdida de tolerancia al gluten.

Se ha observado que en celíacos se encuentra elevada tanto en el suero como en la lámina propia y en el epitelio de la mucosa intestinal en fases activas, latentes y en remisión de la enfermedad.

Uno de los efectos principales de la IL-15 reside en neutralizar los mecanismos de regulación negativa y de control del sistema inmune. Inhibe los linfocitos T CD8+ supresores y la acción supresora de los linfocitos T CD4+, CD25+, FOXP3+. Por otro lado, al estimular la kinasa JNK impide que el TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ) anule la activación de los IEL (linfocitos intraepiteliales) y al

activar la vía del PI3K (fosfatidilinositol 3 kinasa) hace que los linfocitos T CD8+ sean insensibles a la acción inhibidora de los linfocitos T reguladores Foxp3+.

En individuos sanos, los IEL CD8+ sobreexpresan un receptor CD94/NKG2A de tipo inhibidor y en menor cantidad un receptor NKG2D; en cambio, en pacientes celíacos hay mayor expresión de CD94/NKG2A y NKG2D, elevándose la proporción del segundo, y a la vez en los enterocitos aumenta la expresión de sus ligandos, que son la proteína HLA-E, y las moléculas MIC (MICA y MICB), respectivamente. Además por un lado favorece la sobreexpresión de NKG2D, cuya unión con MICA induce apoptosis de las células epiteliales, y por otro lado dota a los IELs de una actividad LAK, que consiste en la capacidad de destruir células epiteliales sin necesidad de que presenten receptores para linfocitos T ni tampoco autoantígenos, mediante únicamente señales de estrés; así, los IELs desarrollan un fenotipo parecido a las células NK.

Todo esto produce modificaciones en la estructura epitelial intestinal aumentando su permeabilidad al gluten y favoreciendo así la respuesta innata y la adaptativa dependiente del otro péptido, 33  $\alpha$ -gliadina.

La IL-15 ejerce también un papel fundamental en el mantenimiento de IEL, que en condiciones normales se encargan de proteger el epitelio de infecciones. Promueve la homeostasia del medio y el aumento del número de IEL mediante la fosforilación de la familia de tirosina kinasas citoplasmáticas Src, (Lck y Syk) y, la activación del fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K), que promueve la kinasa AKT y la vía Ras/Raf/MEK/MAPK. Por otro lado, incrementa la expresión de la

molécula Bcl-2 que aumenta la supervivencia de IEL al disminuir su apoptosis. Todos estos mecanismos favorecen la supervivencia global de los IEL y a la vez la de las células NK.

En efecto, un reciente estudio con ratones sostiene la hipótesis de que la sobreexpresión de IL-15 en la lámina propia conduce por sí sola a una situación de creciente inflamación y a una acumulación de linfocitos T que, cuando coinciden con la existencia de enfermedad celíaca, son específicos contra gliadina. Detrás de la entidad de enfermedad celíaca potencial se puede encontrar como base este sistema.

Por último, la IL-15 disminuye la claudina-2, componente principal de las zonas de oclusión, alterando la permeabilidad.

### **IL-21**

Por sí sola no es capaz de producir grandes cambios pero junto a la IL-15 favorece sinérgicamente su capacidad de aumentar la citotoxicidad y la supervivencia de los IEL, haciéndolos resistentes a la actividad T supresora, y su capacidad de aumentar la producción de IFN- $\gamma$ .

El papel desempeñado por la IL-21 en la celiaquía se ve reforzado por el hallazgo de niveles menos elevados de IL-21 e IL-15 en pacientes con enfermedad celíaca potencial (sin daño histológico).

### **Cooperación IL-15/EGF**

Otra de las acciones de la IL-15 consiste en favorecer la proliferación de los enterocitos.

Se ha descubierto que los EGFR y los receptores de IL-15 (IL-15R) establecen una relación que se ve fortalecida al ser activados por uno de sus respectivos ligandos. Ambos receptores forman un complejo IL-15R-EGFR en el que cada uno de ellos

puede ser estimulado por cualquiera de los dos ligandos y cualquiera de estos puede inducir la activación transcripcional de ambos.

### **Endocitosis**

El sistema de endocitosis de las células del organismo repercute en diversas funciones celulares como la activación de la inmunidad innata, la proliferación, la organización de la actina, la motilidad celular y la señalización.

En el proceso natural de endocitosis de las células epiteliales del intestino delgado se forman vesículas a partir de su membrana celular incluyendo los complejos ligando-receptor EGFR, IL-15R y transferrina que se encuentran en ésta, que son reciclados o degradados.

Otra de las formas por las que el péptido 31-43 se implica en la celiaquía actuando sobre el sistema de endocitosis. El p31-43 se asemeja a una región de un sustrato de tirosina quinasa regulado por el factor de crecimiento del hepatocito (HRS), que es una proteína situada cerca de los endosomas inmaduros y se implica en el transporte endosomal y en el proceso de maduración de los endosomas. El p31-43 se sitúa en los endosomas inmaduros en el lugar del HRS, retrasando la maduración de estos, el transporte vesicular y altera el reciclaje y disminuye la degradación de las proteínas de membrana. Esto hace que se prolongue la activación de EGFR y aumente la transferrina y la IL-15 transpresentada en la membrana celular, que favorece la formación de complejos IL-15R/EGFR.

Como consecuencia aumenta la respuesta inmune, la proliferación epitelial y se altera la permeabilidad, el citoesqueleto y la forma de las células. La IL-15 transpresentada es una forma de IL-15 que se ha comprobado que

activa los IEL y también interacciona con los enterocitos vecinos, activando sus receptores de IL-15 y EGF, sin necesidad de encontrarse en forma libre.

### **Alteraciones en la permeabilidad persistentes tras la dieta libre de gluten**

Algunos estudios sugieren que las alteraciones en la permeabilidad de la mucosa debida a la apertura de las uniones estrechas se mantienen en pacientes con dieta libre de gluten.

La proteína LPP constituye uniones focales que sirven de conexión con la matriz extracelular e intercelular. La alteración en el gen LPP presenta una de las mayores asociaciones no HLA con la celiaquía y es coresponsable de los cambios en la forma celular, en el citoesqueleto y en las uniones focales que se documentan en los fibroblastos y células dendríticas de pacientes con dieta sin gluten.

### **Alteraciones en la señalización persistentes tras dieta sin gluten**

El factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) es un complejo proteico que regula la transcripción genética del sistema inmune innato y adaptativo, de los órganos y células de este y muchas citoquinas y quimioquinas relacionadas con la inflamación.

Gran parte de los componentes del complejo se encuentran sobreexpresados y alguno de sus mediadores están alterados en celíacos sometidos a dieta.

Entre las citoquinas implicadas se encuentra la IL-15, que disminuye la claudina-2, componente principal de las zonas de oclusión.

También se demuestra una regulación positiva del sistema de EGF y ERK.

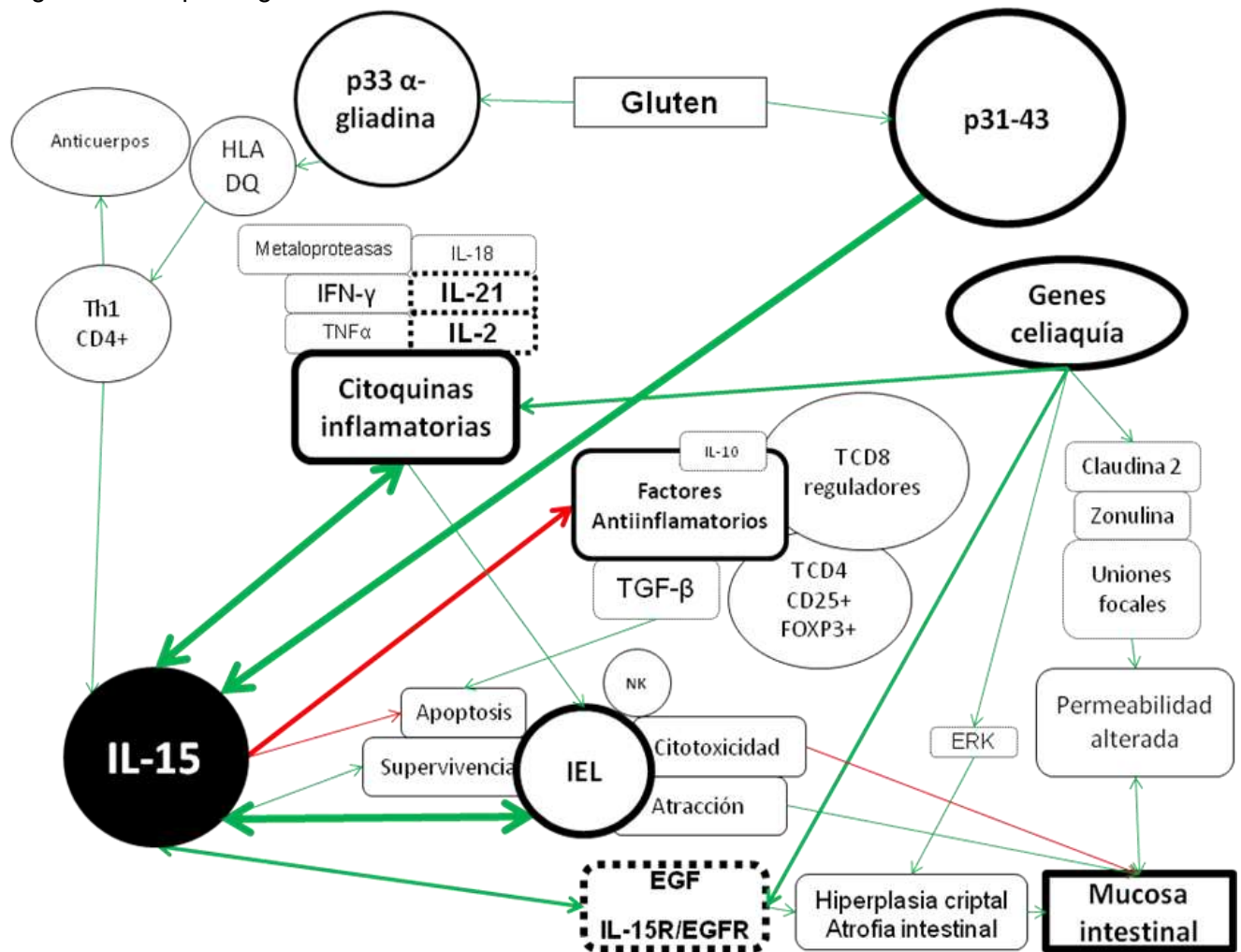
### Alteraciones en el sistema inmune innato tras dieta sin gluten

Se ha identificado elevación marcadores de estrés en pacientes con una dieta sin gluten, como la proteína chaperona regulada por glucosa (GRP78) y en pacientes con

enfermedad celíaca potencial o silente, como la proteína de choque térmico 65 (HSP-65).

También se ha encontrado un aumento de IL-15 en biopsias intestinales.

Figura 2. Fisiopatología



### CLÍNICA

La gliadina es tóxica a nivel de la mucosa del intestino delgado y genera lesiones anatomopatológicas muy características de la enfermedad. La lesión intestinal se suele traducir en un síndrome de malabsorción grave.

La clínica puede aparecer a cualquier edad, con picos de incidencia entre los 1 y 3 años y los 30 y 50 años y aunque el síndrome típico consiste en malabsorción con diarrea, en la

mayoría de ocasiones se detecta en pacientes con síntomas atípicos o asintomáticos.

El intestino delgado proximal suele estar dañado provocando un déficit malabsortivo de hierro, vitaminas liposolubles, ácido fólico y calcio. En general, cuando las lesiones se extienden al resto de intestino delgado se produce diarrea.

Los síntomas típicos son menos frecuentes que los atípicos, suelen

verse más en niños y también al realizar screening de grupos de alto riesgo. La triada característica de la celiaquía consiste en diarrea crónica, retraso del crecimiento y distensión abdominal. Muy habitualmente en niños la patología cursa con síntomas más inespecíficos como anorexia, vómitos, pérdida de peso, irritabilidad, estreñimiento y talla baja.

La mayoría de adultos afectados tienen síntomas atípicos u oligosintomáticos como anemia, osteoporosis, dermatitis herpetiforme o más raramente dolor abdominal, cuadros neuropsiquiátricos, infertilidad, estomatitis aftosa, deficiencias vitamínicas y del hierro, lesiones dermatológicas y enfermedades autoinmunes. En adultos la pérdida de peso es menos frecuente y la diarrea aparece en menos del 50% de las veces.<sup>2</sup>

## **COMORBILIDADES**

### **Enfermedades autoinmunes**

Su existencia se asocia a la celiaquía de modo bidireccional, de tal forma que la prevalencia de ésta en muchas enfermedades autoinmunes llega al 5%. Algunos estudios epidemiológicos muestran una relación con diabetes tipo I y tiroiditis autoinmune.<sup>5</sup>

La dermatitis herpetiforme<sup>3</sup> se encuentra en aproximadamente un 25% de las personas celíacas. Cuando se estudia a personas con esta dermatitis y sin clínica celíaca se detectan cambios inflamatorios típicos que cesan con la retirada del gluten.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha observado una pérdida del control de la regulación de IL-15 con una tendencia a la sobreexpresión en gran cantidad de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la artritis psoríasis, el lupus

eritematoso sistémico, la diabetes tipo I y la enfermedad inflamatoria intestinal.

En estas patologías, la IL-15 favorece la supervivencia de los linfocitos de memoria CD8+, y su capacitación citotóxica, y la activación de células NK.

Además, se ha visto que a diferencia de lo que ocurre en la diabetes mellitus tipo 1, la IL-15 no se sobreexpresa tanto en la diabetes autoinmune latente de los adultos (LADA), como ocurre en los pacientes con enfermedad celíaca potencial.

### **Patología gastrointestinal**

Se relaciona con aumento de transaminasas, daño hepático y cirrosis biliar primaria. Podría estar asociada a trastornos de motilidad esofágica, reflujo gastroesofágico crónico y esofagitis crónica, que pueden condicionar una mayor posibilidad de malignización.

### **Trastornos neuropsiquiátricos**

Se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de anticuerpos anti-gliadina en trastornos del espectro autista y esquizofrenia.

### **Cáncer**

Se ha documentado una elevación del riesgo global de cáncer, sobre todo de cáncer de intestino delgado y esófago. Para el linfoma no-Hodgkin se eleva entre 2 y 4 veces el riesgo según un estudio poblacional y hasta 100 veces según otro estudio.<sup>4,9</sup>

En un meta-análisis de 13 estudios de cohortes (6 prospectivos y 7 retrospectivos) y 1 estudio anidado de casos-controles usando datos nacionales de países occidentales se incluyeron 55504 pacientes, de los cuales 2558 desarrollaron cáncer. El análisis reveló que los celíacos tenían mayor riesgo en todos los tipos de

cáncer estudiados pero solamente en el período peridiagnóstico, no postdiagnóstico.

### **Cáncer gastrointestinal**

Hubo 12 estudios de 85698 celíacos de los cuales 995 padecieron cáncer gastrointestinal, comportando un incremento de riesgo del 60% con un OR de 1.60 (95% CI 1.39–1.84). El riesgo era mayor en el período peridiagnóstico (OR 1.49, 95% CI 1.18–1.90) que postdiagnóstico (OR 3.44, 95% CI 1.80–6.57), que sigue siendo significativamente mayor a la población general.

### **Cáncer de esófago**

En cuanto al cáncer esofágico, se estudiaron 79365 pacientes en 8 estudios identificando 67 pacientes con cáncer de esófago con un OR de 3.72 (95% CI 1.9–7.28), lo que sugiere un aumento del riesgo. También aquí el riesgo peridiagnóstico (OR 4.02, 95% CI 1.54–10.52) era mayor que el postdiagnóstico (OR 2.17, 95% CI 1.34–3.51).

### **Cáncer de intestino delgado**

Otros 8 estudios observaron 75 casos de cáncer de intestino delgado en 79991 pacientes celíacos (OR 14.41, 95% CI 5.53–37.60) con mayor riesgo peridiagnóstico (OR 17.08, 95% CI 3.59–81.20) que postdiagnóstico (OR 4.64, 95% CI 1.06–20.26).

Esta localización es una causa mayor de muerte en adultos jóvenes con diagnóstico temprano de enfermedad celíaca y se suele localizar en el íleon proximal.

### **Otras neoplasias**

Respecto al resto de neoplasias digestivas, no se encontraron asociaciones significativas en el cáncer gástrico (n 6, OR 1.53, 95% CI 0.96–2.44), el cáncer de colon (n 8, OR 1.15, 95% CI 0.86–1.56), el cáncer rectal (n5, OR 0.90, 95% CI 0.71–1.14), el hepatocarcinoma (n 4, OR 2.16, 95%

CI 0.94–4.96), ni el cáncer de páncreas (n 6, OR 1.51, 95% CI 0.76–2.99).

### **Linfoma no-Hodgkin**

Hay un incremento de riesgo de padecer linfoma no-Hodgkin, y los factores que más se asocian al desarrollo de linfoma son el incumplimiento dietético y el daño histológico persistente.

Un metaanálisis de 8 estudios sobre la asociación al linfoma no-Hodgkin mostró un incremento de riesgo significativo con un OR de 2.75 (95% CI 2.0–3.78). Otro metaanálisis de 5 estudios sobre el linfoma no-Hodgkin de linfocitos T mostró un incremento de riesgo con un OR de 15.84 (95% CI 7.85–31.94).<sup>10</sup>

Una posible explicación de que en la mayoría de neoplasias aumente el riesgo de malignización en un periodo peridiagnóstico es que la sintomatología temprana de algunas neoplasias puede semejar la celíaca, llevando a un estudio y diagnóstico que la celiaquía, llevando a un diagnóstico de la enfermedad que de otra manera no hubiera ocurrido hasta aparecer clínica a lo largo de su vida, si llegase a aparecer. Otro factor que puede hacer que disminuya el riesgo con el paso del tiempo puede ser el tratamiento con una dieta libre de gluten. Un estudio demostró que este tratamiento aporta una protección en celíacos, con un RR de padecer cáncer de 1.2 (P>0.05) frente a un RR de 2.6 (P<0.001) en pacientes sin dieta.

En un estudio se observó una reducción del riesgo de cáncer de mama.<sup>9</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Pese a los avances en el conocimiento y métodos diagnósticos de la patología, el incremento de su prevalencia ha

resultado en una gran pandemia silente.

El diagnóstico se lleva a cabo mediante la clínica, las técnicas de detección de anticuerpos, los estudios genéticos de detección de haplotipos HLA DQ2 y DQ8 y la biopsia intestinal.

### **Estudios genéticos**

La ausencia de haplotipos HLA DQ2 o DQ8 permite descartar la enfermedad celíaca gracias a su elevado valor predictivo negativo. Por el contrario la presencia de DQ2 no garantiza la relación con la enfermedad celiaca ya que se encuentra en el 30-40 % de la población sana.

### **Biopsia intestinal**

Se deben tomar de 4 a 6 biopsias de la segunda y tercera porción duodenal y 2 o 3 del bulbo duodenal.

El grado de lesión viene definido por la clasificación de Marsh-Oberhuber:

1. Tipo 1: infiltrativo
2. Tipo 2: hiperplásico-infiltrativo.
3. Tipo 3: Atrofia de las vellosidades
  - a. Atrofia leve
  - b. Atrofia moderada
  - c. Atrofia total

### **Guías clínicas**

Las mayoría de antiguas guías clínicas dicen que se necesita una biopsia duodenal para confirmar el diagnóstico. Además el diagnóstico debe seguirse de una respuesta evidente a la dieta sin gluten.

La ESPGHAN permite una clasificación de la enfermedad según la clínica y las pruebas:

- ❖ **Enfermedad silente** cuando hay serología anti-tTG positiva, HLA compatible y alteraciones histológicas típicas en pacientes sin clínica.

- ❖ **Enfermedad latente** cuando se presenta un HLA compatible en pacientes asintomáticos que tuvieron una enteropatía gluten-dependiente en el pasado.

- ❖ **Enfermedad potencial** cuando hay anticuerpos específicos positivos y HLA compatible sin daño histológico evidente en biopsias duodenales ni sintomatología.

### **Nuevas guías clínicas y guías de la ESPGHAN**

Plantean un distinto algoritmo diagnóstico para los pacientes pediátricos.

Cuando son sintomáticos se mide los niveles de IgA anti-tTG y la IgA total (para descartar déficit de IgA); si los niveles de anti-tTG son más de 10 veces superiores a la normalidad se puede confirmar el diagnóstico si las pruebas inmunohistoquímicas de anti-EMA y genéticas para HLA-DQ2 o DQ8 son positivas, sin necesidad de biopsiar. Si los niveles de anti-tTG son menos de 10 veces superiores a la normalidad se debe realizar una biopsia diagnóstica.

En pacientes pediátricos asintomáticos incluidos en los grupos en riesgo las guías ESPGHAN proponen realizar un estudio de HLA DQ2 y DQ8. Si éste es negativo no se les sigue estudiando y si es positivo se cuantifica la IgA total y la IgA anti-tTG; de resultar negativo se seguiría durante un tiempo con cuantificaciones regulares y de resultar positivo habría que profundizar el estudio para detectar signos o síntomas de celiaquía.<sup>11</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

Se debe realizar diagnóstico diferencial con patologías que puedan dar síndromes malabsortivos.

Algunos fármacos que pueden producir un síndrome malabsortivo similar a la celiaquía son: AINEs (sulindac), inmunosupresores (azatioprina), fármacos para evitar el rechazo de trasplantes (micofenolato), antibióticos (neomicina), quimioterápicos (busulfán), alcaloides de la vinca (colchicina, vincristina), antimetabolitos (metotrexato), ARA-II (olmesartán), anticuerpos monoclonales (ipilimumab). Se han descrito casos de trastornos malabsortivos por fármacos en los que al retirar el gluten cesaban los síntomas, pero el tratamiento correcto es retirar el fármaco, no el gluten. (ver tabla 2).

Tabla 1. Síndromes malabsortivos

Trastorno	Tratamiento
<b>Enfermedad celíaca</b>	Retirar gluten
<b>Atrofia vellosa inducida por avena</b>	Retirar avena
<b>Enfermedad celíaca refractaria</b>	Desconocido
<b>Enteritis del colágeno</b>	Desconocido
<b>Síndrome del ganglio linfático mesentérico cavitado</b>	Desconocido
<b>Trastornos mucosos inducidos por otras proteínas (soja, leche)</b>	Restringir proteína de la dieta
<b>Malabsorción intestinal de origen desconocido</b>	Desconocido

## TRATAMIENTO

### Dieta

En la población no celíaca la ingesta de gluten es de un promedio de 10 a 20g al día.

El único tratamiento que ha sido demostrado eficaz es una dieta estricta y vitalicia sin gluten. Ésta demuestra una desaparición de los síntomas en unas 4 semanas. La normalización serológica de IgA anti-tTG puede tardar meses o años. En cambio la reparación

mucosa con recuperación del tamaño de las vellosidades suele tardar unos 3'8 años en la mayoría de adultos. En algunos persiste la linfocitosis intraepitelial y en otros la atrofia intestinal. Cuando persiste esta atrofia se observa un aumento del riesgo de trastornos linfoproliferativos y de osteoporosis. Se ha demostrado que en estos pacientes y en los que tienen mala adherencia a la dieta una educación intensiva con dietistas mejora los resultados histológicos.

No se recomienda el uso empírico de una dieta sin gluten sin tener una biopsia inicial o diagnóstico certero de la enfermedad.

La ausencia de respuesta a la dieta debe hacer sospechar que nunca ha existido la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación han creado el Códex Alimentarius, que determina como producto libre de gluten aquel que carece de prolaminas tóxicas, de traza alguna de cereales con gluten y derivados y con menos de 20 mg de gluten por 1kg de producto.

Existe un acuerdo en que las cantidades seguras de gluten en los alimentos están entre 10 y 50 partes por millón. Medidas extremas como limitar a menos de 10 ppm o 0 ppm reducirían la disponibilidad de alimentos libres de gluten por disminuir los certificados de alimentos libres de gluten y encarecerían los procesos de elaboración sin disminuir necesariamente por ello la toxicidad en celíacos.<sup>6</sup>

### Limitaciones

La dieta es cara, produce aislamiento social al dificultar las celebraciones y comidas fuera de casa, es insatisfactoria para muchos pacientes, es difícil de llevar a cabo de manera



estricta debido a la presencia oculta de gluten en muchos alimentos, condimentos, salsas y medicamentos, produciendo inseguridad en los pacientes más sensibles a pequeñas cantidades.

La mayor parte de recurrencias sintomáticas en la enfermedad celíaca se debe a la infracción de la dieta.

Otras causas pueden ser enfermedades intestinales e intolerancia concomitantes.

Un estudio canadiense planteó que podría ser costoeficiente además de beneficioso para la salud pública la subvención de alimentos sin gluten, ya que los alimentos subvencionados se ven acompañados de una mejor adherencia a la dieta y se sabe que la no adherencia produce complicaciones que van asociadas a costes que podrían ser mayores que el coste de la subvención.<sup>10</sup>

### Tratamientos alternativos en distintas líneas de investigación

Debido a las dificultades de seguimiento dietético se están estudiando distintos campos de actuación para abordar la enfermedad.

Una línea de tratamiento podría ser sustancias aglutinantes poliméricas que se enlazan al gluten y disminuyen su exposición en el epitelio y su toxicidad.<sup>3</sup>

La digestión del gluten es parcial debido a que los péptidos ricos en prolina y glutamina son resistentes a la proteólisis enzimática. Al emplear prolilendopeptidasas existentes en distintas plantas y bacterias se puede detoxificar el gluten y hacerlo digerible para nuestro organismo, eliminando así la reacción de sensibilidad a los péptidos de gliadina.

Estudios previos del tratamiento con prolilendopeptidasas administradas vía oral han demostrado disminución del daño mucoso. También se ha probado

que inhiben la respuesta inmune estimulada por gliadina mediada por células T específicas para el gluten.

Tabla 2. Trastornos que cursan con cambios histológicos malabsortivos

Trastorno	Tratamiento
<b>INFECCIOSO</b>	
<b>Malabsorción tropical</b>	Antibióticos y ácido fólico
<b>Parásitos, protozoos, micobacterias</b>	Del agente específico
<b>Síndrome de asa ciega</b>	Antibióticos
<b>Enfermedad de Whipple</b>	Antibióticos
<b>DEFICIENCIAS</b>	
<b>Nutrientes</b>	Nutriente específico
<b>Malnutrición (Kwashiorkor)</b>	Dieta rica en proteínas
<b>Síndromes en Inmunosupresión</b>	Tratamiento inespecífico
<b>OTROS</b>	
<b>Linfangiectasia intestinal</b>	Desconocido
<b>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</b>	Tratamiento específico
<b>Enteropatía postproctocolectomía</b>	Tratamiento inespecífico
<b>Enfermedad del injerto contra el huésped</b>	Tratar el rechazo
<b>Trastornos mieloproliferativos</b>	Quimioterapia
<b>Macroglobulinemia</b>	Quimioterapia
<b>Síndrome de Zollinger-Ellison</b>	Tratamiento antsecretor
<b>Enteropatía farmacológica</b>	Retirar fármaco
<b>Enteropatía Familiar de las Microvellosidades</b>	Desconocido

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo mostró que el tratamiento combinado con

prolilendopeptidasa y endoproteasa (ALV003) disminuía el daño intestinal en pacientes que consumían 2 g de gluten diario (equivalente a media rebanada de pan).

Se ha hecho además estudios dietéticos con trigo tratado con proteasas de hongos y bacterias, y otros con hidrolasas, demostrando ausencia de cambios serológicos e intestinales hacia el empeoramiento en jóvenes celíacos que seguían una dieta sin gluten.

También se plantea la posibilidad de fabricar de cereales transgénicos seleccionando sus componentes menos inmunogénicos.

El acetato de larazotide antagoniza la zonulina por bloqueo de receptor; en estudios ha demostrado disminuir la sintomatología.

### Anticuerpos contra IL-15 y EGF

Como hemos visto, la IL-15 tiene un papel central en la patogénesis de la enfermedad celíaca: se encuentra elevada en esta y favorece las condiciones de reacción inmunitaria inespecífica y específica que desembocan en el daño del epitelio intestinal. En estudios con ratones transgénicos que expresaban IL-15 humana se observaban los mismos cambios histológicos y en la señalización de los linfocitos intraepiteliales CD8+ (IEL) que en la enfermedad celíaca. Al tratarlos con anticuerpos anti- IL-15 se revertía el daño intestinal.

Se han desarrollado diversos anticuerpos:

- ❖ Anticuerpos contra IL-15
- ❖ Anticuerpos contra IL-2/15R $\beta$ , que evita la transpresentación de IL-15 que se relaciona con su actividad
- ❖ Inhibidores de Jak2/3 (tofacitinib): han demostrado

resolución completa del daño intestinal en ratones.

- ❖ Anti-IL-15 monoclonal AMG714: inhibe la activación de Jak3 y STAT5 en la mucosa en celiaquía refractaria a la dieta sin gluten y recupera la normal apoptosis de los IEL, evitando su acumulación.

De la misma forma, se podría actuar sobre el EGF y ERK, implicados en la hiperplasia criptal y modificaciones del epitelio.<sup>14</sup>

### Cirugía profiláctica

Palascak-Juif et al sugieren que una resección ileal tras 10 años de seguimiento de enfermedad celíaca podría prevenir el 70% de las neoplasias de intestino delgado.

Tabla 3. Tratamientos potenciales

Mecanismo	Posible tratamiento
<b>Reducción de la exposición gluten</b>	Cereales genéticamente modificados Cereales tratados con aglutinantes poliméricos
<b>Digestión previa glutínica</b>	Prolilendolipasas Proteasas Hidrolasas
<b>Bloqueo de las uniones estrechas (zonulina)</b>	Acetato de larazotide
<b>Inhibidores de transglutaminasa 2 o HLA DQ2/DQ8</b>	Péptidos en desarrollo
<b>Inducción de tolerancia inmunológica</b>	Vacuna peptídica
<b>IL-15</b>	Anticuerpos contra IL-15 y contra IL-2/15R $\beta$
<b>EGF</b>	Anticuerpos contra EGF o su receptor
<b>Vía de señalización JAK-STAT</b>	Tofacitinib (inhibidor Jak2/3)

### **Reintroducción a la dieta con gluten y vacunas de gluten**

Se ha descrito casos en los que la serología autoinmune revertía pese al consumo de gluten.

Se está desarrollando vacunas con péptidos del gluten con el objetivo de conseguir una tolerancia inmunológica y poder reintroducirlo en la dieta.

### **SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA (NCGS)**

Son pacientes no celíacos que refieren síntomas gastrointestinales y sistémicos relacionados con el consumo de gluten.

Es una entidad fundamentalmente autodiagnosticada o diagnosticada por profesionales de la salud no médicos.

Debido a esto, la prevalencia de dieta sin gluten en personas no celíacas en EEUU es de un 0'55-0'63%.

#### **Fisiopatología del NCGS**

Exhiben un aumento de linfocitos intraepiteliales CD3 positivos y de una respuesta inmune inespecífica al gluten mediada por interferón  $\gamma$  y por una sobreexpresión de receptores de tipo Toll 2.

No hay serología positiva para los anticuerpos específicos de celiaquía (anti tTG, anti-EMA ni anti-DGP) pero sí puede haber para el anticuerpo anti-gliadina (sobre todo IgG), que desaparece con una dieta sin gluten y los síntomas suelen mejorar.

Tampoco presentan alteraciones de las uniones estrechas de la mucosa intestinal ni aumento del complejo citoquinas que se da en la celiaquía.

Además la histología de las biopsias intestinales es negativa.<sup>5</sup>

#### **Asociación de NCGS con el síndrome de intestino irritable**

En algunos estudios los pacientes con criterios diagnósticos de intestino

irritable mejoran con la retirada de gluten o empeoran con su presencia en la dieta. Sin embargo en otros estudios los pacientes con intestino irritable que parecían ser sensibles al gluten tenían una desaparición del cuadro al recibir una dieta baja en carbohidratos fermentables (FODMAPs).

Esta revelación hace sospechar que la mayoría de pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca pueden ser en realidad sensibles a los FODMAPs, intolerantes a otras sustancias o presentar simplemente sobrecrecimiento bacteriano.

### **EXPOSICIÓN DE PERSONAS SIN ENFERMEDAD CELÍACA A PÉPTIDOS DE GLIADINA**

Recientes estudios han demostrado que la exposición al P31-43 de células dendríticas y fibroblastos de controles no celíacos inducía alteraciones morfológicas, de señalización y proliferación y de estrés similares a las que ocurren en la enfermedad celíaca.

Además, la exposición al gluten demuestra en la biopsia cambios a nivel intestinal relacionados con el EGFR y la IL-15 y disregulación del complejo NF- $\kappa$ B.

Esto demuestra que por sí solo el gluten y en concreto su P31-43 es capaz de activar las mismas secuencias patológicas que ocurren en la enfermedad celíaca. La diferencia es que en esta, esas secuencias se encuentran constitutivamente alteradas, lo que les hace mucho más susceptibles al daño.<sup>5, 12</sup>

En conclusión podemos señalar que la enfermedad celiaca es una patología autoinmune que sigue siendo infra diagnosticada y tiene una prevalencia en aumento.

En la base de la patología está el consumo de gluten en la dieta. Los péptidos de gliadina del gluten son capaces de producir cambios en las células y la mucosa intestinal tanto de personas celíacas como de no celíacas, sin embargo, existe una mayor sensibilidad en los celíacos.

Esto se debe a una serie de diferencias genéticas y estructurales que promueven la sensibilización oral al gluten. Detrás de estos cambios se encuentra la alteración de la homeostasia inmunológica, que depende muy estrechamente de la IL-15, aumentada en la lámina propia de los celíacos. Como consecuencia se favorece la permanencia y acumulación de IEL en el epitelio intestinal y su capacitación citotóxica, se pierde la capacidad de regular estos IEL, se altera la estructura del epitelio aumentando su permeabilidad a la gliadina, se promueve gran cantidad de reacciones inmunológicas en cadena mediante vías de señalización y se fomenta la destrucción por apoptosis del epitelio intestinal.

Por otro lado, existe una respuesta frente al fragmento 33  $\alpha$ -gliadina específica por reconocimiento de las células presentadoras del antígeno con la activación de linfocitos Th1 CD4 que resulta en una reacción en cadena inflamatoria y una producción de los anticuerpos específicos de la enfermedad.

Tratamiento: de momento se consiguen resultados parciales como disminución de sintomatología y resolución completa del daño intestinal en animales.

Por sí solo el gluten y en concreto su P31-43 es capaz de activar las mismas secuencias patológicas que ocurren en la enfermedad celíaca. La diferencia es que en esta, esas secuencias se encuentran constitutivamente

alteradas, lo que les hace mucho más susceptibles al daño.<sup>5, 13, 14</sup>

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Periodo de estudio y muestras analizadas**

Este es un trabajo de tipo retrospectivo que se ha realizado analizando los resultados obtenidos en pacientes a los que se les pedía un estudio orientado hacia un diagnóstico de la enfermedad celiaca, ya que la anamnesis y la exploración del paciente así lo sugerían.

Los resultados analizados abarcan un periodo de 10 años, desde enero de 2006 hasta diciembre de 2015. Todos los datos están tomados del Servicio de Inmunología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Inicialmente se revisaron 49.475 resultados (informes) que fueron seleccionados siguiendo los siguientes criterios.

1.- Se ha analizado únicamente la primera muestra recibida del paciente (el propósito de este trabajo no era hacer un seguimiento de la evolución del proceso)

2.- Se seleccionaron únicamente aquellos pacientes que tenían resultados de todas las determinaciones que corresponden al estudio del perfil de enfermedad celiaca que se realizan en el Servicio de Inmunología:

- Gliadina IgA
- Gliadina IgG
- Transglutaminasa
- Endomisio
- Reticulina
- Estudio HLA DQ

Se eliminaron todos aquellos pacientes a los que les faltase una sola de estas determinaciones.

3.- Pacientes provenientes fundamentalmente de servicios que pueden ver este tipo de patología o de aquellos centros de salud, consorcio, que están en el sector III de influencia del Hospital Clínico Universitario.

En la tabla 4 aparecen los servicios de los que se han tomado los pacientes y el número de los mismos.

El total de pacientes incluidos en el trabajo es de 1668, de los cuales 1032 son mujeres (61,87%) y 636 son hombres (38,12%).

No se ha realizado un estudio estadístico complejo. Únicamente se han obtenido los valores medios y la desviación estándar utilizando una hoja de cálculo Excel de Microsoft

Tabla 4. Distribución de pacientes por Servicios

Servicio	Pacientes	%
C.S. Delicias Sur	60	3,59
CONS. Ejea. Digestivo	109	6,53
CONS. Tarazona. Digestivo	91	5,45
Digestivo (Consultas externas)	419	25,19
Digestivo (Hospitalizados)	43	2,57
Hospital de Calatayud	60	3,59
Medicina Interna (Consultas externas)	176	10,55
Pediatría (Consultas Externas)	680	40,76
Pediatría Escolares (Hospitalizados)	24	1,43
Pediatría Lactantes (Hospitalizados)	6	0,35
<b>Total</b>	<b>1668</b>	

Las edades de los pacientes son de lo más heterogéneo salvo las procedentes de los servicios de Pediatría.

Las edades por servicios aparecen en la tala 5.

Tabla 5. Edades por servicios

Servicio	Edad promedio
C.S. Delicias Sur	32,30±18,47
CONS. Ejea. Digestivo	37,66±16,94
CONS. Tarazona. Digestivo	37,50±16,81
Digestivo (Consultas externas)	40,12±16,84
Digestivo (Hospitalizados)	50,27±21,19
Hospital de Calatayud	41,98±20,81
Medicina Interna (Consultas externas)	49,40±20,60
Pediatría (Consultas Externas)	5,50±3,79
Pediatría Escolares (Hospitalizados)	7,70±4,15
Pediatría Lactantes (Hospitalizados)	1±0

## MÉTODOS

### Metodología de trabajo

Los resultados se han obtenido sobre muestras de sangre:

- Suero para el estudio de los anticuerpos anti-endomisio, anticuerpos anti-reticulina, Transglutaminasa IgA. Anticuerpos anti-gliadina IgG y anti-gliadina IgA.

- Plasma para el estudio del HLA DQ2

En el transcurso de la reacción contra la mucosa se generan anticuerpos del tipo IgA contra endomisio, contra la gliadina y contra la transglutaminasa citrulinada (tTGA). Esta IgA específica se puede detectar en el suero de los pacientes. El hallazgo de estos anticuerpos circulantes resulta útil para realizar un diagnóstico de la enfermedad celiaca. Sin embargo el diagnóstico definitivo hay que realizarlo con una biopsia del intestino delgado y la constatación de que el enfermo mejora sustancialmente retirándole la dieta que contenga trigo.

En el laboratorio se investigan cuatro tipos de anticuerpos: Anticuerpos contra gliadina IgA y anticuerpos contra gliadina IgG, anticuerpos contra endomisio anticuerpos contra reticulina y anticuerpos contra transglutaminasa IgA. Los anticuerpos contra endomisio tienen una elevada especificidad en la enfermedad celiaca, su investigación puede evitar repetidas biopsias para realizar el diagnóstico, lo cual puede ser especialmente útil cuando se trata de niños. Estos anticuerpos se pueden utilizar para monitorizar el curso de la enfermedad y el cumplimiento de la dieta exenta de gluten, ya que se hacen negativos en los pacientes que no consumen gluten.

### **Detección de anticuerpos contra gliadina IgA**

Los anticuerpos contra gliadina de tipo IgA, se investigan en el laboratorio utilizando una técnica semi cuantitativa ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Los anticuerpos contra gliadina presentes en los pacientes celiacos se unen a un número limitado de epítomos de la molécula de gliadina. La desaminación de la gliadina por la enzima transglutaminasa celular

asociada a la enfermedad favorece su unión a los anticuerpos anti-gliadina. Es por esta causa que para la detección de estos anticuerpos anti-gliadina es mejor utilizar péptidos desaminados en el enzimoimmunoanálisis.

Tanto los anticuerpos anti-gliadina tipo IgA como los anticuerpos anti-gliadina del tipo IgG se pueden detectar en el suero de los pacientes celiacos. Los anticuerpos contra-gliadina del tipo IgG parecen ser más sensibles pero menos específicos de la enfermedad en comparación con los anticuerpos anti-gliadina del tipo IgA. Los anticuerpos anti-gliadina IgA son menos sensibles pero más específicos. La estrategia del laboratorio para hacer un estudio completo de los anticuerpos que se generan en los celiacos es investigar los anticuerpos anti-gliadina de tipo IgG y de tipo IgA. Esto es debido a que una parte importante de enfermos celiacos tiene carencia de IgA. Los anticuerpos anti-gliadina del tipo IgA resultan más interesantes para realizar un seguimiento de la evolución de la enfermedad y para controlar el cumplimiento de la dieta sin gluten.

Desde un punto de vista técnico en el ELISA empleado los péptidos de gliadina purificados se fijan en una placa de poliestireno. En cada ensayo se añaden los controles y las muestras diluidas. En aquellas muestras en las que se encuentre anticuerpos contra gliadina se unirán durante la incubación al antígeno (gliadina). El resto de los componentes inespecíficos se eliminarán por lavado. Seguidamente se añade un anticuerpo contra IgA humana. Un segundo ciclo de incubación se añade un conjugado que se unirá a los anticuerpos específicos. Un segundo lavado permite añadir un sustrato para el enzima específica. La unión enzima sustrato produce una

reacción coloreada que puede ser medida en un fotómetro a 450nm.

Rangos de normalidad:

- El valor medio en donantes sanos es de 4-5 UE. Por edades:
- Anticuerpos anti-gliadina IgG 0-2 años <20 UE
- Anticuerpos anti-gliadina IgG >3 años < 25 UE
- Anticuerpos anti-gliadina IgA 0-2 años <20 UE
- Anticuerpos anti-gliadina IgA >3 años < 25 UE

### **Evaluación de la transglutaminasa**

La transglutaminasa es un antígeno endosomal. La evaluación de la transglutaminasa es una buena alternativa a las pruebas de fluorescencia.

Desde un punto de vista técnico las microcubetas están recubiertas con antígeno humano tTG recombinante. El antígeno ha sido expresado en células infectadas con un Baculovirus y como secuencia de expresión génica se ha utilizado un cDNA que codifica para la isoforma de la cadena larga de la tTG humana.

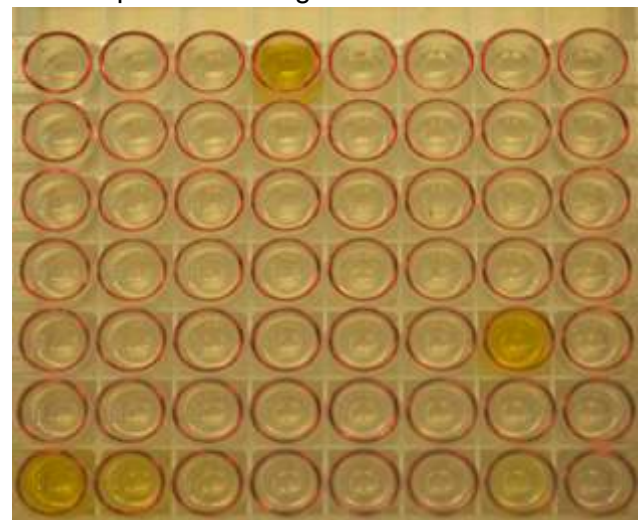
En cada ensayo se añaden los controles y las muestras diluidas. En aquellas muestras en las que se encuentren anticuerpos contra transglutaminasa se unirán durante la incubación al antígeno (gliadina). El resto de los componentes inespecíficos se eliminarán por lavado. Seguidamente se añade un anticuerpo contra IgA humana.

En un segundo ciclo de incubación se añade un conjugado que se unirá a los anticuerpos específicos. Un segundo lavado permite añadir un sustrato para el enzima específica. El conjugado enzimático se visualiza con tetrametilbenzidina que produce un color azul. La intensidad es

proporcional a la cantidad de autoanticuerpos contra transglutaminasa. La reacción se para finalmente añadiendo ácido sulfúrico produciendo una coloración amarillenta cuya intensidad se mide en un fotómetro a 450nm.

El rango de medida del test para la transglutaminasa es 1,23-100 U/mL  
Valores de referencia: < 20 UE para cualquier edad.

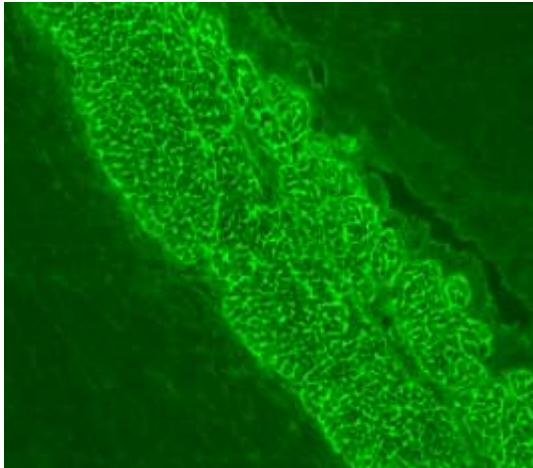
Figura 3. ELISA para determinar anticuerpos anti-transglutaminasa



### **Estudio de anticuerpos anti-endomiso**

El estudio de los anticuerpos anti-endomiso se realiza por inmunofluorescencia indirecta empleando como sustrato esófago de mono. El patrón que se puede observar consiste en las zonas teñidas alrededor del sarcolema de las fibras del musculo liso. Los anticuerpos específicos son tipo IgA.

Figura 4. Anticuerpos contra endomisio.  
Esófago distal de mono



#### **Estudio de anticuerpos anti-reticulina**

El estudio de los anticuerpos anti-reticulina se realiza por inmunofluorescencia indirecta empleando como sustrato riñón de rata. El patrón de fluorescencia se observa en la zona pericapsular y peritubular del riñón.

#### **Estudio HLA DQ**

El estudio del HLA DQ está fundamentado en la técnica SSP (Sequence-Specific-Primers). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la amplificación de secuencias específicas del ADN del paciente. Este ADN específico puede estar, en principio, en una baja concentración pero después de la amplificación la secuencia específica del ADN genómico estará en cantidades más elevadas. La técnica que se emplea en el laboratorio es una variante que permite detectar el alelo específico (2, 3, 4, 5). Para poder realizar un análisis completo de la secuencia se realizan varias amplificaciones en paralelo. Las muestras amplificadas en las que el primer o cebador se une a su secuencia específica producirán unan

amplificación específica, no ocurriendo lo mismo con las secuencias no específicas que no se amplificarán.

Para evitar resultados dudosos o no admisibles que tengan que ser rechazados y con ellos todo el ensayo, se utiliza un control interno: se trata de una amplificación del gen de la hormona de crecimiento (HGH). Si no hay producto específico de la amplificación de este gen tiene que ser claramente detectable. La detección final de los productos de amplificación se realiza midiendo señales de fluorescencia de manera automática, con lo que los problemas de contaminación quedan minimizados. Cada prueba contiene dos fluorocromos unidos a sondas de oligonucleótidos que se diferencia porque tiene espectros de emisión fluorescente distintos. Las lecturas fluorescentes por encima ciertos puntos de corte previamente señalados indican amplificaciones positivas y la subsiguiente identificación del haplotipo HLA DQ2.

#### **Obtención de las muestras**

Se puede obtener ADN de cualquier origen pero generalmente se utiliza ADN de leucocitos obtenidos por venopunción en un tubo con ACD. Para conseguir resultados óptimos es necesario medir la pureza del ADN. Para esto hay que diluir el ADN en agua destilada libre de fluorescencia a una concentración aproximada de 1ng/μl (la pureza  $OD_{260}/OD_{280}$  tiene que ser aproximadamente de 1,8 +/-10%).

El programa de amplificación es el siguiente (Tabla 6).



Tabla 6. Programa de amplificación PCR

1x inicial	40x ciclos	Enfriado	Enfriado
95°C	2	15	20°C
minutos	segundos	3	máximo
	60°C	60 minutos	15 minutos
	segundos		

Este programa de amplificación está ajustado al termociclador Gene Amp System 9700.

## RESULTADOS

El diagnóstico de la enfermedad celiaca ha pasado por diferentes criterios para su diagnóstico en el laboratorio. Finalmente la biopsia suele ser la prueba necesaria para establecer un diagnóstico de certeza. Como se puede comprender, se trata de una prueba delicada y cruenta que en la mayoría de las ocasiones hay que realizar en niños de corta edad. Por otro lado, con el paso del tiempo la epidemiología de la enfermedad celiaca se ha ido desplazando hacia personas mayores, incluso de edad avanzada, cuando siempre se había tratado de un proceso que comenzaba en los niños cuando hacían el paso de la alimentación materna estricta a la adición de cereales en pequeñas cantidades.

Hoy sabemos que la enfermedad celiaca puede aparecer a cualquier edad, siendo frecuente diagnosticar celiaquías en personas por encima de los 60 años (20% de los casos).

### Anticuerpos anti-reticulina

Los anticuerpos anti-reticulina del tipo IgA tienen una sensibilidad de entre el 40-60 % y una especificidad del entre el 90 y el 100 %. Debido a su baja sensibilidad la investigación de anticuerpos anti-reticulina no sirve como despistaje del proceso

patológico. Los anticuerpos anti-reticulina se asocian a una atrofia de las vellosidades intestinales. Estos anticuerpos desaparecen lentamente perdurando durante bastante tiempo en el sujeto enfermo. Los anticuerpos anti-reticulina del tipo IgG no son específicos de la enfermedad y se pueden encontrar en procesos patológicos hepáticos e intestinales, además, naturalmente, de la enfermedad celíaca.

### Anticuerpos anti-gliadina

El estudio de anticuerpos anti-gliadina se viene utilizando desde hace mucho tiempo en el diagnóstico de la enfermedad celiaca. La IgA anti-gliadina tiene una especificidad del 85% para la enfermedad celiaca, mientras que los anticuerpos anti-gliadina del tipo IgG tiene una especificidad del 60%. Por añadidura, los anticuerpos anti-gliadina del tipo IgG tienen una menor sensibilidad que los anticuerpos del tipo IgA. En el caso de los niños en los que suele ser relativamente frecuente la disminución de IgA, puede ser que solamente las IgG sean detectables, lo que disminuye el valor de este marcador.

El estudio de los anticuerpos anti-gliadina tiene un valor predictivo. Cuando se instaura una dieta sin gluten primero desaparecen los anticuerpos de tipo IgA y posteriormente lo hacen los anticuerpos de tipo IgG.

### **Anticuerpos anti-endomisio.**

El endomisio es un componente de las fibras del músculo liso. El antígeno reconocido por los anticuerpos está identificado, se trata la enzima transglutaminasa tisular. Los anticuerpos contra endomisio se detectan por inmunofluorescencia indirecta. Únicamente los anticuerpos anti-endomisio del tipo IgA son específicos de la enfermedad celiaca. La sensibilidad es del 95% y la especificidad del 90%. Se trata de un excelente marcador. La detección de estos anticuerpos y su valoración hay que considerarlo al abrigo de la concentración de IgA total. Los anticuerpos anti-endomisio son, pues, el marcador más sensible y preciso para valorar la enfermedad celiaca sobre todo en las persona de mayor edad. Por el contrario el estudio de estos anticuerpos resultan menos útiles en los niños menores de 2 años. Los anticuerpos anti-endomisio tienen un valor pronostico ya que desaparecen si se retira el gluten de la dieta.

De los 1668 pacientes analizados 1544 no tenían los anticuerpos contra endomisio (con títulos iguales o superiores a 1/10) (92%) ni contra gliadina y el resto 124 positivos (8%) presentaban anticuerpos contra endomisio a títulos 1/10 o superiores.

### **ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Hemos tomado como marcadores de referencias variables los anticuerpos anti-endomisio y los anticuerpos anti-transglutaminasa.

Al tomar como marcadores de enfermedad los anticuerpos anti-endomisio se han obtenido los siguientes resultados:

Muestras que tenían valores de anticuerpos anti-endomisio mayor a 1/10: se han encontrado 21 pacientes.

De los 21 pacientes con títulos superiores a 1/10, 10 (47%) eran negativos para reticulina. La reticulina es un marcador menos sensible en la práctica, de tal suerte que se puede eliminar de la rutina del laboratorio ya que no aporta más información que la que se puede obtener estudiando los anticuerpos anti-endomisio.

Los anticuerpos anti-gliadina IgA presentan un valor medio de 42,27 ( $\pm 44,58$ ).

Los anticuerpos anti-gliadina IgG presentan un valor medio de 40.91 ( $\pm 35,42$ ).

Los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA presentan un valor medio de 15,49 ( $\pm 13,30$ ).

Los resultados de las muestras con títulos de anticuerpos anti-endomisio a título 1/10 aparecen en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio > 1/10

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
28	M	Medicina Interna. (C. Ex. )	+1/10	+1/10	25,68	73,22	7,9	DQ6(1)
3	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	Negativo	3,2	114,96	6,41	DQ2.DQ7(3)
4	F	Hospital de Calatayud	+1/10	Negativo	4,21	11,43	19,76	DQ6(1),DQ2
6	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	Negativo	5,64	18,92	20,45	DQ5(1),DQ2
5	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	Negativo	1,47	36,91	45,46	DQ5(1),DQ2
3	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	Negativo	11,17	12,92	11,52	DQ2,DQ7(3)
29	M	Digestivo. (C.Ex. )	+1/10	+1/10	129,4	8,88	20,55	DQ2
9	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	+1/10	10,33	63,01	19,74	DQ2
6	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	Negativo	8,34	25,95	11,91	DQ8(3),DQ4
2	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	+1/10	33,57	81,93	8,34	DQ2
1	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	Negativo	26,7	84,46	7,26	DQ2
8	M	Pediatría Escolares	+1/10	Negativo	4,04	1,84	14,66	DQ7(3)
65	F	Digestivo. (C. Ex. )	+1/10	+1/640	139,78	36,13	1,31	DQ2,DQ7(3)
64	F	Digestivo. (C. Ex. )	+1/10	+1/20	103,25	26,58	7,83	DQ2
28	F	Digestivo. C. Ex. )	+1/10	+1/10	40,36	0,64	0,63	DQ2
2	F	Digestivo. (C.Ex. )	+1/10	+1/10	22,74	49,69	6,04	DQ2
2	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	Negativo	27,46	12,24	12,18	DQ2,DQ5(1)
49	F	Hospital Calatayud	+1/10	+1/10	84,31	39,76	22,98	DQ2,DQ8(3)
10	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/10	+1/40	22,21	42,37	15,27	DQ7(3),DQ8(3)
36	M	Digestivo (C. Ex. )	+1/10	Negativo	86,93	2,86	9,78	DQ2,DQ7(3)
6	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/F:F160	+1/160	96,99	114,2	55,44	DQ2,DQ7(3)

En el caso de los anticuerpos anti-endomisio con títulos de 1/20, los anticuerpos anti-reticulina eran todos positivos menos en un caso. Podemos decir que a estos títulos empieza a existir una mejor correlación entre los dos autoanticuerpos (endomisio/reticulina).

Los anticuerpos anti-gliadina IgA presentan un valor medio de 34,63 ( $\pm 24,44$ ).

Los anticuerpos anti-gliadina IgG presentan un valor medio de 70,77 ( $\pm 46,60$ ).

Los anticuerpos anti-transglutaminidad IgA presentan un valor medio de 32,69 ( $\pm 22,40$ ).

Los resultados de las muestras con títulos de anticuerpos anti-endomisio a título 1/20 aparecen en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio > 1/20

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
5	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/20	+1/10	13,34	67,18	10,68	DQ2
57	F	Hospital Calatayud	+1/20	Negativo	29,14	112,34	38,6	DQ2,DQ6(1)
3	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/20	+1/20	66,26	84,59	9,51	DQ2,DQ6(1)
2	F	Pediatría. (C. Ex. )	+1/20	+1/10	19,53	29,44	62,18	DQ5(1),DQ2
1	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/20	+1/20	29,1	144,27	40,58	DQ2,DQ3
4	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/20	+1/10	71,85	44,08	56,25	DQ2
14	M	Pediatría. (C. Ex. )	+1/20	+1/10	13,24	13,54	11,08	DQ2,DQ6(1)

En los anticuerpos anti-endomisio con un título de 1/40 aparecen 3 muestras de anticuerpos anti-reticulina negativas y una con un título elevado de 1/160.

Los anticuerpos anti-gliadina IgA presentan un valor medio de 34,75 ( $\pm 25,81$ ).

Los anticuerpos anti-gliadina IgG presentan un valor medio de 69,14 ( $\pm 47,14$ ).

Los anticuerpos anti-transglutaminidad IgA presentan un valor medio de 31,56 ( $\pm 30,78$ )

Los resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio a título 1/40 aparecen en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio > 1/40

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	17,58	149,26	15,9	DQ2,DQ8(3)
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	25,46	98,01	35,23	DQ2,DQ9(3)
13	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/20	33,11	17,4	23,14	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	10,74	79,54	18,23	DQ2,DQ7(3)
51	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/40	Negativo	54,99	110,09	17,28	DQ2
6	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/20	46,5	112,62	15,28	DQ2
1	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	20,57	125,72	20,09	DQ2
26	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/40	Negativo	58,57	22	150	DQ2,DQ7(3)
35	M	Hospital de Calatayud	+1/40	+1/10	83,7	78,85	34,5	DQ6(1),DQ2
10	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	6,91	3,04	79,39	DQ2,DQ8(3)
5	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	15,7	75,09	16,83	DQ2,DQ7(3)
52	F	Medicina Interna (C. Ex.)	+1/40	+1/40	31,9	66,6	18,79	DQ2
3	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	13,31	116,88	10,1	DQ2
52	F	Medicina Interna (C. Ex.)	+1/40	+1/10	29,5	52,17	12,02	DQ2
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/20	27,34	36,16	56,41	DQ2,DQ5(1)
75	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/40	1/80	116,97	144,41	18,21	DQ2(3),DQ8(3)
13	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/10	54,08	113,76	24,21	DQ2,DQ7(3)
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/20	38,45	69,15	21,51	DQ2
7	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/160	25,48	10,08	56,21	DQ2
14	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/40	34,74	0,35	27,03	DQ7(3)
7	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	Negativo	19,86	73,69	10,72	DQ2,DQ6(1)
15	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/40	+1/10	27,05	33,91	19,69	DQ2,DQ5(1)
13	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/40	+1/20	6,63	1,54	25,28	DQ2

En las muestras con un título anti-endomisio 1/80 sigue apareciendo un suero negativo para reticulina.

Los anticuerpos anti-gliadina IgA presentan un valor medio de 59,47 ( $\pm 48,67$ ).

Los anticuerpos anti-gliadina IgG presentan un valor medio de 66,86 ( $\pm 49,52$ ).

Los anticuerpos anti-transglutaminidad IgA presentan un valor medio de 66,36 ( $\pm 39,51$ ).

Los resultados de las muestras con títulos de anticuerpos anti-endomisio a título 1/80 aparecen en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio > 1/80

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
20	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/80	+1/80	30,71	41,76	46,22	DQ2,DQ8(3)
1	F	Pediatría Lactantes (Hosp. )	+1/80	+1/20	83,67	117,01	50,57	DQ2,DQ1
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/10	12,48	136,42	24,13	DQ2,DQ6(1)
3	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/40	11,14	2,96	129,33	DQ2,DQ7(3)
56	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/80	Negativo	21,48	13,39	21,88	DQ2
3	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/80	158,62	69,98	73,87	DQ2
7	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/40	20,46	26,78	128,86	DQ2
14	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/40	86,79	32,63	125,12	DQ2
2	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/10	46,01	140,89	57,43	DQ2
11	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/20	22,75	99,21	139,49	DQ8(3)
52	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/80	+1/20	150	16,15	56,53	DQ2,DQ3
10	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/80	24,43	45,95	36,88	DQ8(3)
78	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/80	+1/160	33,32	5,01	18,06	DQ5(1),DQ7(3)
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/10	84,72	95,04	47,43	DQ2,DQ6(1)
9	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/20	81,78	69,75	100	DQ2,DQ6(1)
12	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/80	40,44	47,8	86	DQ2,DQ7(3)
2	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/80	20,86	84,48	49,74	DQ2,DQ7(3)
34	F	Medicina Interna B (C. Ex.)	+1/80	+1/160	150	150	52,8	DQ2
9	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/160	18,45	11,4	48,25	DQ2,DQ7(3)
11	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/80	91,39	130,66	34,7	DQ2,DQ5(1)

En el caso de los títulos anti-endomisio 1/160 todas muestras son positiva para reticulina

Los anticuerpos anti-gliadina IgA presentan un valor medio de 87,69 ( $\pm 54,97$ ).

Los anticuerpos anti-gliadina IgG presentan un valor medio de 80,01 ( $\pm 44,52$ ).

Los anticuerpos anti-transglutaminidad IgA presentan un valor medio de 94,42 ( $\pm 65,37$ ).

Los resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio a título 1/160 aparecen en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomiso > 1/160

Edad	Sexo	Servicio	Endomiso	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
17	M	Medicina Interna A (Hosp. )	+1/160	+1/160	63,6	26,69	200	DQ2,DQ5(1)
36	M	Medicina Interna B (C. Ex. )	+1/160	+1/320	190,4	103,73	200	DQ2,DQ8(3)
4	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/160	+1/40	108,14	56,27	159,85	DQ2,DQ8(3)
27	M	Consortio Tarazona	+1/160	+1/40	32,28	54,11	200	DQ6(1),DQ2
5	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/160	+1/160	1,2	2,8	200	DQ2, DQ7(3)
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/160	+1/10	8,48	143,82	21,08	DQ2,DQ5(1)
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/40	61,07	84,94	30,94	DQ2,DQ7(3)
11	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/80	150	111,23	100	DQ8(3)
12	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/80	77,48	55,63	44,35	DQ2
17	M	Hospital Calatayud	+1/160	+1/320	150	126,04	100	DQ2
4	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	62,31	102,09	60,37	DQ2,DQ8(3)
43	F	Consortio Ejea	+1/160	+1/40	116,12	124,89	19,87	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	145,36	138,07	79,66	DQ2,DQ6(1)
6	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	96,99	114,2	55,44	DQ2,DQ7(3)
7	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	26,57	138,87	47,23	DQ2,DQ6(1)
6	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/40	70,02	66,61	33,59	DQ2,DQ8(3)
44	M	Consortio Ejea	+1/160	+1/160	150	145,47	87,54	DQ2
13	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/40	30,76	17,84	54,11	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/80	125,38	78,04	100	DQ2,DQ6(1)

En el caso de las muestras con anticuerpo anti-endomiso 1/320 Los anticuerpos anti-reticulina son todos elevados y a títulos elevados.

Los anticuerpos anti-gliadina IgA presentan un valor medio de 106,50 ( $\pm 41,67$ ).

Los anticuerpos anti-gliadina IgG presentan un valor medio de 107,38 ( $\pm 43,54$ ).

Los anticuerpos anti-transglutaminidad IgA presentan un valor medio de 119,82 ( $\pm 46,59$ ).

Los resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomiso a título 1/320 aparecen en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio > 1/320

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
11	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/80	89,22	72,21	196,65	DQ6(1),DQ2
12	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	136,39	149,02	200	DQ2
11	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	86,79	75,9	200	DQ6(1),DQ2
75	F	Medicina Interna B (C. Ex.)	+1/320	+1/640	40,28	102,18	152,27	DQ2,DQ7(3)
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	92,55	108,44	158,68	DQ2
10	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	24,98	35,9	200	DQ8(3)
3	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/40	19,1	68,22	39,5	DQ2,DQ7(3)
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	100,78	122,19	132,6	DQ6(1),DQ2
8	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	58,09	69,5	150	DQ2
6	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	71,83	132,1	165,05	DQ2
19	M	Medicina Interna A (C. Ex.)	+1/320	+1/160	114,28	122,66	100	DQ2,DQ5(1)
30	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/320	+1/40	116,27	150	100	DQ8(3)
1	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	150	150	100	DQ2
3	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	117,7	150	100	DQ2,DQ6(1)
71	M	Consortio Tarazona	+1/320	+1/320	147,93	150	100	DQ2
6	F	Pediatría Escolares (Hosp.)	+1/320	+1/320	150	18,95	65,19	DQ2,DQ8(3)
6	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	150	150	100	DQ2,DQ7(3)
4	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/80	150	51,42	100	DQ2
37	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/320	+1/320	150	48,87	96,87	DQ2,DQ9(3)
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	150	150	100	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	133,46	150	100	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	150	150	100	DQ2,DQ6(1)
56	F	Medicina Interna (Hosp.)	+1/320	+1/160	93,63	77,89	38,87	DQ2
7	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	101,68	150	100	DQ2,DQ5(1)
8	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	67,73	79,2	100	DQ2,DQ6(1)

En las muestras con títulos anti-endomisio de 1/640 las muestras de reticulina son todas muy elevadas.

Los anticuerpos anti-gliadina IgA presentan un valor medio de 120,02 ( $\pm 51,15$ ).

Los anticuerpos anti-gliadina IgG presentan un valor medio de 104,46 ( $\pm 53,66$ ).

Los anticuerpos anti-transglutaminidad IgA presentan un valor medio de 144,22 ( $\pm 55,95$ ).

Los resultados de las muestras con títulos de anticuerpo anti-endomisio a título 1/640 aparecen en la tabla 13.



Tabla 13. Resultados de las muestras con títulos de anticuerpos anti-endomisio > 1/640

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/640	+1/160	72,95	100	200	DQ2
3	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/640	+1/320	29,15	14,85	97,42	DQ2,DQ6(1)
73	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/640	+1/640	213,57	122,78	244,28	DQ6(1),DQ2
11	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/640	+1/640	122,21	90,37	200	DQ5(1), DQ8(3)
3	M	Pediatría (C. Ex.)	+640	+1/640	75,96	49,17	200	DQ2
1	F	Hospital Calatayud	+1/640	+1/20	123,66	182,82	144,77	DQ5(1),DQ2
1	F	Pediatría Escolares (Hosp.)	+1/640	+1/640	150	150	100	DQ2
8	F	Hospital de Calatayud	+1/640	+1/320	82,75	103,89	100	DQ2
1	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/640	+1/320	150	150	100	DQ2
36	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/640	+1/320	150	35,23	100	DQ2,DQ6(1)

#### Anticuerpos anti-transglutaminasa

El estudio de anticuerpos del tipo IgA anti-transglutaminasa tiene un gran interés diagnóstico en la enfermedad celiaca. No ocurre lo mismo con la IgG que no tiene especificidad como anticuerpos anti-transglutaminasa. La inmunoglobulina IgA específica contra la transglutaminasa se encuentra en el 90% de los enfermos con enfermedad celiaca. Los anticuerpos positivos anti-transglutaminasa tienen una buena correlación con los anticuerpos anti-endomisio. En la determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa ha mejorado mucho si se utiliza transglutaminasa recombinante. En los cuadros de enfermedad celiaca que no están bien definidos la sensibilidad de los anticuerpos anti-transglutaminasa es inferior a los anticuerpos anti-endomisio. Por otro lado los anticuerpos contra transglutaminasa

reaparecen más precozmente cuando se reintroduce el gluten en la dieta, por lo que sirven como seguimiento del cumplimiento de la dieta exenta de gluten.

El valor de corte para considerar una determinación de transglutaminasa positiva es de 20 UE.

Cuando analizamos los valores de transglutaminasa entre 20-50 UE obtenemos los siguientes resultados:

La media de los valores obtenidos de transglutaminasa es de  $42,64 \pm 33,10$  UE.

La media de los valores de Gliadina IgA es de  $71,06 \pm 46,85$  UE.

La media de los valores de Gliadina IgG es de  $33,25 \pm 10,17$  UE.

En la tabla 14 aparecen los valores medios de la transglutaminasa entre 20 y 50 UE.

Tabla 14. Valores medios de la transglutaminasa entre 20 y 50 UE

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
1	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/10	20,57	125,72	20,09	DQ2
6	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/10	Negativo	5,64	18,92	20,45	DQ5(1),DQ2
29	M	Digestivo (C. Ex. )	+1/10	+1/10	129,4	8,88	20,55	DQ2
2	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/10	8,48	143,82	21,08	DQ2,DQ5(1)
2	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/20	38,45	69,15	21,51	DQ2
56	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/80	Negativo	21,48	13,39	21,88	DQ2
49	F	Hospital de Calatayud	+1/10	+1/10	84,31	39,76	22,98	DQ2,DQ8(3)
13	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/20	33,11	17,4	23,14	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/10	12,48	136,42	24,13	DQ2,DQ6(1)
13	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/10	54,08	113,76	24,21	DQ2,DQ7(3)
13	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/20	6,63	1,54	25,28	DQ2
14	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/40	34,74	0,35	27,03	DQ7(3)
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/40	61,07	84,94	30,94	DQ2,DQ7(3)
6	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/40	70,02	66,61	33,59	DQ2,DQ8(3)
35	M	HOSPITAL DE CALATAYUD	+1/40	+1/10	83,7	78,85	34,5	DQ6(1),DQ2
11	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/80	91,39	130,66	34,7	DQ2,DQ5(1)
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/10	25,46	98,01	35,23	DQ2,DQ9(3)
10	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/80	24,43	45,95	36,88	DQ8(3)
57	F	Hospital d Calatayud	+1/20	Negativo	29,14	112,34	38,6	DQ2,DQ6(1)
56	F	Medicina Interna (Hosp.)	+1/320	+1/160	93,63	77,89	38,87	DQ2
3	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/320	+1/40	19,1	68,22	39,5	DQ2,DQ7(3)
1	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/20	+1/20	29,1	144,27	40,58	DQ2,DQ3
12	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/80	77,48	55,63	44,35	DQ2
5	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/10	Negativo	1,47	36,91	45,46	DQ5(1),DQ2
20	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/80	+1/80	30,71	41,76	46,22	DQ2,DQ8(3)
7	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	26,57	138,87	47,23	DQ2,DQ6(1)
2	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/10	84,72	95,04	47,43	DQ2,DQ6(1)
9	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/160	18,45	11,4	48,25	DQ2,DQ7(3)
2	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/80	20,86	84,48	49,74	DQ2,DQ7(3)

Cuando analizamos los valores de transglutaminasa entre 50-100 UE es el siguiente:

La media de los valores obtenidos de transglutaminasa es de  $83,91 \pm 56,67$  UE.

La media de los valores de Gliadina IgA es de  $66,57 \pm 52,95$  UE.

La media de los valores de Gliadina IgG es de  $67,59 \pm 15,53$  UE.

En la tabla 15 aparecen los valores medios de la transglutaminasa entre 50 y 100 UE.

Tabla 15. Valores medios de la transglutaminasa entre 50 y 100 UE

Edad	Sexo	Servicio	Endomysio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
1	F	Pediatría Lactantes (Hosp. )	+1/80	+1/20	83,67	117,01	50,57	DQ2,DQ1
34	F	Medicina Interna B (C. Ex. )	+1/80	+1/160	150	150	52,8	DQ2
13	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/40	30,76	17,84	54,11	DQ2
6	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/*160	+1/160	96,99	114,2	55,44	DQ2,DQ7(3)
7	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/160	25,48	10,08	56,21	DQ2
4	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/20	+1/10	71,85	44,08	56,25	DQ2
2	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/20	27,34	36,16	56,41	DQ2,DQ5(1)
52	M	Digestivo (C. Ex. )	+1/80	+1/20	150	16,15	56,53	DQ2,DQ3
2	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/10	46,01	140,89	57,43	DQ2
4	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	62,31	102,09	60,37	DQ2,DQ8(3)
2	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/20	+1/10	19,53	29,44	62,18	DQ5(1),DQ2
6	F	Pediatría Escolares (Hosp. )	+1/320	+1/320	150	18,95	65,19	DQ2,DQ8(3)
3	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/80	158,62	69,98	73,87	DQ2
10	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/40	+1/10	6,91	3,04	79,39	DQ2,DQ8(3)
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	145,36	138,07	79,66	DQ2,DQ6(1)
12	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/80	+1/80	40,44	47,8	86	DQ2,DQ7(3)
44	M	CONS. EJE DIGESTIVO	+1/160	+1/160	150	145,47	87,54	DQ2
37	F	Digestivo (C. Ex. )	+1/320	+1/320	150	48,87	96,87	DQ2,DQ9(3)
3	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/640	+1/320	29,15	14,85	97,42	DQ2,DQ6(1)

Cuando analizamos los valores de transglutaminasa entre 100-200 UE es el siguiente:

La media de los valores obtenidos de transglutaminasa es de  $105,24 \pm 43,15$  UE.

La media de los valores de Gliadina IgA es de  $104,75 \pm 48,07$  UE .

La media de los valores de Gliadina IgG es de  $119,17 \pm 26,89$  UE.

En la tabla 116 aparecen los valores medios de la transglutaminasa entre 100 y 200 UE.

Tabla 16. Valores medios de la transglutaminasa entre 100 y 200 UE

Edad	Sexo	Servicio	Endomiso	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
19	M	Medicina Interna A (C. Ex.)	+1/320	+1/160	114,28	122,66	100	DQ2,DQ5(1)
30	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/320	+1/40	116,27	150	100	DQ8(3)
1	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	150	150	100	DQ2
1	F	Pediatría Escolares (Hosp.)	+1/640	+1/640	150	150	100	DQ2
8	F	HOSPITAL DE CALATAYUD	+1/640	+1/320	82,75	103,89	100	DQ2
11	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/160	+1/80	150	111,23	100	DQ8(3)
3	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	117,7	150	100	DQ2,DQ6(1)
71	M	CONS. TARAZONA DIGESTIVO	+1/320	+1/320	147,93	150	100	DQ2
1	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/640	+1/320	150	150	100	DQ2
6	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	150	150	100	DQ2,DQ7(3)
4	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/80	150	51,42	100	DQ2
17	M	HOSPITAL DE CALATAYUD	+1/160	+1/320	150	126,04	100	DQ2
9	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/20	81,78	69,75	100	DQ2,DQ6(1)
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	150	150	100	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/320	133,46	150	100	DQ2
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	150	150	100	DQ2,DQ6(1)
7	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	101,68	150	100	DQ2,DQ5(1)
8	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	67,73	79,2	100	DQ2,DQ6(1)
36	M	Digestivo (C. Ex.)	+1/640	+1/320	150	35,23	100	DQ2,DQ6(1)
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/160	+1/80	125,38	78,04	100	DQ2,DQ6(1)
14	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/40	86,79	32,63	125,12	DQ2
7	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/40	20,46	26,78	128,86	DQ5(1),DQ2
3	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/40	11,14	2,96	129,33	DQ2,DQ7(3)
1	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	100,78	122,19	132,6	DQ6(1),DQ2
11	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/80	+1/20	22,75	99,21	139,49	DQ8(3)
1	F	HOSPITAL DE CALATAYUD	+1/640	+1/20	123,66	182,82	144,77	DQ5(1),DQ2
26	F	Digestivo (C. Ex.)	+1/40	Negativo	58,57	22	150	DQ2,DQ7(3)
8	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	58,09	69,5	150	DQ2
75	F	Medicina Interna B (C. Ex.)	+1/320	+1/640	40,28	102,18	152,27	DQ2,DQ7(3)
2	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	92,55	108,44	158,68	DQ2
4	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/160	+1/40	108,14	56,27	159,85	DQ2,DQ8(3)
6	F	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/160	71,83	132,1	165,05	DQ2
11	M	Pediatría (C. Ex.)	+1/320	+1/80	89,22	72,21	196,65	DQ6(1),DQ2

Cuando analizamos los valores de transglutaminasa entre > 200 UE es el siguiente:

La media de los valores obtenidos de transglutaminasa es de  $95,75 \pm 67,15$  UE.

La media de los valores de Gliadina IgA es de  $73,67 \pm 44,28$  UE .

La media de los valores de Gliadina IgG es de  $204,02 \pm 13,35$  UE.

En la tabla 17 aparecen los valores medios de la transglutaminasa entre > 200 UE.

Tabla 17. Valores medios de la transglutaminasa > 200 UE

Edad	Sexo	Servicio	Endomisio	Reticulina	Gliadina IgA	Gliadina IgG	tTGA	HLA
1	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/640	+1/160	72,95	100	200	DQ2
12	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/320	+1/160	136,39	149,02	200	DQ2
11	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/320	+1/160	86,79	75,9	200	DQ6(1),DQ2
17	M	Medicina Interna A (Hosp. )	+1/160	+1/160	63,6	26,69	200	DQ2,DQ5(1)
36	M	Medicina Interna B (C. Ex. )	+1/160	+1/320	190,4	103,73	200	DQ2,DQ8(3)
27	M	CONS. TARAZONA DIGESTIVO	+1/160	+1/40	32,28	54,11	200	DQ6(1),DQ2
5	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/160	+1/160	1,2	2,8	200	DQ2, DQ7(3)
11	F	Pediatría (C. Ex. )	+1/640	+1/640	122,21	90,37	200	DQ5(1), DQ8(3)
10	M	Pediatría (C. Ex. )	+1/320	+1/160	24,98	35,9	200	DQ8(3)
3	M	Pediatría (C. Ex. )	+640	+1/640	75,96	49,17	200	DQ2
73	F	Digestivo (C. Ex. )	+1/640	+1/640	213,57	122,78	244,28	DQ6(1),DQ2

### Resultados HLA y su relación con la enfermedad celíaca

La ausencia de un heterodímero DQ2 prácticamente descarta el riesgo de padecer una enfermedad celíaca. De los 124 enfermos finalmente analizados únicamente los que expresaban HLA DQ2, fueron diagnosticados como celíacos. Esta relación aumenta de manera considerable, ya que cuando el haplotipo es DQ2 y DQ8(3) son positivos el 100% de los enfermos desarrollaron la enfermedad. La asociación DQ2, DQ7 presenta un riesgo menor pero no desdeñable (76%). Sorprende la relación DQ2, DQ1, identificada únicamente en dos pacientes de los cuales 1 desarrolló la celiaquía. En el caso del haplotipo DQ2, DQ3, se vieron 4 casos y todos ellos desarrollaron la enfermedad.

En la tabla 18 se muestran las relaciones HLA DQ y casos de celiaquía.

Tabla 18 identificación de enfermos celíacos

HLA	Número	% del total	Diagnóstico
DQ2	43	34,67	Celíacos 40 (93%)
DQ2,DQ1	2	1,61	Celíacos 1 (50%)
DQ2,DQ3	4	3,22	Celíacos 4 (100%)
DQ5(1),DQ2	12	9,67	No confirmados
DQ6(1),DQ2	21	16,93	No confirmados
DQ2,DQ7(3)	13	10,48	Celíacos 10 (76%)
DQ2,DQ8(3)	9	7,25	Celíacos 9 (100%)
DQ8(3),DQ4	1	0,80	No confirmado
DQ5(1),DQ7(3)	2	1,61	No confirmados
DQ7(3)	2	1,61	No confirmados
DQ6(1),	1	0,80	No confirmado
DQ7(3),DQ8(3)	1	0,80	No confirmado
DQ5(1), DQ8(3)	1	0,80	No confirmado
DQ5(1),	1	0,80	No confirmado
DQ8(3)	10	8,06	No confirmados
DQ5(1),DQ7(3)	1	0,80	No confirmado

## DISCUSIÓN

Como ya se ha indicado anteriormente este es un Trabajo Fin de Grado retrospectivo sobre la enfermedad celíaca. Por un lado se ha realizado una revisión de los conocimientos de la enfermedad en la actualidad y por otro se han analizado datos de enfermos en los que había una sospecha clínica de ser celíacos. Como ya es conocido hay más mujeres que hombres que pueden padecer la enfermedad, en este estudio (61,87 %) de mujeres frente a 636 hombres (38,12%) expresan DQ2 y por lo tanto existe un factor de susceptibilidad mayor en mujeres que en hombres.

El servicio que más pacientes aporta es el de Pediatría (Consultas externas 680 40,76 %) seguido de las consultas de digestivo con 419 pacientes (25,19%). El menor número lo aporta Pediatría lactantes con 6 niños (0,35%).

La tecnología empleada para la obtención de los resultados es la adecuada para la detección de autoanticuerpos (ELISA e Inmunofluorescencia) y para el tipaje HLA la técnica de baja resolución SSP. Estas técnicas están validadas y contrastadas y son de referencia para detectar autoanticuerpos y realizar el tipaje HLA.

Cuando se comparan los resultados obtenidos en la investigación de anticuerpos anti-endomiso a título bajo 1/10, los valores obtenidos de los anticuerpos anti-gliadina IgG y anti-gliadina IgA están por encima de los valores de referencia (42 y 40 % respectivamente). Por el contrario en lo referente a la transglutaminasa, los valores medios están por debajo del valor de corte 20UE. En este punto no hay una buena correlación con los resultados que se obtiene de anticuerpos anti-reticulina y 10 de

ellos son negativos (marcador menos sensible).

Cuando la comparación la realizamos con valores de anticuerpos anti-endomisio a título 1/20 sigue existiendo un valor de reticulina que es negativo, pero el resto los valores de los anticuerpos anti-reticulina son positivos.

Los anticuerpos anti-gliadina IgG y anti-gliadina IgA están por encima de los valores de referencia. La transglutaminasa (valor medio 32,69) presenta un título elevado.

Los valores 1/40 de anticuerpos anti-endomisio al ser comparados con los valores obtenidos de anticuerpos anti-reticulina vemos que aparecen tres valores negativos. La reticulina es una prueba que presenta una discreta fiabilidad como marcador en la enfermedad celiaca. Los valores medios de los anticuerpos anti-gliadina IgG e IgA están elevados, lo mismo que los valores de transglutaminasa.

Cuando se analizan los resultados de anticuerpos anti-endomisio a título 1/80, que ya empieza a ser elevado, la reticulina muestra un suero que es negativo. Mientras que los valores medios que se obtiene con la gliadina y la transglutaminasa son elevados.

Títulos ya muy elevados de anticuerpos anti-endomisio (1/160) coexisten con títulos elevados de anticuerpos anti-reticulina y lo mismo ocurre con los valores de anticuerpos anti-gliadina IgG e IgA y la transglutaminasa.

Cuando los títulos de anticuerpos anti-endomisio alcanzan niveles de 1/320 (muy elevados) los anticuerpos anti-reticulina también están muy elevados (7

valores llegan a 1/320). Los anticuerpos anti-gliadina IgG e IgA, como es también el caso de la transglutaminasa, superan las 100UE (títulos muy elevados).

A títulos de 1/640 para endomisio los valores que se obtiene para los anticuerpos anti-reticulina prácticamente se igualan (4 muestras llegan a 1/640).

### **Análisis de transglutaminasa**

Para valores de transglutaminasa entre 20 y 50 UE, los valores de los anticuerpos anti-gliadina IgA aparecen más elevados que los anticuerpos anti-gliadina IgG.

Para valores de transglutaminasa de entre 50-100 UE, el comportamiento de los anticuerpos anti-gliadina IgG y anticuerpos anti-gliadina IgA son similares.

Para valores de transglutaminasa entre 100 y 200 UE los valores de anticuerpos anti-gliadina IgG y anticuerpos anti-gliadina IgA son muy elevados.

Por encima de 200 UE de transglutaminasa se produce un claro descenso de los anticuerpos anti-gliadina IgA, siendo por el contrario muy elevados los anticuerpos anti-gliadina IgG. El hecho de que aparezcan valores bajos de anticuerpos anti-gliadina del tipo IgA con valores altos de transglutaminasa no permite extraer muchas conclusiones. Muchos pacientes celiacos especialmente niños suelen tener niveles bajos de IgA. La inmunodeficiencia IgA es relativamente frecuente 1/500 en población sana.

## **Análisis HLA**

La enfermedad celiaca está íntimamente relacionada con un marcador HLA, el HLA-DQ2. En esta revisión, finalmente se ha podido realizar una relación entre haplotipos HLA y diagnóstico de enfermedad celiaca. De las 124 muestras finalmente analizadas en las que se ha podido conocer el diagnóstico; 43 (34,67 % eran DQ2/DQ2 lo que implica una enorme susceptibilidad para padecer una enfermedad celiaca. De estos 43 pacientes, 25 (58,13%) tenían un diagnóstico confirmado de celiaquía. Los enfermos que expresaban DQ2,DQ7, 13 pacientes, 4 estaban clasificados como celíacos (30,76%).. El haplotipo DQ2,DQ8(3), 9 enfermos estudiados se han encontrado 2 casos (22,22). Estos datos concuerdan con los encontrados en la literatura científica <sup>17</sup>. Sorprende por su menor incidencia la presencia de los haplotipos DQ2, DQ3, en 4 enfermos todos diagnosticado como celíacos. Como cavia esperar no hemos encontrado ningún caso de celiaquía en pacientes que no expresaban DQ2. Dos haplotipos que contiene DQ2, DQ2,DQ5(1) y DQ,D6(1) en la serie analizada no están relacionados con la enfermedad celiaca. Resulta sorprendente el hallazgo del haplotipo DQ2, DQ3, 4 personas estudiadas y dos diagnósticas de celiaquía.

## **CONCLUSIONES**

1.- El haplotipo DQ2, DQ8 está relacionado con la enfermedad

celíaca en un porcentaje elevado de casos (58'13%).

2.- El estudio de anticuerpos anti-endomisio a títulos bajos (1/10) y anti-reticulina presentan una buena correlación serológica, la reticulina aparece como una prueba menos sensible.

3.- Cuando los títulos de anticuerpos anti-endomisio son muy elevados (1/640) los valores que se obtiene de anticuerpos anti-reticulina son también muy elevados.

4.- Los valores de anticuerpos anti-transglutaminasa (entre 20 y 50 UE) tiene mejor correlación con los títulos de anticuerpos contra endomisio que con los encontrados frente a reticulina.

5.- Cuando se comparan los resultados de los anticuerpos contra-gliadina IgA e IgG con los obtenidos frente a la transglutaminasa se observa que valores altos de anticuerpos contra-transglutaminasa no necesariamente tiene una buena correlación con los anticuerpos anti-gliadina IgA, siendo en algunos casos mejor con los anticuerpos anti-gliadina IgG, por lo que nos es aconsejable prescindir de esta última determinación.

6.- Es una práctica habitual para el seguimiento de la enfermedad celíaca realizar biopsias de repetición. El estudio de anticuerpos contra endomisio, contra transglutaminasa y el tipaje HLA para investigar la presencia del haplotipo DQ2 proporciona la información suficiente sobre la susceptibilidad y la evolución de la enfermedad celíaca que evitaría la realización de múltiples biopsias.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Gliadin Peptides as Triggers of the Proliferative and Stress/Innate Immune Response of the Celiac Small Intestinal Mucosa
2. Vaquero L et al. A review of diseases related to the intake of gluten. Revisión de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten. *Nutrición Hospitalaria*, vol. 31, núm. 6, 2015, pp. 2359-2371
3. Kevin Berman, MD, PhD, Atlanta Center for Dermatologic Disease, Atlanta, GA. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Isla Ogilvie, PhD, and the A.D.A.M. Editorial team.
4. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ: British Medical Journal*. 2015;351:h4347.
5. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity
6. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev* 260: 221–234.
7. Parada A, Araya M. El gluten. Su historia y efectos en la enfermedad celíaca. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1319-1325
8. Freeman HJ. Celiac Disease: A Disorder Emerging from Antiquity, 15. Di Sabatino A, Coraza G. Coeliac disease. *Lancet* 2009, 373: 1480-94
16. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J, ACG Clinical Guidelines. Diagnosis of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 213; 108: 656-76
17. Araya M, Oyarzún A, Lucero Y, Espinosa N, Pérez Bravo F. Its Evolving Classification and Risk, and Potential New Treatment Paradigms. *Gut and Liver*. 2015;9(1):28-37.
9. Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy
10. Vriezinga SL, Mearin ML. [Gluten tolerance as a result of earlier exposure?]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2013;157:A6349.Disease
11. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:540–51.
12. Ludvigsson JF, Fasano A. Timing of introduction of gluten and celiac disease risk. *Ann Nutr Metab* 2012;60 Suppl 2:22-9.
13. MI Pinto-Sanchez, EF Verdu, MC Gordillo, et al. Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29(2):104-110.
14. Stonier, Spencer W., and Kimberly S. Schluns. "Trans-Presentation: A Novel Mechanism Regulating IL-15 Delivery and Responses." *Immunology letters* 127.2 (2010):85–92. *PMC*. Web. 26 Mar. 2016.
- DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First Degree Relatives. *Nutrients* 2015; 7: 4955-65
18. Oxentenko A, Murray J. Celiac Disease. Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (8): 1396-404