

Estudio de la enfermedad celíaca en la población pediátrica de Cantabria y sus familiares de primer grado

Lucía Díaz de Entresotos Villazán^a, Luis de la Rubia Fernández^a, Marcos López Hoyos^b, Carlos Ruiz de Alegría^a, Pablo Sánchez Velasco^a y Pedro Fernández García^a

^aSección de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

^bServicio Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad celíaca (EC) es una entidad mediada por fenómenos autoinmunes, que se presenta en sujetos susceptibles genéticamente. El 90% de los pacientes presenta el heterodímero HLA-DQ2, y el 10% restante suele presentar el HLA-DQ8.

OBJETIVO: Estudiar las características de la EC en la población pediátrica de Cantabria y en sus familiares de primer grado, fundamentalmente en los aspectos relacionados con el haplotipo, la serología y sus formas de presentación clínica.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio de 86 pacientes celíacos y 215 familiares de primer grado. Se recogieron datos clínicos, analíticos, inmunológicos, histológicos y de tipificación genómica.

RESULTADOS: El 95% de los casos se iniciaron con clínica clásica y el 5% eran formas monosintomáticas. Un 95% presentaba positividad a anticuerpos antigliadina (AAG) y anti-transglutaminasa (AATG), y eran negativos el 5% (todos con déficit de IgA). Genótipicamente, un 71% eran portadores del DQ2 (incluidos los homocigotos y los heterocigotos), y un 9,5% del DQ8. Un 22% no presentaba heterodímero de riesgo. En el estudio familiar se hallaron 6 familiares con EC (3 AAG positivos y 4 AATG positivos). Del total, el 49% de los familiares portaba el DQ2, un 15% el DQ8, y un 40% no presentaba el heterodímero de riesgo.

CONCLUSIONES: El HLA más prevalente en nuestra comunidad fue el DQ2 (71%), claramente menor que lo publicado en nuestro medio. La prevalencia de EC en familiares de

primer grado fue similar al resto de España (2,8%). Nuestros datos apoyan la necesidad del estudio sistemático en familiares de primer grado de pacientes celíacos.

STUDY OF CELIAC DISEASE IN THE PEDIATRIC POPULATION OF CANTABRIA (SPAIN) AND FIRST-DEGREE RELATIVES

BACKGROUND: Celiac disease (CD) is an autoimmune disease that affects genetically predisposed individuals. The HLA-DQ2 heterodimer is present in nearly 90% of patients while HLA-DQ8 is found in the remaining 10%.

AIM: To study the characteristics of CD in pediatric patients in Cantabria and their first-degree relatives, with special emphasis on factors related to haplotype, serology, and forms of clinical presentation.

PATIENTS AND METHODS: Eighty-six patients with CD and 215 first-degree relatives were HLA genotyped. Clinical, laboratory, immunologic, and histological data were obtained from all patients.

RESULTS: Clinical presentation was classical in 95% of the patients and mono-symptomatic in the remaining 5%. Anti-gliadin antibodies (AGA) and anti-transglutaminase antibodies (ATGA) were positive in 95% of the patients and negative in 5% (all with IgA deficiency). DQ2 was found in 71% of the patients (homozygotes or heterozygotes) and DQ8 was found in 9.5%. No heterodimers of risk were found in 22%. CD was found in six relatives (three were positive for AGA and four were positive for ATGA). Forty-nine percent of the relatives carried the DQ2 heterodimer and 15% the DQ8 heterodimer; no heterodimers of risk were found in 40%.

CONCLUSIONS: The most prevalent HLA found in patients with CD in the autonomous region of Cantabria was DQ2 (71%). This prevalence is clearly lower than that reported in other Spanish regions. The prevalence of CD among first-degree relatives was similar to that found in other studies performed in Spain (2.8%). Our data support the need for systematic study of the first-degree relatives of patients with CD.

Correspondence: Dra. L. Díaz de Entresotos Villazán.
Sección Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santa Lucía, 3. 39003 Santander. Cantabria. España.
Correo electrónico: identresotos@yahoo.es

Recibido el 24-5-2007; aceptado para su publicación el 3-9-2007.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una entidad mediada por fenómenos autoinmunes, que se define como una intolerancia permanente al gluten; se caracteriza por una lesión inflamatoria en el intestino delgado que se produce en sujetos susceptibles genéticamente y con unos factores ambientales propicios¹.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las derivadas del cuadro malabsortivo. Cada vez con más frecuencia se describen formas oligo/monosintomáticas con determinados síntomas, como elevación de las transaminasas, alteración del esmalte dentario, estreñimiento, retraso puberal, artritis, osteoporosis, epilepsia (con o sin calcificaciones intracraneales) y ataxia, entre otras^{1,2}.

En los últimos años se han descrito formas silentes y latentes de la enfermedad (tabla I), sobre todo detectadas en familiares de primer grado de pacientes celíacos^{1,3,4}. En la forma silente la enfermedad es asintomática, y presenta marcadores serológicos positivos y una biopsia compatible. La forma latente presenta una serología positiva y una biopsia normal que, con el tiempo, evolucionará a una atrofia de vellosidades, con el consiguiente riesgo de desarrollo de la enfermedad¹. Con la descripción de estas nuevas formas de EC, su prevalencia en la población europea está en torno al 1%¹.

Se sabe que la EC es más frecuente entre los familiares de pacientes, cuyas cifras oscilan entre el 2,6 y el 16%⁵. Sin embargo, difícilmente estos familiares se diagnostican por las manifestaciones clínicas, ya que el 50% está asintomático o presenta formas atípicas que dificultan su identificación⁶.

La sospecha diagnóstica debe ser fundamentalmente clínica y reforzarse con los marcadores serológicos. Los pacientes con EC presentan positividad de los anticuerpos antigliadina (AAG), antitransglutaminasa (AATG) y antiendomiso (AAE); estos últimos cada vez se utilizan menos, y han sido desplazados por los AATG, que han demostrado una alta sensibilidad y una especificidad diagnóstica superior al 90%^{7,8}.

Respecto al diagnóstico de certeza, la biopsia intestinal de yeyuno es el patrón de referencia. La biopsia más importante y necesaria es la primera, que se realizará en el momento del diagnóstico de sospecha y antes de la supresión del gluten; puede ser la única en niños mayores de 2 años

que presentan una sintomatología clínica clásica, con una respuesta clara a la supresión del gluten⁹.

Dentro de los factores genéticos, se ha demostrado una fuerte asociación entre esta enfermedad y la molécula HLA de clase II, especialmente en nuestro medio HLA-DQ2 y HLA-DQ8. En la mayoría de los estudios realizados hasta el momento⁹⁻¹⁵ el 90% de los pacientes presenta el heterodímero HLA-DQ2, que está codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201. Este heterodímero, a su vez, se asocia en la mayoría de los casos al DR3, y en sujetos heterocigotos al DR7/DR5. El 10% restante suele presentar un segundo heterodímero de riesgo, HLA-DQ8, codificado por los alelos DQA1*0301 y DQB1*0302, asociado en este caso al DR4. Algunos pacientes no son portadores de estos heterodímeros de riesgo, pero se ha observado que al menos presentan uno de los dos alelos (en la mayoría de los casos uno de los alelos del DQ2, el DQA1*0501 o el DQB1*0201); se ha descrito un mínimo porcentaje de pacientes con ambos alelos ausentes¹.

Aproximadamente el 30-40% de la población general presenta el heterodímero DQ2, por lo que su presencia no es condición de riesgo suficiente para padecer la enfermedad y sugiere que pueden estar implicados otros genes, tanto no DQ como no HLA¹⁴.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo de 86 pacientes menores de 15 años con EC confirmada, controlados en las consultas de gastroenterología infantil del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, de Cantabria, y 215 familiares de primer grado (78 padres, 82 madres y 55 hermanos). En todos ellos se hizo un estudio clínico, serológico y genómico. En los casos sugestivos de posible EC se realizó una biopsia intestinal. De todos los sujetos incluidos en el estudio se revisaron las historias clínicas, recogiendo los siguientes datos en el momento del diagnóstico: datos clínicos, parámetros analíticos (hemoglobina, hematocrito, hierro, ferritina, transaminasas, glucosa y colesterol) estudio inmunológico, histológico y tipificación genómica (HLA tipo II: DRB1, DQB1 y DQA1). La determinación de la concentración sérica de IgA total se realizó mediante nefelometría (Dade Behring, Marburg, Alemania). Los AAG y AATG se estudiaron mediante ELISA comerciales (Biosystems, Barcelona y Binding Site, Birmingham, Reino Unido). Se consideraron títulos positivos de AAG y AATG unas cifras superiores a 20 UA/l (unidades arbitrarias/litro) y a 25 U/ml (unidades titulación/mililitro), respectivamente. En caso de deficiencia selectiva de IgA, se estudió el isotipo IgG de los autoanticuerpos, mediante el empleo de un conjugado específico. La tipificación HLA se realizó a partir de ADN genómico extraído de células mononucleares sanguíneas mediante DNazol. Los alelos HLA DRB1, DQA1 y DQB1 se detectaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-SSO dot blot inverso, PCR-SSP y PCR-RFLP, respectivamente.

TABLA I. Manifestaciones clínicas y clasificación

Enfermedad celíaca clásica	Enfermedad celíaca monosintomática	Enfermedad celíaca silente	Enfermedad celíaca latente
Diarrea	Talla baja	Asintomático + biopsia compatible	Biopsia normal + anticuerpos positivos (con/sin clínica)
Anorexia	Retraso puberal		
Distensión abdominal	Estreñimiento		
Vómitos	Anemia-ferropenia		
Pérdida de peso	Elevación de las transaminasas		
Cambio de carácter	Alteraciones del ciclo menstrual		
	Alteraciones neurológicas		
	Dermatitis herpetiforme		
	Artritis/artralgias		
	Osteopenia		
	Alteraciones del esmalte dental		
	Glositis/aftas orales		

La biopsia se realizó mediante cápsula de Crosby según la técnica habitual; se extrajeron 2 muestras, y se procesaron posteriormente para su estudio histológico, considerándose compatible con el diagnóstico de EC la que cumplía criterios de MARSH IIIa, IIIb o IIIc⁹.

RESULTADOS

Estudio de los pacientes

Formas de presentación clínica

De los 86 pacientes seleccionados en el estudio, un 66% correspondía a mujeres (57 pacientes) y un 34%, a varones (29 pacientes). El inicio de los síntomas estaba entre los 7 meses y los 6 años de edad, con una media de edad de $14,93 \pm 8,46$ meses. El rango de edad en el momento del diagnóstico estaba entre los 10 meses y los 6 años y 10 meses, con una media de $22,39 \pm 12,84$ meses.

El 95% de los sujetos (82 pacientes) presentaba clínica malabsortiva, y el resto eran formas monosintomáticas (3 pacientes): una de ellas se detectó en el contexto de una tiroiditis al realizarse el cribado de autoinmunidad; los otros 2 casos se detectaron durante el estudio de una anemia ferropénica recurrente tras el tratamiento con suplementos de hierro. Un 2,3% (2 pacientes) presentaba síndrome de Down.

Dado que es una entidad mediada por fenómenos autoinmunes, se buscaron otras enfermedades asociadas, y se detectaron en un 3,5% del total de casos estudiados otras enfermedades autoinmunes asociadas (3 pacientes): tiroiditis, diabetes mellitus y miastenia gravis.

Estudios serológicos

Se detectaron 4 casos con déficit selectivo de IgA (4,6%). Los AAG se analizaron en 82 pacientes, y fueron positivos en el 95% de los casos (78 pacientes), el 5% restante que presentaba negatividad en los anticuerpos correspondía a los 4 pacientes con déficit selectivo de IgA; de estos 4 casos, todos presentaban positividad para el isotipo IgG. En el caso de los AATG, se disponía de muestras de 56 pacientes, con positividad en 51 de los niños estudiados (91%). El 9% de los pacientes con AATG negativos correspondía a 4 casos con déficit selectivo de IgA y uno con valores totales de IgA dentro de la normalidad. También en este caso todos los pacientes con déficit de IgA eran positivos para el isotipo IgG.

Estudio anatomopatológico

Se revisaron 78 biopsias duodenales, un 80% (62 pacientes) se catalogaron como atrofia subtotal (Marsh IIIb) y

un 20% (16 pacientes), como atrofia parcial severa (Marsh IIIa). De los 86 pacientes, en 4 casos no se pudo realizar una biopsia, dado el deterioro de su estado general, y en otros 4 casos la biopsia fue fallida y no valorable. Hemos incluido estos casos dentro del estudio, ya que normalizaron la sintomatología clínica tras la retirada del gluten, los resultados eran normales en la histología intestinal de la segunda biopsia y todos presentaron una recaída clínica e histológica tras la sobrecarga con gluten.

Estudio HLA

Dentro de la tipificación genómica se analizó el HLA de clase II de los 86 pacientes (tabla II). Un 57% eran heterocigotos DQ2, un 11,6%, DQ2-DQ2, un 7%, DQ8, un 2,3%, DQ2-DQ8, y no se encontró ningún caso que fuera DQ8-DQ8. Un porcentaje elevado (22%) no era portador de HLA de riesgo. Del total de casos sin haplotipo HLA de riesgo, un 79% portaba el alelo DQB1*0201, un 16% el DQA1*0501 y sólo un 5% tenía ambos alelos de riesgo ausentes.

En todos los pacientes se analizó también el alelo DRB1, y se encontró la siguiente asociación (tabla II): de los heterocigotos DQ2, el 86% se asociaba a DR3, un 12%, al DR7, y un 2%, al DR1; entre los homocigotos DQ2-DQ2, el 100% se asociaba a DR3-DR3; entre los heterocigotos DQ8, un 85% estaba asociado al DR4 y un 15% al DR7, y entre los heterocigotos DQ2-DQ8, el 100% era DR3-DR4.

Estudio de familiares

Estudio serológico

Se encontró positividad a AAG tipo IgA en 9 de los 215 familiares (4,2%). Del 95,8% restante con AAG negativos, 2 de ellos correspondían a familiares con déficit de IgA. En ellos se determinó el isotipo de anticuerpos IgG, que fue positivo en los 2 sujetos. Los AATG IgA fueron positivos en 11 (5,1%) de los 215 casos, y entre los que presentaban negatividad a éstos se encontraban también los 2 familiares con déficit selectivo de IgA referidos previamente, en los que la detección de los AATG tipo IgG fue positiva. Así, si unificamos a todos los pacientes positivos (IgA + IgG), encontramos 11 familiares (5,1%) con AAG y 13 familiares (6%) con AATG.

Por último, en 2 familiares (incluido uno dentro de los 9 con positividad para AAG y el otro dentro de los 11 con positividad para los AATG) se detectó simultáneamente positividad para ambos anticuerpos, AAG y AATG tipo IgA, y ambos se encontraban asintomáticos.

TABLA II. Distribución de alelos HLA en los pacientes celíacos

HLA II	DQ2	DQ2/DQ2	DQ8	DQ8/DQ8	DQ2/DQ8	Sin HLA de riesgo
86 casos	49 DR3 = 42 DR7 = 6 DR1 = 1	10 DR3 = 10	6 DR4 = 5 DR7 = 1	0	2 DR3/DR4 = 2 DQA1*0501 = 3 Ningún alelo = 1	19 DQB1*0201 = 15

DQ2: DQA1*0501 + DQB1*0201.
DQ8: DQA1*0301 + DQB1*0302.

TABLA III. Distribución de alelos HLA en los familiares de los pacientes celíacos

HLA II	DQ2	DQ2/DQ2	DQ8	DQ8/DQ8	DQ2/DQ8	Sin HLA de riesgo
215 familiares	82 DR3 = 78 DR7 = 4	13 DR3 = 13	20 DR4 = 19 DR7 = 1	3 DR4 = 3	11 DR3/DR4 = 11	86

DQ2: DQA1*0501 + DQB1*0201.
DQ2: DQA1*0501 + DQB1*0201.

Estudio HLA

La tipificación genómica (tabla III) detectó 82 familiares heterocigotos para el HLA-DQ2 (38,1%), de los cuales 4 se asociaban al DR7 y 78, al DR3. Trece familiares (6%) eran homocigotos DQ2-DQ2, todos asociados al DR3-DR3; se encontraron 20 familiares (9,3%) heterocigotos DQ8, 19 asociados al DR4 y 1 al DR7; 3 (1,4%) eran homocigotos DQ8-DQ8, todos ellos asociados al DR4-DR4; 11 familiares (5,1%) eran heterocigotos DQ2-DQ8, todos asociados al DR3-DR4; por último, 86 (40%) familiares no eran portadores de ningún heterodímero de riesgo.

Clínica

Los resultados obtenidos del análisis de la sintomatología clínica de los familiares se recogen en la tabla IV. Clínicamente, presentaron algún tipo de síntoma 4 familiares (3 hermanos y una madre) de los 215 casos: un hermano presentaba una lesión cutánea y fue diagnosticado de dermatitis herpetiforme; un hermano con ataxia cerebelosa fue diagnosticado de cerebelitis; un hermano con cuadro de vómitos y diarrea de pocos meses de evolución y una madre con alteraciones gastrointestinales inespecíficas fueron diagnosticados de síndrome del intestino irritable en la infancia. De estos 4 familiares con clínica, 2 tenían los AATG positivos (> 100 U) y uno los AAG positivos. En el cuarto familiar con síntomas se detectó un déficit selectivo de IgA, con AATG y AAG de clase IgG positivos. Se diagnosticaron 6 casos de EC (familiares A, B, D, F, H e I) de 215 familiares estudiados, lo que supone una pre-

valencia del 2,8%. En el caso del familiar B no se practicó una biopsia intestinal por negativa de la familia, y el gluten de la dieta se retiró de forma unilateral por parte de los padres. Hemos incluido este familiar dentro del grupo de pacientes celíacos, ya que los datos clínicos que presentaba, junto con la mejoría éstos tras la supresión del gluten de la dieta y la negativización de los anticuerpos, orientan claramente el diagnóstico. En 2 casos (familiares E y G) no se pudo confirmar el diagnóstico porque, a pesar de tener HLA y serología compatibles, se negaron a la realización de una biopsia. En la actualidad realizan controles clínicos evolutivos, siguen una dieta normal y se encuentran asintomáticos.

El caso del familiar C, que presentaba anticuerpos de clase IgG positivos con biopsia normal (indicativo de una EC latente), no lo hemos incluido entre los 6 con casos con EC, ya que está siendo objeto de seguimiento clínico en la actualidad.

Por último, los 6 nuevos casos diagnosticados siguen actualmente una dieta sin gluten, con una evolución favorable de los títulos de anticuerpos y la clínica.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos del estudio de nuestros pacientes confirman la mayor prevalencia de casos en niñas que en niños, de manera similar a lo registrado en la literatura médica¹. De los 3 pacientes con formas de presentación oligosintomáticas, 2 de ellos (2,3%) presentaban anemia ferropénica recurrente, cifra muy inferior a lo registrado en

TABLA IV. Resultados obtenidos del estudio de los familiares con serología sospecha

	Parentesco	HLA	Clínica	IgA total	Serología	Biopsia
Familiar A	Hermano	DQ2 DR7	Dermatitis herpetiforme	Normal	AAG (-) AATG (+)	Positiva
Familiar B	Hermano	DQ2 DR3	Cerebelitis	Normal	AAG (+) AATG (-)	No realizada
Familiar C	Hermano	—	Vómitos y diarrea	Déficit de IgA	AAG IgG (+) AATG IgG (+)	Normal
Familiar D	Padre	DQ2 DR3	Asintomático	Normal	AAG (+) AATG (+)	Positiva
Familiar E	Padre	DQ2DQ2 DR3DR3	Asintomático	Déficit de IgA	AAG IgG (+) AATG IgG (+)	No realizada
Familiar F	Padre	DQ2 DR3	Asintomático	Normal	AAG (-) AATG (+)	Positiva
Familiar G	Padre	DQ8 DR4	Asintomático	Normal	AAG (+) AATG (+)	No realizada
Familiar H	Madre	DQ2 DR3	Asintomático	Normal	AAG (+) AATG (+)	Positiva
Familiar I	Madre	DQ2DQ8 DR3DR4	Colon irritable	Normal	AAG (-) AATG (+)	Positiva

Ig: inmunoglobulina.

otras series, ya que la prevalencia de EC en este grupo varía entre un 10 y un 15% en los pacientes que además asociaban algún síntoma gastrointestinal¹⁶, y hasta un 30% en los que únicamente presentaban una anemia ferropénica¹⁷. El tercero, con tiroiditis autoinmune, fue diagnosticado de EC en el curso del estudio de su enfermedad de base. La tiroiditis puede considerarse más como una enfermedad asociada que como una manifestación oligosintomática en sí misma. Este tipo de enfermedades asociadas fueron inicialmente descritas sobre todo en los adultos, pero los avances en los conocimientos sobre ella ha hecho posible detectarlas en la infancia¹⁸. Sin embargo, nuestros datos difieren de lo reflejado por otros autores, que cifran la presencia de estas enfermedades asociadas entre un 10%¹ y un 15%¹⁹. Quizá la diferencia puede estar en que ellos observan un desplazamiento de los grupos de pacientes hacia edades más tardías que las encontradas en nuestra serie.

Varias enfermedades de base genética se han asociado a la EC (síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams, déficit selectivo de IgA)²⁰, y entre todas ellas el síndrome de Down ha sido el más estudiado. Un 2,5% de nuestros pacientes presentó síndrome de Down, cifra que contrasta con el 6,6% publicado en otras áreas de nuestro país²¹, pero es más cercana al 3,2% de Estados Unidos²² o al 3,9% de Suecia²³.

En todos nuestros pacientes se realizó un estudio de HLA, y se halló una prevalencia de DQ2 en el 71%, cifra muy inferior a la referida en grupos de pacientes celíacos de nuestro país (93%)¹² y en series europeas (86-94%)²⁴. Éste es un dato que cabe destacar, dado que la población estudiada fue homogénea y en nuestro entorno no hay diferencias étnicas destacables.

En el estudio de los familiares encontramos que el 2,8% presentaba una EC, cifra idéntica a la observada en el País Vasco en un grupo de 642 familiares de primer grado²⁵; en otras series de familiares estas cifras oscilan entre el 2,6 y el 16%⁵. Se ha sugerido que esta amplitud de rango podría atribuirse a errores en la selección de las familias, a una relación con el caso índice, a criterios diagnósticos o al diseño del estudio¹⁶. Incluso es posible que la edad de las personas estudiadas pueda considerarse un factor determinante, ya que se ha observado en varios estudios prospectivos que los marcadores serológicos e histológicos de EC pueden desarrollarse en personas predispuestas genéticamente tras haberse demostrado su negatividad en estudios previos¹². Esto corrobora los hallazgos de nuestra serie, en la que el número de adultos es el doble que el de niños detectados. Este hecho puede sugerir la existencia de una correlación entre la duración de la exposición al gluten y el desarrollo de una respuesta inmune en sujetos predispuestos genéticamente. Aunque, por otro lado, se ha sugerido que es la edad del paciente en sí y no el tiempo de exposición al gluten el factor que condiciona la aparición de autoinmunidad²⁶. Una prevalencia entre adultos/niños similar a la nuestra se ha descrito en un amplio estudio multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos²⁷.

Hemos encontrado que el 5,1% de los familiares estudiados presentaba AAG (IgA/IgG) positivos, cifra muy similar al 6% encontrada por Corazza et al²⁸ en su estudio de

328 familiares. Estos datos contrastan con los referidos por otros grupos en nuestro país, que reflejan cifras del 10-12,5% de familiares con AAG de clase IgA^{25,29}, y claramente superiores a los referido por Farré et al¹² en su estudio de 669 familiares, que encontraron sólo un 1,9% de ellos con positividad a los mismos isotipos de dichos anticuerpos. En el único estudio publicado en este sentido en Cantabria autónoma, realizado en población adulta⁵, se encuentra un 3,8% de familiares con anticuerpos antigliadina (IgA/IgG) positivos. La explicación para estas variaciones en las cifras no está clara, y puede deberse a que los familiares de primer grado tienen una mayor predisposición a la producción de estos anticuerpos³⁰. Complementamos el estudio con la determinación de los AATG, que han demostrado tener por sí solos un valor predictivo positivo del 75-80% en relación con la confirmación por biopsia de la EC³¹. Sin embargo, hemos encontrado muy pocos estudios en familiares utilizando estos anticuerpos como técnica de cribado. En nuestra serie un 6% de familiares (13 casos) presentaba AATG (IgA/IgG). Otros autores han referido cifras muy discordantes, como las recogidas en el estudio de Mustalahti et al³², en el que un 12,9% de 466 familiares estudiados presentaban positividad de estos anticuerpos (IgA); en Cantabria, en el estudio realizado en adultos, referido previamente⁵, se encontraron AATG (IgA/IgG) positivos sólo en un 2,7% de los familiares estudiados.

Si analizamos los 6 casos de enfermedad celíaca detectados en nuestro estudio, 5 de ellos presentaban AATG positivos (IgA/IgG), todos de clase IgA, en títulos superiores a 100 U/ml. Estos datos confirman la eficacia de este marcador para detectar la enfermedad y apoyan su uso como técnica de cribado muy útil en nuestro medio. De hecho, recientemente se ha postulado que las cifras superiores a 100 U/ml son muy indicativas de una EC, y en determinadas circunstancias incluso podrían evitar la realización de una biopsia intestinal para confirmar la sospecha diagnóstica de EC⁷.

En nuestro estudio la determinación del HLA en los familiares refleja una prevalencia de DQ2 del 49,2%, ligeramente superior al 39,5% que presenta la población general, pero muy alejadas del 64% referido en Cataluña por Farré et al¹². Sin embargo, y en concordancia con estos últimos autores, en todos los familiares con EC de nuestro estudio encontramos la presencia de DQ2. Por último, cabe destacar que hemos encontrado otro haplotipo de riesgo, el DR3, en todos los pacientes diagnosticados de EC. Esto se debe a que el DR3 está en desequilibrio de ligamiento con el DQ2. Del conjunto de los 6 casos diagnosticados, 3 de ellos presentaban algún tipo de sintomatología, en concreto uno con clínica gastrointestinal. El único adulto sintomático había sido diagnosticado de síndrome de intestino irritable. Algunos estudios recientes sugieren la necesidad de un cribado de la EC en este grupo de pacientes, y que hasta un 5% de los pacientes que cumplen los criterios Roma II para el diagnóstico de colon irritable presentaba una EC de base³³. El hecho de que en nuestra serie la mayoría de los pacientes sintomáticos detectados entre los familiares sean niños apoya lo publicado, en relación con la mayor presencia de sintomatología en la infancia y la

posibilidad de permanecer indetectable hasta la edad adulta en muchos casos²⁷. El familiar E está en la actualidad en seguimiento, ya que la presencia de DQ2 en homocigosis junto con el déficit de IgA (altamente prevalente en la EC) y la presencia de AAG y AATG (clase IgG) orientan claramente el diagnóstico de EC. No obstante, debido a que se encuentra asintomático y a la negativa de éste a someterse a la realización de una biopsia intestinal, es imposible, por el momento, confirmar la sospecha diagnóstica.

En la actualidad no hay evidencias de que la realización de un cribado de la EC en la población general sea útil; pero sí se ha demostrado su utilidad cuando se realiza en poblaciones de riesgo (familiares de primer grado, diabetes mellitus tipo 1, anemia ferropénica, etc.), tanto en adultos como en niños, si bien en estos últimos se recomienda realizarlo en edades superiores los 3 años de edad, ya que en edades más tempranas los resultados son poco representativos^{25,31}. En este sentido, la técnica ideal para el cribado de la EC –aspecto confirmado además por nuestros datos– es la detección de autoanticuerpos, especialmente los AATG, por su alta sensibilidad y especificidad. El estudio de HLA es una ayuda importante para determinar los grupos de riesgo genético, pero no sirve para definir la enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362:383-91.
- De la Torre N, Fernández LI, Velayos B, González JM, Garrote JA. Elevated transaminases levels in adult celiac disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:101-2.
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006;55:1739-45.
- Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Screening for celiac disease in high risk groups. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:561-6.
- López-Hoyos M, Bartolomé-Pacheco MJ, Castro B, Fernández F, De las Heras Castaño G. Cribado de la enfermedad celíaca en familiares de primer grado. *Med Clin (Barc)*. 2003;120: 132-4.
- Vergara J, Núñez M, Jiménez RM. La enfermedad celíaca en familiares de primer grado. *Aten Primaria*. 2005;35:198-203.
- Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics*. 2005; 115:1341-6.
- Fernández ML, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Marugan JM. Usefulness of anti-transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:437-40.
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
- Vargas ML, Melero J, Fernández de Mera JJ, González C, Catalina I, Romero A. Marcadores serológicos y genéticos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:412-9.
- Szaflarska-Szczepanik A, Czerwionka-Szaflarska M. The frequency of occurrence and clinical picture of celiac disease in the parents of children with the disease. *Med Sci Monit*. 2001; 7:971-6.
- Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldegue X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Dig Dis Sci*. 1999;44: 2344-9.
- Fassano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 1:68-73.
- Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3: 843-51.
- Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Nuñez J, Bilbao JR, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:80-4.
- Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 1:57-67.
- Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:469-72.
- Catassi C, Fasano A. New developments in childhood celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4:238-43.
- Steens RF, Csizmadia CG, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML, et al. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr*. 2005;147: 239-43.
- Vita LA, Bengoechea L, Abalo C, Fernández J, Castiella A. Celiac disease and selective IgA deficit. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:361.
- Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:263-7.
- Mackey J, Treem WR, Worley G, Boney A, Hart P, Kishnani PS. Frequency of celiac disease in individuals with Down syndrome in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40: 249-52.
- Hansson T, Anneren G, Sjoberg O, Klareskog L, Dannaeus A. Celiac disease in relation to immunologic serum markers, trace elements, and HLA-DR and DQ antigens in Swedish children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29: 286-92.
- Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998;59:169-75.
- Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, García-Masdevall D, Rodríguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:304-9.
- Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi J. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001;49: 502-5.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286-92.
- Corazza G, Valentini RA, Frisoni M, Volta U, Corrao G, Bianchi FB, et al. Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. *Gastroenterology*. 1992;103:1517-22.
- Ribes C, Peña AS, Pereda A, Ferrer J. IgA gliadin antibodies, a useful screening test for celiac disease in family members of children with celiac disease. *J Clin Nutr Gastroenterol*. 1991;6: 196-202.
- Stern M, Bender SW, Gruttner R, Posselt HG, Strobel S. Serum antibodies against gliadin and reticulin in a family study of coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 1980;135:31-6.
- Hoffenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, Uhlhorn C, Haas JE, Sokol RJ, et al. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr*. 2000;137:356-60.
- Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, Laurila K, Collin P, Partinen J, et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:161-5.
- Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2004;126:1721-32.