

ENFERMEDAD CELÍACA

NUEVAS METODOLOGÍAS BIOQUÍMICAS DIAGNÓSTICAS

Néstor Litwin

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari
Universidad de Buenos Aires

Prevalencia de Enfermedad Celíaca en Población Pediátrica Argentina

Multicéntrico 2008-2009
Comisión Nacional Salud Ciencia y
Tecnología
Ministerio de Salud de la Nación

Participantes

- ▶ Coordinadora: Dra. Mabel Mora
- ▶ Hospital Base: ***Hospital Materno Infantil de San Isidro***
- ▶ Coordinador Bioquímico: Dr. Nestor Litwin
- ▶ Becarios:
 - ▶ 1-Dra. María Solaegui *Htal. Materno Infantil de San Isidro*
 - ▶ 2-Dr. Gonzalo Ortiz *Htal. Nacional Prof. A. Posadas*
 - ▶ 3-Dra. Marta Wagener *Htal. de Niños de Santa Fe Dr. O. Alassia*
 - ▶ 4-Dra. Cinthia Bastianelli *Htal de Niños de Salta*
 - ▶ 5-Dra. Gabriela Oropeza *Htal. Infantil de Córdoba*
 - ▶ 6-Dra. Gabriela Rezzónico *Sanatorio San Lucas (San Isidro),
CEMIC (CABA)*

Prevalencia estimada

2.219 niños estudiados

1,26% (1:79)



10/05/2006

MÉTODOS

- ▶ **MÉTODOS TRADICIONALES POCO USADOS**

Van DE KAMER

CLEARANCE DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

- ▶ **MÉTODOS EN DESUSO:**

PRUEBA DE LA D-XILOSA

- ▶ **MÉTODOS ACTUALES:**

ANTICUERPOS CIRCULANTES

TESTS INMUNOGENÉTICOS: DQ2/DQ8

LAS ENTEROPATÍAS PERDEDORAS DE PROTEÍNAS Y EL CLEARANCE DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

- × ES LA TRASLOCACIÓN IRREVERSIBLE DE PROTEÍNAS ENDÓGENAS DEL COMPARTIMENTO VASCULAR HACIA LA LUZ DEL APARATO DIGESTIVO

ENTEROPATIAS PERDEDORAS DE PROTEINAS: MECANISMOS

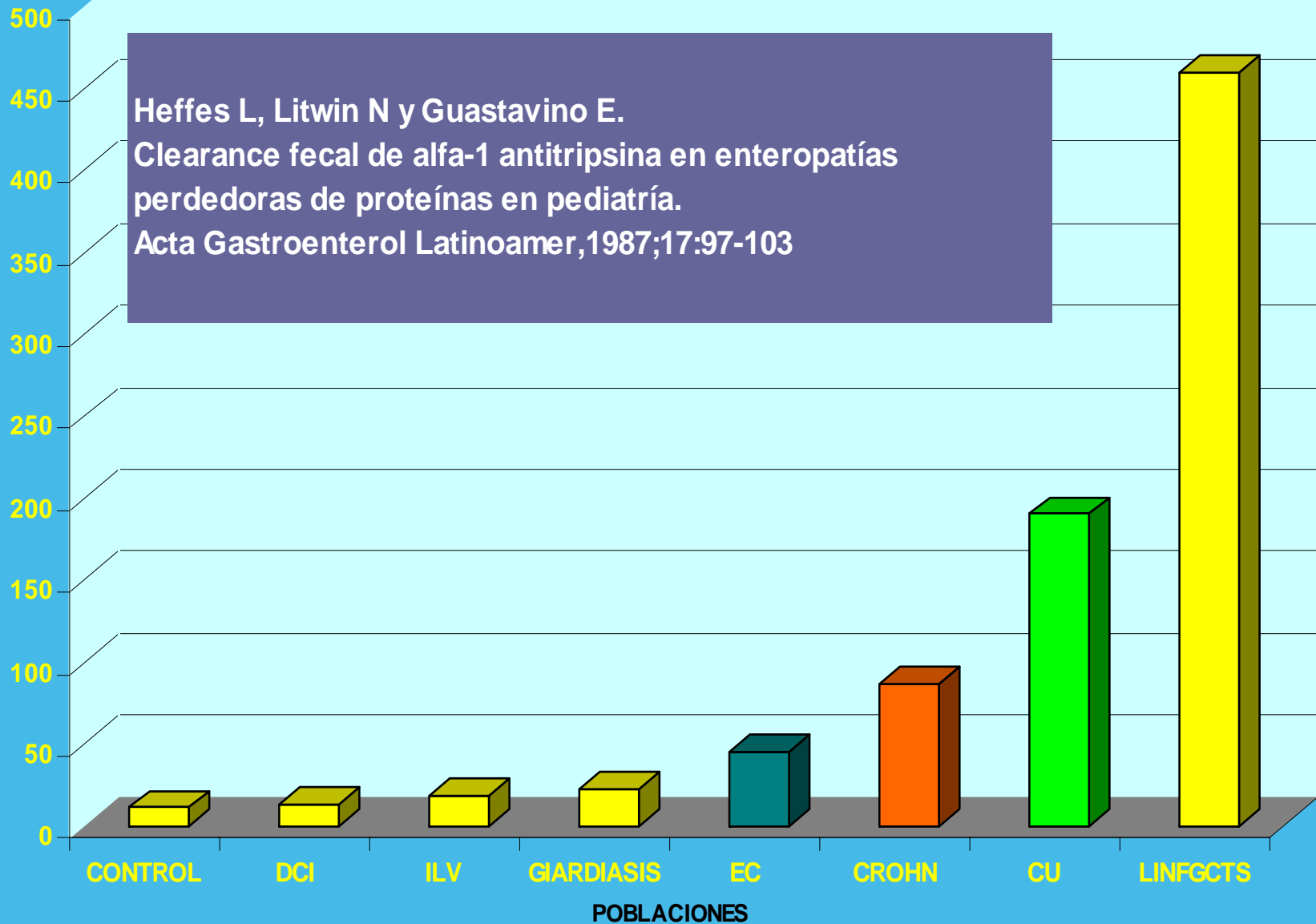
- ▶ Por trastornos metabólicos, neoplásicos o inmunológicos del epitelio
- ▶ Por pasaje a través de la mucosa ulcerada
- ▶ Por trastornos anatómicos vasculares o linfáticos
- ▶ Por incremento de la presión linfática

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEINAS: PATOLOGÍAS ASOCIADAS

- ENFERMEDAD CELIACA
- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
- LINFANGIECTASIA INTESTINAL
- PARASITOSIS
- INTOLERANCIA A LA PROTEINA DE LA LECHE DE VACA
- INFECCIÓN BACTERIANA ENTEROINVASIVA
- CITOMEGALOVIRUS
- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
- ENFERMEDAD DE MENETRIER
- PERICARDITIS CONSTRICTIVA
- ADENOMA VELLOSO DE COLON

Heffes L, Litwin N y Guastavino E.
Clearance fecal de alfa-1 antitripsina en enteropatías
perdedoras de proteínas en pediatría.
Acta Gastroenterol Latinoamer, 1987;17:97-103

CIAT
ml/24hs



LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA:

LOS ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE LA
ENFERMEDAD CELÍACA

ANTI GLIADINA

ANTI ENDOMISIO

ANTI TRANSGLUTAMINASA

QUÉ EXPRESAN LOS ANTICUERPOS

- ▶ **ANTI GLIADINA**

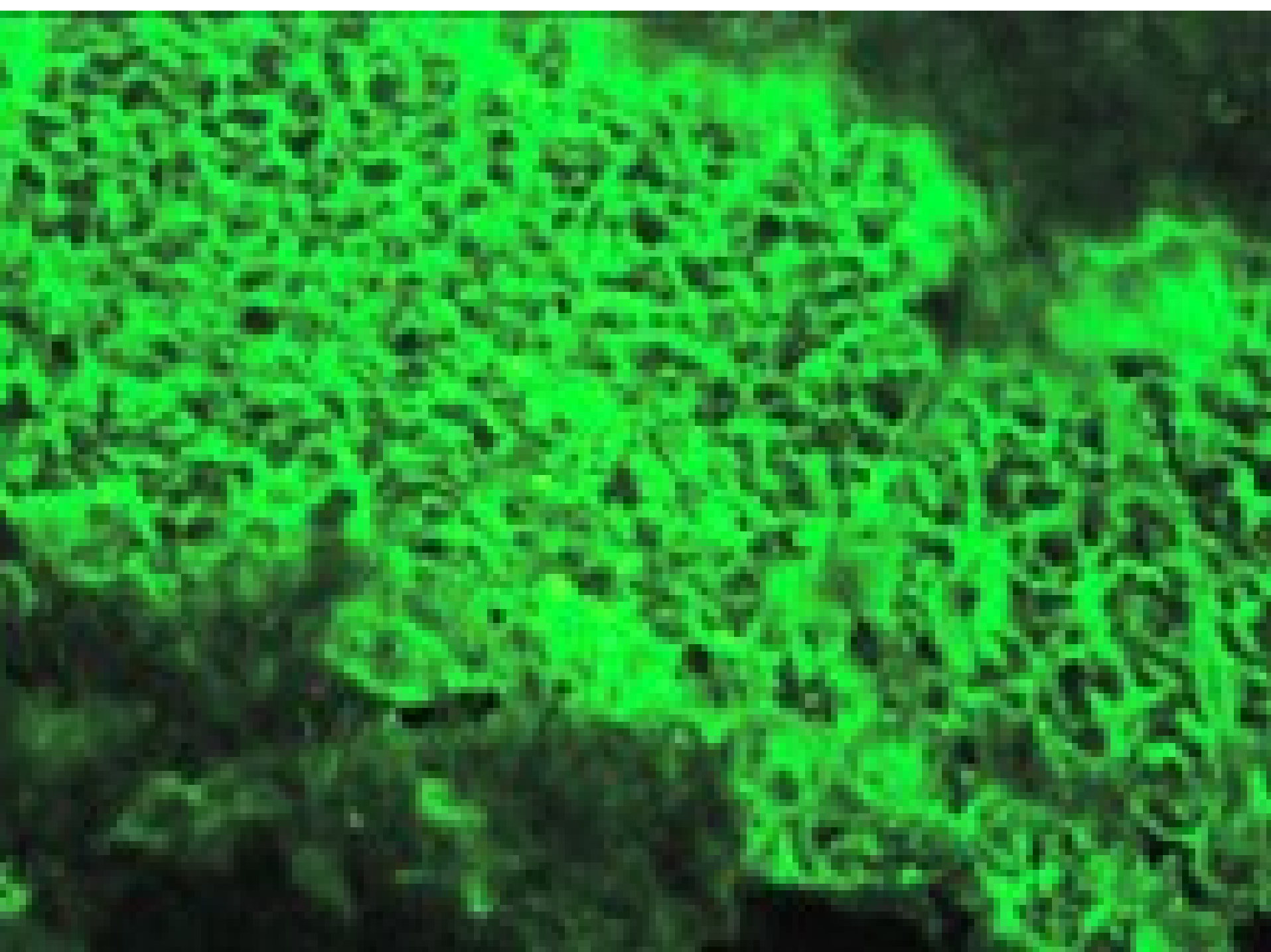
RESPUESTA A ANTÍGENO ALIMENTARIO Y AL TRASTORNO DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

- ▶ **ANTI ENDOMISIO Y ANTITRANSGLUTAMINASA**

APARICIÓN DE LA AUTOINMUNIDAD REFLEJAN LA LESIÓN HISTOLÓGICA

CINÉTICA DE APARICIÓN DE LOS ANTICUERPOS

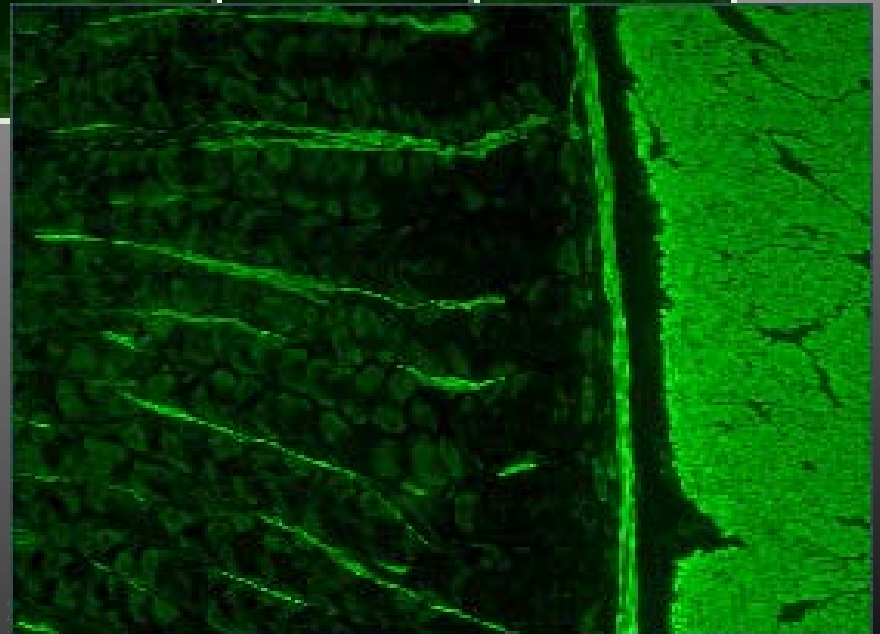
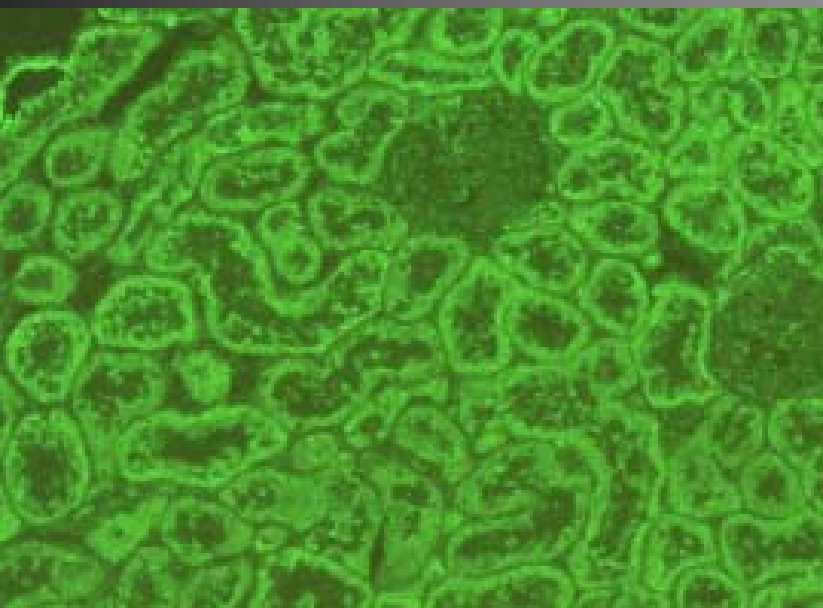
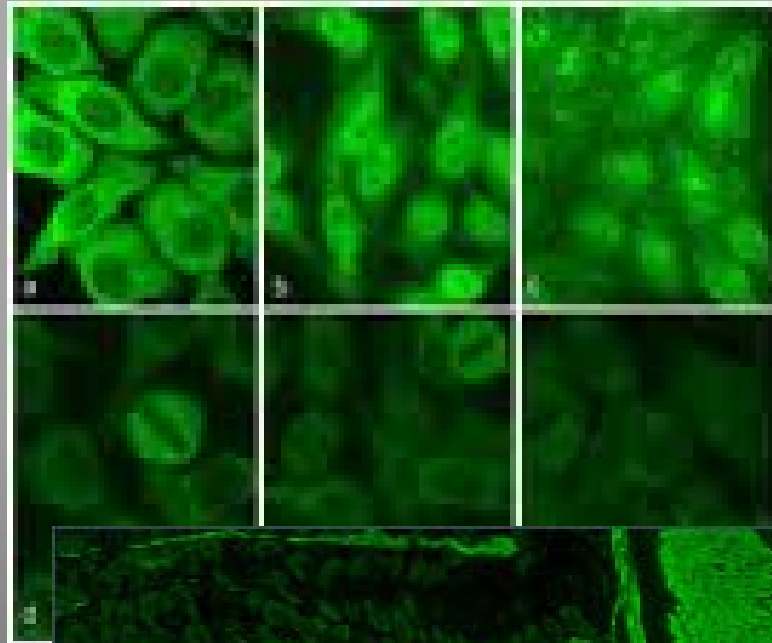
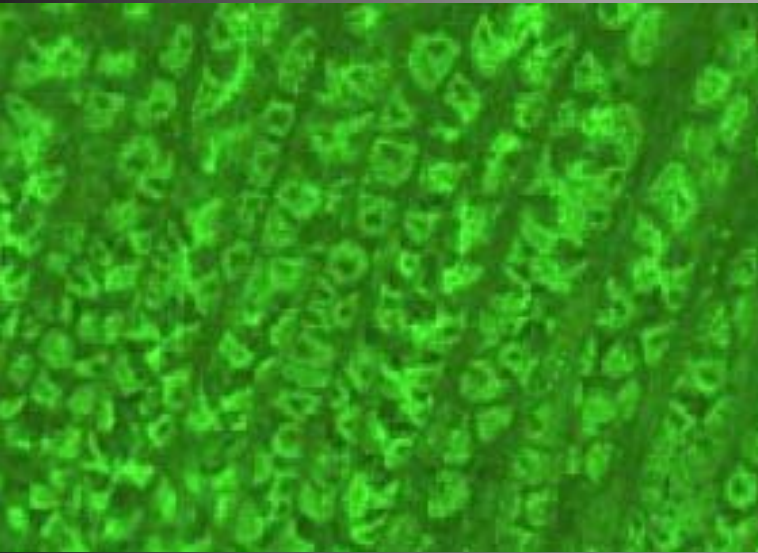
1. ANTIGLIADINA
2. ANTITRANSGLUTAMINASA
3. ANTIENDOMISIO



AUTOINMUNIDAD

TESTS DE INMUNOFLUORESCENCIA EN CORTES DE TEJIDOS

SOPA DE ANTÍGENOS



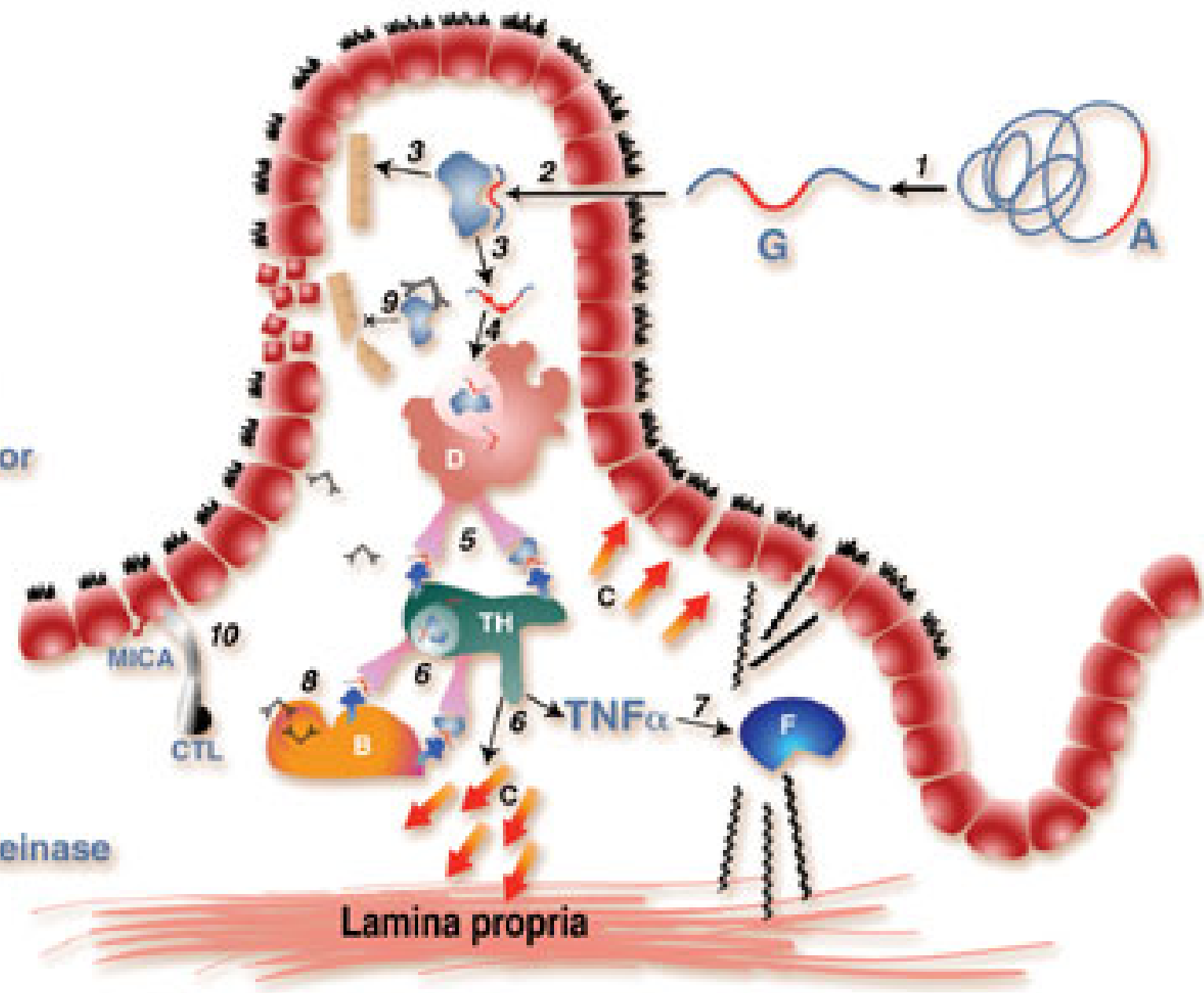
VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS ANTICUERPOS EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

	SENSIB	ESPECIF
AGA A	82 %	71 %
AGA G	96 %	41 %
EmA-A	96 %	97 %
TtG-A	97 %	96 %

FISIOPATOGENIA

- ALGO PERTURBA LA INTEGRIDAD DE LA MUCOSA
- TRASTORNO DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL
- ENTRADA DE LA GLIADINA A LA LÁMINA PROPIA
- **LA TRANSGLUTAMINASA INTESTINAL INUNDA LA LÁMINA PROPIA Y TRANSFORMA LA GLIADINA DE LA DIETA EN PÉPTIDOS MÁS INMUNOGÉNICOS QUE SE FIJAN AL ANTÍGENO HLA-DQ2**
- DESENCADENAMIENTO DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA ANOMALA CONTRA EL GLUTEN
- PROCESO INFLAMATORIO SECUNDARIO QUE LLEVA AL DAÑO HISTOLÓGICO DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO:
- **ATROFIA VELLOSTITARIA/HIPERPLASIA DE CRIPTAS**

-  tTG IgA
-  DG
-  DQ2 MHM
-  DQ2 receptor
-  ITG
-  TGFβ1
-  Cytokine
-  Metalloproteinase



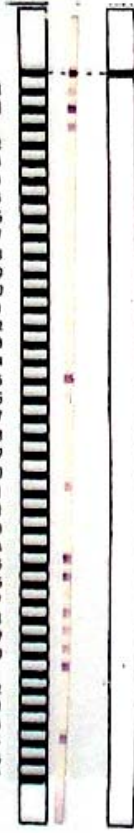
Lamina propria

LA TIPIFICACIÓN INMUNOGENÉTICA



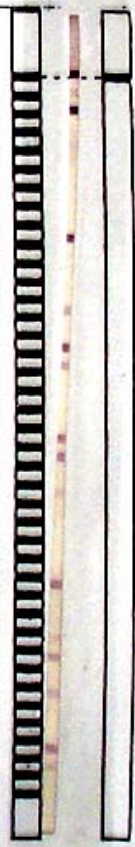
Marker line
 Conj. control
 HLA-DQB1 control

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37



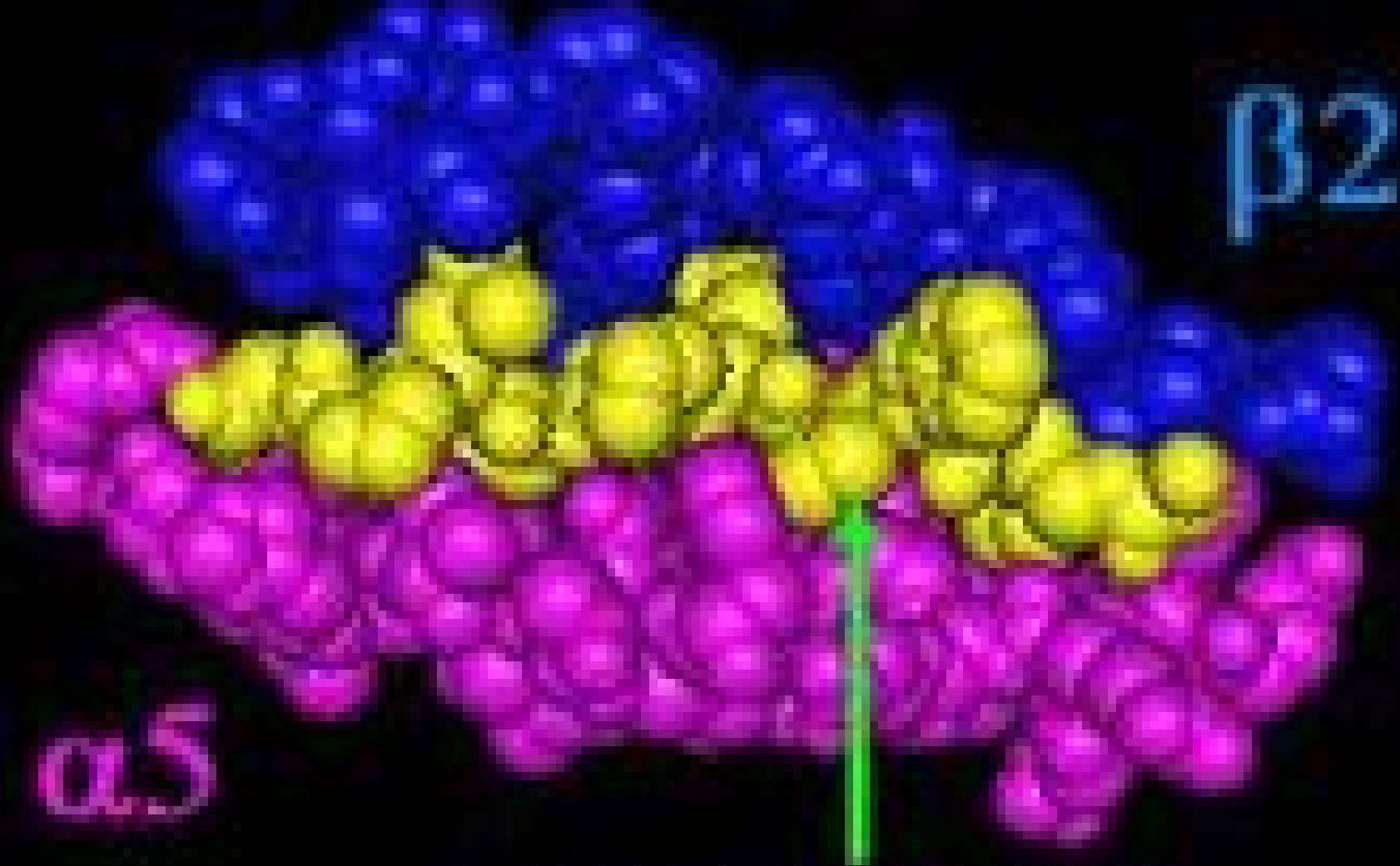
Marker line
 Conj. control
 HLA-DQB1 control

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37



HLA-DQ2

Sondas reactivas	1, 15, (16), (17), 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35		Sondas reactivas	7, 11, 13, 14, 17, 19, 21, 29, 30, 32, 35, 36	
Resultado (serología)	DQ 7	DQ 8	Resultado (serología)	DQ 2	DQ 6
Tipo DQB1	*03:0101/*03:0104/ *03:03/*03:08/*03:22		Tipo DQB1	*02:02	*06:0301



Deamidated
gliadin peptide

¿QUÉ ES EL DQ2?

HLA – DQ2

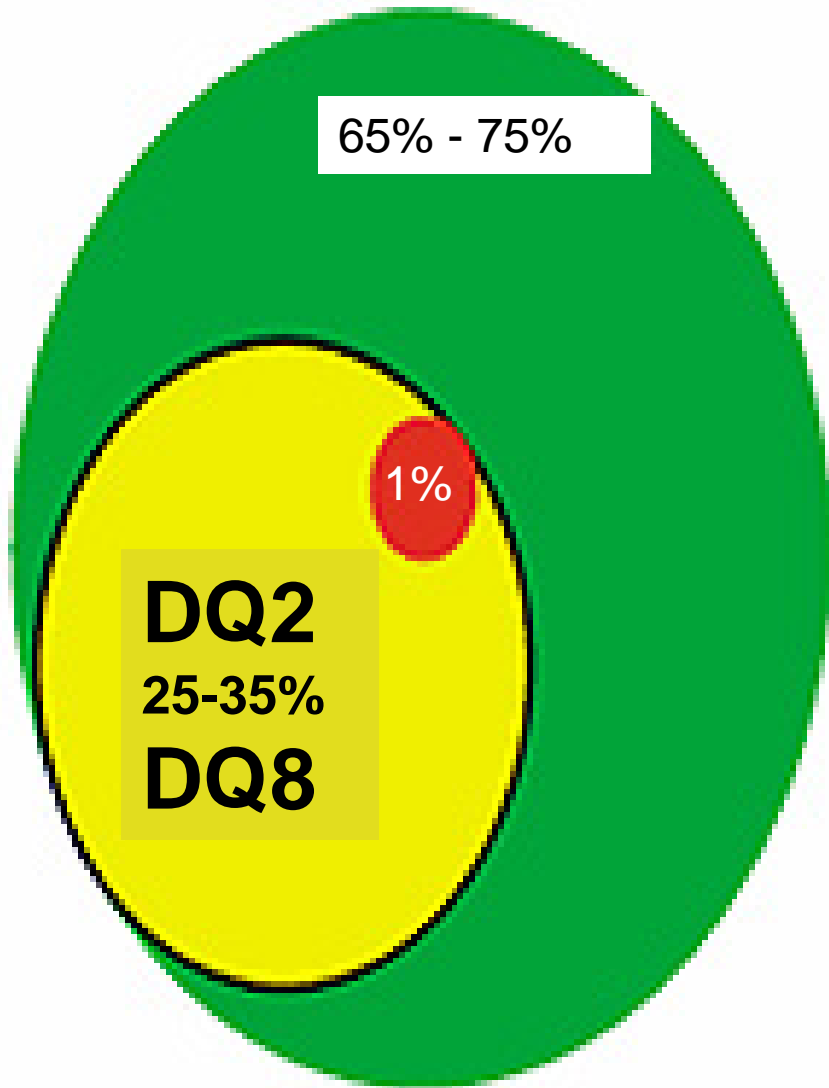


GLIADINA MODIFICADA









POBLACION GENERAL

POBLACION DQ2 / DQ8

ENFERMEDAD CELIACA

PARA PODER DESARROLLAR LA ENFERMEDAD
CELÍACA

ES **NECESARIO** POSEER PROTEÍNAS DEL
SISTEMA HLA **DQ2/DQ8.**

**NO TODOS LOS QUE LA POSEEN
SERÁN CELÍACOS.**

LOS QUE **NO** LA POSEEN
ES MUY POCO PROBABLE
QUE SEAN CELÍACOS ALGÚN DÍA,
¡PERO NO IMPOSIBLE !

LA UTILIDAD PRÁCTICA DE LA DETERMINACIÓN HLA-DQ2

- ▶ **NO** ES DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD CELÍACA
- ▶ **SI** PERMITE EXCLUIR CON UN 97% DE CERTEZA LA POSIBILIDAD DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

LOS CELÍACOS DQ2/DQ8 NEGATIVOS

- ▶ EL 6.1% DE LOS CELÍACOS NO PORTA EL DQ2 NI EL DQ8.
- ▶ EL 93 % DE ESTOS NO PORTADORES LLEVA LA MITAD DEL DQ2 (CADENA A)

LOS ANTICUERPOS Y LA GENÉTICA HACEN LA DIFERENCIA

- ▶ HACE 30 AÑOS:
 - Dx CLÍNICO SINTOMÁTICO (VdK)
- ▶ AHORA:
 - PREDICCIÓN EN AUSENCIA DE SÍNTOMAS

**LA NUEVA GENERACIÓN DE
ANTICUERPOS
ANTI GLIADINA:
ANTI-PÉPTIDOS
DEAMINADOS DE LA
GLIADINA
(ANTI-DGP)**

- Mabel Aleanzi^{1a}, Ana María Demonte¹, Cecilia Esper¹, Silvia Garcilazo¹ and Marta Wagener²

Antibody Recognition against Native and Selectively Deamidated Gliadin Peptides

- *Clinical Chemistry*. 2001;2023-2028
- ¹ Cátedra de Bioquímica Básica de Macromoléculas, INTEBIO, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Pje. el Pozo. CC 242, 3000 Santa Fe, Argentina.
- ² Hospital de Niños Dr Orlando Alassia de Santa Fe, G. de Lamadrid, 3000 Santa Fe, Argentina.

LOS ANTICUERPOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN: ANTI-DGP

- ▶ ANTICUERPOS ANTI- PÉPTIDOS DEAMIDADOS DE LA GLIADINA.
- ▶ REPRODUCEN LA MODIFICACIÓN DE LA GLIADINA QUE HACE LA TRANSGLUTAMINASA *IN VIVO* EN EL INTESTINO DEL CELÍACO, Y QUE LA TRANSFORMA EN INMUNOGÉNICA

LOS NUEVOS ANTICUERPOS ANTIGLIADINA

- ▶ MAYOR ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD QUE LOS VIEJOS ANTICUERPOS ANTIGLIADINA.
- ▶ LOS DE CLASE IgG PARALELIZAN A LOS ANTI-tTG CLASE IgA
- ▶ MENOS SUSCEPTIBLES A INTERFERENCIAS
- ▶ **UTILES EN DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA TOTAL.**

EL VIEJO VIZCACHA



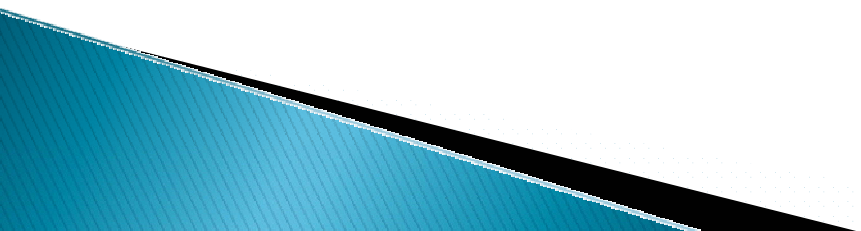
UNA BUENA COMBINACIÓN DIAGNÓSTICA

- ▶ IgA TOTAL
- ▶ ANTI-TRANSGLUTAMINASA –IgA
- ▶ ANTI-DGP – IgG
- ▶ ANTIENDOMISIO CONFIRMATORIO

LA CONTUNDENCIA

ANTICUERPOS ANTI TTG
MAYORES QUE 100 UNIDADES
DEJAN MUY POCO LUGAR A DUDAS

PROBLEMAS

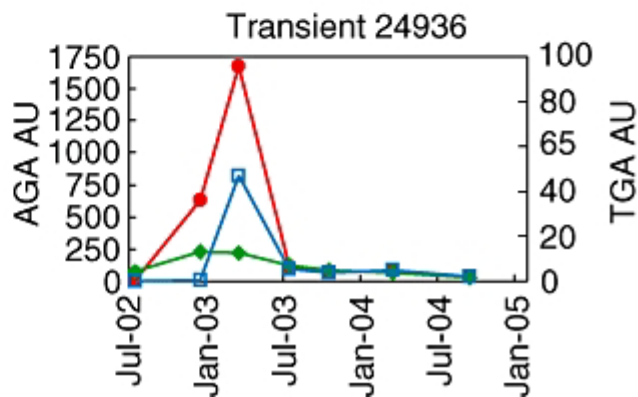
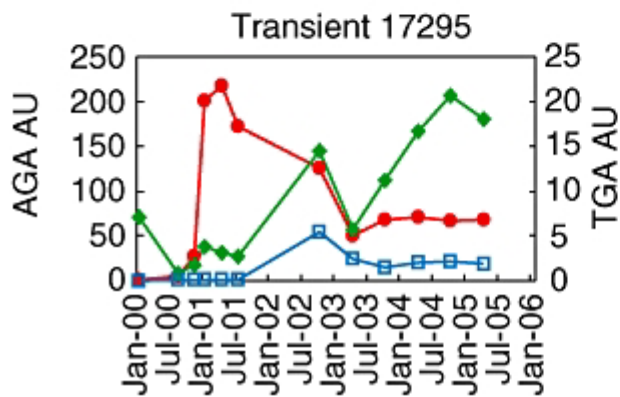
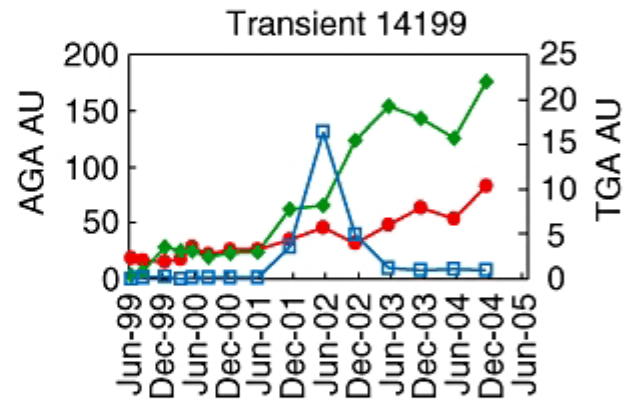
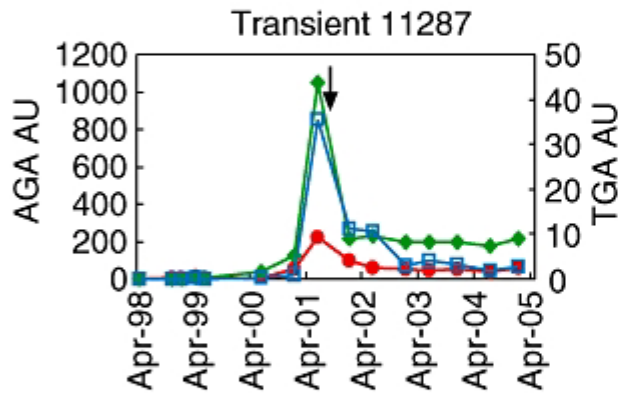
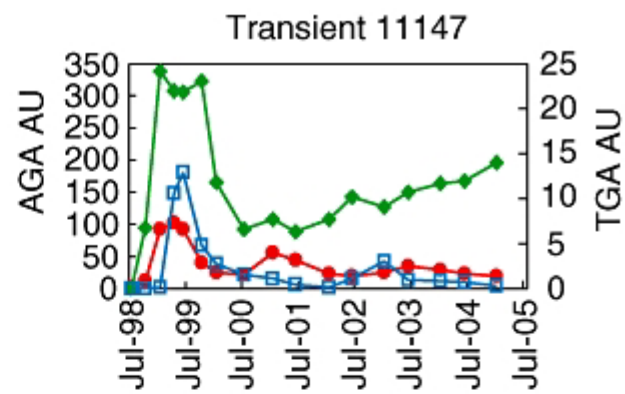
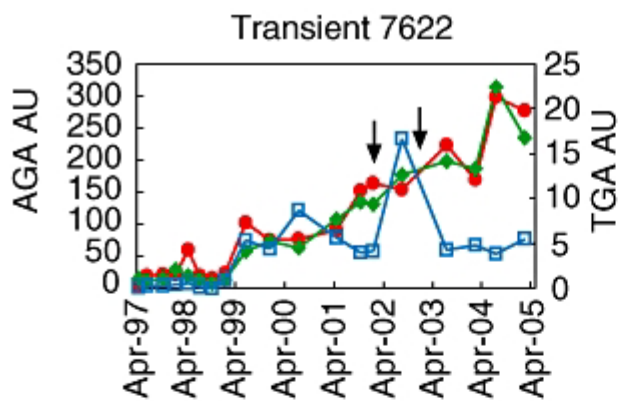
- ▶ DISCORDANCIA DE DISTINTOS ANTICUERPOS
 - ▶ ANTICUERPOS CON ELEVACIONES TRANSITORIAS
 - ▶ EDAD DEL NIÑO
- 

LA DISCORDANCIA SOSPECHOSA

- ▶ ANTI TTGA NEGATIVOS
- ▶ ANTI GLIADINA DGP POSITIVOS

LOS ANTICUERPOS POSITIVOS TRANSITORIOS: ¿PUEDE LA EC REMITIR ESPONTÁNEAMENTE?

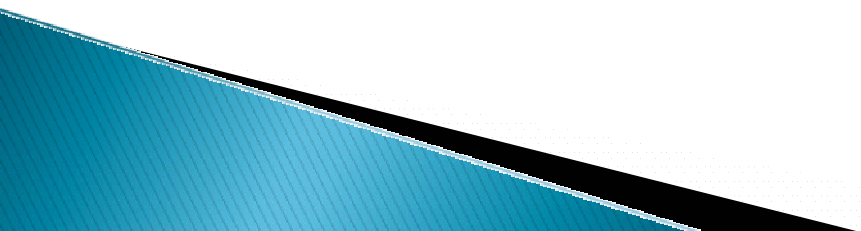
	AGA A	AGA G	EMA A	TTGA
05-1998	29	56	POS 1:10	29.3
10-1998	69	82	POS	70.1
05-1999	19	65	POS 1:20	21.1
05-2003	10	25	NEG	5.6



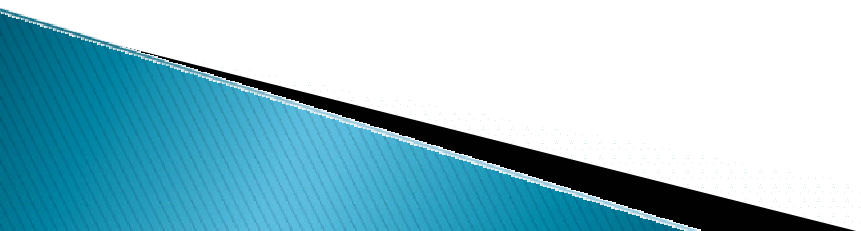
EL GRAN DILEMA

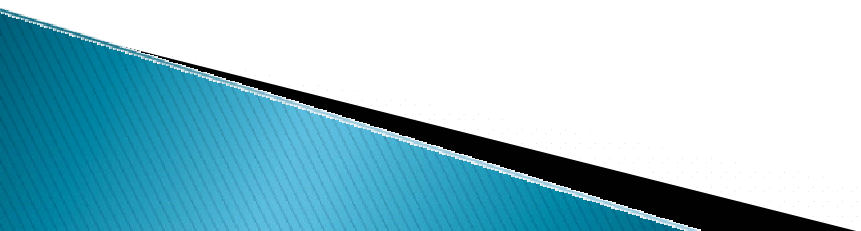
- ▶ DETERMINAR EL PODER DE LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS
- ▶ SOBRE QUÉ BASES DECIDIR LA BIOPSIA

EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- ▶ LOS ANTICUERPOS TIENEN MENOS SENSIBILIDAD QUE LA PUBLICADA,
 - ▶ HAY MÁS FALSOS NEGATIVOS DE LO QUE NOS IMAGINAMOS.
 - ▶ LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO SON UNA POBLACIÓN APARTE EN LA CONSIDERACIÓN DE LOS ANTICUERPOS (MAKI)
- 

PROBLEMA: EL CONTROL EVOLUTIVO TERAPÉUTICO

- ▶ ¿CUAL ES EL MEJOR ANTICUERPO PARA SEGUIR EL CUMPLIMIENTO DEL RLG?
 - ▶ ¿CUÁL DE LOS ANTICUERPOS REFLEJA CON MAYOR FIDELIDAD LA MEJORÍA HISTOLÓGICA?
- 

- ▶ ANTICUERPOS ANTIGLIADINA-IgA
CONVENCIONALES
(SI FUERON ELEVADOS ANTES DE INICIAR EL RLG)
 - ▶ NUEVOS ANTICUERPOS ANTI-DGP –IgG
 - ▶ ANTITRANSGLUTAMINASA IgA
- 

SER O NO SER CELIACO ESE ES EL PROBLEMA







LAS GRANDES PREGUNTAS

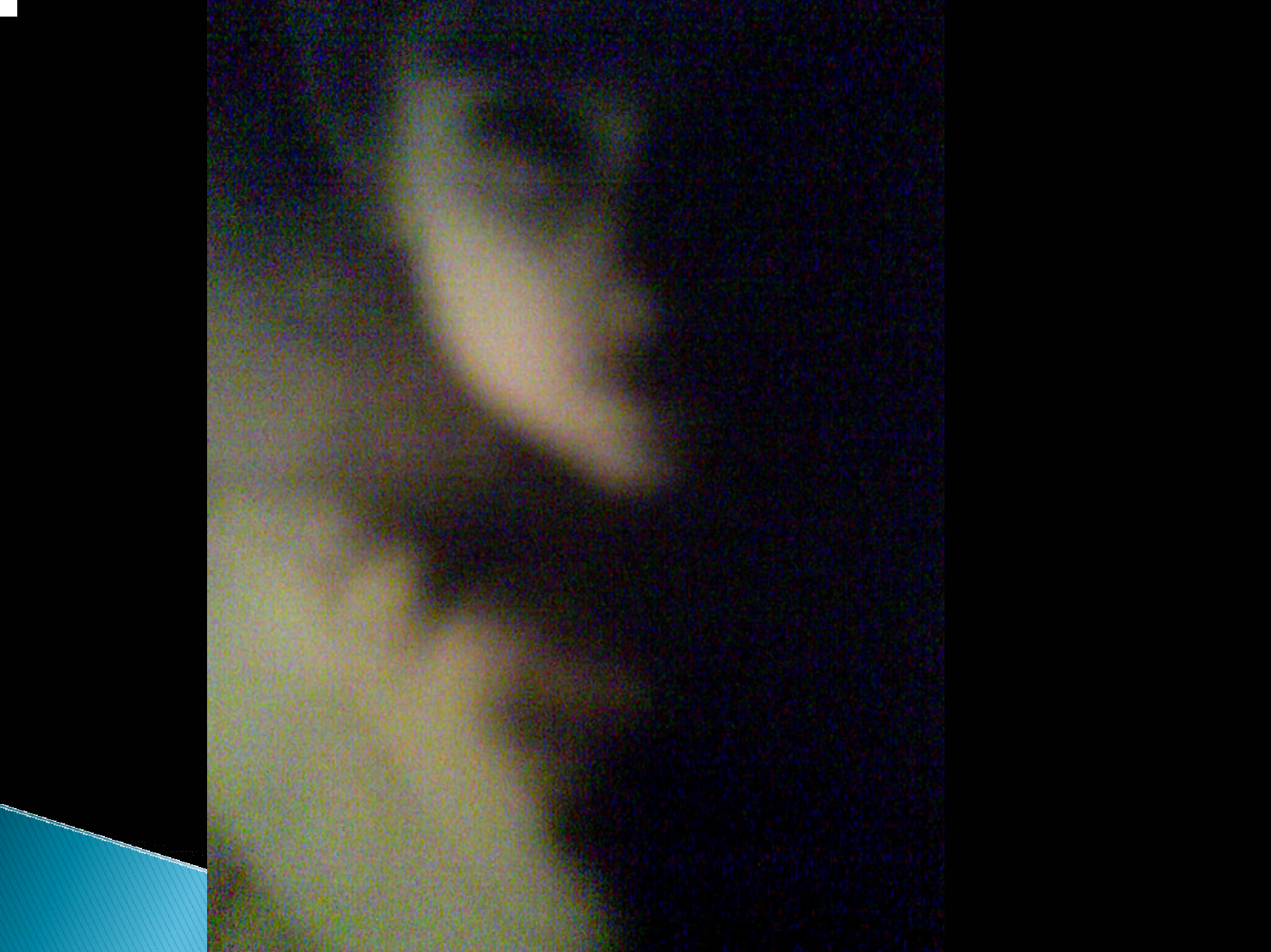
- ▶ ¿QUÉ OCURRE PARA QUE SÓLO EL 3% DE LAS PERSONAS SUSCEPTIBLES SE TRANSFORMEN EN CELÍACOS?
- ▶ ¿QUÉ ES LO QUE HACE LA NATURALEZA PARA QUE EL 97% DE LAS PERSONAS SUSCEPTIBLES NUNCA SEAN CELÍACOS?

ES PROBABLE QUE:

- ▶ ADEMÁS DE LA GLIADINA
- ▶ ADEMÁS DE LA TRANSGLUTAMINASA
- ▶ ADEMÁS DEL DQ2

EXISTA OTRO ESLABÓN QUE LO
EXPLIQUE

- ▶ Y QUE QUIZÁS SEA EL MÁS IMPORTANTE











**MUCHAS
GRACIAS**

