



**Píldora: Linfograma duodenal por citometría de flujo en el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca**

**Autor: Julio Valle**

INTRODUCCIÓN: El diagnóstico de enfermedad celíaca (EC) se sospecha por la elevación de los marcadores serológicos, principalmente la anti-transglutaminasa tisular (antiTTG). Sin embargo, en adultos es necesaria la confirmación histológica mediante biopsias duodenales. Los hallazgos histológicos se dividen en 3 grados de acuerdo con la clasificación de Marsh-Overhuber: aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) (Marsh I), hiperplasia de criptas (Marsh II) y atrofia vellositaria (Marsh III). Los genes HLA DQ2/DQ8 sirven exclusivamente para excluir la posibilidad de EC cuando son negativos.

El diagnóstico de EC es sencillo cuando los antiTTG están elevados y hay cambios claros en las biopsias duodenales (Marsh II o III). Sin embargo, hay un 10-15% de casos de difícil diagnóstico porque las alteraciones histológicas son leves o existen discrepancias entre los resultados de la serología y los estudios histológicos. Los casos de difícil diagnóstico han aumentado en los últimos años debido a que muchos pacientes inician una dieta sin gluten antes de acudir al especialista, por lo que las alteraciones histológicas y serológicas propias de la EC están atenuadas. En la Figura 1 se presentan en gris claro las combinaciones de serología e histología que no permiten un diagnóstico seguro de EC (ULN, upper limit of normal = nivel hasta el que la antiTTG se considera normal en ese laboratorio).

Figura 1

		Histology (Marsh)		
		0	I	II-III
Serology	tTGA (U/mL)			
	< ULN			
	1 to 10 times ULN			
	≥ 10 times ULN			

No celiac disease  Difficult diagnosis  Celiac disease



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA**  
Y HEPATOLOGÍA

La linfocitosis intraepitelial (Marsh I) se define por la presencia de >25 LIEs por 100 enterocitos y, cuando se acompaña de elevaciones marcadas de antiTTG, es una manifestación de EC. Sin embargo, la linfocitosis intraepitelial sin elevación significativa de antiTTG puede deberse a otras causas (alergias alimentarias, infección por *Helicobacter pylori*...). Por otro lado, la atrofia vellositaria con antiTTG normal puede ser una manifestación de EC (celiaquía seronegativa) o ser debida a otras causas, tales como enteropatía autoinmune, infecciones o medicamentos (ej: enteropatía por Olmesartan).

En los casos de difícil diagnóstico se emplea la regla de Catassi y Fasano. Para hacer el diagnóstico de EC han de cumplirse 4 de estos 5 criterios:

- 1.- Clínica compatible (formas típicas y atípicas).
- 2.- AntiTTG elevados.
- 3.- Enteropatía (Marsh I a III).
- 4.- Genética compatible (HLA DQ2 o DQ8).
- 5.- Respuesta a dieta sin gluten (respuesta clínica y serológica. En los casos seronegativos se debe comprobar la respuesta histológica).

Se trata de una regla sencilla, pero en muchos casos el diagnóstico seguro solo se podrá hacer tras 1 año de dieta sin gluten.

Los pacientes con EC presentan un aumento en el número absoluto de LIEs, en especial de los linfocitos portadores del receptor T  $\gamma/\delta$ . Este subgrupo representa el 4% de los LIES en sujetos sanos, pero sube hasta el 25% en pacientes celíacos. Otro hallazgo característico en la EC es la disminución de los linfocitos CD3- CD103+ con función "natural killer", que pasan a ser casi indetectables en la enfermedad celíaca activa.

La citometría de flujo es una herramienta muy potente que permite analizar las proporciones y fenotipos de un gran volumen de células individuales. La citometría de



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA  
Y HEPATOLOGÍA**

flujo permite evaluar las proporciones de LIEs con respecto al número total de enterocitos y permite también evaluar por separado las proporciones de linfocitos  $\gamma/\delta$  y de linfocitos CD3– CD103+ con respecto al total de LIEs. La combinación característica de elevación de LIEs y de cambios en las proporciones de LIEs  $\gamma/\delta$  y LIEs CD3– CD103+ (Figura 2), el llamado “inmunofenotipo celíaco”, tiene una sensibilidad y especificidad del 94% en el diagnóstico de EC pediátrica. En un estudio de casos de difícil diagnóstico en el que se usó la regla de Catassi y Fasano como regla oro, el inmunofenotipo celíaco tuvo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 94% para el diagnóstico de EC. Por este motivo se recomienda el uso de la citometría de flujo como método diagnóstico auxiliar en pacientes en los que se prevé que el diagnóstico de EC va a ser difícil (Ej: niveles de antiTTG normales o mínimamente elevados y pacientes que han iniciado dieta sin gluten).

Figura 2

**Inmunofenotipo celíaco**

<b>LIEs totales</b> (por 100 Enterocitos)	<b>LIEs <math>\gamma/\delta</math></b> (por 100 LIEs)	<b>LIEs CD3– CD103+</b> (por 100 LIEs)
>12%	$\geq 12,5\%$	$\leq 9\%$



## **BIBLIOGRAFIA**

Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1332–1337.

León F, Camarero C, Eiras P, et al. Specificity of IEL profiling in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 958.

Catassi C and Fasano A. Celiac disease diagnosis: Simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691–693.

Fernández-Bañares F, Carrasco A, García-Puig R, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. *PLoS One* 2014; 9: 1–11.

Valle J, Morgado JMT, Ruiz-Martín J, et al. Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5: 819–826.