Determinación de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico en pacientes celíacos adultos

Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulation inhibitor in adult celiac patients

Patricia Gaggero, MD,¹ Carolina Olano Gossweiler, MD,²
Julio Tolve Tilbe, MD,³ Elbio Juan Zeballos Zas, MD,⁴

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune que afecta el intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos y es precipitada por la ingestión de gluten. Dada la asociación de anticuerpos anticardiolipina (ACA) y anticoagulante lúpico (AL) con las enfermedades autoinmunes, se realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de dichos anticuerpos en suero de pacientes celíacos y compararlos con la población general, y valorar la asociación de éstos con trombosis venosa o arterial y/o abortos a repetición que determinaría un síndrome antifosfolípido.

Se estudiaron 30 pacientes, 25 mujeres y 5 hombres con edades entre 16 y 64 años. Un paciente presentó ACA positivo. Ninguno presentó trombosis venosa o arterial ni abortos a repetición.

Se concluye que la prevalencia de ACA y AL en los celíacos estudiados, no fue mayor que en la población general, ni se pudo demostrar la asociación de éstos con síndrome antifosfolípido.

Palabras clave:

Enfermedad celíaca, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos.

SUMMARY

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy affecting the small intestine in genetically predisposed children and adults, triggered by the ingestion of gluten-containing foods. It is usually associated to other immunological diseases. Due to the relation between anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulation inhibitor with immunological diseases, a study was performed to determinate the prevalence of these antibodies, comparing their prevalence in the general population. It was taken into account the existence of venous or arterial thrombosis and repetitive miscarriage.

30 celiac patients were evaluated, 25 women and 5 men. Only one had the anticardiolipin antibody positive. None of them had thrombotic or miscarriage background.

It was concluded that the prevalence of ACA and AL in celiac patients is not higher than in the general population, and it was not even possible to demonstrate an association with an antiphospholipid syndrome.

Key words:

Celiac disease, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulation inhibitor, antiphospholipid antibodies.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía que afecta principalmente al intestino delgado, en individuos genéticamente predispuestos y es precipitada

por la ingesta de gluten (proteína contenida en trigo, cebada y centeno) (1). Con una prevalencia en adultos para la región de 147/100.000 nacidos vivos, se la considera un modelo de enfermedad autoinmune,

¹ Postgrado de Gastroenterología. Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

² Gastroenteróloga. Asistente de Clínica. Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. E-mail: carolinaolano@movinet.com.uy

³ Internista. Asesoramiento estadístico. Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

⁴ Gastroenterólogo. Profesor Director Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Fecha recibido: 19-02-07 / Fecha aceptado: 24-04-07

presentando los tres elementos fundamentales: predisposición genética, un estimulador exógeno (gluten) y un autoanticuerpo (Ac τ TS) (1, 2).

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) son una familia heterogénea de inmunoglobulinas que incluyen el anticoagulante o inhibidor lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipinas (ACA). La presencia de estos anticuerpos puede estar asociada a un riesgo mayor de fenómenos trombóticos o a pérdida recurrente de embarazos constituyendo en esos casos un síndrome antifosfolipídico (SAF) (3, 4).

Aunque algunos AAF prolongan *in vitro* las pruebas de coagulación, la aparición de fenómenos hemorrágicos en el SAF es excepcional. Por el contrario, las trombosis venosas profundas, principalmente en los miembros inferiores, constituyen la presentación clínica más frecuente, seguidas de las pérdidas fetales recurrentes en el segundo y tercer trimestre del embarazo y de las trombosis arteriales localizadas con frecuencia en el sistema nervioso central (4, 5).

El SAF es un modelo de estado autoinmune que induce trombosis. Distintos estudios demuestran que aproximadamente entre 20 y 40% de los pacientes con SAF presenta trombocitopenia en su evolución. Los anticuerpos pueden ser de tipo IgG (80%), IgM o más raramente IgA.

Con respecto a la prevalencia los AL se presentan en el 2% de los sujetos sanos y los ACA entre 0 y 7,5%. Pueden aparecer también en diferentes circunstancias clínicas como el uso de clorpromazina, sífilis, infecciones agudas virales o bacterianas y en el SIDA (3, 4).

Se han demostrado dos tipos de SAF, el primario, en pacientes que no reúnen suficientes criterios para el diagnóstico de un padecimiento autoinmune definido y el secundario en los portadores de una enfermedad autoinmune, frecuentemente lupus. Las características clínicas y serológicas de estos dos tipos de SAF son similares salvo por una mayor incidencia de anemia hemolítica autoinmune, valvulopatías y neutrocitopenias en el SAF secundario a lupus. Se observan con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años, sobre todo en el sexo femenino (4, 5).

El presente estudio fue realizado con el objetivo primario de determinar la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico en suero de un grupo de pacientes celíacos y compararlos con la población general. En forma secundaria se valoró la asociación de estos anticuerpos con el antecedente de trombosis venosa o arterial y/o abortos a repetición que determinarían la concomitancia de un SAF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 30 pacientes celíacos adultos (mayores de 15 años) que concurrieron a la policlínica de celíacos de la Clínica de Gastroenterología durante un período de 6 meses. Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes o reumatológicas, aquellos con clínica de infección bacteriana o viral o consumidores de clorpromazina.

Se definió:

- Enfermedad celíaca: atrofia vellositaria en la BID (Marsh II-IV) con mejoría clínica y/o histológica luego de una dieta libre de gluten más presencia de por lo menos un anticuerpo positivo (antigliadina y/o antiendomiso).
- Síndrome antifosfolipídico: presencia de anticuerpos antifosfolipídico asociado a trombosis venosa y/o arterial o abortos recurrentes.
- Abortos recurrentes: tres o más abortos consecutivos.

Cada paciente se registró según un protocolo de extracción de datos que incluyó: sexo, edad en años, fecha de diagnóstico de EC (en años), clínica de trombosis (arterial o venosa), antecedentes personales de abortos a repetición.

Se realizó la determinación de ACA y AL mediante extracción de 10cc de sangre por punción de venas de pliegue del codo, según las condiciones habituales de asepsia de laboratorio. El kit utilizado por ACA fue DIABORIN (MR) y el método por ELISA. Los valores se consideran positivos cuando son: mayor de 15 para IgG, mayor de 10 para IgM y mayor de 10 para IgT. El laboratorio del Hospital de Clínicas no determina IgA. El kit para AL fue reactivo de screening LA1 con confirmatorio LA2 del laboratorio DADE BEHRING MARBURG que determina positivos o negativos.

El diseño del estudio fue observacional de tipo transversal. Se utilizaron estadísticas descriptivas para evaluar las variables demográficas (edad, sexo). La prevalencia de la variable en estudio se expresa como frecuencia absoluta y relativa (%). Para comparar el valor hallado con la presencia descrita en la población general, la estadística aplicada fue una probabilidad binomial. La hipótesis nula es $P = P_0$, donde $P_0 = 0,02$ (2%) prevalencia de anticuerpos en la población general y la hipótesis alternativa: $P = 0,15$ (15%) prevalencia que asumimos encontraremos. Se consideró: nivel de significación alfa: 0,05 (dos colas), poder: 0,80, P alternativo: 0,15

El tamaño estimado de la muestra que nos dará un poder de 80% de rechazar la hipótesis nula si la proporción de anticuerpos hallados es de 0,15 (15%), será de 20 individuos, que se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = Z\alpha \sqrt{\pi_0 (1 - \pi_0)} + Z\beta \sqrt{\pi_1 (1 - \pi_1)}$$

n: número de individuos

$Z\alpha$: 1,96 (valor de Z de dos colas relacionado con la hipótesis nula: 0,05)

$Z\beta$: 0,085 (valor Z de la cola inferior relacionado con la hipótesis alternativa: 0,20).

π_0 : 0,02

π_1 : 0,15

A los efectos de cubrir eventuales deserciones y eventualmente elevar el poder del estudio, se decidió que la muestra más adecuada sería de 30 individuos.

Para valorar la eventual asociación entre la presencia de anticuerpos y el síndrome antifosfolipídico se consideró aplicar chi cuadrado o test exacto de Fisher según correspondiera.

Se solicitó consentimiento escrito a los pacientes mayores de 18 años, a los menores se le solicitó el consentimiento al padre, madre o tutor. A los pacientes se les informó del objetivo del estudio y estuvieron en libertad de abandonar el estudio si así lo deseaban, recibiendo asistencia en forma habitual. El proyecto de trabajo científico fue aprobado por el Comité de ética del Hospital de Clínicas.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca, 25 mujeres (83,33%) y 5 hombres (16,66%) con edades comprendidas entre 6 y 64 años con una media de 34 años.

Sólo un paciente (19 años, sexo masculino) resultó positivo (3,33% IC 0,084-17,21 valor p dos colas 0,45), para uno de los anticuerpos buscados: ACA IgG 12 e Ig T 28, porcentaje que no difiere al encontrado en la población sana (0-7-5%). Ningún paciente presentó trombosis venosas o arteriales, o abortos a repetición.

DISCUSIÓN

Se encontraron pocos trabajos en la bibliografía en relación al tema que se plantea en el presente estudio. Dos de ellos son reportes de casos clínicos, uno francés que comenta el caso de una paciente de 49 años portadora de EC y asocia un SAF, y otro italiano que describe el caso de una joven celíaca a la que se le encontró anticoagulante lúpico positivo (6, 7).

En otro estudio se ha valorado la presencia de anticuerpos antiendomisio en pacientes portadores de síndrome antifosfolipídico. Si bien los autores concluyen que la presencia de EmA en pacientes con SAF es frecuente, no es posible sacar conclusiones acerca de la asociación de EC con este último. Debido a la alta posibilidad de falsos positivos en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, la BID como elemento confirmador de la presencia de EC es esencial (8).

El presente estudio no tiene otros similares con los cuales poder compararlo. Llama la atención el hallazgo de ACA positivo en un paciente de sexo masculino, ya que los AAF son más frecuentes en mujeres.

CONCLUSIONES

La prevalencia de ACA y AL en pacientes celíacos no fue mayor que la prevalencia de dichos anticuerpos en la población general. No se comprobó la concomitancia de EC y SAF.

Agradecimientos

Al profesor doctor Henry Cohen, director de la Clínica de Gastroenterología por la corrección de este trabajo y su desinteresado estímulo.

REFERENCIAS

1. OMGE Practice Guideline: Celiac Disease February 2005.
2. Gómez JC, Selvaggio G, Viola M, Pizarro B, La Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vázquez H, Maurino E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2700-4.
3. Beck MJ, Berman B. Review of thrombophilic states. *Clin Pediatr* 2005; 44(3): 193-199.
4. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-53.
5. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 154-60.
6. Turcu A, Bonnotte B, Fein F. Association maladie coeliaque et syndrome des antiphospholipides. *La Presse Medicale* 1998; 27(35): 1789.
7. Chiurazzi F, Poggi V, Greco L, Rotori. Lupus anticoagulant and celiac disease: a case report. *Haematologica* 1987; 72(3): 257-9.
8. Shamir R, Shoenfeld Y, Blank M, Eliakim R, Lahat N, Sobel E, Shinar E, Lerner A. The prevalence of celiac disease antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12(5): 394-9.