



Original breve

## Anticuerpos anti-transglutaminasa, anti-gliadina y anti-gliadina ultra-purificada en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del adulto

José Dionisio Castillo-Ortiz<sup>a</sup>, Sergio Durán-Barragán<sup>b</sup>, Adriana Sánchez-Ortíz<sup>a</sup> y Cesar Ramos-Remus<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Especialidades, UMAE Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

<sup>b</sup> Unidad de Investigación en Enfermedades Crónico-Degenerativas, Guadalajara, México

<sup>c</sup> Hospital General Regional 45, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2010

Aceptado el 8 de marzo de 2010

On-line el 23 Junio 2010

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Enfermedad celiaca

Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular

anti-gliadina y anti-Gliadina

ultra-purificada

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Celiac disease

Anti-tissue transglutaminase

Anti-gliadin and ultra purified anti-gliadin

antibodies

### R E S U M E N

La enfermedad celiaca (EC) es una afección entérica ocasionada por la ingesta de granos que contienen gluten. Una manifestación clínica poco reconocida es la artritis periférica, que puede simular artritis reumatoide.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de anti-Gliadina (aGL), anti Transglutaminasa Tisular (aTGT) y anti-Gliadina Ultra-purificada (aGLU) en pacientes con diagnóstico de AR.

**Métodos:** Es un estudio transversal de pacientes con AR (criterios ACR). Se registraron variables demográficas y clínicas y se les realizaron determinaciones séricas de anticuerpos aGL, aGLU y aTGT por ELISA.

**Resultados:** Se incluyeron 85 pacientes con AR. El 87% de los pacientes fueron mujeres. El promedio de edad fue de 44 años±12, con una media de 12±9 años de evolución. Los anticuerpos aGL IgG estuvieron positivos en 16 pacientes, los aGL IgA en 29 pacientes, la aGLU en 14 pacientes y solo un paciente fue positivo para aTGT.

**Conclusiones:** Es posible que pacientes con poliartritis y que cumplan con los criterios de clasificación de AR puedan tener de hecho EC. De otra forma, la EC debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de poliartritis.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Anti-transglutaminase, antigliadin and ultra purified anti-gliadin antibodies in patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis

#### A B S T R A C T

Celiac disease (CD) is an enteric disease caused by dietary gluten in individuals with genetic predisposition. One of the clinical manifestations of CD is the peripheral arthritis that may simulate RA.

**Objective:** To determine the frequency of anti-gliadin (aGL), anti-tissue transglutaminase (aTGT) and ultra purified anti-gliadin (AGLU) antibodies in patients with RA.

**Methods:** Cross-sectional study. We included consecutive patients diagnosed as RA (ACR). Demographic and clinical data was registered by direct interview and serum levels of aGL, aTGT y aGLU were determined using ELISA.

**Results:** Eighty-five RA patients were included; 87% were women. Mean age was 44±12 years, mean disease duration 12 ±9 years. aGL IgG antibodies were positive in 16 patients, IgA aGL antibodies in 29 patients, aGLU in 14 patients and only one patient had aTGT.

**Conclusions:** It is possible that CD may be the correct diagnosis in a patient with polyarthritis, even if the patient meets the ACR criteria for RA. In other words, CD should be considered among the differential diagnoses in a patient with poly-arthritis.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rramos@cencar.udg.mx (C. Ramos-Remus).

## Introducción

El diagnóstico de artritis reumatoide (AR) no representa mayor problema cuando el daño estructural está establecido; sin embargo, en etapas tempranas representa un reto ya que existen múltiples enfermedades que pueden cursar con artritis<sup>1</sup>.

Una causa de poliartritis poco reconocida en México es la enfermedad celiaca (EC) que se caracteriza por alteraciones intestinales ocasionadas por la ingesta de granos que contienen gluten en individuos con predisposición genética<sup>2</sup>. Los estudios poblacionales recientes han mostrado que la EC ocurre no solo en países anglosajones, sino también en otros en donde se creía que no existía; de hecho, en países de Norteamérica, Asia y África la prevalencia de EC alcanza el 1% de la población general<sup>3-7</sup>.

La determinación de anticuerpos séricos como anti-transglutaminasa tisular (aTGT), anti-endomisio (aEM), anti-gliadina (aGL) y anti-gliadina ultrapurificada (aGLU) son útiles para el diagnóstico de EC<sup>8</sup>. Los anticuerpos aTGT son los que tiene mayor sensibilidad (98%) y especificidad (96%) para el diagnóstico de EC; en tanto, aGL y aGLU tienen una sensibilidad del 80% y una especificidad de 80-90%<sup>9</sup>.

Existe controversia en la literatura sobre la interrelación entre EC y AR. La información puede agruparse en tres vertientes: 1) que existe un aumento de permeabilidad intestinal en pacientes con AR secundario al uso de AINES, con activación de autoinmunidad y de EC en sujetos con predisposición genética<sup>10</sup>; 2) que las 2 enfermedades puedan ocurrir por azar en el mismo sujeto, sin compartir mecanismos patogénicos<sup>11</sup>, y 3) que algunos pacientes que estén con diagnóstico de AR, en realidad tengan EC con manifestaciones articulares<sup>12</sup>. El objetivo del presente estudio fue evaluar la frecuencia de aGL, aTGT y aGLU en una muestra consecutiva de pacientes con diagnóstico de AR atendidos en consulta de reumatología.

## Pacientes y métodos

Este es un estudio transversal en donde se evaluaron pacientes consecutivos con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación del ACR<sup>13</sup> y que estuvieran en tratamiento por médico reumatólogo en un hospital de segundo nivel de atención del IMSS (HGR 45) en un lapso de 2 meses.

Se anotaron variables demográficas y clínicas de cada paciente por entrevista directa siguiendo un cuestionario diseñado ex profeso y por revisión de expediente clínico. Cada paciente dio su consentimiento para obtener una muestra adicional de 5 ml sangre venosa periférica para la determinación de anticuerpos aGL IgG e IgA, aTGT y aGLU.

Las concentraciones de los anticuerpos se evaluaron por la técnica de ELISA mediante kits comerciales. Los límites superiores normales recomendados por el fabricante (EUROIMMUN®. Medizinische Labordiagnostika AG) fue de 20 UR/ml para aTGT y de 25 UR/ml para aGL.

Las diferencias entre promedios se determinaron con la prueba de t-student para muestras independientes, y de 2 colas. Las diferencias entre proporciones se determinaron con la prueba de chi-cuadrada con corrección de Fisher cuando se considero apropiado. Se considerará significancia estadística cuando  $p < 0.05$ . El estudio fue aprobado por el comité de ética del HGR 45, IMSS.

Todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en el mismo.

## Resultados

Se incluyeron 85 pacientes con diagnóstico de AR de los cuales 74 eran mujeres (87%); la **tabla 1** presenta los principales datos

**Tabla 1**  
Características Demográficas y Clínicas de los 85 Pacientes Estudiados

Variables	Resultados
Genero	n (%)
Mujeres	74 (87%)
Hombres	11 (13%)
Edad, promedio en años ( $\pm$ DE)	49,1 $\pm$ 11,8
Años de diagnóstico ( $\pm$ DE)	11,2 $\pm$ 9,3
Tratamiento, n (%):	
Metotrexate	73 (85)
Sulfasalazina	20 (23,5)
Cloroquina	25 (29,4)
Anti TNF	11 (12,9)
Otros	13 (15,2)
Ac. Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (%)	66 (77,6)
Factor Reumatoide, n (%)	64 (75,2)

**Tabla 2**  
Distribución de Frecuencias de Anticuerpos en 85 pacientes con Artritis Reumatoide

	Anticuerpos Anti-Gliadina*		
	IgG	IgA	Ultrapurificada
FR+, n(%)	15 (94)	24 (83)	10 (71)
FR-, n(%)	1 (6)	5 (17)	4 (29)
Anti-CCP+, n(%)	13 (81,5)	22 (76)	10 (72)
Anti-CCP-, n(%)	3 (18,5)	7 (24)	4 (28)

\* Todas las comparaciones con  $p > 0.06$ .

demográficos y clínicos de estos pacientes. El rango de edad fue de los 16 hasta 76 años. El 25,8% de los pacientes tenían la enfermedad menos de 5 años, 25,8% entre 5-10 años y el 48,4% más de 10 años de evolución. La mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento con metotrexate y el 13% de los pacientes utilizaban algún anti-TNF alfa.

Los anticuerpos aGL IgG fueron positivos en 16 pacientes con límite superior de 157 e inferior de 29,9 mgs/dl. Los anticuerpos aGL IgA fueron positivos en 29 pacientes con límite superior de 163 e inferior de 31 mgs/dl. La aGLU fue positiva en 14 pacientes con valores superior de 129 e inferior de 28 mgs/dl. La **tabla 2** muestra la distribución de frecuencias de los anticuerpos séricos estudiados por grupos de factor reumatoide y anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico; las diferencias observadas no tuvieron significancia estadística. La frecuencia de anticuerpos aGL IgG fue del 18%, aGL IgA fue del 34% y para aGLU fue del 16%. Solo un paciente resulto positivo tanto para aGL IgA e IgG como para aTGT este último con valor de 92,5 mgs/dl. No se determinaron diferencias significativas entre características clínicas de los pacientes con y sin estos anticuerpos.

## Discusión

En este estudio se encontró que entre el 16-34% de pacientes consecutivos con diagnóstico de AR atendidos por un reumatólogo tenían anticuerpos séricos relacionados con antigenicidad a gluten. Un solo paciente, correspondiendo al 1% de la población estudiada, tuvo 3 anticuerpos positivos, incluyendo aTGT. Esta paciente tenía el diagnóstico de AR, seropositiva a factor reumatoide y a antiCCP y sin erosiones evidentes en las radiografías simples de manos y pies. Se consideró como falla de respuesta a metotrexate, por lo que recibió rituximab con lo que se obtuvo una respuesta favorable; sin embargo, 13 meses después presentó nuevamente poliartritis y aceleración de la eritrosedimentación globular. La paciente accedió a una dieta libre de gluten lográndose en 2 meses remisión total de la poliartritis sin recibir rituximab ni metotrexate. Veinte meses después la paciente continúa con dieta libre en gluten y en remisión.

Estos datos apoyan 2 conceptos. El primero en relación a que pacientes con AR pueden tener alteraciones gastrointestinales que

condicionen antigenicidad al gluten. No se conoce la relevancia clínica de esto, pero se ha sugerido que puede tener implicaciones terapéuticas. Por ejemplo, Hafström et al<sup>11</sup>, aleatorizaron 66 pacientes con AR activa a recibir dieta libre de gluten (38 pacientes) o dieta habitual pero bien balanceada (28 pacientes) durante un año. En los pacientes que recibieron dieta sin gluten el 40,5% cumplieron criterios de respuesta ACR20 en comparación con el 4% del grupo sin dieta; los IgG aGL también disminuyeron.

El segundo concepto está en relación a que las manifestaciones articulares de la EC, al menos en algunos pacientes, pueden semejar AR. En nuestra serie, el 1% de los pacientes el diagnóstico final fue de enfermedad celíaca y no de artritis reumatoide. El diagnóstico de EC puede pasar desapercibido en muchos casos ya que pueden predominar las manifestaciones sistémicas como poliartritis y las gastrointestinales ser leves o inclusive ausentes; se ha dicho que es la «gran impostora de la era moderna». La EC puede ser «silente» ya que la diarrea puede no ser prominente y diagnosticarse como síndrome de intestino irritable, o presentarse con poliartritis, osteoporosis, anemia, neuropatías periféricas, ataxia, epilepsia, pancreatitis recurrente, estomatitis aftosa, hiperamilasemia o alteraciones en las pruebas de función hepática y también puede asociarse con otras enfermedades como hepatitis autoinmune, enfermedades tiroideas, diabetes mellitus tipo I y psoriasis, entre otras<sup>14</sup>. Se ha encontrado, por ejemplo, que entre el 2–7% de los pacientes con osteoporosis tienen EC<sup>15</sup>.

En conclusión, la presencia de anticuerpos aGL, aGLU y aTGT es frecuente en pacientes con AR y es posible que algunos casos diagnosticados como AR tengan en realidad EC. Se sugiere incluir a la EC dentro del diagnóstico diferencial de poliartritis, máxime cuando no muestren mejoría con FARMES.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. El-Gabalawy HS, Duray P, Goldbach-Mansky R. Evaluating patients with arthritis of recent onset: studies in pathogenesis and prognosis. *JAMA*. 2000;284:2368–73.
2. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:843–51.
3. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut*. 2003;52:960–5.
4. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517–24.
5. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1479–84.
6. 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.
7. Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ*. 2004;328:322–3.
8. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
9. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S25–32.
10. Coenen MJ, Trynka G, Heskamp S, Franke B, van Diemen CC, Smolonska J, et al. Common and private genetic background for rheumatoid arthritis and celiac disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Supl 3):182.
11. Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1175–9.
12. Neumann V, Wright V. Arthritis associated with bowel disease. *Clin Gastroenterol*. 1983;12:767–95.
13. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, McShane D, Fries J, Cooper N, et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24.
14. Lee S, Green P. Celiac sprue (the great modern-day imposter). *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:101–7.
15. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed celiac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med*. 2001;250:361–6.