



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Motta, Estela; Capristo, Rocío; Franco, Micaela
Prevalencia de anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae en pacientes celíacos
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 52, núm. 4, 2018, pp. 417-422
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53568431004>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Prevalencia de anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* en pacientes celíacos

Prevalence of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in celiac patients

Prevalência de anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae em pacientes celíacos

► Estela Motta^{1ab}, Rocío Capristo^{2a}, Micaela Franco^{2a}

¹ Doctora en Industrias.

² Bioquímico/a.

^a Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar E. Alende". Juan B. Justo 6701. Mar del Plata, Argentina.

^b Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UNdMDP. Funes 3350, Mar del Plata, Argentina.

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es una condición inflamatoria crónica del intestino delgado causada por intolerancia al gluten. El tratamiento consiste en la dieta libre de gluten (DLG). Los anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) están dirigidos contra la pared celular de la levadura, se asocian a enfermedades autoinmunes, y se propone la permeabilidad intestinal alterada como causa de activación de la inmunidad humoral. El objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia de ASCA IgG e IgA en pacientes celíacos bajo tratamiento y evaluar la asociación de ASCA con el grado de adherencia a la DLG. Se analizaron 59 sueros de pacientes adultos celíacos con alta o baja adherencia a la DLG, y se determinó ASCA IgG e IgA. Se halló una prevalencia de ASCA IgG y/o IgA del 44%. Se encontró asociación entre ASCA-IgG y adherencia a DLG (OR 4,04 IC 95%: 1,32-12,38). La prevalencia de ASCA en la población celíaca estudiada es similar a la reportada en la bibliografía. La menor prevalencia de ASCA IgG en pacientes con una estricta DLG respecto de aquellos con baja adherencia, indicaría que su presencia depende del nivel de ingesta de gluten, sugiriéndolos como herramienta complementaria en el seguimiento del paciente celíaco.

Palabras clave: enfermedad celíaca * anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* * permeabilidad intestinal * dieta libre de gluten

Abstract

Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory condition of the small intestine caused by gluten intolerance. The treatment consists of gluten free diet (GFD). Anti Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) are directed against the cell wall of yeast, associated with autoimmune diseases, and an altered intestinal permeability is proposed as a cause of activation of humoral immunity. The objective of this work was to determine the prevalence of IgG and IgA ASCA in celiac patients under treatment and to evaluate the association of ASCA with the degree of adherence to GFD. Fifty-nine serum

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

samples from adult celiac patients with high or low adherence to GFD were analyzed, determining IgG and IgA ASCA. A 44% prevalence of IgG and/or IgA ASCA was found. An association was discovered between IgG ASCA and GFD adherence (OR 4.04, 95% CI: 1.32-12.38). The prevalence of ASCA in the studied celiac population is similar to that reported in the literature. The lower prevalence of IgG ASCA in patients with a strict GFD compared to those with low adherence would indicate that their presence depends on the level of gluten intake, suggesting them as a complementary tool in the follow-up of the celiac patient.

Palabras clave: *celiac disease * anti Saccharomyces cerevisiae * intestinal permeability * gluten free diet*

Resumo

A doença celíaca (DC) é uma condição inflamatória crônica do intestino delgado causada pela intolerância ao glúten. O tratamento consiste na dieta sem glúten (DSG). Os anticorpos anti Saccharomyces cerevisiae (ASCA) são dirigidos contra a parede celular da levedura, associados a doenças autoimunes, e à permeabilidade intestinal alterada como causa da ativação da imunidade humoral. O objetivo foi determinar a prevalência de ASCA IgG e IgA em pacientes celíacos em tratamento; avaliar a associação de ASCA com o grau de adesão ao DSG. Foram analisados 59 soros de pacientes celíacos adultos com alta ou baixa adesão ao DSG, determinando ASCA IgG e IgA. Foi encontrada uma prevalência de SCA IgG/ou IgA de 44%. Foi encontrada uma associação entre ASCA-IgG e a adesão ao DSG (OR 4,04 IC 95% 1,32-12,38). A prevalência de ASCA na população celíaca estudada é semelhante à relatada na literatura. A menor prevalência de ASCA IgG em pacientes com rigorosa DSG, em comparação àqueles com baixa adesão, indicaria que sua presença depende do nível de ingestão de glúten, sugerindo-os como uma ferramenta complementar no seguimento do paciente celíaco.

Palavras-chave: *doença celíaca * anticorpos anti Saccharomyces cerevisiae * permeabilidade intestinal * dieta sem glúten*

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una condición inflamatoria crónica del intestino delgado causada por una permanente intolerancia al gluten/gliadina (prolamina), caracterizada por una compleja interrelación entre factores genéticos y ambientales (1). Su diagnóstico actualmente está basado en la detección de anticuerpos anti-transglutaminasa, anti-endomisio, y anti-gliadina, así como en la biopsia a nivel intestinal. El tratamiento consiste básicamente en una estricta dieta libre de gluten (DLG), la cual permite mejoras tanto a nivel histológico en intestino, como a nivel clínico.

Aun así, existen pacientes que, cumpliendo adecuadamente la dieta, no logran las mejoras esperadas en cuanto a la clínica y la histología (2-6).

Las fracciones prolamina en los granos de cereales, gliadina en trigo y proteínas similares solubles en etanol como secalina en centeno, son estímulos ambientales responsables para el desarrollo del daño intestinal asociado con EC. La presentación clínica de la EC, como desorden predisponente en pacientes pediátricos, está caracterizada por atrofia de las vellosidades de intestino delgado e hiperplasia de las criptas (2-6). Sin embargo, especialmente en el comienzo de la enfermedad en adultos, se observa en algunos casos una preservada arquitectura de la mucosa intestinal que se

caracteriza por una infiltración linfocítica sin atrofia de las vellosidades o hiperplasia de las criptas (1-6). Se ha demostrado que la gliadina contiene regiones que juegan un rol especial en la patogenia de la EC y ejercen una actividad citotóxica o inmunomoduladora. Otras regiones disparan un estrés oxidativo e inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias, alterando la permeabilidad intestinal (7).

El rol de la microbiota intestinal (flora asociada a mucosas) en la etiología de la EC y/o como causa al menos parcial de los síntomas no resueltos en pacientes con DLG, ha sido motivo de diversos estudios en los últimos años (8)(9). En adultos, la persistencia de los síntomas se ha asociado con alteración en la microbiota gastrointestinal a pesar de la rigurosa DLG (9). Harret *et al.* (10) reportaron una elevada prevalencia de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* en muestras fecales de pacientes celíacos respecto al grupo control (30 vs 10%, respectivamente). Los anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) son anticuerpos dirigidos contra los mananos de la pared celular de la levadura. Estos han sido asociados a distintas enfermedades autoinmunes, proponiéndose que la alteración de la permeabilidad intestinal es la causa de la activación de la inmunidad humoral (11-14). En la literatura se reporta la presencia de ASCA en 40-60% de pacientes celíacos y en 1-6% de la población sana. En trabajos anteriores se ha obser-

vado que, en pacientes celíacos adultos, la frecuencia de IgG ASCA fue más baja que en aquellos que siguen una dieta estricta con gluten (alta adherencia) respecto de los no tratados (9,5% vs 34%) y de los que no siguen una DLG, en donde la frecuencia de IgG ASCA alcanza el 52% (14) (15).

En Argentina no existen datos de prevalencia de ASCA en población celíaca. En este contexto, conocer la prevalencia de dichos anticuerpos en este grupo de pacientes en nuestro medio podría ayudar a comprender el papel de los ASCA en esta patología autoinmune.

Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son:

Objetivo principal

Determinar la prevalencia de ASCA IgG e IgA en pacientes celíacos bajo tratamiento con DLG en nuestro medio.

Objetivos específicos

1. Evaluar la asociación de ASCA IgG e IgA con el grado de adherencia a la DLG en pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca.
2. Evaluar la asociación de estos anticuerpos con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico en pacientes celíacos.
3. Correlacionar la presencia de ASCA con otros marcadores serológicos de enfermedad celíaca.

Materiales y Métodos

Se realizó un trabajo descriptivo de corte transversal, en el que se analizó un total de 59 sueros de pacientes adultos celíacos, 4 (6,8%) hombres y 55 (93,2%) mujeres, con una edad promedio de 44 años (rango entre 17-79 años) y tiempo de diagnóstico entre menos de 1 año y hasta más de 30 años. En todos ellos la enfermedad celíaca fue confirmada por biopsia duodenal y ya tenían indicado como tratamiento la DLG.

El nivel de adherencia a la DLG se definió a partir de una encuesta diseñada y administrada previamente en un trabajo realizado en el contexto de un Proyecto de Extensión de la Universidad Nacional de Mar del Plata (16). En base a su adherencia, se clasificó a los pacientes en dos grupos, de alta y baja adherencia. El grupo 1 corresponde a aquellos pacientes que referían no ingerir gluten en la dieta o que lo ingerían menos de 1 vez al año, algunas veces al año o 1 vez al mes; en tanto que el grupo 2 de baja adherencia correspondía a los pacientes que ingerían gluten algunas veces al mes, 1 vez a la semana, varias veces a la semana o no cumplían la DLG.

A cada paciente se le realizó también el análisis de anticuerpos anti-transglutaminasa (a-Tg) IgA y de inmunoglobulina A (IgA). En el caso de ser necesario, por déficit de IgA, se determinó la concentración de

a-Tg IgG con un límite de positividad de 20 UI/mL (h-tTgIgA y h-tTgIgG INOVA Diagnostics).

Los ASCA IgA e IgG fueron analizados utilizando un kit de ELISA (ASCA IgG/IgA, Biosystems) según las instrucciones del fabricante. Los antígenos a los que se enfrentan los anticuerpos son mananos de *Saccharomyces cerevisiae* altamente purificados. Los resultados se expresaron como unidades arbitrarias con un límite de positividad de 10 U/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron diferentes regresiones logísticas, las variables resultado fueron por un lado ASCA-IgA (positivo/negativo), y por otro ASCA-IgG (positivo/negativo); mientras que las variables predictoras fueron (por separado) adherencia (alta/baja), a-Tg IgA, y tiempo desde el diagnóstico. Se utilizó el programa estadístico SPSS v24.

Resultados

De los 59 sueros de pacientes celíacos estudiados, se halló una prevalencia total de ASCA IgG y/o IgA del 44% (n=26). El 41% (n=24) de los pacientes presentaron ASCA IgG positivos, y el 12% (n=7) ASCA IgA positivos. Un 61% (n=36) de los encuestados confirmaron seguir una DLG con alta adherencia.

El grupo de pacientes con baja adherencia a DLG presentó una prevalencia de ASCA IgA del 17% (n=4), y de ASCA IgG del 65% (n=15). En cuanto al grupo de pacientes con alta adherencia, éste presentó una prevalencia de ASCA IgA del 8% (n=3) y de ASCA IgG del 25% (n=9) (Figura 1) (Figura 2). Los niveles séricos promedio de ASCA IgG fueron más bajos en pacientes con alta adherencia ($14,5 \pm 24,5$ UI/mL), respecto del grupo con baja adherencia (26 ± 27 UI/mL) (Figura 3) aunque no se observaron diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$; 0,079).

Respecto del análisis entre la presencia de anticuerpos y el cumplimiento de DLG, el nivel de adherencia resultó ser predictor de ASCA IgG: la baja adherencia al tratamiento aumentó en 4 veces la probabilidad de presentar ASCA IgG positivo (OR 4,04 IC 95% 1,32-12,38). Esta variable da cuenta de un 14% de la varianza (r^2 de Nagekerke, 14).

No se encontró asociación entre ASCA IgA-DLG, ASCA IgA-tiempo desde diagnóstico, y ASCA IgG-tiempo desde diagnóstico.

Se realizó además una segunda regresión logística en la que se incluyeron juntas las variables edad e IgG ASCA. Se encontró que ambas fueron significativas, aunque controlando por la adherencia, la asociación con la edad fue menor y solo marginalmente significativa ($p=0,19$; OR 1,05, 95% IC: 1,01-1,09).

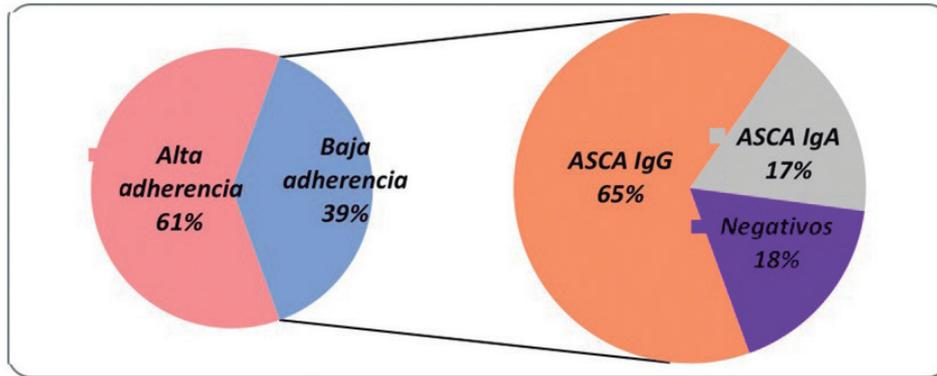


Figura 1. ASCA IgG e IgA en pacientes con baja adherencia.

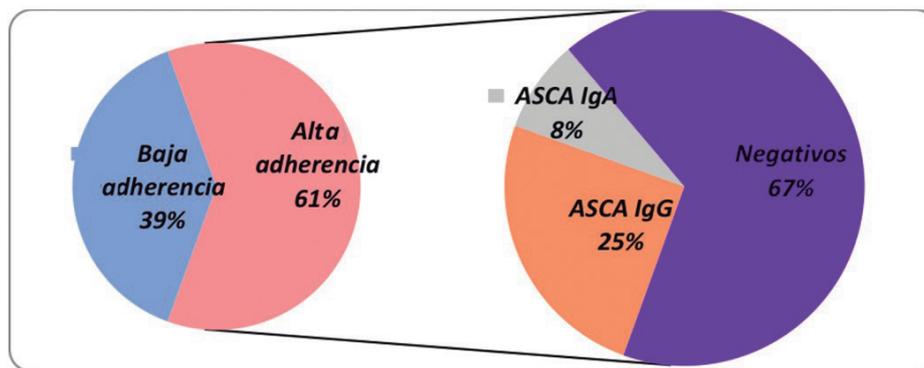


Figura 2. ASCA IgG e IgA en pacientes con alta adherencia.

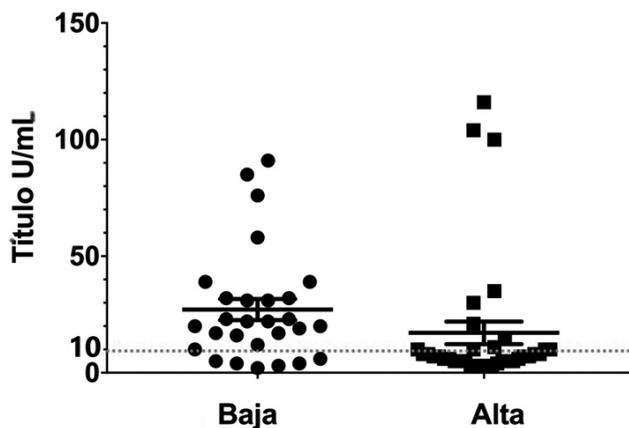


Figura 3. Niveles séricos de ASCA IgG en pacientes celíacos con alta y baja adherencia a DLG.

Controlando el efecto de la edad, la adherencia resultó altamente asociada con un OR de 5,76 (IC 95%: 1,66-20,01). Ambas variables juntas dan cuenta de un 26% de la varianza (r^2 de Nagekerke, 257).

El 41% (n=24) de los pacientes analizados presentó anticuerpos a-Tg IgG o IgA. De este total, la prevalencia de ASCA IgA fue del 8% (n=2), y la prevalencia de ASCA IgG fue del 51% (n=12) (Figura 4).

Discusión y Conclusiones

La prevalencia de ASCA IgG y/o IgA encontrada (44%) en la población celíaca analizada coincide con la bibliografía consultada, en la cual se reportan porcentajes que van del 40 al 60% (11)(14)(15). La prevalencia de ASCA IgA fue del 12%, en contraste a lo referido en bibliografía con valores reportados entre 40% y 60%, pero considerando que en estos casos los pacientes se analizaron al momento del diagnóstico.

Las prevalencias halladas de ASCA IgA e IgG para los subgrupos de alta y baja adherencia a DLG indican que el isotipo IgG es el hallado con mayor frecuencia en aquellos pacientes con tratamiento inadecuado, encontrándose una prevalencia de ASCA IgG del 65% en el grupo que refiere baja adherencia respecto del grupo de alta adherencia (25%). Esto coincide con la bibliografía consultada, donde se ha reportado una menor prevalencia de este anticuerpo en pacientes que siguen una dieta estricta sin gluten (alta adherencia) respecto de los pacientes no tratados (9,5% vs. 34%) y de los pacientes que no siguen una DLG, en donde su frecuencia alcanza el 52% (14).

La asociación encontrada entre la presencia de ASCA IgG y el cumplimiento de la DLG indica que la

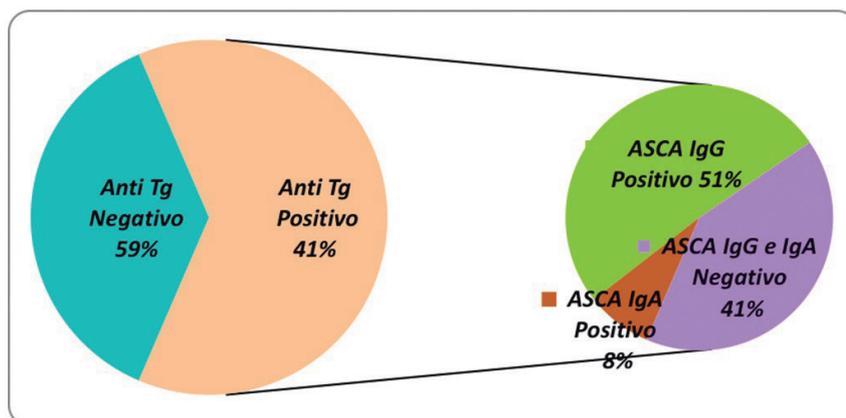


Figura 4. Prevalencia de ASCA IgA y ASCA IgG en pacientes celíacos con a-Tg positivos.

presencia de este anticuerpo acompaña la ingesta de gluten, que puede deberse tanto a la falta de adhesión al tratamiento, ingestas ocasionales, o desconocimiento de la composición del alimento consumido.

Por otro lado, la tendencia detectada respecto del aumento de ASCA IgG ante el aumento de la edad, daría cuenta de un probable aumento de dichos anticuerpos con la edad, probablemente consecuencia de una mayor exposición al gluten en individuos diagnosticados con baja adherencia al tratamiento. Otros trabajos han detectado una menor prevalencia de ASCA IgG/IgA en niños, proponiéndose las mismas causas (17). En el presente trabajo, y con la población estudiada, sólo se pudo hallar una tendencia que debería ser corroborada en posteriores investigaciones que incluyan otro rango etario.

Por otro lado, la prevalencia de ASCA IgG también fue elevada en el grupo de pacientes que presentaron a-Tg positiva (51%). Considerando que es este último un marcador diagnóstico de EC, el hallazgo refuerza el hecho de que existe relación entre la presencia de ASCA y la enfermedad en estudio.

La respuesta al tratamiento con el descenso de los anticuerpos propone que la desaparición del *target* inmunológico presente en *Saccharomyces cerevisiae* implica una disminución de la respuesta inmunológica y, por lo tanto, de la lesión a nivel intestinal. Sin embargo, diferentes trabajos han realizado el seguimiento de pacientes en tratamiento mediante biopsia para evaluar estado de la lesión y niveles séricos de ASCA, presentándose resultados discordantes (11) (14) (15).

El presente trabajo permite entonces concluir que la prevalencia de ASCA en la población celíaca en nuestro medio es similar a la reportada en la bibliografía internacional, indicando que dichos anticuerpos están asociados a la patología, en el contexto de una permeabilidad intestinal alterada. La menor prevalencia de ASCA IgG en pacientes que siguen una dieta estricta de

gluten (alta adherencia) respecto de aquellos que presentan baja adherencia, señala que la presencia de estos depende del nivel de ingesta de gluten y sugiere que estos anticuerpos podrían ser una herramienta complementaria en el seguimiento del paciente celíaco. El estudio de la microbiota en pacientes celíacos con diferentes grados de adherencia al tratamiento aportaría información en la búsqueda de nuevos marcadores que permitan explicar las causas de la persistencia de sintomatología aún ante alta adherencia a la DLG.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Mariana Cremonte (Investigadora Independiente CONICET, Fac. Psicología, UNMDP), por el asesoramiento y análisis estadístico.

CORRESPONDENCIA

Dra. ESTELA MOTTA
Corrientes 3182
7600 – MAR DEL PLATA – Buenos Aires – Argentina
E-mail: estemotta@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Granito A, Zauli D, Muratori P, Muratori L, Grassi A, Bortolotti R, *et al.* Anti-*Saccharomyces cerevisiae* and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in coeliac disease before and after gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 881–7.
2. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr M A, Robson D, Pennington C R, *et al.* Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ* 1988; 297 (6656): 1105–6.
3. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, *et al.* Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil

- cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42 (6): 788–91.
4. Saibeni S, Folli C, de Franchis R, Borsi G, Vecchi M. Diagnostic role and clinical correlates of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2003; 35 (12): 862–8.
 5. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietink R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 730–4.
 6. Damoiseaux JG, Bouten B, Linders AM, Austen J, Roozendaal C, Russel M G, *et al.* Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: high prevalence in patients with coeliac disease. *J Clin Immunol* 2002; 22 (5): 281–8.
 7. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Saturni L. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: A nutrigenetic approach. *Nutrients* 2012; 4: 243–57.
 8. Sanz Y, Palma GD, Laparra M. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota. *Int Rev Immunol* 2011; 30 (4): 207–18.
 9. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, Collin P, Salmi T, Lähdeaho M, *et al.* Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (12): 1933–41.
 10. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Significantly higher faecal counts of the yeasts *Candida* and *Saccharomyces* identified in people with coeliac disease. *Gut Pathog* 2017; 9: 26.
 11. Kotze LMS, Nishihara RM, Utiyama SRR, Kotze PG, Theiss PM, Olandoski M. Antibodies anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease. *Arq Gastroenterol* 2010; 47 (3): 242–5.
 12. Hoffman IE, Demetter P, Peeters M, De Vos M, Mielants H, Veys E M, *et al.* Anti-*Saccharomyces cerevisiae* IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (5): 455–9.
 13. Muratori P, Muratori L, Guidi M, Maccariello S, Pappas G, Ferrari R, *et al.* Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and autoimmune liver diseases. *Clin Exp Immunol* 2003; 132 (3): 473–6.
 14. Mallant-Hent R Ch, Mary B, von Blomberg E, Yuksel Z, Wahab PJ, Gundy C, *et al.* Disappearance of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in coeliac disease during a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (1): 75–8.
 15. Candellii M, Nista EC, Carloni E, Pignataro G, Rigante D, Gasbarrini A. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (11): 1191–2.
 16. Gadea O, Moran G, Garcia V, Basso A, Bouza M, Buzcaglia P, *et al.* Celiac disease: Adherence to gluten free diet and role of antibodies. *Proceedings of the 10th International Congress on Autoimmunity*; 2016 Ap 6–10; Leipzig, Germany.
 17. Ashorn S, Raukola H, Välineva T, Ashorn M, Wei B, Braun J, *et al.* Elevated serum anti-*Saccharomyces cerevisiae*, anti-I2 and anti OmpW antibody levels in patients with suspicion of Celiac Disease. *J Clin Immunol* 2008; 28: 486–94.

Recibido: 28 de junio de 2018

Aceptado: 21 de septiembre de 2018