

# Biomarcadores tradicionales y novedosos en el diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Alicia Belem López-Victoria,\* Víctor Manuel Noffal-Nuño\*

## RESUMEN

**Introducción.** La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*) comprende padecimientos crónicos e inmunes del tracto gastrointestinal. La incidencia en los países de Latinoamérica es de 0.08 a 0.5 por 100,000 habitantes. A pesar de los avances en el conocimiento, aún no está claro cuál es el disparador final del proceso patológico. Sin embargo, los nuevos progresos pueden contribuir a optimizar el diagnóstico y tratamiento de estos padecimientos. El diagnóstico se establece con la historia clínica y hallazgos endoscópicos con confirmación histológica de la biopsia, siendo éste el *gold standard*. Por esto se plantea el concepto y utilidad de los biomarcadores séricos y fecales, los cuales pueden señalar diferencias en el diagnóstico y seguimiento del paciente. Los biomarcadores disponibles son los reactantes de fase aguda, por ejemplo: velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida (orosomucoide), amiloide A sérico y  $\alpha$ 1-antitripsina, los cuales aumentan en estos padecimientos. Los marcadores fecales se encuentran elevados cuando por un proceso inflamatorio se produce una migración leucocitaria; entre ellos, la calprotectina y lactoferrina. Nuevos marcadores son los anticuerpos contra carbohidratos de la pared celular de bacterias y hongos como: carbohidrato quitobiósido (ACCA), carbohidrato laminari-biósido (ALCA), carbohidrato manobiósido (AMCA), así como los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). **Conclusión.** Se han logrado grandes avances en el diagnóstico de IBD, lo cual permite estructurar algoritmos de evaluación en los que participan las pruebas de laboratorio. Este desarrollo siempre debe enfocarse en mejorar el desenlace de los pacientes.

**Palabras clave.** Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerativa. Pruebas de laboratorio.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) comprende un grupo heterogéneo de padecimientos del tracto digestivo, los cuales se caracterizan por inflamación crónica

## ABSTRACT

**Introduction.** Inflammatory Bowel Disease (IBD) includes chronic and immune disorders of the gastrointestinal tract. The incidence is 0.08 to 0.5 per 100,000 inhabitants. Despite advances in knowledge, it is still unclear the final trigger of the disease process. However, new developments can help optimize the diagnosis and treatment of these diseases. The diagnosis is established by the clinical history and endoscopic findings and biopsy with its histological confirmation, which is considered as the gold standard. Thus we exposed the concept and utility of serum and fecal biomarkers in order to improve the diagnosis differentiation and patients monitoring. There are available biomarkers as acute phase reactants, e.g. erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (orosomucoid), serum amyloid A and  $\alpha$ 1-antitrypsin, which its intrinsic characteristic lies on the increasing levels observed. Fecal markers are elevated when by means of an inflammatory process leukocyte migration occurs as calprotectin and lactoferrin. Recently, antibodies are considered new markers against bacteria and fungi cell wall carbohydrates, such as anti-chitobioside (ACCA), anti-laminaribioside (ALCA) anti-mannobioside (AMCA) as well as anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). **Conclusion.** There have been great advances in the diagnosis of IBD, which have allowed the development of certain evaluation algorithms which involve the participation of laboratory tests. This development always must stress the improvement of patients' outcomes.

**Key words.** Crohn's disease. Ulcerative colitis. Laboratory tests.

de la pared intestinal. Se clasifica en enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerativa (UC).<sup>1,2</sup> Ambas comparten muchas características, pero son diferentes desde los puntos de vista etiológico, genético, clínico, serológico, endoscópico, histológico y radiológico.<sup>2</sup>

\*Laboratorio de Patología Clínica, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Dra. Alicia Belem López-Victoria  
Laboratorio de Patología Clínica, Hospital Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150, Col. Toriello Guerra, México, D.F. CP. 14050  
Tel.: 5424-6802, 5424-6806. Correo electrónico: m.antares@hotmail.com

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia en los países de Latinoamérica es de 0.08 a 0.5 por 100,000 habitantes, lo que representa aproximadamente 10,000 casos nuevos al año. Ambos géneros son afectados por igual en UC, mientras que en la CD predomina el sexo masculino con una relación 1.8:1; con respecto a la edad se presenta un patrón bimodal, con picos entre los 15-25 años y 55-65 años.<sup>2</sup>

## DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio tienen la especificidad y sensibilidad adecuadas para contribuir de forma objetiva a valorar la severidad de la enfermedad del paciente durante el curso evolutivo de la misma. Además, estos parámetros pueden tener un valor predictivo en el diagnóstico de futuros brotes de la enfermedad, aun antes de la aparición de la sintomatología.<sup>3</sup>

### Reactantes de fase aguda

- **Proteína C reactiva.** Es una proteína pentamérica sintetizada en el hígado bajo la influencia de las citocinas IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ . Se ha establecido que es el método más fiable para el diagnóstico diferencial de la IBD con otras enfermedades gastrointestinales.<sup>3-5</sup>
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG).** Ésta se afecta por múltiples factores, no aporta una ayuda relevante para el diagnóstico, valores > 15 mm predicen tener hasta ocho veces más probabilidad de recaída y no tiene utilidad para monitorizar respuesta al tratamiento.<sup>3,6</sup>
- **Oromucosoide ( $\alpha$ 1-glicoproteína ácida).** Es un componente del plasma y representa alrededor de 90% de los seromucoides. Muchos estudios, al compararlo con otros reactantes de fase aguda, indican que es un parámetro muy sensible; además de utilizarlo en conjunto con la VSG y la  $\alpha$ -2 globulina, el clínico es capaz de predecir hasta en 88% una próxima recurrencia de la enfermedad.<sup>3</sup>
- **Calprotectina y lactoferrina.** Son marcadores en heces, en muchos estudios se ha demostrado el paralelismo entre los valores de calprotectina y la actividad de la IBD valorando parámetros clínicos, endoscópicos e histológicos; sin embargo, al parecer la correlación es más estrecha con los hallazgos histológicos que endoscópicos. Estos marcadores tienen un papel más importante como factores predictivos del riesgo de recidiva que del curso evolutivo.<sup>3,4,7</sup>

## Anticuerpos

De los marcadores serológicos más usados en la IBD para predecir el curso evolutivo están los anticuerpos dirigidos contra los carbohidratos de la pared celular de bacterias y hongos. La alteración de las diferentes cepas comensales (es decir, disbiosis) y el aumento de la prevalencia de enteropatógenos ayuda en el papel de iniciación y/o perpetuación de la microbiota intestinal en la IBD. Varios microorganismos, incluidos *Escherichia coli* y *Candida albicans*, pueden tener la capacidad de invadir y colonizar los segmentos del tracto gastrointestinal. Las concentraciones aumentadas de estos microorganismos en el intestino se encuentran tanto en pacientes adultos como en pediátricos con IBD, pero no en los controles, y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Tales comensales y/o cepas microbianas patógenas podrían explicar el aumento de expresión de inmunoglobulinas en estas patologías, incluyendo úlceras, abscesos transmurales, fístulas y granulomas.<sup>8</sup>

### ASCA y ANCA

Los ASCA son anticuerpos contra levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) y los ANCA son anticuerpos contra gránulos citoplasmáticos de neutrófilos. Los ASCA (+) aparecen en 40-80% de los pacientes con CD, 2-15% de pacientes con UC y 0-5% de los sujetos sanos. Los ANCA (+) están presentes en 20-85% de los pacientes con UC, 2-25% de los pacientes con CD y 1-3% de sujetos sanos.<sup>8-10</sup>

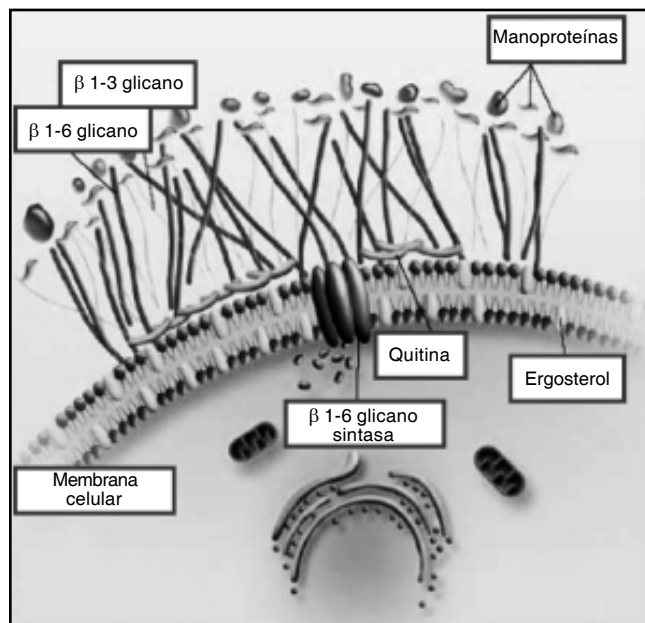
### Anti-OmpC+

Los OmpC (anti-*Escherichia coli* outer membrane porine C) son IgA frente a una proteína de transporte de *Escherichia coli*. Se ha observado un posible valor diagnóstico en pacientes con CD ASCA (-): 5-15% de éstos son OmpC (+). En CD de adultos se asocian a un patrón fistulizante y en los niños con un patrón fistulizante y estenosante.<sup>2,8,11</sup>

### Anti-I2+

Sutton, *et al.* describieron una secuencia bacteriana, denominada I2, aislada en la lámina propia de células mononucleares de la mucosa colónica en pacientes con CD. Se ha demostrado que esta secuencia se deriva de *Pseudomonas fluorescens*-I2. Se ha encontrado reactividad en 30-50% de los pacientes con CD, 10% con UC y

5% de sujetos sanos. Se relaciona con el desarrollo de estenosis y necesidad de cirugía.<sup>8</sup>



**Figura 1.** Carbohidratos de la pared de los hongos que funcionan como antígenos.

### Anti-CBir1+

Los Cbir1 (flagelin of comensal bacteria) están presentes en 50% de los pacientes con CD, 6% con UC y 8% de los sujetos sanos. Se asocia con afección ileal y patrón estenosante o fistulizante.<sup>12,13</sup>

### ALCA, ACCA, AMCA

Además de ASCA, tres nuevos anti-glicanos se han identificado y asociado con la CD: anti-laminaribiosido (ALCA), anti-quitobiosido (ACCA) y anti-manobiosido (AMCA), los cuales van dirigidos contra epítopes de ciertos carbohidratos de la pared de los hongos (Figura 1). El laminaribiosido consiste en un dímero β-1,3 unido a la glucosa. Quitobiosido es un dímero β-1,4 unido a N-acetilglucosamina, un componente de la quitina, un componente de las paredes de las células de ciertas especies bacterianas y levaduras. Manobiosido es un dímero α-1,3 unido a la manosa; éste es un componente del manano de hongos patógenos y levaduras. Aunque ALCA, ACCA y AMCA son específicos para CD, su sensibilidad es pobre (CD frente a la UC: 17.7%, 20.7% y 28.1%, respectivamente) en comparación con ASCA, lo que sugiere la necesidad de realizar más estudios prospectivos en la IBD.<sup>8,9,14,15</sup>

**Tabla 1.** Marcadores serológicos de IBD.

Marcador serológico	Epítopes	Isotipos	CD (%)	UC (%)	Sanos (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ASCA	Epítopes de carbohidratos, en la pared celular de <i>S. cerevisiae</i>	IgG IgA	50-70	5-15	0-5	50-70	80-85
p-ANCA	Proteína no identificada de la envoltura nuclear de los neutrófilos		6-20	50-70	0-2.5	65-70	80-85
Anti-OMPc	Porina de la membrana externa de <i>E. coli</i>	IgG IgA	20-55	10	5	20-55	88.5
Anti-I2	Secuencia bacteriana derivada de <i>P. fluorescens</i>	IgA	54	10	4	42	76
Anti-Cbir	Flagelina CBir ( <i>Clostridium subphylum</i> )	IgG	50	<5	8		
ALCA	Carbohidrato laminaribiosido	IgG	17-27	4-7	2	18	93
ACCA	Carbohidrato quitobiosido	IgA	20-25	5-15	12-15	21	85
AMCA	Anti-manobiosido	IgG	28	18	8	28	82

Tomado y modificado de Peyrin-Biroulet, et al. 2007.<sup>8</sup>

Tanto en pacientes adultos como en pediátricos con IBD, el nivel de respuesta humoral se asocia con un comportamiento más grave de la enfermedad, el cual es definido por una menor edad de inicio del padecimiento, mayor frecuencia de afección ileal, estenosis, fístula y cirugía abdominal. Recientemente, Ferrante, *et al.* evaluaron anticuerpos dirigidos contra los glicanos (ALCA, ACCA y AMCA) y OMP en 1225 adultos con IBD. Los pacientes con concentraciones elevadas de los marcadores serológicos experimentaron más cirugías abdominales, afección ileal y mayores complicaciones. Además títulos elevados de anticuerpos ASCA, AMCA, OMPc reflejan mayor duración de la enfermedad.<sup>14</sup> En la tabla 1 se muestran los marcadores serológicos, así como su sensibilidad y especificidad.

## MARCADORES GENÉTICOS

Variaciones en el genoma humano contribuyen a la susceptibilidad genética y dan forma al fenotipo clínico. Muchos grupos han publicado asociaciones entre variantes genéticas y fenotipos de la CD.<sup>1</sup>

Los genes involucrados en el reconocimiento bacteriano/inmunidad innata (por ejemplo, NOD2 y los genes de autofagia ATG16L1 e IRGM) son específicos para CD; los genes ECM1 e IL10 son específicos para UC; los genes IL23, IL12B, JAK2 y STAT3 son comunes en CD y UC.<sup>1,16</sup>

Los mapeos genéticos han identificado un locus en la región pericentromérica del cromosoma 16 (locus IBD1) estrechamente asociado con CD, pero no con UC; este locus codifica a un gen único denominado CARD15/NOD2 (dominio de activación y reclutamiento de caspasas); la proteína resultante (NOD2) es expresada en monocitos y juega un importante papel en la apoptosis y la activación del factor nuclear  $\kappa\beta$ . Se ha asociado con afección ileal, sobre todo en pacientes con el polimorfismo de inserción de leucina en posición 3020.<sup>1</sup>

La autofagia es el proceso por el cual las células digieren parte de su propio citoplasma para su eliminación; funciona como un mecanismo homeostático, además como un mecanismo inmune innato contra bacterias intracelulares. Los dos genes de autofagia bien conocidos asociados con la CD son: ATG16L1 e IRGM. Hampe, *et al.* demostraron la expresión de RNAm de ATG16L1 y su proteína en el colon, intestino delgado, células del epitelio intestinal y leucocitos.<sup>16,17</sup>

El gen tirosina fosfatasa intracelular (PTPN2) fue identificado como un gen susceptible para el desarrollo de CD, el cual codifica para la proteína tirosina fosfatasa de las células T (TCPTP), que es un regulador negativo de

la respuesta inflamatoria. La severa inmunosupresión se caracteriza por un defecto de células T dependiente de células B. TCPTP es un importante regulador del factor estimulante de colonias-1 (CSF-1) y desarrollo de fagocitos mononucleares.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

Se han desarrollado grandes avances en el diagnóstico de IBD, lo que ha permitido estructurar algoritmos de evaluación en los que participan las pruebas de laboratorio. Este desarrollo siempre debe enfocarse en mejorar el desenlace de los pacientes.

Los marcadores serológicos proporcionan información tanto de la historia natural como el riesgo de complicaciones e intervenciones en el paciente. Los recientes marcadores derivados de los distintos microorganismos del intestino (como Omp, I2, Cbir-1) y de los diversos anticuerpos dirigidos contra los glicanos, ofrecen nuevas formas de estratificar a los pacientes en subgrupos serológicos. Encontrar nuevos marcadores probablemente resultará en aumentos graduales de sensibilidad, y ésta ser acompañada por reducciones de especificidad, por lo que deberán ser evaluados cuidadosamente.

## ABREVIATURAS

- **IBD:** *Inflammatory Bowel Disease* (Enfermedad Inflamatoria Intestinal).
- **IL-6:** interleucina-6.
- **IL-1:** interleucina-1.
- **TNF- $\alpha$ :** tumor necrosis factor-alpha.
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular.
- **PTPN2:** protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid).
- **TCPTP:** T cell protein tyrosine phosphatase.
- **CD:** *Crohn's disease* (enfermedad de Crohn).
- **UC:** *ulcerative colitis* (colitis ulcerativa).
- **ASCA:** *anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies* (anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*).
- **ALCA:** *anti-laminaribioside carbohydrate antibodies* (anticuerpos anti-laminaribiosido).
- **ACCA:** *anti-chitobioside carbohydrate antibodies* (anticuerpos anti-quitobiosido).
- **AMCA:** *anti-mannobioside carbohydrate antibodies* (anticuerpos anti-manobiosido).

## REFERENCIAS

1. Yamamoto FJ. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; Supl.1 (76): 75-9.

2. Martínez CD, Barrientos RJ, López SA, Guerra AL. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2005; 10: 10-20.
3. Quero AL, Argüelles MA, Artieda O. Nuevas herramientas no invasivas en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Utilidad de las tradicionales. *Pediatr Integral* 2007; 11: 133-44.
4. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 14-22.
5. Merino OO, Gómez IL, Vitoria CJ, Monterde BV, Sopena BF, Arroyo VM, et al. ¿Estamos en condiciones de predecir el curso evolutivo de la enfermedad inflamatoria intestinal? En: Alós M, Barreiro M (eds.). *Enfermedad inflamatoria intestinal al día*. Vol. 8. 3a Ed. Madrid: Adalia; 2009, p. 15-25.
6. Shine B, Berghouse L, Jones JE. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta* 1985; 148: 105-9.
7. Gisbert JP. Marcadores biológicos y pronósticos. En: Gassull MA, Gomollón F (eds.). *Enfermedad inflamatoria Intestinal*. Vol. 1. 3a Ed. España: Arán; 2007, p.147-63.
8. Peyrin BL, Standaert VA, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1561-6.
9. Li X, Conklin L, Alex P. New serological biomarkers of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5115-24.
10. Joossens S, Rinisch W, Vermiere S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, et al. The value of serologic markers indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242-7.
11. Dubinsky MC, Lin Y, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrior S, Wrobel I, et al. Serum Immune response predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 360-7.
12. Lodes M, Cong Y, Elson C. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Inv* 2004; 113: 1296-306.
13. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MS, Cong Y, Papadakis KA, Vasikaukas E, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2010-28.
14. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Joossens S, Dotan N, Norman GL, Altstock RT, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behavior. *Gut* 2007, 56: 1394-403.
15. Papp M, Altorjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Tumpek J, Sipka S, et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 665-81.
16. Lees C, Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert Rev, Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 513-34.
17. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-25.