

Valor de los marcadores serológicos en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Propuesta de un protocolo

J.A. Garrote Agradados, E. Arranz Sanz, A. Blanco Quirós, P.P. Oyaguez Ugidos, C. Calvo Romero, A. Blanco del Val y M. Alonso Franch

Área de Pediatría. Facultad de Medicina y Hospital Clínico. Universidad de Valladolid.

(An Esp Pediatr 2000; 53: 533-541)

Objetivo

La alta frecuencia de casos atípicos de enfermedad celíaca y de formas con pobre sintomatología ha potenciado la búsqueda de marcadores analíticos que apoyen la indicación de la biopsia intestinal. Las pruebas más extendidas son la determinación de anticuerpos antigliadina de clase IgG e IgA (AAG-IgG y AAG-IgA) y antiendomiso (AEm-IgA).

Métodos

Se presenta la experiencia de 10 años, estudiando AAG en 1.075 sueros de pacientes con enfermedad celíaca y AEm-IgA en 534. Los marcadores séricos se compararon a la biopsia intestinal en 152 casos en los que se realizaron simultáneamente.

Resultados

En los casos con atrofia intestinal grave fue la alta sensibilidad de los AAG-IgG (91%) y de los AEm-IgA (94%), quienes además mostraron el valor predictivo positivo (88%) y negativo (97%) más altos. Un título positivo de AEm-IgA coincidió con una biopsia alterada al 100% de los casos. Los AEm-IgA fueron también el marcador más eficaz para el control de la dieta sin gluten. Sin embargo, en los casos con atrofia parcial de la mucosa intestinal ningún marcador fue lo bastante indicativo.

Conclusiones

Los AEm-IgA son el mejor marcador serológico de enfermedad celíaca. A la luz de los resultados y según la prevalencia estimada de esta enfermedad, se proponen protocolos de utilización de los marcadores serológicos para el diagnóstico de los síndromes malabsortivos, para estudios de poblaciones de bajo y alto riesgo de enfermedad celíaca y para el seguimiento de los pacientes diagnosticados.

Palabras clave:

Enfermedad celíaca. Anticuerpos antigliadina. Anticuerpos antiendomiso. IgA.

VALUE OF SEROLOGICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE. A PROPOSED GUIDELINE

Background

In recent years, the high frequency of atypical cases of celiac disease (CD) and of forms of this disease with minor symptoms has prompted the search for analytical markers that may support indications for intestinal biopsy. The commonest tests are those for serum class IgG and IgA antigliadin antibodies (IgG-AGA, IgA-AGA) and IgA anti-endomysial antibodies (IgA-EmA).

Methods

We report our 10-year experience of studying AGA in 1,075 serum samples from patients with CD and IgA-EmA in 534 samples. The serological markers were compared with 152 intestinal biopsies performed simultaneously with the other tests.

Results

In patients with severe intestinal atrophy the sensitivity of IgA-AGA (91%) and IgA-EmA (94%) was high. IgA-EmA and the latter showed the highest positive (88%) and negative (97%) predictive values. In all patients, IgA-EmA positivity coincided with alterations in the biopsy. Determination of IgA-EmA was also the most efficient marker for monitoring the gluten-free diet phase. However, in patients in whom minimal histological changes were found

Este trabajo ha sido parcialmente realizado gracias a una ayuda de Pharmacia-Upjohn, S.A.

Correspondencia: Prof. A. Blanco Quirós.
Facultad de Medicina. Área de Pediatría.
Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid.
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

Recibido en febrero de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

in the intestinal mucosa, none of the markers was sufficiently accurate.

Conclusions

IgA-EmA antibodies are the most accurate serological marker of CD. In view of these results and the estimated prevalence of the disease, protocols for the use of serological markers are proposed for the differential diagnosis of malabsorption symptoms, for use in patients at low and high risk of CD and for the follow-up of those with a diagnosis of CD.

Key words:

Celiac disease. Antigliadin antibodies. Antiendomysial antibodies. IgA.

INTRODUCCIÓN

Aunque ya había sido descrita en 1988 por Gee, la enfermedad celíaca está siendo motivo de una renovada atención en los últimos años y recientemente se han publicado revisiones actualizadas^{1,2}. Los investigadores están preocupados por su epidemiología, su base genética y su mecanismo inmunitario, pero en especial por sus presentaciones atípicas y la forma de detectarlas. Aunque el diagnóstico se decide fácilmente con la biopsia intestinal, la escasas o nulas sugerencias clínicas que presentan la mayoría de los afectados, fuera de la edad preescolar, ha obligado a buscar marcadores analíticos que apoyen la indicación de biopsia, investigándose principalmente anticuerpos séricos y genes de riesgo. Entre los primeros, aunque hay otros, los de uso más extendido son los anticuerpos antigliadina de clase IgG (AAG-IgG) y los de clase IgA (AAG-IgA) y los anticuerpos antiendomiso de clase IgA (AEm-IgA). En nuestro país se han publicado las características que presentan estos marcadores séricos^{3,4}, así como diferentes estudios comparativos⁵⁻⁸, pero el debate sobre la utilización diagnóstica continúa.

Desde hace más de 10 años los autores están analizando la utilidad de los marcadores serológicos en la enfermedad celíaca. En este trabajo se presentan los resultados obtenidos y, basándonos en ellos, se propone un protocolo de actuación ante la sospecha de una posible enfermedad celíaca.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Desde 1989 hasta 1999 se recibieron en el laboratorio 1.075 sueros pertenecientes a enfermos con una edad media de 95 meses (límites, 12-282) que habían sido, o fueron después, diagnosticados de enfermedad celíaca. Aunque la mayoría de los pacientes eran niños, también se incluyeron en el estudio muestras de algún familiar adulto con sospecha clínica o con marcadores de riesgo. El diagnóstico de enfermedad celíaca se basó en una biopsia intestinal con atrofia vellositaria, además de la sospecha clínica, que se corregía tras retirar el gluten de

la dieta. El tercer criterio diagnóstico, la recaída tras la reintroducción del gluten, no se realizó en todos los casos por encontrarse algunos pacientes todavía en estudio.

En total los AAG-IgG e IgA se determinaron en los 1.075 casos y los AEm-IgA en 534 de ellos. En 152 enfermos se realizó una biopsia intestinal exactamente en la misma fecha que la serología, siendo objeto del presente trabajo únicamente estos pacientes. Se descartaron aquellos casos en los que la realización de la biopsia no coincidió exactamente en el estudio serológico. Durante el seguimiento de los pacientes, se determinaron AAG-IgG y AAG-IgA, estudiándose también los AEm-IgA cuando resultaron positivos cualquiera de los dos. Los resultados de las determinaciones serológicas se relacionaron con: *a)* hallazgos históricos; *b)* situación dietética (diagnóstico, dieta sin gluten o provocación), y *c)* tiempo transcurrido en cada situación. Los hallazgos aparentemente discordantes fueron motivo de especial atención.

Estudio histológico

La biopsia intestinal se hizo mediante cápsula de Crosby disparada bajo control radiológico al alcanzar el yeyuno. La histología de las muestras se informó normal en 66 casos, como atrofia vellositaria parcial (AVP) en 18 casos, como atrofia vellositaria subtotal (AVST) en 21 y como atrofia vellositaria total (AVT) en 45. La AVP se observó en 9 enfermos con dieta sin gluten, en siete durante la fase de provocación y sólo en 2 casos al diagnóstico.

Métodos serológicos

Los estudios de anticuerpos antigliadina (AAG) de clase IgA e IgG se realizaron mediante la técnica de enzoinmunoanálisis (ELISA) indirecta, comparando las densidades ópticas de los casos frente a un reservorio de sueros normales. Se consideraron elevados aquellos títulos que superaron el valor medio de más de 2 desviaciones estándar (DE) de los controles. Los anticuerpos antiendomiso (AEm) de la clase IgA se determinaron mediante una técnica de inmunofluorescencia indirecta sobre secciones de esófago de mono y diluyendo los sueros a 1:10. En 2 casos con deficiencia de IgA se hizo la determinación de AEm-IgG, que a efectos estadísticos se incluyeron como si fueran de clase IgA. El resultado de la serología se informó como positivo o negativo.

Definiciones epidemiológicas

- *Especificidad*: número de individuos con biopsia normal y marcador serológico negativo para el total de individuos libres de la enfermedad (biopsia normal).
- *Sensibilidad*: número de individuos con la biopsia alterada y marcador serológico positivo para el total de individuos enfermos (biopsia alterada).
- *Valor predictivo de resultado positivo (VPP)*: número de enfermos (biopsia alterada) con marcador serológico positivo del total de casos predictivos.

– Valor predictivo de resultado negativo (VPN): número de individuos libres de enfermedad (biopsia normal) con marcador serológico negativo del total de casos negativos.

RESULTADOS

Comparación de los marcadores séricos con el resultado de la biopsia intestinal

El resultado de la biopsia se comparó con los títulos de AAG-IgG en 111 casos, con los de AAG-IgA en 115 y con los de AEm-IgA en otros 93 pacientes. La sensibilidad global más alta se observó en los AAG-IgG (85,3%), siendo muy parecida la de los AEm-IgA (85,0%) que fueron los que obtuvieron mejor especificidad (87,9%) y mejor VPN (76,3%), aunque la principal ventaja de este marcador fue su alto VPP (92,7%) (fig. 1).

La mayor parte de los falsos negativos ocurrieron en pacientes que presentaban la biopsia con AVP. En ellos, la sensibilidad de los AAG-IgG y de los AAG-IgA descendió

al 58,3 y al 16,7%, respectivamente, y la sensibilidad de los AEm-IgA al 53,8% (fig. 2). La sensibilidad de las pruebas serológicas aumentó de acuerdo con la gravedad de la lesión intestinal, con valores de 91,1 y 75,4% para los AAG-IgG y para los AAG-IgA, respectivamente, y 93,62% para los AEm-IgA, cuando en la valoración sólo se incluyeron atrofas graves de la mucosa intestinal (AVST o AVT), y se excluyeron los casos con AVP (fig. 3).

Sólo se hallaron 2 casos con resultado falso negativo para los AEm-IgA. Ambos eran pacientes durante la fase de provocación y tenían una biopsia intestinal con AVST. Los dos presentaban títulos claramente elevados de AAG-IgG y de AAG-IgA, y en uno de ellos los AEm-IgA habían sido positivos 3 meses antes. En sentido contrario, se observaron cuatro resultados falsos positivos para los AEm-IgA, en pacientes con biopsia normal. Uno tenía AAG positivos, pero los otros 3 pacientes fueron negativos para todos los marcadores. Dos de ellos eran hermanos de enfermos celíacos y tenían biopsia de la atrofia vellositaria pero con abundante infiltración de la lámina

Figura 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) obtenidos en cada uno de los marcadores serológicos anticuerpos antigliadina de la clase IgA e IgG (AAG-IgA y AAG-IgG) y antiendomisio (AEm-IgA) para el total de las determinaciones.

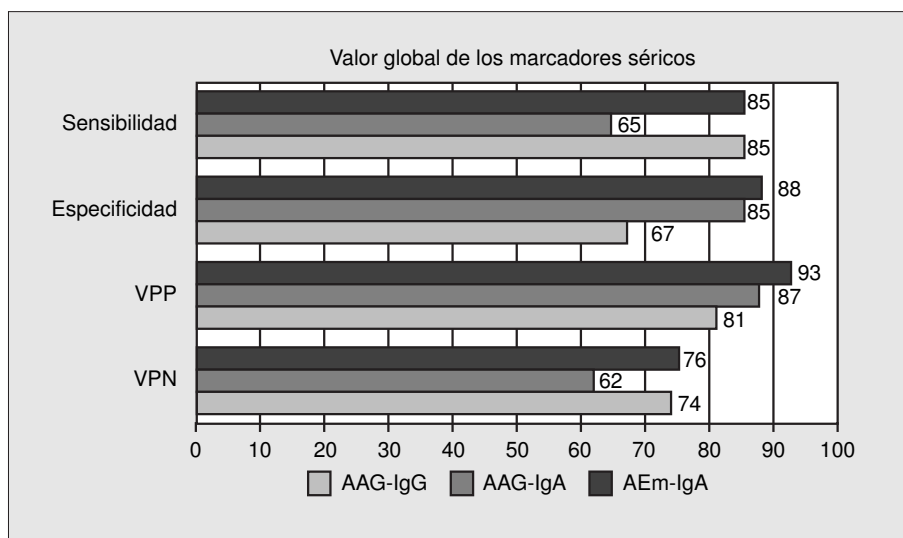
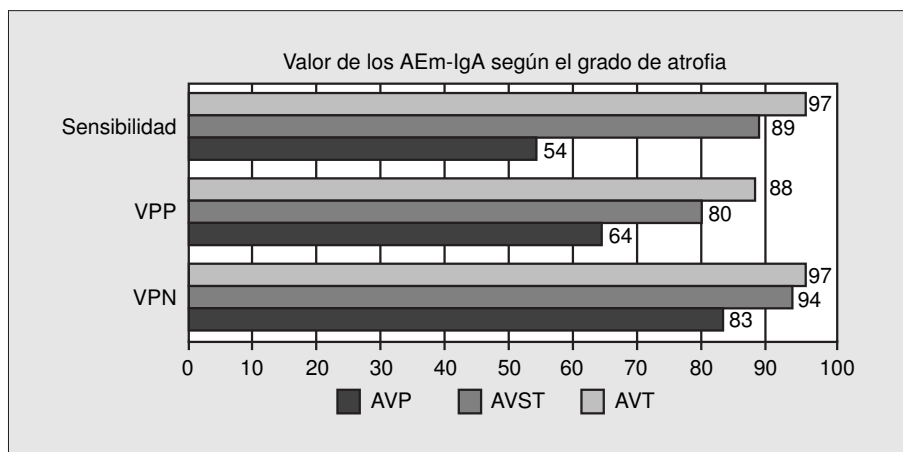


Figura 2. Diferente sensibilidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los anticuerpos antiendomisio de clase IgA (AEm-IgA) en casos con atrofia vellositaria parcial (AVP), sub-total (AVST) y total (AVT).



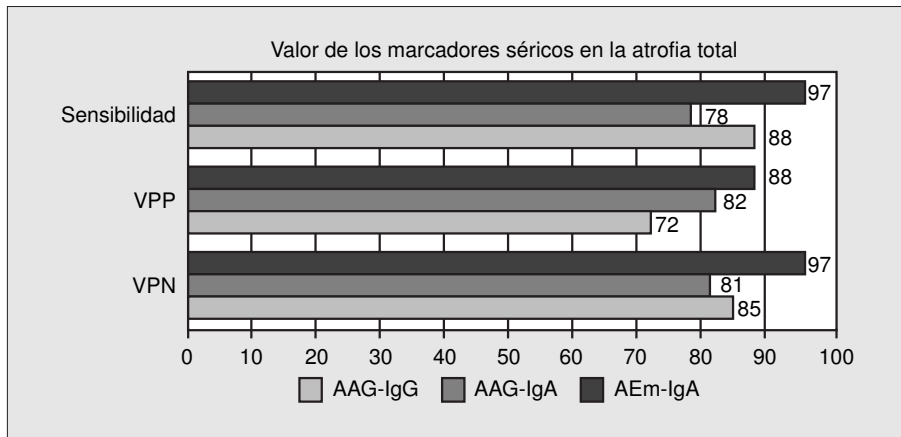


Figura 3. Valor de los marcadores serológicos AAG-IgG, AAG-IgA y AEm-IgA cuando se valoran exclusivamente los enfermos con atrofia vellositaria total. VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

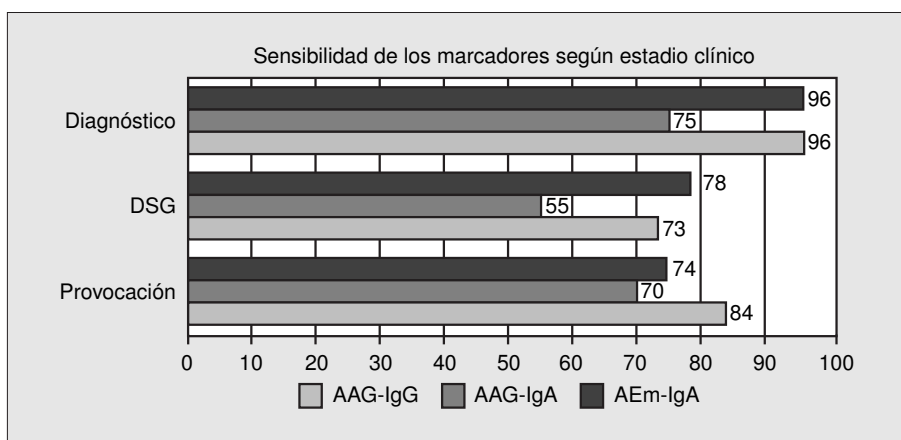


Figura 4. Comparación de la sensibilidad mostrada por los tres marcadores serológicos en la primera fase del diagnóstico, durante la dieta sin gluten (DSG) y en la de provocación.

TABLA 1. Valor de los marcadores serológicos según la dieta y el estadio clínico

	Sensibilidad (%)			Valor predictivo positivo (%)		Valor predictivo negativo (%)	
	Diagnóstico	DSG	Provocación	DSG	Provocación	DSG	Provocación
AAG-IgG	96,2	72,7	84,2	50,0	84,2	87,0	50,0
AAG-IgA	75,0	54,5	70,0	66,7	87,5	83,9	40,0
AEm-IgA	95,7	77,8	73,7	87,5	100	91,3	54,5

AAG-IgA: anticuerpos antigliadina de clase IgA; AAG-IgG: anticuerpos antigliadina de clase IgG; AEm-IgA: anticuerpos antiendomisio de clase IgA. Diagnóstico: al diagnóstico con gluten; DSG: con dieta sin gluten; provocación: en fase de provocación con gluten.

propia y aumento de linfocitos intraepiteliales. Uno ya había presentado dos veces AEm-IgA positivos en los meses previos. De los otros 2 casos falsos positivos, uno era un paciente celíaco en dieta sin gluten con transgresiones reconocidas, y el cuarto era un paciente que llevaba 11 meses en provocación sin mostrar recaída.

Utilidad de los marcadores serológicos como indicadores del momento oportuno para realizar la biopsia

Para el diagnóstico, la prueba serológica más sensible fue la determinación de AAG-IgG (96,2%), pero su baja

especificidad (67,4%) la invalida para ser utilizada como única prueba, igual que ocurre con los AAG-IgA debido a su baja sensibilidad (75%). Los AEm-IgA mostraron una elevada sensibilidad al diagnóstico (95,7%) similar a la de los AAG-IgG, pero además su especificidad fue también buena (87,9%) (fig. 4). Durante el período de dieta sin gluten, el parámetro más importante es el VPN, porque señala el momento en el que hay mayor probabilidad de encontrar una mucosa normal. En este caso, todos los marcadores alcanzaron valores superiores al 80%, pero sólo los AEm-IgA llegaron al 91,3% (tabla 1). Por el contrario, el VPP resulta ser el parámetro más útil para saber

cuándo hay que repetir la biopsia intestinal durante la fase de provocación con gluten. El hallazgo de un título positivo de AEm-IgA coincidió con una biopsia alterada en el 100 % de los casos, frente al 84,2% usando los AAG-IgG y el 87,5% con los AAG-IgA.

Evolución temporal de los marcadores serológicos en cada situación clínica

Negativización de los marcadores serológicos tras la retirada del gluten. Los resultados dependieron mucho de las transgresiones de la dieta, circunstancia que en algunos enfermos es reconocida, pero en otros solamente supuesta, y esto condiciona la interpretación de los resultados.

– AAG-IgG: sólo un 10% de las muestras enviadas antes de que transcurrieran 3 meses en situación de dieta sin gluten fueron negativas para los AAG-IgG; un 20% con menos de 6 meses y un 24,25% con menos de 12 meses. Considerados los datos globalmente y con independencia de la duración del tratamiento, sólo un 57,5% de las muestras resultaron negativas (fig. 5).

– AAG-IgA: el 20% de las muestras recibidas antes de 3 meses con dieta sin gluten fueron negativas para los AAG-IgA; el 55% con menos de 6 meses; el 62% con menos de 12 meses y el 76% con menos de 24 meses. Con independencia del tiempo transcurrido y consideradas de forma global, el 76,8% de las muestras extraídas durante la dieta sin gluten fueron negativas para este marcador.

– AEm-IgA: el 57% del total de muestras de dieta sin gluten fueron negativas, mostrando títulos negativos el 40% de las recogidas a los 3 o 6 meses de tratamiento. El 53% de las recogidas antes de los 24 meses de dieta sin gluten también tuvieron un resultado negativo.

Positivización de los marcadores serológicos tras la reintroducción del gluten (provocación):

– AAG-IgG: el tiempo medio necesario para que este marcador se hiciera positivo tras la reintroducción del gluten en la dieta fue de 11,6 meses, con un mínimo de 15 días que fue comprobado en un caso. En el primer año de provocación resultaron positivas el 84% de las determinaciones y el 92,6% a los 24 meses de estar en esta situación (fig. 6).

– AAG-IgA: para esta prueba el tiempo medio necesario para la positivización fue de 7,4 meses, con un tiempo mínimo de 1 mes. El 75% de las muestras enviadas con menos de 12 meses de provocación fueron positivas. A los 2 años, el 100% de los casos resultaron positivos.

– AEm-IgA: el tiempo medio para hacerse positivos los AEm-IgA fue de 10,4 meses, con un mínimo de 1 mes. Antes de los 6 meses fueron positivas el 72,7% de las muestras recibidas, valor muy superior al de los restantes marcadores y se llegó al 94,7% a los 24 meses de estar recibiendo gluten. Sólo 2 enfermos tuvieron resultados negativos para AEm-IgA a los 2 años de ingerir gluten. Uno tenía biopsia intestinal con AVP y el antecedente de AEm-IgA positivos con anterioridad, el otro no llegó a recaer nunca quedando en duda el diagnóstico de enfermedad celíaca.

DISCUSIÓN

En los últimos años, se publicaron distintos estudios que sitúan la prevalencia de la enfermedad celíaca alrededor del 0,3-0,4%, aunque hay diferencias entre los países⁹⁻¹², incluso entre regiones¹³. Entre los factores que parecen contribuir al aumento de su prevalencia se encuentran el mejor conocimiento de esta enfermedad y, en particular de sus formas oligosintomáticas¹⁴, así como una búsqueda

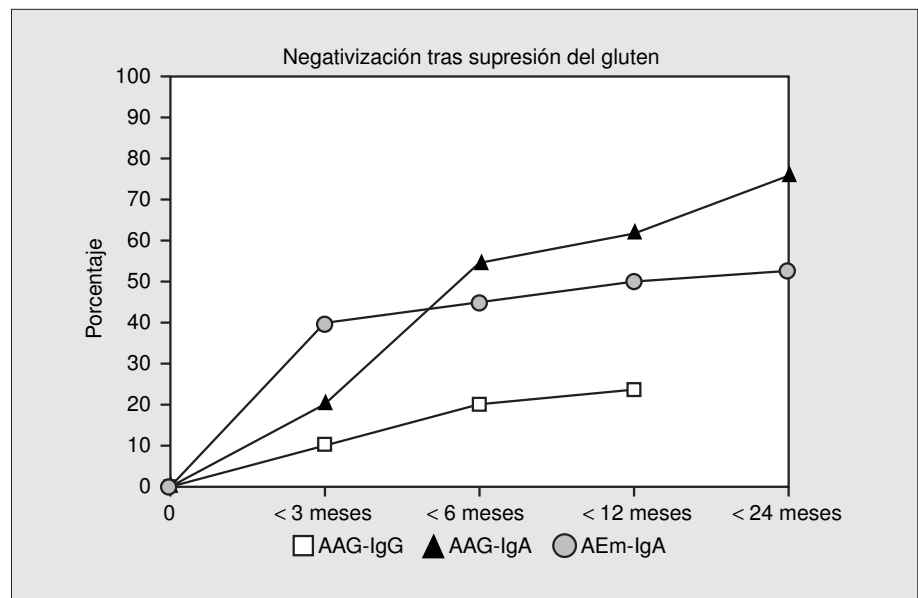


Figura 5. Porcentaje de casos negativos para los tres marcadores serológicos anticuerpos antigliadina de la clase IgA e IgG (AAG-IgA y AAG-IgG) y antiendomisio (AEm-IgA) en diferentes momentos después de la supresión de gluten. Los de clase IgA se negativizaron antes y en mayor número de pacientes.

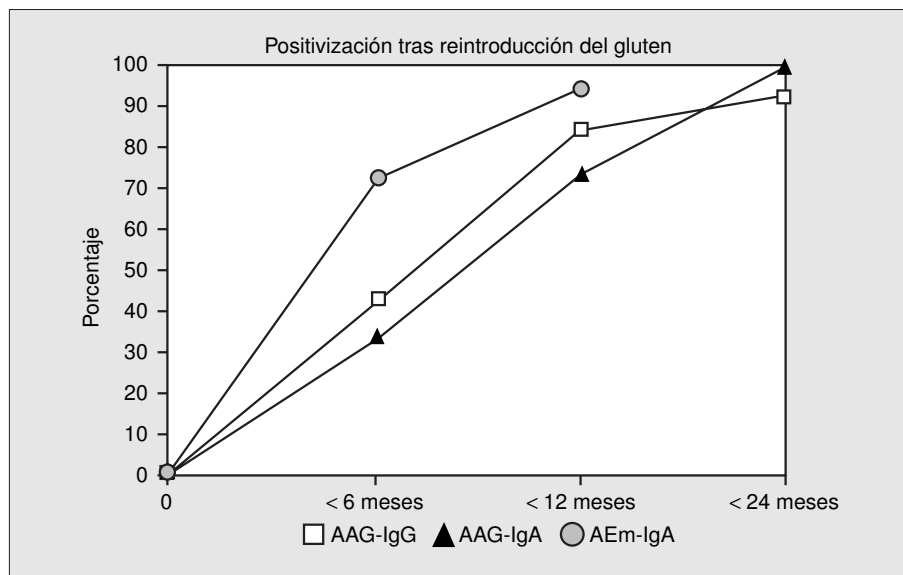


Figura 6. Porcentaje de casos que se volvieron a hacer positivos en diferentes momentos tras la reintroducción del gluten en la dieta. La evolución es muy paralela pero los anticuerpos antiendomio (AEm-IgA) evolucionaron más rápidamente.

más activa de los casos y la disponibilidad de nuevas tecnologías de estudio. No obstante, el número de casos diagnosticados es todavía inferior a los valores esperados, lo cual indica que quedan casos sin identificar, que toman gluten y con riesgo de complicaciones. El diagnóstico se basa en la histología de la biopsia intestinal, pero las pruebas serológicas son útiles para estudios de cribado y como apoyo de diagnóstico. La enfermedad celíaca dispone de un tratamiento efectivo consistente en la retirada del gluten, que normaliza la mucosa y evita el peligro de linfoma intestinal y de otras complicaciones. Por ello, está justificado intentar descubrir los casos ocultos incluso comenzando desde las consultas de atención primaria¹⁵.

En los últimos años, más que en el diagnóstico, el interés se ha centrado en la identificación de individuos con riesgo de presentar enfermedad celíaca, y en el desarrollo de pruebas simples, sensibles y económicas para ser utilizadas como indicadores predictivos de sensibilidad al gluten en individuos sometidos a estudio por sospecha clínica o por pertenecer a grupos de riesgo (familiares directos, diabetes, tiroiditis autoinmune, anemia ferropénica, osteoporosis, infertilidad, trastornos neurológicos, etc.)^{16,17}. Estas formas de expresión de la enfermedad celíaca, clínicamente silentes (no manifiestas) y con presentación atípica y/o extradigestiva, son las más difíciles de diagnosticar. En estos casos, los pacientes son identificados por clínicos experimentados que conocen la enfermedad celíaca y mantienen, en la práctica diaria, un alto grado de sospecha sobre las distintas formas de expresión: silente, latente y potencial¹⁸. La disponibilidad de pruebas serológicas adecuadas permitiría los estudios de cribado de esta enfermedad.

Nuestro grupo comenzó en 1984 a determinar AAG-IgG y AAG-IgA en tareas de diagnóstico y seguimiento de enfermedad celíaca, añadiendo los AEm a partir de 1989.

Después de más de 10 años de experiencia en el uso de estos marcadores serológicos, seguimos teniendo algunas dudas sobre su valor e interpretación. Hay que tener en cuenta que el VPP de las pruebas serológicas puede ser bajo, en gran medida dependiendo de la prevalencia de la enfermedad celíaca en la población estudiada¹⁹ y que además, la especificidad es menor en niños de poca edad.

Según nuestros resultados, hasta ahora los AEm-IgA son el marcador más fiable de actividad de enfermedad celíaca. Éstos muestran una concordancia con el resultado de la biopsia intestinal del 86% y un VPP para indicar la alteración de la mucosa intestinal del 92,7%. Es la prueba más sensible y específica en el momento del diagnóstico y el indicador más fiable para el seguimiento y/o monitorización, tanto en fase de dieta con gluten como de provocación. Nuestra valoración de los marcadores serológicos como indicadores del momento oportuno para practicar la biopsia es que la determinación de AEm continúa siendo la prueba más eficaz. Respecto a la realización de las pruebas en el momento del diagnóstico, cabe señalar que no se pudo calcular el VPN en ese momento, ya que, por definición, la biopsia intestinal debe estar alterada en la enfermedad celíaca. Por la misma razón, al diagnóstico, el VPP es siempre del 100%.

Los AEm presentan varias limitaciones para su utilización masiva. Poseen un coste elevado, en tiempo y dinero, porque la inmunofluorescencia indirecta sobre tejido no permite realizar gran número de muestras simultáneas, puesto que no puede automatizarse. Otras dificultades son la subjetividad de los resultados que deben ser interpretados por personas experimentadas, y además la dependencia de tejido de primate para su detección. Tradicionalmente se utilizó porción distal de esófago de mono, tejido que resulta problemático de conseguir por motivos éticos y que encarece la prueba. Esta dificultad pue-

de resolverse utilizando secciones de cordón umbilical humano como sustituto^{20,21}. Se han conseguido resultados similares con ambos tejidos, pero el patrón de fluorescencia es más difícil de interpretar en el cordón umbilical que en el esófago. Otra alternativa es el uso de células endoteliales humanas^{22,23}. Los intentos para desarrollar un método ELISA que sustituya a los AEm han llevado a la descripción de la transglutaminasa tisular (TGt) como probable antígeno del endomiso^{24,25}. Sin embargo, su determinación por ELISA, hasta ahora, no mejora claramente los resultados de los AEm, y precisa pruebas radioinmunométricas para conseguir resultados similares^{26,27}. Por ahora, los anticuerpos anti-TGt no mejoran a los AEm²⁸, salvo en relación a la posibilidad de automatización.

La determinación de AAG se ajusta al paradigma de cualquier prueba de cribado. Algunos autores proponen para este fin los AAG-IgA, pero el uso conjunto de AAG-IgG y AAG-IgA proporciona mejor sensibilidad con una especificidad aceptable²⁹⁻³¹. La determinación de AEm-IgA puede realizarse como un segundo escalón, para confirmar los resultados de AAG positivos antes de indicar la biopsia intestinal³², aunque hay quien determina, por sistema, ambos a la vez y obtiene una sensibilidad y un VPN del 100%³³.

Queda por resolver el dilema de realizar o no estudios de cribado de enfermedad celíaca en población general³⁴, pero está definitivamente aceptada la necesidad de efectuarlos en grupos de riesgo y enfermos con procesos asociados a la enfermedad celíaca. Las estrategias de uso de los marcadores serológicos varía según el riesgo de cada grupo³². El protocolo de los marcadores serológicos fue modificándose en nuestro laboratorio a medida que se consolidaba el valor diagnóstico de los AEm-IgA. Desde hacía 5 años, ante la sospecha clínica determinamos simultáneamente AAG-IgG y AAG-IgA y cuando es positivo cualquiera de ellos se practica la determinación de AEm-IgA. Sin embargo, en circunstancias de alto riesgo o con marcadores genéticos positivos se realiza directamente la de AEm-IgA. La biopsia intestinal se indica en cualquier caso con AEm-IgA positivos, con independencia de los síntomas clínicos.

En el seguimiento de los enfermos en proceso de diagnóstico, observamos que en la fase de dieta sin gluten los títulos AAG-IgG permanecieron positivos en más de la mitad de los pacientes. Por el contrario la tasa de positividad de los AAG-IgA, a los 24 meses fue la más baja (23%), inferior a la de los AEm-IgA que superó el 40%. Estos datos son más elevados que los de otros autores que comunican una negativización más rápida y más frecuente³. En relación a las biopsias en período de dieta sin gluten, se informaron como normales un tercio de las realizadas antes de los 6 meses y casi la mitad (44%) antes de los 12 meses, llegando al 100% en las tomadas entre los 12 y 36 meses de tratamiento.

Los resultados de AEm-IgA se relacionan con la lesión intestinal, aunque pueden ser negativos en casos de afectación cutánea (DH), neurológica, etc., hay situaciones en las que la interpretación es difícil, como los casos falsos positivos (lesión tipo II de Marsh) y falsos negativos³⁵. Nuestros bajos valores de sensibilidad y VPN de los AEm-IgA se deben probablemente a la variable asociación que mantienen con los grados leves de atrofia intestinal, como también han observado otros autores³⁶. En nuestra serie, 6 de los 13 casos con AVP tenían AEm-IgA negativos, tres de ellos seguían dieta sin gluten y tres en provocación. Esto señala que, aunque los AEm-IgA son buenos indicadores de atrofia grave no son tan precisos al inicio de la lesión mucosa o cuando se está reparando. Esta falta de confianza en los resultados negativos tiene importancia en estudios de cribado de poblaciones de alta prevalencia, como en familiares o en pacientes con enfermedades asociadas en los que unos AEm-IgA negativos aislados no descartan de forma definitiva la enfermedad celíaca y precisan repetirse periódicamente. En estas situaciones, son obligados otros estudios que identifican un alto riesgo, como los marcadores genéticos.

El estudio de marcadores genéticos de riesgo (alelos HLA-DQA1*0501/DQB1*02, etc.) están indicados en casos de diagnóstico difícil por presentar un patrón histológico o inmunológico poco claro, como el síndrome de Down, déficit de IgA, etc.; en casos de enfermedad celíaca latente con AEm positivo pero biopsia normal; como apoyo diagnóstico cuando no se dispone de biopsia por rechazo o contraindicación; en estudios familiares y en situaciones que precisan seguimiento prolongado, como diabetes, síndrome de Down o enfermedades autoinmunes.

Basándonos en la experiencia adquirida estos años y en los resultados comentados en este artículo, proponemos el siguiente protocolo de uso de los marcadores en la enfermedad celíaca:

1. Diagnóstico diferencial de síndromes malabsortivos: ante un síndrome malabsortivo estudiado de manera adecuada se determinarán directamente AEm-IgA, sin estudio previo de AAG, pero con atención a la posible deficiencia de IgA. Un resultado negativo probablemente excluiría la enfermedad celíaca.

2. Poblaciones de riesgo bajo: este grupo incluiría niños con hipocrecimiento no filiado y síndrome de Turner, anemia ferropénica, artritis crónica, enfermedades autoinmunes organoespecíficas, defectos del esmalte dental, osteopenias, hipertransaminemias y otras enfermedades. En estas situaciones se estudiarán AAG-IgG y AAG-IgA, dejando los AEm-IgA como prueba confirmatoria. Un resultado negativo excluiría la enfermedad celíaca, por el contrario la positividad indicaría la necesidad de una biopsia intestinal.

3. Poblaciones con alto riesgo de enfermedad celíaca: los estudios de marcadores se harán por sistema en si-

tuaciones como diabetes, síndrome de Down y en los familiares de enfermos celíacos. Se harán determinaciones AAG-IgG y AAG-IgA, con AEm-IgA como confirmación, o mejor directamente los AEm-IgA si hay disponibilidad económica. En estos casos, un resultado negativo no excluye la enfermedad celíaca, y se hace necesario un control periódico que dependerá de los marcadores genéticos.

4. Seguimiento de los enfermos diagnosticados: los títulos de AAG-IgA y AEm-IgA pueden normalizarse pocas semanas después de la retirada del gluten pero habitualmente tardan meses³⁵. Los títulos AAG-IgG tienden a persistir más que los AEm-IgA, y persisten hasta un año después de comenzar la dieta sin gluten³⁷. Las transgresiones o la ingestión de pequeñas cantidades de gluten inducen cierto grado de lesión intestinal, pero no siempre provocan aumento del título de AAG³⁸. En cualquier caso, los AEm-IgA parecen más sensibles a la ingesta de pequeñas cantidades de gluten³⁵. La repetición de estas pruebas permite monitorizar la mejoría histológica y elegir el momento, cuando se normalice, para repetir la biopsia intestinal.

En conclusión, el uso racional de los marcadores serológicos de enfermedad celíaca ayuda en el diagnóstico y seguimiento de los enfermos sometidos a manipulaciones dietéticas, y en la detección de individuos incluidos en grupos de riesgo. Los posibles protocolos dependen de la prevalencia estimada de la enfermedad en la población en estudio y de los medios disponibles en el laboratorio responsable. La utilidad de los marcadores genéticos radicaría en precisar más exactamente el riesgo y están especialmente indicados en familiares de enfermos celíacos y en situaciones de duda diagnóstica.

Addenda

Después de enviar el presente original se han introducido técnicas de ELISA para detectar anticuerpos anti-TGt que utilizan transglutaminasa humana como antígeno, mejorando el rendimiento y consiguiendo resultados comparables, aunque no idénticos, a los obtenidos con los AEm que siguen siendo más sensibles, mientras que los anti-TGt (con antígeno humano) son más específicos (Hanson et al. *J Pediatr Gastr Nutr* 2000; 30: 379-384). El objetivo actual consiste en conseguir unos patrones de referencia fiables y universales de anticuerpos anti-TGt que permitan una adecuada reproducibilidad de los resultados.

Abreviaturas

- AAG: anticuerpos antigliadina.
- AEm: anticuerpos antiendomiso.
- AVP: atrofia vellositaria parcial.
- AVST: atrofia vellositaria subtotal.
- AVT: atrofia vellositaria total.
- IgA: inmunoglobulina A.
- IgG: inmunoglobulina G.
- TGt: transglutaminasa tisular.
- VPN: valor predictivo negativo.
- VPP: valor predictivo positivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polanco Allue I. Enfermedad celíaca. *Medicine* 1999; 7: 6206-6209.
2. Branski D, Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr* 1998; 133: 181-187.
3. Calabuig M, Ribes C y Grupo de Trabajo Marcadores de Enfermedad Celíaca. Marcadores de enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 1996; Suppl 76: 34-43.
4. Ribes C, Calabuig M y Grupo de Trabajo Marcadores de Enfermedad Celíaca. Estudio multicéntrico de marcadores serológicos de enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 1997; Suppl 95: 19-21.
5. Arranz E, Blanco A, Alonso M, Calvo C, Tellería JJ, Guisasaola JA et al. IgA1 antigliadin antibodies are the most specific in children with coeliac disease. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986; 1: 291-295.
6. Calabuig M, Torregrosa P, Polo L, Tuset L, Tomás C, Alvarez V et al. Serological markers and celiac disease: a new diagnostic approach? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 435-442.
7. Ribes C, Giliams JP, Polanco Y, Peña AS. IgA antigliadin antibodies in coeliac and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 676-682.
8. Calabuig M, Álvarez V, Tomás C, Tuset L, Torregrosa R, García A et al. Anticuerpos antiendomiso: un nuevo marcador serológico para el diagnóstico y seguimiento de pacientes afectados de enteropatía sensible al gluten. *An Esp Pediatr* 1989; 30: 432-434.
9. Auricchio S, Greco L, Troncone R. What is the true prevalence of coeliac disease? *Gastroenterol Int* 1990; 140-142.
10. Greco L, Maki M, Di Donato F, Visakorpi J. Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterranean area. A summary report on the multicentre study by the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. En: Auricchio S VJ, eds., ed. *Common food intolerances 1: epidemiology of coeliac disease*. Basilea: Karger, 1992; 25-44.
11. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203.
12. Not T, Horvath K, Hill I, Partanen J, Hammed A, Magazzu G et al. Celiac disease in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-498.
13. Sjoberg K, Eriksson S. Regional differences in coeliac disease prevalence in Scandinavia? *Scand Gastroenterol* 1999; 34: 41-45.
14. Marsh MN. Correlative aspects of mucosal pathology across the spectrum of gluten-sensitivity. En: O'Farrelly CFaC, ed. *Gastrointestinal immunology and gluten-sensitive disease*. Dublin: Oak Tree Press, 1994; 145-157.
15. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *Brit Med J* 1999; 318: 164-167.
16. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1428-1433.
17. Luostarinen L, Pirttil T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol* 1999; 132-135.
18. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150-151.
19. Stern M, Teuscher M, Wechmann T. Serological screening for coeliac disease: methodological standards and quality control. *Acta Paediatr* 1996; Suppl 412: 49-51.
20. Carroccio A, Cavataio F, Iacono G, Agate V, Ippolito S, Kazmierska I et al. IgA endomysial Antibodies on the umbilical cord in diagnosing of coeliac disease. Sensitivity, specificity

- and comparative evaluation with the traditional kit. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 759-763.
21. Volta U, Molinaro N, de Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. *Digestiv Dis Sci* 1995; 40: 1902-1905.
 22. Feighery C, Abuzakouk M, Liddy C, Jackson J, Whelan A, Willoughby R et al. Endomysial antibody detection using human umbilical cord tissue as substrate: reactivity of cells in Wharton's jelly. *Brit J Biomed Sci* 1998; 55: 107-110.
 23. Whelan A, Willoughby R, Weir D. Human umbilical vein endothelial cells: a new easily available source of endomysial antigens. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 961-966.
 24. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
 25. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho K-L, Korponay-Szavo I, Sarnesto A et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1322-1328.
 26. Bazzigaluppi E, Lampasona V, Barera G, Venerando A, Bianchi C, Chiumello G et al. Comparison of tissue transglutaminase-specific antibody assays with established antibody measurements for coeliac disease. *J Autoimmun* 1999; 12: 51-56.
 27. Seissler J, Boms S, Wohlrab U, Morgenthaler NG, Mothes T, Boehm BO et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase measured by radioligand assay: evidence for high diagnostic sensitivity for celiac disease. *Horm Metab Res* 1999; 31: 375-379.
 28. Lock RJ, Pitcher MC, Unsworth DJ. IgA anti-tissue transglutaminase as a diagnostic marker of gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1999; 52: 274-277.
 29. Gronczy J, Skerritt J, Mitchell J. A reliable screening test for coeliac disease: enzyme-linked immunosorbent assay to detect anti-gliadin antibodies in serum. *Austr N Zeland J Med* 1991; 21: 723-731.
 30. Arnason J, Gudjonsson H, Freydottir J, Jonsdottir I, Vladimarsson H. Do adults with high gliadin antibody concentrations have subclinical gluten intolerance? *Gut* 1992; 33: 194-197.
 31. Bode S, Gudman-Hoyer E. Evaluation of the gliadin antibody test for diagnosing coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 148-152.
 32. Corrao G, Corazza G, Andreani M, Torchio P, Valentini R, Galatola G et al. Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut* 1994; 35: 771-775.
 33. Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Análisis comparativo de las pruebas de cribado serológico para el diagnóstico inicial de la enfermedad celíaca. *Pediatrics* (ed. esp.) 1999; 48: 15-18.
 34. Marsh M. Screening for latent gluten sensitivity: questions many, but answers few. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 3-6.
 35. Rostami K, Kerckhaert JP, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relationship between anti-endomysial antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 439-442.
 36. Sategna-Guidetti C, Pulitano R, Grosso S, Ferfoggia G. Serum IgA antiendomysium antibody titers as a marker of intestinal involvement and diet compliance in adult celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 123-127.
 37. Weiss JB, Austin RK, Schanfield MS, Kagnoff MF. Gluten-sensitive enteropathy. Immunoglobulin G heavy-chain (Gm) allotypes and the immune response to wheat gliadin. *J Clin Invest* 1983; 72: 96-101.
 38. Montgomery AM, Goka AK, Kumar PJ, Farthing MJ, Clark ML. Low gluten diet in the treatment of adult coeliac disease: effect on jejunal morphology and serum anti-gluten antibodies. *Gut* 1988; 29: 1564-1568.