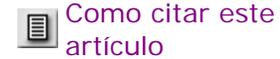




Revista médica de Chile  
ISSN 0034-9887 versión impresa

Rev. méd. Chile v.131 n.1 Santiago ene. 2003



Como citar este artículo

Rev Méd Chile 2003; 131: 25-29

## Determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa en el diagnóstico de enfermedad celíaca

Juan Carlos Weitz V, Rebeca Montalva D<sup>1</sup>, Teresa Alarcón O, Luis Contreras M.

### *Antitransglutaminase antibodies for the diagnosis of celiac disease*

**Background:** The diagnosis of celiac disease is based in clinical features, serology and intestinal biopsy. There are recent reports that antiglutaminase antibodies have a good correlation with anti endomisial antibodies. **Aim:** To assess the sensitivity and specificity of antitransglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease and their correlation with antiendomysial antibodies. **Material and methods:** Forty nine patients with celiac disease (mean age 30 years, 12 male) were studied. Thirty were symptomatic and 19, asymptomatic. As controls, 34 subjects (mean age 27 years, seven male), with normal duodenal biopsies, were studied. Sera was processed for the determination of antigliadin IgA by ELISA, antiendomysium IgA by indirect immunofluorescence, and antitransglutaminase IgA by ELISA. **Results:** Antigliadin antibodies had a sensitivity of 73%, a specificity of 96%, a positive predictive value of 93% and a negative predictive value of 82% for the diagnosis of celiac disease. Antiendomysium and antitransglutaminase antibodies had a specificity and positive predictive value of 100%, sensitivities of 89 and 92% respectively and negative predictive values of 92 and 94% respectively. No significant differences in the diagnostic yield of antiendomysium and antitransglutaminase antibodies, were observed. **Conclusions:** In this group of patients, antitransglutaminase antibodies had a high concordance with antiendomysium antibodies, for the diagnosis of celiac disease. Considering that the determination of antitransglutaminase antibodies is of lower cost and less complicated than antiendomysium antibodies, it is a useful tool for the diagnosis and follow up of patients with celiac disease (Rev Méd Chile 2003; 131: 31-6). **(Key Words:** Antibody specificity; Celiac disease; Gluten; Transglutaminase)

Recibido el 18 de julio, 2002. Aceptado en versión original el 14 de noviembre, 2002.

Departamento de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios, Santiago.

Departamento de Medicina Occidente, Facultad Medicina, Universidad de Chile.

Sección Inmunología, Laboratorio Clínico, Clínica Alemana.

Departamento de Pediatría Occidente, Facultad Medicina, Universidad de Chile.

Anatomía Patológica, Hospital José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile.

<sup>1</sup>Tecnólogo Médico

La enfermedad celíaca (EC) es una patología que se caracteriza por una malabsorción de nutrientes, secundaria a la sensibilidad intestinal al gluten, especialmente de su fracción soluble en alcohol, la

gliadina, proveniente del trigo, avena, cebada y el centeno.

Su prevalencia es variable y se calcula afecta entre 0,3 y 1% en occidente<sup>1</sup>; estudios efectuados en Latinoamérica, muestran frecuencias de 1:400 en donantes de sangre de Brasil<sup>2</sup> y 1:167 en estudio poblacional en Argentina<sup>3</sup>.

La clínica de esta enfermedad posee un espectro muy amplio que abarca desde casos silentes, otros con sintomatología mínima (anemia crónica, aftas bucales a repetición, osteoporosis etc), hasta el cuadro clásico de diarrea crónica seguida de desnutrición<sup>4-6</sup>, y además, recientemente se la ha asociado a una serie de patologías de tipo autoinmune<sup>7,8</sup>.

Si bien el diagnóstico de esta enfermedad se basa en la clínica, los marcadores serológicos y la biopsia de intestino delgado; sigue siendo esta última, el pilar fundamental de acuerdo a la mayoría de los investigadores y a sociedades como EPSGAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*). Esta organización plantea que el diagnóstico histológico se debe efectuar con dos tomas de muestras de biopsia, la primera que demuestra la atrofia de intestino delgado durante la ingestión de gluten por el paciente y la segunda, en que se observa mejoría de la condición anterior al mantener una dieta sin esta proteína; ello a diferencia del planteamiento antiguo que exigían tres biopsias (con gluten, sin y reinstalándolo)<sup>4</sup>.

El estudio serológico constituye un apoyo al diagnóstico y al seguimiento de estos pacientes, y los métodos más difundidos son la medición, por técnicas de enzimo-inmunoensayo (ELISA), de anticuerpos tipo IgA antigliadina (AAG) y mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) de IgA antiendomiso (AAE).

Recientemente, se descubrió que el blanco de los AAE es una enzima denominada transglutaminasa<sup>9</sup>, posteriormente se han desarrollado diferentes técnicas de ELISA que determinan IgA antitransglutaminasa (AATG), mostrando excelente concordancia con AAE.

Los objetivos de este trabajo son determinar la sensibilidad y especificidad de AATG en la enfermedad celíaca, comparar los resultados con las otras técnicas, especialmente con la determinación de anticuerpos antiendomiso y relacionar sus resultados con la clínica.

### **Pacientes y Método**

Entre octubre de 1999 y junio de 2001 se recolectaron 49 sueros de pacientes con enfermedad celíaca, cuya edad promedio era 30,2 años con rango entre 6 y 70 años; 12 hombres y 37 mujeres. De ellos, 30 eran pacientes sintomáticos, con clínica sugerente de la enfermedad y biopsia con atrofia vellositaria tipo III de Marsh<sup>10,11</sup>. Los 19 sueros restantes pertenecían a pacientes con el diagnóstico de EC controlados en nuestros servicios, con enfermedad de larga data (de 3 a 24 años de evolución) y que cumplían con los parámetros clínicos e histológicos de esta patología<sup>4</sup>, 12 mantenían dieta estricta sin gluten y 7 confesaron ingerir en forma intermitente alimentos que contienen esta proteína.

El grupo control estuvo compuesto por 34 casos sin historia clínica sugerente de enfermedad celíaca y sin parientes con esta enfermedad, con 27,3 años de edad promedio (rango 16 a 52); 7 hombres y 27 mujeres. Todos ellos acudieron, durante igual período, al Departamento de Gastroenterología del Hospital San Juan de Dios, para efectuarse una endoscopia alta por molestias digestivas. Los diagnósticos endoscópicos fueron: esofagitis erosiva Savary I (1 caso); gastropatía erosiva (4 casos); gastropatía de tipo varioliforme (1 caso); hiperplasia linfoidea nodular antral (1 caso); duodenitis erosiva (1 caso); cicatriz de úlcera duodenal (1 caso); metaplasia intestinal antral (1 caso) y 24 sin lesiones. A todos ellos, previo consentimiento informado, se les tomó muestra de 5 cc de sangre y dos biopsias de segunda porción duodenal. Las biopsias intestinales de los 34 casos no mostraban lesiones.

Los sueros de ambos grupos se congelaron a  $-15^{\circ}\text{C}$  y posteriormente fueron procesados según doble ciego por las siguientes técnicas:

- a) ELISA para la determinación de IgA antigliadina (IMMCO Diagnostics).
- b) IFI para IgA antiendomiso (IMMCO Diagnostics).
- c) ELISA para determinar IgA antitransglutaminasa (IMMCO Diagnostics).

Se consideraron reactivos los sueros cuyas lecturas fueron  $\geq 20$  EU/ml para ELISA-AAG y ELISA-AATG y títulos  $\geq 1:2,5$  en inmunofluorescencia indirecta AAE.

El análisis estadístico se efectuó por prueba exacta de Fischer.

### Resultados

En los 12 pacientes portadores de enfermedad celíaca, que mantenían una dieta estricta sin gluten, las tres determinaciones (AAG, AAE y AATG) fueron no reactivas.

En cambio, de los 7 casos que reconocen ingerir alimentos con gluten, 6 fueron reactivos para las tres técnicas y uno fue positivo para AAE y AATG y no reactivo con AAG.

En la [Tabla 1](#), se observan los resultados obtenidos en los 30 pacientes con EC activa, 21 (70%) fueron reactivos para las tres técnicas, 5 son reactivos para AAE y AATG, y negativos para AAG. Tres de los pacientes fueron serológicamente no reactivos para todas las técnicas y un caso lo fue para AAG y AAE, siendo indeterminado para AATG (la lectura repetida en dos oportunidades no fue capaz de discriminar si se trataba de un suero reactivo o no).

**Tabla 1. Resultados de AAG, AAE y AATG en 30 enfermos celíacos activos**

Nº casos	Elisa AAG	IFI AAE	Elisa AATG
21	Positivo	Positivo	Positivo
5	Negativo	Positivo	Positivo
1	Negativo	Negativo	Indeterminado
3	Negativo	Negativo	Negativo

AAG= anticuerpos antigliadina

AAE= anticuerpos antiendomiso

AATG= anticuerpos antitransglutaminasa

De los 34 casos del grupo control ([Tabla 2](#)), 31 (91%) fueron no reactivos para AAG, AAE y AATG, dos fueron antigliadina positivos, pero AAE y AATG no reactivos. Un suero fue negativo para AAG y AAE e indeterminado para ELISA-AATG.

**Tabla 2. Resultados de AAG, AAE y AATG en grupo control (34)**

Nº casos	Elisa AAG	IFI AAE	Elisa AATG
31	Negativo	Negativo	Negativo
2	Positivo	Negativo	Negativo
1	Negativo	Negativo	Indeterminado

AAG= anticuerpos anti gliadina

AAE= anticuerpos antiendomiso

AATG= anticuerpos anti-transglutaminasa

En dos de los casos con EC que fueron no reactivos en las tres técnicas se les cuantificó la IgA y ambos tienen parámetros normales.

En la [Tabla 3](#) se resumen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para cada una de las determinaciones. La técnica de ELISA-AAG muestra valores muy inferiores a los otros dos métodos. La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomiso fueron 89 y 100%, resultados similares a los anticuerpos antitransglutaminasa, con 92 y 100% respectivamente. Los valores predictivos de ambas técnicas fueron similares.

**Tabla 3. Resumen resultados de AAG, AAE y AATG**

	Elisa AAG	IFI AAE*	Elisa AATG*
Sensibilidad (%)	73	89	92
Especificidad (%)	96	100	100
VPP (%)	93	100	100
VPN (%)	82	92	94

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

\*Sin diferencias estadísticas entre AAE y AATG

No se observaron diferencias significativas entre la IFI-AAE y la ELISA-AATG.

### Discusión

El espectro clínico de la enfermedad celíaca ha ido variando estos últimos años, reconociendo la existencia de pacientes asintomáticos, otros con sintomatología mínima, los más difíciles de pesquisar, y aquellos con el cuadro sintomático de la infancia y su variante en la edad adulta<sup>5,6,15</sup>. Últimamente, se ha insistido en sintomatología o signología de evolución crónica que nos debe hacer sospechar esta enfermedad (anemia, osteoporosis, infertilidad, etc) y especialmente ante la presencia de una larga lista de enfermedades autoinmunes relacionadas<sup>5,7</sup>.

El diagnóstico de la EC se basa principalmente en tres pilares, la clínica, la serología y el estudio histológico de intestino delgado mediante la toma de biopsias por endoscopia.

Las lesiones macroscópicas descritas en el duodeno en pacientes con o sin sospecha de la enfermedad, ampliamente descritas por algunos autores, tienen defensores y retractores<sup>12,13</sup>, pero ante la mínima sospecha se debe optar por biopsiar la mucosa duodenal, especialmente conociendo la amplia gama clínica de esta patología.

El estudio serológico es otro de los pilares del diagnóstico y seguimiento de los pacientes celíacos. Para este objetivo se han desarrollado diferentes métodos que determinan inmunoglobulinas de tipo IgG y preferentemente IgA.

La técnica más difundida y utilizada es la determinación de anticuerpos antigliadina (IgG o IgA) por ELISA, lamentablemente sus resultados son dispares, con sensibilidad que fluctúa para ELISA-IgA, entre 30 y 100% y especificidad entre 81 y 100%<sup>1,14,15</sup>.

En nuestro trabajo, esta técnica marcó dos falsos positivos en 34 controles (5,9%) y 9 falsos negativos en 30 EC (30%), y fue reactiva en 6 de los 7 EC que ingerían gluten (86%), lo que demuestra que si bien la sensibilidad (73%) y especificidad (96%), se encuentran dentro de los rangos publicados, en este grupo fue una técnica con resultados pobres, especialmente para el apoyo diagnóstico de estos pacientes.

Para algunos autores a pesar de la dispersión de sus resultados, cuando ella es reactiva en un paciente con EC, es buen monitor para controlar el cumplimiento de la dieta, pues los títulos decaen rápidamente<sup>14,16</sup>.

El desarrollo posterior de la detección de auto-anticuerpos como anti-reticulina y anti-yeyuno, permitieron mejorar la especificidad, pero al poseer sensibilidad similar al AAG, no constituyeron una herramienta de utilidad clínica<sup>14</sup>.

La técnica serológica de mayor importancia para la EC es la IFI con detección de AAE, cuya sensibilidad fluctúa entre 75 y 98% y la especificidad entre 96 y 100%<sup>1,14-16</sup>. Es de alto costo, operador dependiente, y que emplea como antígeno, esófago de mono o cordón umbilical de origen humano, con similares resultados.

En estos momentos es la técnica indicada para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad celíaca, aun teniendo en cuenta que se observan falsos negativos en menores de 2 años y en pacientes con déficit de IgA<sup>1,4,5,14-16</sup>.

En nuestro trabajo, AAE no mostró falsos positivos en el grupo control ni en el grupo de EC que ingería dieta sin gluten. En cambio, fue reactiva en los 7 pacientes que no mantenían una dieta y marcó 4 falsos negativos de los 30 pacientes con EC recién diagnosticados (13,3%). Resultados similares a otros trabajos publicados.

En el año 1997 se determinó que el blanco de los antiendomisio era una enzima tisular la transglutaminasa, de relevancia en la patogenia de esta enfermedad cuya función es la deaminación de la glutamina, aminoácido constituyente primordial de la gliadina<sup>9</sup>. Posteriormente se han desarrollado diferentes técnicas serológicas, especialmente ELISA, para la detección de anticuerpos anti-transglutaminasa. Los resultados obtenidos con este método son variables, dependiendo del tipo de antígeno utilizado (antígeno de cuy, purificado o no, recombinante humano, etc), las marcas comerciales o si la confección es en el propio laboratorio<sup>17</sup>. Si bien las variaciones de la sensibilidad fluctúan entre 75 y 100% y la especificidad entre 76 y 100%, la mayoría de los trabajos presentan cifras sobre 95% en ambos parámetros<sup>1,15-20</sup>. Los mejores resultados se obtienen con antígenos purificados de cuy o con recombinantes humanos<sup>17,21,22</sup>. Dentro de sus limitaciones se han detectado falsos positivos en algunos pacientes con daño hepático crónico<sup>23</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo mediante ELISA anti-transglutaminasa, son similares a los de la literatura mundial y a un trabajo nacional<sup>24</sup>, con sensibilidad 92% y 100% de especificidad. El grupo control mostró sólo un indeterminado, en los pacientes con dieta estricta y en los que ingerían gluten los resultados fueron iguales a AAE. En los pacientes con EC se observó un indeterminado y 3 falsos negativos, demostrando una alta correlación entre AAE y AATG, sin tener diferencias

significativas entre sus resultados.

Debemos hacer notar que 3 casos con enfermedad celíaca sintomática, recién diagnosticados, fueron falsos negativos para todas las determinaciones, en dos de ellos los niveles de IgA eran normales, fenómeno que demuestra que si bien la serología en la mayoría de los pacientes es de gran ayuda, en otros, no aportan al clínico mayor información e incluso pueden desviar su estudio si no se realizan las biopsias intestinales correspondientes.

La AAE y AATG mostraron ser de utilidad tanto en el apoyo diagnóstico de la enfermedad, como en el seguimiento de los pacientes, ya que se observó negativización de los casos que mantenían un régimen sin gluten en forma estricta y eran reactivas para los pacientes que reconocían ingerir gluten.

La AATG es una técnica sencilla, menos operador-dependiente que la AAE, de menor costo y con resultados similares a esta última, por lo que pensamos es una herramienta que debe incorporarse al apoyo diagnóstico de la enfermedad celíaca. Si bien creemos que no debería reemplazar a la AAE, por ser una técnica de ELISA es de más fácil ejecución e ideal para ser implementada en laboratorios menos especializados, que no cuentan con la determinación de anticuerpos antiendomiso o con el microscopio de fluorescencia.

En resumen, en nuestro trabajo la determinación de IgA antigliadina dio pobres resultados tanto para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, por lo que debe solicitarse en conjunto con otra técnica serológica. En cambio, IFI antiendomiso y ELISA antitransglutaminasa mostraron ser equivalentes, pudiendo utilizarse indistintamente, tanto como apoyo al diagnóstico como en el seguimiento de este tipo de pacientes.

### Referencias

1. Farrell R, Kelly C. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-46.  
[ [Medline](#) ]
2. Gandolfi L, Pratesi R, Córdoba J, Tauil P, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689-92.  
[ [Medline](#) ]
3. Gómez J, Selvaggio G, Viola M, Pizarro B, La Motta G, De Barrio S et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-4.  
[ [Medline](#) ]
4. Walker-Smith J, Guandalini S, Schimtz J, Shmerling D, Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of EPSGAN. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
5. Farrell R, Kelly C. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-8.
6. Logan R, Tucker G, Rifkind E, Heading R, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. *BMJ* 1983; 286: 95-7.
7. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 678-85.  
[ [Medline](#) ]
8. Ventura A, Magazzú G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.  
[ [Medline](#) ]

9. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken E, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
10. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.  
[ [Medline](#) ]
11. Wahab P, Crusius B, Meijer J, Mulder C. Gluten challenge in borderline gluten sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1464-9.  
[ [Medline](#) ]
12. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vázquez H et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 223-9.  
[ [Medline](#) ]
13. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2126-8.  
[ [Medline](#) ]
14. Dietrich W, Storch W, Schuppan D. Serum antibodies in celiac disease. *Clin Lab* 2000; 46: 361-4.
15. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.  
[ [Medline](#) ]
16. Stern M and Working Group on serologic screening for celiac disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 513-9.  
[ [Medline](#) ]
17. León F, Camarero C, R-Pena R, Eiras P, Sánchez L, Baragaño M et al. Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 849-53.  
[ [Medline](#) ]
18. Bardella M, Trovato C, Cesana B, Pagliari C, Gebbia C, Peracchi M. Serological markers for celiac disease: is it time to change? *Dig Liver Dis* 2001; 33: 426-31.
19. Dickey W, McMillan S, Hughes D. Sensitivity of serum tissue transglutaminase antibodies for endomysial antibody positive and negative coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 511-4.  
[ [Medline](#) ]
20. Fabiani E, Catassi C and the International Working Group on Eu-tTG. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of celiac disease: Results of an international multi centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 659-65.  
[ [Medline](#) ]
21. Sardy M, Odenthal U, Karpati S, Paulsson M, Smyth N. Recombinant human tissue transglutaminase Elisa for the diagnosis of gluten sensitive enteropathy. *Clin Chem* 1999; 454: 2142-9.

22. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1253-7.

[ [Medline](#) ]

23. Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M, Not T, Iacono G, Di Rosa C et al. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 506-11.

[ [Medline](#) ]

24. Gotteland M, Verbeke S, Araya M, Cruchet S, Ríos G, Hunter B et al. Anticuerpos IgA anti-transglutaminasa en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca. *Gastr Latinoam* 2001; 12: 296 (abstract).

### *Agradecimientos*

Al Dr. BQ Carlos Wolff Fernández, por su colaboración en el análisis estadístico de los resultados y a la Sra. TM Bernardita Silva, del Laboratorio Central Hospital San Juan de Dios.

---

*Correspondencia a:* Dr. Juan Carlos Weitz V. Antonio Bellet 77 Of 801, Providencia. E-mail: [jweitz@mi.cl](mailto:jweitz@mi.cl)

---

© **2008 Sociedad Médica de Santiago**

**Bernarda Morín 488, Providencia,  
Casilla 168, Correo 55  
Santiago - 9 - Chile  
Teléfono: 56-2-7535520  
Fono/Fax: 56-2-7535524**



[revmedchile@smschile.cl](mailto:revmedchile@smschile.cl)