PREMIO PARA ESTUDIANTES DE BIOANÁLISIS "PROFESORA FRANCA BILLI" 2014

BIOMARCADORES SEROLÓGICOS EN EL INMUNODIAGNÓSTICO DE LA CONDICIÓN CELÍACA

Lenitza González[1], María Fátima Garcés[1], Mercedes Fernández[2], Josefa Villasmil[1].
[1]Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela,
[2]Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.
Recibido para publicación el 10 de septiembre 2014. Aprobado para publicación el 30 noviembre 2014.

RESUMEN:
La condición celíaca es una enteropatía multisistémica inducida por el gluten de la dieta, con afectación variable del epitelio intestinal y amplio espectro clínico. *Objetivo*: Evaluar la utilidad diagnóstica, sensibilidad y especificidad de nuevos biomarcadores serológicos para el diagnóstico de la condición celíaca. *Materiales y Métodos:* Se realizó determinación serológica de anticuerpos IgA/IgG anti-gliadina y anti-DPG por ELISA y determinación de IgA total por inmunodifusión radial. Se estudiaron 84 pacientes celíacos previamente diagnosticados con edades entre 11 meses y 48 años; 19 familiares en primer grado de consanguinidad de los pacientes celíacos y 37 individuos aparentemente sanos (grupo control). *Resultados:* La especificidad IgA e IgG anti-gliadina fue del 76% con una sensibilidad de 36% para IgA y 63% para IgG. La sensibilidad y especificidad de IgA anti-DPG fue de 18% y 92% respectivamente. Para IgG anti-DPG la sensibilidad fue de 29% y la especificidad de 95%. No se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de IgA anti-gliadina de pacientes y controles. Resultados significativos se obtuvieron al comparar valores de IgG anti-gliadina entre pacientes y controles. Con respecto a IgA e IgG anti-DPG no se hallaron diferencias significativas. Se observó una prevalencia de 87,5% (14/16) de familiares de primer grado de consanguinidad de pacientes celíacos con al menos una prueba positiva del perfil celíaco, en su mayoría para anticuerpos anti-DPG. *Conclusión:* Este estudio sugiere que los anticuerpos IgG anti-gliadina e IgG anti-DPG representan biomarcadores diagnósticos de la condición celíaca.

Palabras claves: Condición celíaca, inmunodiagnóstico, anticuerpos anti-DPG IgA/IgG, anticuerpos anti-gliadina IgA/IgG.

SEROLOGICAL BIOMARKERS FOR IMMUNODIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE

SUMMARY
Celiac condition is a multisystem enteropathy induced by gluten from the diet, with variable involvement of the intestinal epithelium and broad clinical spectrum. *Objective:* To evaluate the diagnostic utility, sensitivity and specificity of new serological biomarkers for the diagnosis of celiac condition. *Materials and Methods*: serological determination of anti-gliadin IgA / IgG and anti-DPG was performed by ELISA and determination of total IgA by radial immunodiffusion. A number of 84 patients with celiac disease previously diagnosed among ages of 11 months and 48 years old were studied;19 first-degree relatives of celiac consanguinity and 37 apparently healthy individuals (control group). *Results*: The specificity anti-gliadin IgA and IgG was 76% with a sensitivity of 36% to IgA and 63% for IgG. The sensitivity and specificity of anti-DPG IgA was 18% and 92% respectively. For anti-DPG IgG sensitivity was 29% and specificity of 95%. No significant differences were founded when comparing the values of anti-gliadin IgA on patients and controls. Significant results were obtained by comparing values of anti-gliadin IgG between patients and controls. Regarding to anti-DPG IgA and IgG no significant differences were found. There was a prevalence of 87.5% (14/16) relatives of the first-degree of consanguinity of celiac patients with at least one positive test for celiac profile, mostly for antibodies anti-DPG. *Conclusion:* This study suggests that anti-gliadin IgG and anti-DPG IgG antibodies represent biomarkers diagnoses of celiac condition.

Key words: Celiac condition, immunodiagnostic; anti-DPG IgA/IgG antibodies; anti-gliadin IgA/IgG antibodies.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) o también conocida como condición celíaca o celiaquía, es una enteropatía, caracterizada por una respuesta inflamatoria crónica que se desencadena en individuos genéticamente susceptibles al ingerir gluten, específicamente a una de sus proteínas constituyentes encontradas en el trigo, la cebada, el centeno y la avena, denominadas gliadina, hordeína, secalína y avenina, respectivamente (1). Su causa es multifactorial y los factores genéticos, ambientales y dietéticos tienen una significación importante en su aparición. Se ha demostrado que la EC se presenta principalmente en pacientes que están genéticamente predispuestos, es decir presentan los alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2/DQ8 (2). La expresión de los alelos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 está

Solicitar copia a: Josefa Villasmil (e-mail: jomavillas10@hotmail.com)

asociada a un mayor riesgo a desarrollar la EC (3, 4). La EC tiene una amplia gama de presentaciones clínicas, que van desde pacientes asintomáticos, sintomáticos típicos que cursan con alteraciones gastrointestinales como diarreas, estreñimiento, distensión abdominal, reflujos, etc; hasta individuos con sintomatología atípica como anemia, dermatitis herpetiforme, osteoporosis, abortos recurrentes, trastornos neurológicos y otros sin variaciones en el tracto digestivo. La principal complicación clínica que presentan estos pacientes es una lesión intestinal con atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas e infiltrado celular inflamatorio (5,6). Como consecuencia se produce la inadecuada absorción de los nutrientes con repercuciones clínicas y funcionales variables dependiendo de la edad y condición del paciente (1,7,8,9). En las últimas décadas la epidemiología de la EC ha sido replanteada. Esta enteropatía tiene una incidencia del 0,5-1% en la mayoría de los países, aumentando en algunos países europeos (5,10). La EC afecta tanto a niños como a adultos y la relación mujer/varón es de 2:1 (11) .

Estudios recientes comparan la epidemiología de la EC con un iceberg, donde solo la punta del mismo son los casos diagnosticados por su sintomatología típica, y la profundidad del iceberg es el resto de los individuos afectados que pasan inadvertidos, pues no tienen una sintomatología clara o no la poseen (12). Entre las dificultades para confirmar el diagnóstico, se mencionan: casos asintomáticos, mala praxis médica al confundir esta condición con otra patología con sintomatología similar, la gran cantidad de exámenes que se le deben realizar al paciente, entre ellos, biopsia de duodeno/yeyuno que es la prueba diagnóstica confirmatoria. Esta última, es un método invasivo que anteriormente debía ser repetido tres veces en caso de que el resultado de la primera muestra mostrara alteraciones histológicas en la mucosa intestinal compatibles con el diagnóstico de EC (12,13) .

En Venezuela la incidencia de esta condición probablemente sea similar al resto del mundo, sin embargo, los datos estadísticos posiblemente no están acorde con la realidad, debido al sub-registro que existe de los casos clínicamente diagnósticados como otras patologías. Estudios recientes sugieren una importante prevalencia de esta condición en el país, siendo necesario ampliar estas investigaciones (14). En 1990 el comité de expertos de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en ingles), propone realizar al paciente solamente una biopsia para confirmar el diagnóstico y otra al año para monitorear el progreso de la EC. Asi mismo, este comité plantea que las biopsias sólo se realizarán en caso de pacientes con un perfil serológico positivo previamente establecido (15). En 2012, la ESPGHAN en una nueva guía expone que la serología constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico de la EC, y considera que deberían ser las primeras pruebas a realizar en pacientes con sintomatología clínica previo a la biopsia intestinal (16).

El perfil serológico incluye la determinación de anticuerpos anti-gliadina (AAG) IgA e IgG; anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (AtTG) IgA e IgG, anticuerpos anti-endomisio (EMA), los cuales se consideran marcadores inmunológicos asociados a la EC. Actualmente, se ha demostrado que la utilidad diagnóstica de estos marcadores tienen sus limitaciones, entre estas se menciona la baja sensibilidad de los AAG de tipo IgA, que va de 75-95%, obteniéndo así, una gran cantidad de resultados falsos negativos, y los de tipo IgG con baja especifidad dando elevados falsos positivos pues se detectan también en otras patologías intestinales (17). De acuerdo a las recientes investigaciones que han evaluado la sensibilidad y especificidad de estos marcadores séricos, algunos autores proponen realizar pruebas más específicas, como la investigación de anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina (anti-DPG) IgA e IgG. Investigaciones recientes han revelado que la transglutaminasa tisular (tTG) desamina los péptidos de gliadina que atraviesan el borde de la mucosa de los pacientes celíacos, lo que los convierte en mucho más inmunogénicos que los péptidos de gliadina sin procesar. Por lo tanto, los péptidos de gliadina desaminados representan blancos más específicas para los anticuerpos anti-gliadina que se producen en los pacientes celíacos. Las pruebas para determinar anti-DPG han mostrado tener una alta sensibilidad y especificidad que en conjunto con otros marcadores, como los nombrados anteriormente y podrían representar mayores ventajas para apoyar un diagnóstico presuntivo de EC; sugerir el momento que se debe realizar la biopsia intestinal y monitorear el cumplimiento de una dieta exenta de gluten (18).

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad, sensibilidad y especificidad de los biomarcadores serológicos IgA-IgG anti-gliadina y los recientemente descritos anticuerpos IgA e IgG anti-DPG, como prueba diagnóstica y de seguimiento en pacientes asintomáticos y sintomáticos típicos con EC.

Materiales y Métodos

Población y muestra: se evaluaron 140 muestras de suero, las cuales fueron divididas en tres grupos : a) 84 muestras provenientes de pacientes con diagnóstico clinico de EC en edades comprendida entre 11 meses y 48 años. Estas muestras fueron evaluadas por medio de la determinación de anticuerpos IgG e IgA específicos del perfil celíaco; con estudio de alelos HLA por técnicas de Biología Molecular y mediante estudios histológicos en biopsia de duodeno/yeyuno; b) 19 muestras provenientes de familiares en primer grado de consanguinidad de los pacientes (padres, madres y hermanos). Las muestras de pacientes y familiares relacionados fueron gentilmente donadas por el Laboratorio de Fisiopatología del Centro de Medicina Experimental en el Instituto Venezolano de Investigaciones científicas (IVIC) y; c) 37 muestras obtenidas de individuos aparentemente sanos (grupo control), comparables en edad y sexo provenientes de la comunidad universitaria que asistieron voluntariamente al Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Cátedra de Bioquimica, de la Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela. Las muestras de sangre del grupo control se tomaron por punción venosa (5 mL-7mL) del antebrazo previa asepsia, utilizando tubos vacutainer sin anticoagulante. Las muestras de sangre total permanecieron a temperatura ambiente por 30 min hasta la retracción del coagulo, se centrifugaron a 3.500 rpm, se separon los sueros en tres alicuotas y se conservaron a -20ºC hasta ser procesadas en los diferentes ensayos. A todos las muestras objeto del estudio se les realizó determinación de IgA e IgG anti-gliadina e IgA e IgG anti-DPG por ELISA. Se realizó adicionalmente la determinación de IgA total a 45 pacientes celíacos a objeto de valorar este parámetro y discutir sobre la posible asociación con una deficiencia selectiva de IgA en esta condición, como ha sido descrito por otros autores.

Determinación de anticuerpos IgA-IgG anti-gliadina: fueron determinados en pruebas separadas con el estuche comercial QUANTA Lite™ Gliadin IgG o IgA ELISA indirecto (INOVA diagnostics, Inc. United States of America) para detectar anticuerpos contra antígeno de gliadina purificado. El punto de corte (cut-off) establecido por la casa comercial fue de 20U/mL, considerando muestras positivas débil aquellas que presentaron un valor entre las 20-30 U/mL y positivas fuertes a valores mayor o igual a 30U/mL (≥30U/mL) y negativas con resultados menores a 20U/mL (≤20U/mL).

Determinación de anticuerpos IgA e IgG anti-DPG: fueron determinados en pruebas separadas por ELISA indirecto, con el estuche comercial ORG 551G Anti-DPG (ORGENTEC Diagnostika Gmbh, Mainz-Germany) para detectar anticuerpos frente a proteínas de gliadina deaminada. El punto de corte (cut-off) establecido por la casa comercial fue de 10U/mL, considerando muestras positivas aquellas que presentaron un valor mayor o igual a 10U/mL (≥10U/mL) y negativas con resultados menores a 10U/mL (≤10U/mL).

Determinación de IgA total: la determinación de IgA total se realizó por medio de la técnica de inmunodifusión radial, con un estuche comercial IgA RID (LTA s.r.l. Milano, Italy). Los valores de referencia para esta prueba son de 90-450 mg/dL.

Análisis estadístico: se determinaron los parámetros estadísticos, Media (x), mediana (Md), Moda (Mo), Error estándar (ES), Riesgo Relativo (RR) Odds Ratio (OR), valores mínimos y valores máximos, sensibilidad y especificidad diagnóstica e intervalo de confianza (CI) de 95%, con la finalidad de evaluar el comportamiento de los marcadores serológicos descritos en el grupo de pacientes y grupo control. Estos datos fueron calculados por el programa www.umbeuc.d/utilidades_herramientas.html. Para tomar en cuenta todas las problaciones en estudio, lo cual presenta la ventaja de detectar diferencias significativas más pequeñas y de incluir la variabilidad total de universo estudiado se realizó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) con el empleo del programa Sigma Plot estableciendo

TABLA 1. Sensibilidad y especificidad diagnóstica del ensayo IgA anti-gliadina.

IgA anti-GLIADINA	n=84 PACIENTES		n=37 CONTROLES		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
+/n	30/84	35,71%	9/37	24,32%	36%		77%	
-/n	54/84	64,28%	28/37	75,68%		76%		34%
RR: 1,47 IC 95% (0,78-2,278)								

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, RR: Riesgo relativo

un nivel de significancia de p<0.05.

Resultados

Sensibilidad y especificidad diagnóstica del ensayo IgA anti-gliadina.

En la tabla 1 se muestra que de los 84 pacientes con condición celíaca 30 (35.71%) dieron positivos para IgA anti-gliadina y 9 individuos del grupo control (24,32%) resultaron positivos para esta prueba. Se obtuvo resultados negativos en 54 (64,28%) de los pacientes y 28 (75,68%) de los controles. La sensibilidad diagnóstica del ensayo fue de 36% y la especificidad diagnóstica fue de 76%. El valor predictivo positivo y negativo obtenido fue de 77% y 34% respectivamente con un riesgo relativo de 1,47 y un CI (0,78-2,278).

Sensibilidad y especificidad diagnóstica del ensayo IgG anti-gliadina.

La tabla 2 muestra que 53 (63,09%) pacientes con condición celíaca fueron positivos para IgG anti-gliadina y 9 individuos del grupo control (24,32%) resultaron positivos. Así también, 31 (36,91%) de los pacientes y 28 (75,68%) de los controles fueron negativos en esta evaluación. La sensibilidad y especificidad diagnóstica del ensayo fue de 63% y 76% respectivamente. Se obtuvo un valor predictivo positivo de 85%; un valor predictivo negativo del 47% y un riesgo relativo de 2,59 con un CI (1,44 - 4,49).

Sensibilidad y especificidad diagnóstica del ensayo IgA anti-DPG.

En la tabla 3 se muestra que para IgA anti-DPG 15 (17,85%) pacientes y 3 (8,10%) del grupo control resultaron positivos. Asimismo, 69 (82,14%) de los pacientes y 34 (91,89%) de los controles fueron negativos para este marcador. De esta forma, la sensibilidad diagnóstica del ensayo fue de 18% y la especificidad

TABLA 2. Sensibilidad y especificidad diagnóstica del ensayo IgG anti-gliadina.

IgG anti-GLIADINA	n=84 PACIENTES		n=37 CONTROLES		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
+/n	53/84	63,09%	9/37	24,32%	63%		85%	
-/n	31/84	36,91%	28/37	75,68%		76%		47%
RR: 2,59 IC 95% (1,44-4,49)								

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, RR: Riesgo relativo

TABLA 3. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de IgA anti-DPG.

IgA anti-DPG	n=84 PACIENTES		n=37 CONTROLES		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
+/n	15/84	17,85%	3/37	8,10%	18%		83%	
-/n	69/84	82,14%	34/37	91,89%		92%		33%
RR: 2,2 CI (0,68-7,15)								

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, RR: Riesgo relativo

TABLA 4. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de IgG anti-DPG.

IgG anti-DPG	n=84 PACIENTES		n=37 CONTROLES		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
+/n	24/84	28,57%	2/37	5,40%	29%		92%	
-/n	60/84	71,42%	35/37	94,59%		95%		37%
RR: 2,2 CI(0,68-7,15)								

n: muestra, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, RR: Riesgo relativo

diagóstica fue de 92%. En esta prueba el valor predictivo positivo y negativo fue de 83% y 33% respectivamente, con un riesgo relativo de 2,2 con un CI (0,68-7,15).

Sensibilidad y especificidad diagnóstica del ensayo IgG anti-DPG

La tabla 4 muestra los resultados para IgG anti-DPG. Encontramos que 24 (28,57%) pacientes con condición celíaca y 2 (5,40%) fueron positivos para este marcador. Así también 60 (71,42%) de los pacientes y 35 (94,59%) de los controles fueron negativos para este anticuerpo. Se obtuvo una sensibilidad y especificidad diagnóstica de 29% y 95% respectivamente. Obteniéndose, además, un valor predictivo positivo de 92% y valor predictivo negativo del 37% con un riesgo relativo de 2,2 con un CI (0,68-7,15).

Al analizar los resultados de los valores obtenidos para las concentraciones IgA e IgG anti-gliadina y anti-DPG entre pacientes y controles, no se encontraron diferencias significativas para IgA anti-gliadina e IgA/IgG anti-DPG en el grupo de estudio (datos no mostrados). Únicamente se obtuvo diferencias estadisticamente significativas ($p<0,001$) al comparar los valores de la concentración de IgG anti-gliadina en los pacientes y los controles (Tabla 5). Los valores fueron expresados como Media (x) y Error estándar (ES),

Determinación de IgA total en pacientes celíacos.

Se realizó la determinación de IgA total en 45 pacientes celíacos, quienes resultaron IgA anti-DPG e IgA anti-gliadina negativos. De los 45 pacientes, 4 (8,8%) presentaron una concentración de IgA por debajo de los valores de referencia, mientras que la mayoría de los pacientes (91.2%) mostraron resultados normales (Tabla 6).

Determinación de IgA e IgG anti-gliadina y anti-DPG en familiares de individuos celíacos.

En la tabla 7 se muestra que 6 (31,57%) de los familiares estudiados resultaron positivos para IgA anti-gliadina y 13 (68,43%) fueron negativos. Con respecto a la IgG anti-gliadina se detectaron 9 (47,37%) positivos y 10 (52,63%) con resultados negativos. Con respecto a los anticuerpos IgA anti-DPG, 6 (31,57%) de los familiares estudiados resultaron positivos y 13 (68,43%) negativos. Para IgG anti-DPG, 4 (21,1%) de los familiares fueron positivos y 15 (78,9%) negativos.

TABLA 5. Relación de los valores de IgG anti-gliadina de pacientes y controles.

Marcador sérico	PACIENTES n= 84	CONTROLES n= 37	p
IgG anti-GLIADINA (Valor de referencia 20-30 U/mL)	69,79±9,66	16,42±3,57	0,001***

Valores expresados como $\bar{x}$ ±ES

***p<0.001 prueba de análisis de varianza (ANOVA).

TABLA 6. Determinación de IgA total en pacientes celíacos.

IgA Total (Valor de referencia 90-450 mg/ml)	+/n	%
Pacientes celíacos con valores bajos de IgA	4/45	8.8
Pacientes celíacos con valores normales de IgA	41/45	91.2

TABLA 7. IgA e IgG anti-gliadina y anti-DPG en familiares de individuos celíacos.

Marcador sérico	19 FAMILIARES			
	+/n	%	-/n	%
IgA anti-GLIADINA	6/19	31,57%	13/19	68,43%
IgG anti-GLIADINA	9/19	47,37%	10/19	52,63%
IgA anti-DPG	6/19	31,57%	13/19	68,43%
IgG anti-DPG	4/19	21,1%	15/19	78,90%

Discusión

Los avances de la última década y el desarrollo de pruebas de detección precisas han dado un impulso notable al diagnóstico precoz no invasivo de la EC. Diversas investigaciones han evaluado la sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas del perfil celíaco para lograr mejores resultados en términos de costo-beneficio para el paciente. En este trabajo se estudiaron anticuerpos IgA e IgG anti-gliadina y anti-DPG para evaluar sus ventajas como pruebas diagnósticas al utilizarlos en conjunto con otros marcadores serológicos

de la EC. La especificidad diagnóstica para IgA e IgG anti-gliadina obtenida fue del 76% en ambos casos (Tablas 1 y 2), comparable con la de otros estudios, los cuales reportan una especificidad del 80% para IgA y de 75% para IgG (19). En cuanto a la sensibilidad de esta prueba se encontraron valores bajos para la IgA e IgG. Esto podría deberse en parte, que la mayoría de los pacientes se encontraban en dieta libre de gluten de 6 meses a 5 años, lo cual de acuerdo a la literatura, contribuye a disminuir o negativizar los valores para este ensayo. La gliadina es el antígeno encontrado en el gluten y por el cual se desencadena la respuesta de anticuerpos, si este antígeno es eliminado de la dieta los anticuerpos disminuyen, principalmente los de la clase IgA pues son de fase aguda, en tanto se obtendría mayor sensibilidad para los valores de IgG pues esta inmunoglobulina demuestra la respuesta inmunitaria de memoria e indica que el paciente tuvo una reacción previa a la gliadina que permanecerá por cierto tiempo en circulación (19).

Algunos autores han reportado que la baja sensibilidad también podría deberse a que dentro de este grupo se encuentren pacientes celíacos latentes, los cuales, aún siendo celíacos no necesariamente resultan positivos en las pruebas serológicas indicadas para el diagnóstico de EC (20) . Los anticuerpos anti-gliadina han sido estimados como una herramienta serológica útil en el diagnóstico de EC, no obstante, se ha comprobado que no son específicos. De acuerdo a estudios recientes, dichos valores podrían deberse a que estos anticuerpos pueden hallarse en otras condiciones clínicas, como es el caso de la sensibilidad al gluten sin poseer la EC (21); enfermedades no gastrointestinales e incluso en individuos sanos con una dieta rica en gluten (22, 23).

Los anticuerpos anti-DPG se consideran una prueba específica para el diagnóstico de EC y para el seguimiento de pacientes con dieta libre de gluten. En el presente estudio obtuvimos una especificidad del ensayo para IgA e IgG de 92 y 95% respectivamente (Tabla 3 y 4), lo cual es comparable con otras investigaciones que reportan una especificidad con rangos de 97 a 99% (21, 24). En cuanto a la sensibilidad para estos marcadores séricos encontramos valores por debajo de los valores de referencia lo cual podría atribuirse al cumplimiento de una dieta libre de gluten en los pacientes como lo mencionamos anteriormente. Así tambien, se obtuvo un VPP mayor al 80% tanto para la IgA como IgG anti-DPG, esto indica una alta probabilidad de tener la condición celíaca si se obtiene un resultado positivo para este marcador, estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores. Al respecto Sugai y col, en 2006 (25), realizaron un estudio prospectivo, investigando los anticuerpos anti-DPG en pacientes con diagnóstico de EC y los resultados de ese estudio muestran que la sensibilidad y especificidad de las pruebas para anti-DPG IgA e IgG fueron superiores al 90%. Así tambien, Rashtak y col, 2008 (26), compararon la determinación de anticuerpos anti-DPG con la de anticuerpos anti-AtTG y anti-gliadina para establecer su importancia en el diagnóstico clínico de la EC, analizando muestras de pacientes celíacos tratados y no tratados. Sus resultados muestran que la sensibilidad, especificidad y exactitud de los anticuerpos IgA e IgG anti-DPG, en conjunto, fueron superiores a los de anticuerpos anti-gliadina IgA e IgG y similares a los anticuerpos anti-AtTG antes del tratamiento de EC.

Se ha reportado que individuos con deficiencia de IgA tienen 10-15 veces un riesgo incrementado de desarrollar EC y estos sujetos no son detectdos por serología convencional de IgA. La presentación clinica general de EC no difiere entre pacientes deficientes de IgA y otros pacientes, sin embargo, una sobreexpresión de sintomas atípicos y silentes han sido observados entre pacientes deficientes de IgA (27, 28, 29). Por lo tanto, es importante y recomendable solicitar la valoración de IgA total junto a las pruebas específicas del perfil serológico para el diagnóstico de EC. En este estudio se determinaron valores de IgA total en los pacientes celíacos que resultaron negativos para IgA anti-gliadina y anti-DPG. Se detectó un 8% de los pacientes celíacos con valores de IgA total por muy por debajo de los valores de referencia (Tabla 5). Estos resultados son comparables a lo descrito por otros autores (30) y sugieren que la detección de valores bajos de IgA pudiesen estar asociados a la deficiencia selectiva de este anticuerpo, sin embargo, es necesario incrementar la data y realizar otras pruebas clínicas y diagnósticas que pudieran avalar tal presunción.

La prevalencia de la condición celíaca en los familiares de primer grado de pacientes celíacos oscila, entre 5 a 13%, siendo mayor en los familiares que comparten los mismos alelos de riesgo (HLA). Al analizar los resultados de las pruebas del perfil celíaco realizadas a un grupo de familiares en primer grado de los pacientes con condición celíaca, se obtuvo 14 individuos con por lo menos una prueba serológica positiva, de los cuales 10 resultaron positivos para anticuerpos anti-DPG. Estos resultados son comparables a los obtenidos por Landaeta y col en el 2009 (31), quienes realizaron un estudio de prevalencia en 16 familiares celíacos obteniendo valores similares, sin embargo, para tener conclusiones más precisas se requiere realizar estudios adicionales

incrementando el número individuos a evaluar. La exactitud diagnóstica de la serología para la EC ha aumentado progresivamente con el desarrollo de pruebas de alta precisión, tales como la detección de anticuerpos IgA anti- AtTG, anti-EMA y anticuerpos IgG anti-DPG. El uso rutinario de estos marcadores serológicos ha permitido a los investigadores diagnosticar un número considerable de casos subclínicos que se caracterizan por serología positiva y biopsias intestinales normales o con lesiones leves. En conjunto, los resultados obtenidos en esta investigación sugieren que la determinación de anticuerpos anti-gliadina y anti-DPG son pruebas útiles para hacer un diagnóstico diferencial entre individuos verdaderos celíacos e individuos potenciales celíacos, parte oculta del iceberg de la EC.

Agradecimientos

El proyecto fue financiado parcialmente por la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina. Agradecemos a la casa comercial Corpodiagnostica C.A.

Referencias

1. López M. Mecanismos de tolerancia inmune en la condición celíaca. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 2009;1-134.
2. Torres S. Genetic base of celiac diseases in diagnosis. Revista cubana de Medicina. 2012; 51:170-182.
3. Liu J, Juo SH, Holopainen P, Terwilliger J, Tong X, Grunn A y col. Genomewide linkageanalysis of celiac disease in Finnish families. Am J Hum Genet 2002; 70: 51–59.
4. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A y col.. Multiplecommon variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet 2010; 42:295–302
5. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. Ann Intern Med 2005;142(4):289-298.
6. Robins G. Howdle PD Advances in celiac disease. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21(2):152-161.
7. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S y col. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2005;40:1-19.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease. Gastroenterology 2005;128:1-9.
9. Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. J Atten Discord . 2006;10:200-204
10. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H y col.. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 1217-1225.
11. Casellas F, Lopez Vivancos J, Malagelada JR. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. Rev Esp Enferm Dig 2006;98(6):408-419.
12. Logan, RF. Descriptive Epidemiology of Celiac Disease. In: Branski D, Rozen P, Kaggnof MF Editors Gluten-Sensitive Enteropathy. Basel:Karger. 1992:1-14
13. Visakorpi, J. K. Definition of coeliac disease in children. In: Hekkens WTJM, Pena AS Editors Coeliac Disease: Proceedings of the Second International Coeliac Symposium, Noordwijkerhout, The Netherlands. Stenfert Kroese, Leiden; 1974:10–16.
14. Fabiano F, Lista D, Torres J, Urquiola A. Primer estudio de prevalencia de la condición celíaca en Venezuela. Revista Gen 2013; 67: 203-207
15. Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Arch Dis Chil 1990;65:909-911.
16. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó R, Mearin M, Phillips A, Shamir R y col. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN 2012;54(1):136-160
17. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C y col. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. Gastroenterology 2005;128(4):S38–S46.
18. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M y col. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 186–190
19. Caja S, Mäki M, Kaukinen K, Lindfors K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. Cell Mol Immunol. 2011;8:103-109
20. Miranda D M, Alonso R L, De Castro O M, Millán J A. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. Vox Paediatrica 2012; XIX(2):28-33
21. Volta C., Villanacci U. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. Cell Mol Immunol 2011;8:96-102.
22. Katz J, Kantor FS, Herskovic T. Intestinal antibodies to wheat fractions in celiac disease. Ann Intern Med. 1968;69(6):1149-1153.
23. Skerritt JH, Johnson RB, Hetzel PA, et al. Variation of serum and intestinal gluten antibody specificities in coeliac disease. Clin Exp Immunol. 1987; 68(1):189-199.
24. Fabiano F, Lista D, Torres J, Urquiola A. Sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos para diagnóstico y seguimiento de la condición celíaca. Gen 2014; 68:8-11
25. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno M, Mazure M, Smecuol E y col. Accuracy of testing for Antibodies to

Synthetic Gliandin-Related Peptides in Celiac Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1112-1117.

26. Rashtak S, Ettore M W, Homburger H, and Murray J A. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:426-432
27. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. Gut 1998;42:362-365.
28. Collin, P. New diagnostic findings in coeliac disease. Ann Med 1999; 31:399-405
29. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J y col. Elevation of IgGantibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. Gut 2003; 52:1567–1571
30. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996;77:333-336.
31. Landaeta N, Rodríguez M, Fernandez A, Padrón A, Arredondo C. Screening Para Condición Celíaca en Familiares de Primer Grado de Niños Celiacos. Gen 2009;63:108-110