

8. Ramos RL, Teixeira LA, Ormonde LR, et al. Emergence of mupirocin resistance in multiresistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates belonging to Brazilian epidemic clone III: B:A. *J Med Microbiol*. 1999;48(3):303-7.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance for antimicrobial susceptibility testing. 26<sup>th</sup> ed. Wayne, PA: CLSI; 2016.
10. Ojeda-Sana AM, Repetto V, Moreno S. Carnosic acid is an efflux pumps modulator by dissipation of the membrane potential in *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2013;29(1):137-44.
11. Xu Z, Liang Y, Lin S, et al. Crystal Violet and XTT Assays on *Staphylococcus aureus* Biofilm Quantification. *Curr Microbiol* 2016;73(4):474-82.
12. Günther F, Blessing B, Tacconelli E, Mutters N. MRSA decolonization failure-are biofilms the missing link? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:32.

## Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA y contra péptidos de gliadina desaminados IgG como predictores de enfermedad celíaca

*IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease*

Dr. Gonzalo Ortiz<sup>a</sup>, Dra. Gabriela Messere<sup>a</sup>, Dra. María del C. Toca<sup>a</sup>, Dra. Mirian Fiorucci<sup>b</sup>, Dr. Román Bigliardi<sup>a</sup>, Dr. Jorge Vidal<sup>a</sup> y Dr. Ricardo Reynoso<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Comparar el rendimiento de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (anti-TG2 IgA), antiendomiso IgA (EMA IgA) y antigliadina desaminada IgA/IgG (AGADGP IgA/IgG) para el diagnóstico de enfermedad celíaca.

**Métodos.** Estudio descriptivo en pacientes con enfermedad celíaca. Se dosaron anticuerpos: AGADGP (IgA/IgG), EMA IgA, anti-TG2 IgA y biopsia intestinal. Sexo: mujeres (61 %). Mediana de edad: 78,4 meses.

**Resultados.** Se incluyeron 136 niños; 108 presentaron AGADGP IgA elevado; 124, AGADGP IgG aumentado; 128, EMA IgA positivo; 130, anti-TG2 IgA aumentado. Cuatro de 6 pacientes con anti-TG2 IgA negativos tenían AGADGP IgG elevado.

La combinación de los anticuerpos AGADGP IgG + anti-TG2 IgA tuvo una correlación positiva en 134 pacientes y la combinación AGADGP IgG + EMA fue positiva en 133 niños.

**Conclusión.** Se demostró la buena especificidad y sensibilidad de EMA IgA, anti-TG2 IgA y AGADGP IgG. La combinación AGADGP IgG/anti-TG2 mostró sensibilidad del 98-99 % y especificidad del 100 %. La elección de anti-TG2 y AGADGP IgG da excelentes resultados, con bajo costo y no depende del operador.

**Palabras clave:** enfermedad celíaca, anticuerpos, diagnóstico, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.52>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.52>

**Cómo citar:** Ortiz G, Messere G, Toca MC, Fiorucci M, et al. Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA y contra péptidos de gliadina desaminados IgG como predictores de enfermedad celíaca. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):52-55.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad crónica inmunomediada, sistémica, precipitada por la ingestión de granos que contienen gluten, que afecta al intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos.<sup>1</sup>

Los anticuerpos contra proteínas propias (autoanticuerpos) son marcadores de autoinmunidad; pueden ser anti-transglutaminasa (anti-TG2) o antiendomiso (EMA).<sup>2-4</sup>

El anticuerpo EMA es el más específico. Este test presenta una alta sensibilidad (90-98 %) y especificidad, realizado por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y observador dependiente, por lo cual se utiliza en el algoritmo diagnóstico como test confirmatorio.

El anti-TG2 se realiza por el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés), que es más objetivo y sencillo, y se recomienda como herramienta inicial en el algoritmo diagnóstico de la EC.<sup>2-4</sup>

Se ha demostrado que la sensibilidad del

a. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Servicio de Pediatría.

b. Servicio de Laboratorio. Hospital Nacional Alejandro Posadas.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Ortiz: [ortizgonzalozavier@gmail.com](mailto:ortizgonzalozavier@gmail.com)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-9-2017.

Aceptado: 15-8-2018

anticuerpo antitransglutaminasa (anti-TG2) baja en los pacientes con daño intestinal leve, que se observa en los individuos con baja ingesta de gluten y en familiares de celíacos. Otra población que puede presentar falsos negativos al utilizar autoanticuerpos (anti-TG2 y EMA) son los niños menores de 3 años, con baja respuesta autoinmune.<sup>2,3</sup> En este grupo de pacientes, la combinación del anti-TG2 y anticuerpos desaminados de gliadina IgG (AGADGP IgG) puede mejorar la detección de casos de EC.<sup>2,5</sup>

La utilización de los test que miden los anticuerpos AGADGP mostró mejorar la eficacia del diagnóstico al aumentar la sensibilidad manteniendo la especificidad.<sup>6</sup> La biopsia intestinal continúa siendo un criterio diagnóstico indiscutible de EC.<sup>6,7</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue comparar el rendimiento de anticuerpos anti-TG2 IgA, EMA IgA y AGADGP IgA/IgG para el diagnóstico de EC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y observacional, desde enero de 2011 a diciembre de 2014. Se incluyeron los pacientes que consultaron a la Sección de Gastroenterología Infantil, del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional A. Posadas, con sospecha de EC para realizar una videoendoscopia digestiva alta (VEDA).

A todos los niños se les realizó el dosaje de IgA total y estudios serológicos: AGADGP IgA/IgG con método ELISA (QUANTA Lite Celiac), con valor de corte > 20 UI; EMA IgA con método de IFI considerado positivo con una dilución > 1:5, y anti-TG2-IgA con método de ELISA (QUANTA), cuyo valor de corte fue > 20 U/L.

A todos los pacientes se les realizó una VEDA y se tomaron seis biopsias (4 en la segunda porción del duodeno y 2 en el bulbo duodenal).

Los resultados del examen histopatológico fueron expresados de acuerdo con la clasificación

de Marsh Oberhuber: Marsh 0 representaba la mucosa normal; Marsh 1, el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIES); Marsh 2, el aumento de LIES con hiperplasia críptica, y Marsh 3, atrofia vellositaria. Se consideró que padecían EC los pacientes que presentaban Marsh 2 y 3.

El protocolo fue sometido a la evaluación y a la aprobación por el Comité de Ética del Hospital Nacional Alejandro Posadas. A todos los padres o tutores se les solicitó el consentimiento informado, y a los mayores de 12 años, el asentimiento.

**Datos estadísticos:** Se midió la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de AGADGP IgA/IgG, EMA IgA, anti-TG2 IgA y las combinaciones de AGADGP IgG/anti-TG2 IgA y EMA IgA/AGADGP IgG.

Todas las mediciones se realizaron con un intervalo de confianza del 95 %. Se utilizaron test de  $\chi^2$ , curva de característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*; ROC, por sus siglas en inglés) con un intervalo de confianza del 95 %.

## RESULTADOS

Fueron incluidos, durante un período de cuatro años, 136 niños. De ellos, 83 (61 %) eran mujeres, mientras que 53 (39 %) eran varones. La edad mediana del total de los pacientes fue de 78,4 meses (con un rango de 12-192 meses). Ningún niño presentó déficit de IgA total.

La presentación clínica más frecuente fue, en 83 niños (61 %), clásica; la segunda fue la no clásica en 36 niños (26 %), y los 17 pacientes restantes (13 %) fueron asintomáticos. En este último grupo, todos presentaron más de un anticuerpo positivo.

La biopsia duodenal fue confirmatoria para EC en los 136 niños. Dos pacientes presentaron Marsh 2, y 134, Marsh 3 (102: 3 c; 29: 3 b; y 3: 3 a).

TABLA 1. Sensibilidad y especificidad de los test serológicos

Pacientes	AGADGP IgA	AGADGP IgG	EMA IgA	Anti-TG2 IgA
Celíacos: 136	108 (+)/28 (-)	124 (+)/12 (-)	128 (+)/8 (-)	130 (+)/6 (-)
Sensibilidad	79 %	91 %	94 %	96 %
Especificidad	97 %	97 %	100 %	100 %
VPP	98 %	98 %	100 %	100 %
VPN	67 %	82 %	87 %	90 %

AGA: anticuerpo antigliadina; DGP: proteína de gliadina desaminada; EMA: anticuerpo antiendomiso; anti-TG2: anticuerpo antitransglutaminasa; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.

Con respecto a los resultados de los test serológicos, se observó una especificidad del 100 % en los anticuerpos EMA IgA y anti-TG2 IgA, con el 97 % en los anticuerpos AGADGP. La sensibilidad fue alta en EMA IgA y anti-TG2 (94-96 %, respectivamente), moderada en AGADGP IgG (91 %) y baja en AGADGP IgA (79 %). Véase la Tabla 1.

Se observó, como dato relevante, que, utilizando la combinación de 2 anticuerpos AGADGP IgG + EMA IgA y/o AGADGP IgG + anti-TG2 IgA, mejoraba la sensibilidad al 98-99 % y la especificidad al 100 %. Véase la Tabla 2.

En la población de los niños menores de 3 años (n: 39), se constató una baja sensibilidad de los test serológicos; fue del 90 % en la anti-TG2 IgA. Los 4 pacientes con anti-TG2 normal presentaron AGADGP IgG elevado. Todos presentaron sintomatología clásica. Véase la Tabla 3.

## DISCUSIÓN

Los test más sensibles y específicos son aquellos que detectan autoanticuerpos anti-TG2 y EMA, con una sensibilidad del 90-98 % y una especificidad del 95-98 % en pacientes celíacos no tratados, sintomáticos y con grave daño de la mucosa.<sup>8</sup>

En los últimos años, ha sido recomendada la utilización de test (ELISA) que miden anti-TG2 junto con AGADGP, con el fin de mejorar la

sensibilidad. Ambos anticuerpos AGADGP IgA/IgG demostraron tener mejor sensibilidad que los anti-gliadina (AGA clásicos) y, especialmente, los IgG, con mejor especificidad en pacientes pediátricos, de utilidad en pacientes con déficit de IgA.<sup>7-9</sup>

En este estudio, la sensibilidad de AGADGP IgG (91 %) fue comparable a la de anti-TG2 (96 %) y EMA (94 %); en cambio, AGADGP IgA tuvo una sensibilidad menor del 71 %. Con el fin de mejorar el rendimiento de los anticuerpos, se combinaron 2 de ellos: con EMA/AGADGP IgG, la sensibilidad mejoró al 98 %, con VPN del 95 %, y, cuando se combinaron anti-TG2/AGADGP IgG, mejoró aún más la sensibilidad al 99 %, con VPN del 97 %.

Cuando se analizaron los resultados (los falsos negativos) que disminuyeron la sensibilidad de los test serológicos, teniendo en cuenta las edades de los pacientes con sospecha de EC, 5 de los 8 con EMA negativo y los 6 con anti-TG2 normales fueron niños menores de 3 años. La suma de alguno de estos anticuerpos con AGADGP IgG mejoró la sensibilidad en este grupo de edad para el diagnóstico de EC.

En cuanto a la especificidad, fue del 100 % con VPP del 100 % para los anticuerpos anti-TG2 y EMA, y del 97 % para AGADGP IgA/IgG con

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de la combinación de los test serológicos

Pacientes	EMA + AGADGP IgG	Anti-TG2 IgA + AGADGP IgG
Celíacos: 136	133 (+)/3 (-)	134 (+)/2 (-)
Sensibilidad	98 %	99 %
Especificidad	100 %	100 %
VPP	100 %	100 %
VPN	95 %	97 %

AGA: anticuerpos anti-gliadina; DGP: proteína de gliadina desaminada; EMA: anticuerpo anti-endomisio; anti-TG2: anticuerpo anti-transglutaminasa; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los estudios serológicos en pacientes menores de 3 años

Menores de 3 años (n: 39)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
AGADGP IgA (n: 29)	74 %	100 %	100 %	55 %
AGADGP IgG (n: 33)	85 %	100 %	100 %	67 %
EMA IgA (n: 34)	87 %	100 %	100 %	68 %
anti-TG2 IgA (n: 35)	90 %	100 %	100 %	75 %

AGA: anticuerpo anti-gliadina; DGP: proteína de gliadina desaminada; anticuerpos EMA: anticuerpo anti-endomisio; anti-TG2: anticuerpo anti-transglutaminasa; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

un VPP del 98 %. La especificidad del anticuerpo AGADGP IgG mejoró notablemente con respecto a la observada en estudios previos del anticuerpo AGA IgG clásico, el 97 % versus el 63 %. La combinación de 2 anticuerpos EMA / AGADGP IgG o anti-TG2 / AGADGP IgG mostró una alta especificidad, que fue, en ambos casos, del 100 % y un VPP del 100 %.

En nuestro estudio, se observó que los anticuerpos AGADGP IgG presentaron mayor sensibilidad y especificidad que los IgA. Como lo detallan Prause y col., el rendimiento de los anticuerpos de tipo AGADGP IgG superaría el de los de clase IgA, sobre todo, en aquellos pacientes con déficit de IgA y en menores de 2 años. En los primeros años de vida, la TG2 puede ser falsamente negativa o con marcada fluctuación en sus niveles, debido a que su mecanismo de generación inmunológica sería más lento, con elevación de los títulos recién de 1 a 2 años después de la exposición al gluten.<sup>10-12</sup>

En nuestro estudio, durante este período, no hubo pacientes con déficit de IgA, pero hay varias publicaciones que muestran la buena sensibilidad y especificidad del anticuerpo AGADGP IgG en esta población de riesgo, lo que lo hace recomendable para el estudio diagnóstico de la EC.<sup>10-12</sup>

## CONCLUSIONES

Con nuestro estudio, se confirmó la buena especificidad y sensibilidad de los test que detectaban anticuerpos EMA, anti-TG2 y AGADGP IgG, y la baja sensibilidad del AGADGP IgA. La suma de los test serológicos, AGADGP IgG con EMA y anti-TG2, mostró una sensibilidad del 98 % al 99 % y una especificidad del 100 %. La elección de anti-TG2 y AGADGP IgG da excelentes resultados, con bajo costo y no depende del operador. ■

## REFERENCIAS

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62(1):43-52.
2. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47(2):214-9.
3. Aleanzi M, Demonte A, Esper C, Garcilazo S, et al. Celiac Disease: Antibody recognition against native and selectively deaminated gliadin peptides. *Clin Chem*. 2001; 47(11):2013-28.
4. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*. 2013; 98(10):806-11.
5. Kupfer S, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012; 22(4):639-60.
6. Volta U. Coeliac Disease: Time for a new diagnostic approach in symptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(3):241.
7. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood A, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5):656-76.
8. Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: Prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem*. 2007; 53(12):2186-92.
9. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, Hoffman I, et al. Serological diagnosis of celiac disease: Comparative analysis of different strategies. *Clin Chim Acta*. 2012; 413(21-22):1761-7.
10. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(2):229-41.
11. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(1):136-60.
12. Bufler G, Heilig G, Ossiander F, Freudenberg V, et al. Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Z Gastroenterol*. 2015; 53(2):108-14.