

# Utilidad de los anticuerpos antitransglutaminasa en el diagnóstico de la enfermedad celíaca

M.L. Fernández<sup>a</sup>, S. Vivas<sup>a</sup>, J.M. Ruiz de Morales<sup>b</sup> y J.M. Marugán<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Sección de Aparato Digestivo. Hospital de León. León. <sup>b</sup>Sección de Inmunología. Hospital de León. León. <sup>c</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de León. León. España.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (ATGA) se han propuesto como una prueba válida para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad celíaca.

**OBJETIVO:** Comparar la eficacia de los ATGA con los distintos anticuerpos clásicamente utilizados en el diagnóstico.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se seleccionó a los pacientes sometidos a una biopsia duodenal por sospecha de enfermedad celíaca y a los que simultáneamente se realizó una serología completa en el momento del diagnóstico, en la que se incluyó anticuerpos antiendomiso IgA, ATGA, antigliadina IgG e IgA. Se estableció el valor diagnóstico de cada uno de ellos en función del diagnóstico final, se tomó como patrón la biopsia intestinal.

**RESULTADOS:** Se seleccionó a 122 pacientes con biopsia duodenal y marcadores serológicos para enfermedad celíaca; 36 eran niños (< 14 años) y 86 eran adultos. Se diagnosticó 41 casos, de los que 26 eran niños y 15 adultos.

De los 15 adultos solamente 2 (13%) presentaban una clínica de malabsorción típica. La sensibilidad y la especificidad de los ATGA fueron del 100 y el 98%, respectivamente, comparadas con las de los anticuerpos antiendomiso IgA (el 97 y el 98%), de la antigliadina IgA (el 85 y el 97%) y de la antigliadina IgG (el 97 y el 92%).

**CONCLUSIONES:** Los ATGA presentan un elevado rendimiento diagnóstico en la enfermedad celíaca. Pueden ser de utilidad como prueba de cribado para seleccionar a los candidatos a biopsia duodenal.

**AIM:** To compare anti-transglutaminase antibodies with the classical antibodies used to diagnose celiac disease.

**MATERIAL AND METHOD:** Patients who underwent duodenal biopsy for suspected celiac disease were selected if they had the following serum antibody samples: antiendomysial IgA, anti-transglutaminase IgA, antigliadin IgG, and antigliadin IgA. A diagnostic value of each of these antibodies was established according to the final diagnosis, taking the duodenal biopsy as the reference.

**RESULTS:** One hundred twenty-two patients with duodenal biopsy and serologic markers for celiac disease were selected. Thirty-six patients were children (< 14 years-old) and 86 were adults. A diagnosis of celiac disease was made in 41 patients (26 children and 15 adults). Of the 15 adults, only 2 (13%) presented typical malabsorption syndrome. The sensitivity and specificity of anti-transglutaminase antibodies was 100% and 98% respectively compared with values of 97% and 98% for antiendomysial IgA, 85% and 97% for antigliadin IgA, and 97% and 92% for antigliadin IgG antibodies.

**CONCLUSIONS:** The diagnostic value of anti-transglutaminase antibodies is high in celiac disease. These antibodies may be useful as a screening test to select candidates for duodenal biopsy.

## USEFULNESS OF ANTI-TRANSGLUTAMINASE ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE

**BACKGROUND:** Anti-transglutaminase antibodies have been proposed as a useful tool in the diagnosis and follow-up of celiac disease.

Correspondencia: Dr. S. Vivas.  
Sección de Aparato Digestivo. Hospital de León.  
Altos de Nava, s/n. 24071 León. España.  
Correo electrónico: svivasa@medynet.com

Recibido el 8-5-2005; aceptado para su publicación el 10-5-2005.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten se origina por una intolerancia permanente al gluten, un componente proteico de cereales habituales en la dieta occidental (trigo, centeno, cebada). La ingestión de estos cereales desencadena en personas genéticamente predisuestas una activación de los linfocitos T CD4+ de la lámina propia intestinal<sup>1</sup>. Esta estimulación inmunológica anormal produce, en último término, una enteropatía característica, con atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas<sup>2</sup>. Es la única enfermedad autoinmunitaria en que se conoce de forma precisa el antígeno exógeno desencadenante<sup>3</sup>.

Su prevalencia parece ser más elevada de lo que se suponía hasta hace unos años. Estudios recientes muestran una

TABLA I. Grado de atrofia vellositaria en la biopsia duodenal al diagnóstico

Clasificación de Marsh <sup>17</sup>	Adultos (n)	Niños (n)
Estadio 0 (normal)	71	10
Estadio 1 (infiltrativa)	0	0
Estadio 2a (hiperplasia sin atrofia)	2	0
Estadio 2b (hiperplasia con atrofia parcial)	8	7
Estadio 3 (atrofia total con hiperplasia)	3	5
Estadio 4 (atrofia total con hipoplasia)	2	14

afectación de 1/200 en países de nuestro entorno<sup>4-7</sup>. En nuestra comunidad, la prevalencia en adultos estimada a partir de una muestra de donantes de sangre asintomáticos fue del 0,6% (intervalo de confianza del 95%, 0,015-3,3%)<sup>8</sup>. En escolares finlandeses (7-16 años) se han encontrado prevalencias de 1/99<sup>9</sup>.

La determinación de anticuerpos antiendomiso (AEA) de clase IgA por inmunofluorescencia indirecta (IFI) se ha considerado el método de referencia en la serología utilizada para el cribado diagnóstico de la EC<sup>10</sup>. La identificación de la enzima transglutaminasa tisular (TGt) como el autoantígeno principal de los AEA ha despertado gran interés, al ser posible su detección por la técnica de enzimoanálisis (ELISA)<sup>11,12</sup>, que es cuantitativa, estandarizable, más económica y más ecológica que la inmunofluorescencia indirecta. La eficacia de los anticuerpos antitransglutaminasa (ATG) de tipo IgA se ha demostrado en varios estudios, donde alcanza una sensibilidad entre el 85 y el 100% y una especificidad entre el 76 y el 100%<sup>13,14</sup>.

Las formas clínicas de presentación pueden variar ampliamente, y se diagnostican cada vez con mayor frecuencia formas oligosintomáticas y pacientes asintomáticos con enfermedad latente o potencial<sup>15,16</sup>. Probablemente, en estos casos con escasa expresividad clínica, sea donde tengan aún mayor importancia las nuevas pruebas serológicas de diagnóstico.

El objetivo de este estudio fue analizar la utilidad de los ATG recombinante humana de tipo IgA, utilizados de forma rutinaria en el diagnóstico, frente a los habituales antiendomiso IgA y antigliadina (IgG e IgA).

## MATERIAL Y MÉTODO

### Pacientes

Se seleccionó a todos los pacientes a los que se realizó una biopsia duodenal por sospecha de EC durante los años 2000, 2001 y 2002. Se incluyeron muestras duodenales tomadas en adultos y en niños. Se excluyeron las biopsias duodenales tomadas por otro motivo (sospecha de tumor, proceso inflamatorio) y los casos de atrofia vellositaria sin relación con la EC como gastroenteritis o enfermedad de Crohn. En los pacientes adultos se revisó el motivo que llevó al diagnóstico y el tiempo de evolución de la clínica antes de éste.

### Anticuerpos

Para la determinación de anticuerpos antigliadina se usó la técnica de fluoroenzimoanálisis (Pharmacia Diagnostics, USA). Los valores normales para nuestro laboratorio son de 0 a 3,5 mg/l para la antigliadina IgA (AGA) y para la antigliadina IgG (AGG) de 0-20 mg IgG/l (> 3 años) y 0-30 mg IgG/l (< 3 años).

Los AEA se detectaron por inmunofluorescencia indirecta usando tejido de esófago de mono como antígeno (Atom Biosystems, Barcelona). Se consideraron títulos positivos a partir de una dilución 1/5.

Los ATG de tipo IgA se determinaron por enzimoanálisis (ELISA) (Celikey, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden) y se usó TGt recombinante humano como antígeno. El valor de corte para normalidad se estimó en 3 U/ml, y se basó en el análisis previo de 923 muestras remitidas para estudio al laboratorio de inmunología<sup>8</sup>.

### Biopsia intestinal

La biopsia intestinal en adultos se obtuvo mediante endoscopia con 2 biopsias obtenidas de la segunda y la tercera porciones del duodeno. Se utilizó en todos los casos videoendoscopia de calibre y longitud habituales para la realización de endoscopia digestiva alta.

En los niños, la mucosa duodenal se biopsió mediante la cápsula de Watson-Crosby por el servicio de pediatría.

Los resultados de la biopsia se clasificaron según la clasificación de Marsh modificada en los siguientes grados<sup>17</sup>: 0 = mucosa normal; 1 = infiltrativa; 2a = hiperplasia sin atrofia; 2b = hiperplasia con atrofia parcial; 3 = atrofia total con hiperplasia, y 4 = atrofia total con hipoplasia.

En los pacientes adultos se evaluaron la clínica y el tiempo de evolución hasta el diagnóstico.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describen mediante número absoluto y porcentajes, y las cuantitativas en términos de media y desviación estándar. La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de las 4 pruebas serológicas se compararon y se tomó como patrón la biopsia duodenal.

## RESULTADOS

Se evaluó a 220 pacientes sometidos a biopsia duodenal. Se excluyó a 84 porque no disponían de analítica para cribado de EC, solamente tenían realizada una biopsia duodenal directamente desde la unidad de endoscopia; todos ellos eran pacientes adultos y en el estudio anatomopatológico no se observaban alteraciones. Otros 14 casos se excluyeron porque la atrofia vellositaria se atribuyó a otros motivos distintos de la EC: proceso infeccioso gastrointestinal y toma de antibióticos con diarrea secundaria en 5 y 4 pacientes, respectivamente, en todos ellos con recuperación clínica y morfológica posteriormente, y 5 pacientes con enfermedad de Crohn.

Finalmente se incluyó para el análisis a 122 pacientes con biopsia y serología. Treinta y seis eran niños (< 14 años) y los 86 restantes eran pacientes adultos. Cumplieron criterios diagnósticos de EC 41 personas, de las que 15 fueron adultos y 26 niños. El grupo control lo constituyeron las 81 restantes (71 adultos y 10 niños) que no tenían alteraciones en la biopsia y la serología fue negativa. La edad media de diagnóstico en los pacientes pediátricos fue de  $4,8 \pm 3,9$  años y en los adultos de  $39,4 \pm 18,4$  años.

Las biopsias duodenales mostraron diferentes grados de atrofia vellositaria al diagnóstico según la clasificación de Marsh (tabla I). En los niños se observó un predominio de atrofia vellositaria total (estadios 3 y 4 de la clasificación de Marsh) en 19 de las 26 (73%) biopsias, mientras que solamente 5 de los 15 (33%) adultos mostraban una atrofia total ( $p = 0,03$ ).

En la mayoría de los pacientes adultos las formas de presentación que llevaron al diagnóstico fueron las oligosintomáticas. Solamente 2/15 (13%) presentaban un claro

síndrome de malabsorción en el momento del diagnóstico (tabla II).

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad en los pacientes adultos fue de 6-120 meses, y en 12 (80%) de los 15 casos habían transcurrido más de 2 años.

En la tabla III se muestra la comparación de los distintos marcadores serológicos: la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo. Es importante destacar que entre los ATG no hubo ningún falso negativo (sensibilidad del 100%), a diferencia de los AEA y AGA que fueron negativos en 1 caso de enfermedad.

**DISCUSIÓN**

El presente estudio tiene un carácter retrospectivo con todas las limitaciones que ello conlleva. Sin embargo, para responder al objetivo de evaluar una técnica diagnóstica es un diseño perfectamente útil.

La sintomatología de la enfermedad en los niños se inicia con la introducción de cereales en la dieta. En las edades más tempranas se suele observar retraso en el crecimiento, diarrea, vómitos, distensión y dolor abdominal. Sin embargo, en niños mayores se puede presentar con anemia, talla corta, trastornos del comportamiento y, en general, sintomatología menos típica<sup>14</sup>. En el presente estudio no se analizó la clínica presente en los niños, solamente la de los diagnosticados en la edad adulta. Al momento del diagnóstico la mayoría de los adultos presentaba síntomas inespecíficos como anemia ferropénica, diarrea, dispepsia o hipertransaminasemia, sin manifestar el cuadro de malabsorción clásica.

En la biopsia duodenal la mayoría de los adultos presentaba atrofia parcial, hecho que se correlaciona bien con la clínica paucisintomática en el momento del diagnóstico, sin llegar a desarrollar el cuadro de malabsorción florido ni una atrofia vellositaria total. Entre los adultos en los que se estableció un diagnóstico de EC, hay un grupo que se diagnosticó en el contexto de un cribado realizado en formas oligosintomáticas en nuestro hospital (hipertransaminasemia y dispepsia funcional)<sup>8</sup>. La diarrea y la presencia de anemia son síntomas muy frecuentes, tanto de sospecha de la enfermedad como de clínica del paciente en el momento del diagnóstico<sup>18</sup>. En el adulto, cuando la anemia es de origen ferropénico, hoy día está establecido que es necesario descartar la presencia de EC basándose en la elevada prevalencia de diagnósticos con esta única manifestación<sup>16,19</sup>. También la presencia aislada de hipertransaminasemia de origen no filiado se ha asociado de forma significativa con EC oculta<sup>8,20-22</sup>.

Aunque no era un objetivo del estudio, se observó de forma significativa una atrofia vellositaria más severa en las formas presentes en la infancia. Esta diferencia podría atribuirse a la técnica de obtención de biopsia: yeyunal en niños y duodenal en adultos con endoscopia. Sin embargo, la correlación morfológica entre estas formas de obtención de muestras es elevada, sin apreciarse diferencias anatomopatológicas significativas<sup>23</sup>. Lo más probable es

**TABLA II. Forma de presentación clínica al diagnóstico de la enfermedad en la forma adulta**

Clínica	n = 15
Antecedentes familiares	1
Diabetes I	1
Dispepsia	2
Anemia	3
Diarrea crónica	2
Hipertransaminasemia	4
Síndrome de malabsorción	2

**TABLA III. Comparación de la utilidad diagnóstica de los distintos anticuerpos**

Anticuerpo	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Antigliadina IgA	85	97	94	92
Antigliadina IgG	97	92	86	98
Antiendomiso IgA	97	98	97	98
Antitransglutaminasa IgA	100	98	97	100

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

que la clínica menos marcada en adultos pueda relacionarse con una menor lesión anatomopatológica frente a niños, pero sería necesario hacer un estudio comparativo dirigido a evaluar estas diferencias.

Destaca la larga evolución clínica presente en el momento del diagnóstico de los pacientes adultos. La explicación podría estar en el elevado número de formas oligosintomáticas que hacen sospechar menos la EC que cuando se presenta de forma típica con malabsorción y desnutrición<sup>24,25</sup>. El tiempo de evolución de la enfermedad es importante a la hora de establecer un pronóstico, puesto que cuanto más tiempo de clínica sin hacer dieta libre de gluten, mayor es la posibilidad de desarrollar complicaciones neoplásicas y disminuir la supervivencia<sup>26</sup>.

Durante muchos años, la determinación de anticuerpos séricos AEA por inmunofluorescencia indirecta se ha considerado como la prueba de referencia para el diagnóstico de EC por su elevada sensibilidad y especificidad, y aún hoy lo es en la mayoría de los laboratorios. Tiene el inconveniente de ser laboriosa, semicuantitativa y subjetiva. La identificación y posterior detección de la enzima TGt como el antígeno que reconocen los AEA, mediante una técnica de enzimoanálisis (más objetiva, cuantitativa, barata y ecológica que la inmunofluorescencia) ha despertado gran interés como prueba de cribado<sup>12,13</sup>.

En nuestro hospital el algoritmo para el diagnóstico serológico de EC incluía, hasta hace poco, la determinación simultánea de los anticuerpos AGA y AGG junto con los AEA. Ante la evidencia de que los anticuerpos ATGA presentaban una rentabilidad en el diagnóstico al menos similar a la de los AEA; se planteó el presente estudio con la intención de valorar la posibilidad de sustituir estos últimos.

En la tabla IV se observan la sensibilidad y la especificidad descritas por otros autores para los diferentes anticuerpos<sup>14</sup>. Los AEA y ATGA son los que presentan una mayor sensibilidad y especificidad, principalmente los

**TABLA IV. Revisión de la rentabilidad diagnóstica de las pruebas serológicas en la enfermedad celíaca<sup>14</sup>**

Prueba serológica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Antigliadina IgA	75-90	82-95
Antigliadina IgG	69-85	73-90
Antiendomiso IgA	85-98	97-100
Antitransglutaminasa IgA (cobaya)	95-98	94-97
Antitransglutaminasa IgA (humana)	93-96	99-100

ATGA con antígeno recombinante humano, a diferencia de los basados en antígeno de cobaya que se han mostrado menos específicos<sup>27</sup>. Los resultados descritos en nuestro estudio son similares a los que se encuentran en la bibliografía médica, con una sensibilidad y una especificidad similares entre ATG y AEA. No obstante, en uno de los casos de EC confirmada los ATG fueron positivos y los AEA negativos. Series más amplias a la aquí descrita apuntan una ligera superioridad en la sensibilidad de los ATG frente a los AEA<sup>27,28</sup>. Recientemente se ha demostrado también la utilidad de los ATG en la detección de pacientes con EC silente<sup>9</sup>. Los datos aquí presentados confirman la opinión de varios autores que proponen el uso de ATG como prueba de cribado capaz de sustituir a los AEA en el diagnóstico de la EC.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349:1755-9.
- Fornaroli F, Drago S, Di Pierro MR, Catassi C, Fasano A. Coeliac disease; a world in exploration. *Minerva Pediatr*. 2003; 55:23-31.
- Reif S, Lerner A. Tissue transglutaminase—the key player in coeliac disease: a review. *Autoimmun Rev*. 2004;3:40-5.
- Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti-gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:29-35.
- Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of coeliac disease in Italian down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:139-43.
- Pratesi R, Gandolfi L, García SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:747-50.
- Csizmadia CG, Mearin ML, Von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet*. 1999;353:813-4.
- Vivas S, Ruiz de Morales JM, Martínez J, González MC, Martín S, Martín J, et al. Human recombinant anti-transglutaminase antibody testing is useful in the diagnosis of silent coeliac disease in a selected group of at-risk patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:479-83.

- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of coeliac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517-24.
- Lock RJ, Gilmour JE, Unsworth DJ. Anti-tissue transglutaminase, anti-endomysium and anti-R1-reticulín autoantibodies—the antibody trinity of coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 1999; 116:258-62.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the auto-antigen of coeliac disease. *Nat Med*. 1997;3:797-801.
- Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting coeliac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:1322-8.
- Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of coeliac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:1317-21.
- Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:987-95.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993;34:150-1.
- Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, et al. Sideropenic anemia and coeliac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci*. 1998;43:673-8.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94.
- Johnston SD, McMillan SA, Collins JS, Tham TC, McDougall NI, Murphy P. A comparison of antibodies to tissue transglutaminase with conventional serological tests in the diagnosis of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1001-4.
- Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol*. 1996;91: 2099-102.
- Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult coeliac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22: 833-6.
- Roy M, Cathebras P, Mosnier JF, Gouilloud S, Audigier JC, Rousset H. Prevalence of hypertransaminasemia in untreated coeliac disease. *Presse Med*. 2000;29:1510.
- Mugica F, Castiella A, Otazua P, Munagorri A, Recasens M, Barrio J, et al. Prevalence of coeliac disease in unexplained chronic hypertransaminasemia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93: 707-14.
- Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in coeliac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch*. 2003;442: 124-8.
- Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9:329-50.
- León F, Eiras P, Camarero C, et al. Avances en el diagnóstico de la enfermedad celíaca: anticuerpos antitransglutaminasa y linfocitos intraepiteliales intestinales. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:416-22.
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:356-61.
- Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Caradonna M, Cerni L, Villalta D, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol*. 2003;56:389-93.
- Weiss B, Bujanover Y, Avidan B, Fradkin A, Weintraub I, Shainberg B. Positive tissue transglutaminase antibodies with negative endomysial antibodies: low rate of coeliac disease. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:9-12.