

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO  
"JOSÉ LUIS MIRANDA"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

MARCADORES SEROLÓGICOS EN EL SEGUIMIENTO DE NIÑOS CELIACOS.

Por:

Dr. Rodolfo Valdés Landaburo<sup>1</sup>, Dr. Luis Sorell Gómez<sup>2</sup>, Dr. Francisco Sánchez Pérez<sup>3</sup> y Dra. Trini Fragoso Arbelo<sup>4</sup>

1. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Instructor. ISCM-VC.
2. Investigador Titular. Departamento de Inmunotecnología y Diagnósticos. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
3. Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar. ISCM-VC.
4. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesora Auxiliar de Pediatría del ISCM de Ciudad de La Habana.

**Resumen**

**Introducción:** Los exámenes serológicos son útiles para monitorear el cumplimiento de la dieta en los pacientes celiacos, quienes padecen una enteropatía crónica que se caracteriza por la intolerancia al gluten, y la exclusión del mismo de la dieta constituye la esencia de su tratamiento.

**Objetivos:** Describir el comportamiento de los anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa tisular en niños celiacos, y relacionarlos con el tiempo que realizó régimen de dieta sin gluten.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal en 18 pacientes menores de 19 años a los que se ha diagnosticado enfermedad celiaca, que realizan una dieta sin gluten durante más de seis meses. Se determinó en ellos la presencia de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa tisular por métodos inmunoserológicos. Los pacientes y padres fueron encuestados respecto al cumplimiento de la dieta.

**Resultados:** Catorce pacientes realizaban una dieta estricta (grupo 1) y cuatro no (grupo 2). El 71,4 % de las muestras del grupo 1 y el 25 % de las muestras del grupo 2 fueron negativas para anticuerpos antigliadina. La mitad de los pacientes de ambos grupos fueron negativos para anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Después de seis meses de tratamiento, los anticuerpos antigliadina fueron negativos en la mayoría de los pacientes, no así los antitransglutaminasa tisular, que persistieron positivos en casi la mitad de los enfermos.

**Conclusiones:** La utilización conjunta de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa tisular permite una mejor evaluación del cumplimiento de la dieta sin gluten.

**Descriptor DeCS:**

ENFERMEDAD CELIACA/diagnóstico  
TESTS SEROLOGICOS

**Subject headings:**

CELIAC DISEASE/diagnosis  
SEROLOGIC TESTS

**Introducción**

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía crónica caracterizada por una intolerancia permanente al gluten, por lo que la exclusión del mismo de la dieta constituye la esencia de su tratamiento<sup>1</sup>.

Para los celíacos y sus familiares se hace difícil mantener la limitación dietética, aun en circunstancias ideales, y la adolescencia es una etapa muy difícil para su control. Por ello, es muy conveniente no hacer sentir al paciente como una persona problemática para el resto de la familia, pues el apoyo familiar constituye un elemento trascendental para lograr la aceptación de la enfermedad.

La aplicación de pruebas serológicas ha sido de estimable ayuda en el monitoreo de la dieta. En el mundo se han utilizado los anticuerpos antigliadina (AAG), anticuerpos antirreticulina (AAR), anticuerpos antiendomiso (AAE) y, más recientemente, los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATGt)<sup>2,3</sup>.

Los AAG son de bajo costo y facilitan su utilización en el pesquiasaje de grandes grupos poblacionales y en el monitoreo dietético. No obstante, tienen sus desventajas, ya que su valor está muy relacionado con la edad del paciente y con el subtipo de anticuerpo utilizado (IgA o IgG). Los AAE también tienen una sensibilidad dependiente de la edad; su especificidad y correlación con la atrofia mucosa es casi de 100 % para algunos investigadores, y han resultado positivos en individuos con la enfermedad latente o atípica<sup>4,5</sup>. En la actualidad, los anticuerpos AATGt son los que parecen estar destinados a ser el marcador del futuro de la EC<sup>6</sup>, al combinar su factibilidad tecnológica con su alta sensibilidad y especificidad.

Con el objetivo de describir el comportamiento de los AAG y AATGt en niños celíacos y relacionarlos con el tiempo que estos han estado con un régimen de dieta sin gluten (DSG), realizamos este estudio preliminar.

## **Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, donde el universo estuvo constituido por 18 pacientes menores de 19 años de edad en el momento de la investigación, de ambos sexos, atendidos en la consulta de Gastroenterología del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Santa Clara, con diagnóstico de enfermedad celíaca o pendiente de confirmación de la misma, que realizan una DSG desde hace al menos seis meses, en el período comprendido entre enero de 1999 a enero de 2002.

A todos los pacientes se les extrajo suero en una sola ocasión para la determinación de AAG y AATGt, en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Para determinar la proporción de niños celíacos, cuyo examen serológico de AAG (IgG e IgA) fue positivo; se utilizó un método de evaluación visual, cuyos principios generales fueron descritos por Garrote y colaboradores<sup>7</sup>, y para determinar la proporción de niños que tuvieron un resultado positivo en los exámenes de AATGt (IgG e IgA), se utilizó el análisis inmunocromatográfico descrito por Sorell y colaboradores<sup>8</sup>.

Todos los pacientes y padres o tutores fueron encuestados en relación con el cumplimiento del tratamiento dietético, lo que permitió clasificar a los celíacos en dos grupos:

Grupo 1: Los que siempre han mantenido una dieta estricta sin gluten

Grupo 2: Los que no siempre han mantenido la dieta estricta sin gluten.

En cada paciente se precisó el tiempo que ha estado con tratamiento de DSG en el momento de la toma de la muestra serológica. Los resultados fueron contemplados en una sábana creada al efecto y posteriormente procesados de forma manual mediante una calculadora de mesa.

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, y se relacionaron con el tiempo de DSG.

## **Resultados**

Según el cumplimiento del tratamiento dietético, 14 pacientes fueron incluidos en el grupo 1 y cuatro en el grupo 2.

La figura muestra el por ciento de negativización para los marcadores serológicos AAG y AATGt, según la forma en que los niños mantuvieron la dieta sin gluten, con independencia de la duración

del tratamiento. De forma global, 71,4 % (10 pacientes) de las muestras extraídas en el grupo 1 y 25 % (un paciente) de las muestras del grupo 2 fueron negativas para AAG. Nótese que la mitad de los pacientes en ambos grupos fueron negativos para AATGt.

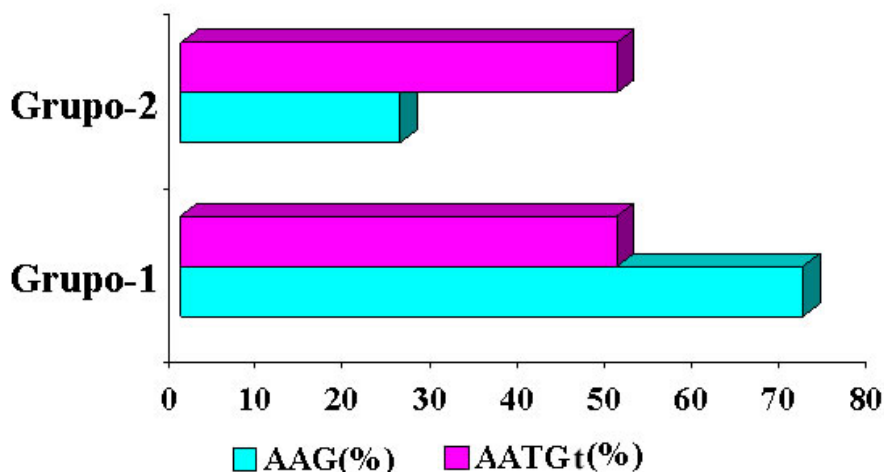


Figura Negativización de los marcadores serológicos según la ingestión de gluten (n = 18)

La tabla refleja los resultados de los marcadores serológicos en relación con el tiempo bajo régimen de DSG. Al analizar los AAG en el grupo 1, observamos que estos fueron indetectables después de los seis meses en 10 pacientes; tres enfermos examinados después de 36 meses de estar realizando dieta, no negativizaron.

Tabla Resultados de los marcadores serológicos en relación con el tiempo de tratamiento sin gluten en ambos grupos.

Tiempo con DSG	No. de la muestra		Resultado de	
			AAG	AATGt
		<b>Grupo 1</b>		
≤ 6 meses	1		+	+
12 meses	2		-	-
	3		-	+
18 meses	4		-	+
	5		-	+
≥ 36 meses	6		+	+
	7		+	+
	8		-	-
	9		-	-
	10		-	-
	11		-	-
	12		-	-
	13		-	+
	14		+	-
		<b>Grupo 2</b>		
18 meses	15		-	+
≥ 36 meses	16		+	+
	17		+	-
	18		+	-

De las cuatro muestras del grupo 2, solamente una negativizó AAG, lo que coincide con los 18 meses de DSG; el resto, cuyas muestras se tomaron después de 36 meses de tratamiento, fueron informados positivos.

El análisis del comportamiento de AATGt en el grupo 1 revela que después de los seis meses de dieta existían seis pacientes sin negativizarse (uno a los 12 meses, dos a los 18 meses y tres después de 36 meses de iniciada la dieta). En el grupo 2 encontramos dos celíacos con AATGt negativo, en muestras tomadas después de 36 meses de realizar el régimen dietético.

## ***Discusión***

Los primeros estudios serológicos realizados en celíacos con AAG no ofrecieron los resultados esperados, ya que la sensibilidad y especificidad fue dependiente del grupo de edad examinado. En este contexto, la demostración de falsos positivos en personas normales o con otras enfermedades gastrointestinales distintas a EC, hacen que el valor predictivo positivo de esta prueba sea bajo<sup>9</sup>. No obstante, es el más útil para pesquisar la enfermedad en niños menores de tres años, así como para monitorear el cumplimiento de la dieta. Después de los 3-6 meses de iniciada la DSG, los anticuerpos AAG de clase IgA comienzan a hacerse indetectables gradualmente; sin embargo, los de clase IgG permanecen elevados en suero durante un tiempo mayor (hasta 12 meses); la velocidad de su desaparición es variable y no depende del nivel de respuesta inicial ni de la edad del paciente<sup>10</sup>; por otra parte, reaparecen con las transgresiones dietéticas, aun cuando la cantidad de gluten ingerido sea insospechada –muchas veces de una forma relativamente inmediata, como 15 días después de su consumo–, independientemente de la aparición de manifestaciones clínicas.

La interpretación de los resultados de AAG y AATGt en nuestra serie está condicionada por el tiempo que el paciente haya estado realizando DSG y la fidelidad con que se ha llevado a cabo la misma, por lo que se analizan los dos grupos (1 y 2) de forma independiente.

Globalmente, en el seguimiento de estos pacientes se observó que los AAG se negativizaron en casi la tercera parte de los que hacen adecuadamente la DSG, al contrario de lo observado en los enfermos que no la hacen, en los que solamente en una cuarta parte se negativizó dicho marcador. Nuestros resultados son similares a los informados en una investigación de Garrote y colaboradores<sup>11</sup> en una serie amplia de niños españoles, en los que más de la mitad de las muestras extraídas durante el régimen de DSG fueron negativas para AAG.

Lo reducido de la muestra hace que sea difícil el análisis, máxime porque la diferencia en el tamaño de ambos grupos es grande, y el menor está afectado por el azar, lo que nos obliga a particularizar. En la mayoría de los niños del grupo 1 se negativizaron los AAG después de seis meses de dieta. La positividad en tres pacientes después de 36 meses de tratamiento nos conduce a inferir, teniendo en cuenta el estado actual de información, que no hacían una dieta estricta, lo que puede deberse a la ingestión (consciente o inconsciente) de productos con gluten, lo que en nuestro medio puede ser común y ser ocultado al investigador; no obstante, la posibilidad de falsos positivos tampoco puede ser descartada.

Como era de esperar, los pacientes del grupo 2 fueron mayoritariamente positivos para AAG, obviamente por el incumplimiento de la dieta estricta; solo un enfermo de este grupo resultó negativo (a los 18 meses de tratamiento), quizás debido a que la ingesta de productos con gluten en los días cercanos a la toma de la muestra fue nula o insignificante; también en este enfermo se puede tener en cuenta su edad (14 años), pues en algunos estudios se ha planteado la poca sensibilidad de AAG en niños mayores<sup>3</sup>. Años después de iniciarse la utilización de los AAG, aparecieron –como método más sensible y específico para el pesquisar de EC– los AAE, caros y laboriosos, que muestran resultados dependientes del criterio subjetivo del analista, por lo que tampoco han sido los marcadores ideales. Así lo demuestran Feighery y colaboradores<sup>12</sup> en una serie en la que 13 % de los celíacos, con más de 10 años de edad en el momento del diagnóstico, fueron negativos para AAE.

En los intentos por superar los resultados aportados por este marcador serológico, se desarrollaron posteriormente los AATGt, cuyo valor predictivo positivo es alto, sobre todo en grupos de riesgo<sup>13,14</sup>.

De forma similar a lo que sucede con los AAG, los AATGt disminuyen hasta negativizarse al excluir el gluten de la dieta; sin embargo, tienden a persistir durante mayor tiempo que los AAG, por lo que se han relacionado más estrechamente con el daño de la mucosa del celiaco, lo que puede ser indicativo de un proceso inflamatorio persistente en el intestino delgado; por esta razón, los AATGt no son los marcadores más útiles para el monitoreo de la DSG, además de que son de menor sensibilidad diagnóstica en menores de tres años.

La validación de un método inmunocromatográfico para la detección de AATGt de clases IgG e IgA realizada recientemente por Sorell y otros colegas del CIGB de nuestro país, con la colaboración de investigadores de la Universidad de Valladolid de España<sup>15</sup>, permitió realizar estos marcadores serológicos a los 18 pacientes de este estudio, de los cuales la mitad fueron negativos para AATGt, lo que a la luz de los conocimientos actuales sugiere que la otra mitad de los pacientes tienen afectación hística de su intestino, incluso los que refieren cumplir estrictamente la dieta. Si tenemos en cuenta que la sensibilidad y la especificidad de los AATGt son similares a las de los AAE, al comparar nuestros resultados con el estudio de Garrote<sup>12</sup> no existen diferencias ostensibles, puesto que 57 % de las muestras de su serie fueron AAE negativas, y a los 24 meses de DSG, en 47 % persistió la positividad. En nuestra investigación, la tercera parte de los niños pesquidados después de 36 meses de dieta (del grupo 1) fue positivo para AATGt, lo que pudiera deberse a transgresiones de la dieta, que sí inducen cierto grado de lesión intestinal (traducido por AATGt positivo), pero que no siempre provoca aumento de los títulos de AAG, como han documentado algunos autores<sup>16-19</sup>. Uno de los cuatro enfermos del grupo 2 fue positivo también para AATGt después de 36 meses de tratamiento, pero este resultado concuerda perfectamente con lo esperado, pues se trata de una adolescente que refirió no hacer la dieta estricta casi nunca (también fue AAG positivo). El hecho de que dos enfermos de dicho grupo, positivos para AAG, presentaran AATGt negativos después de 36 meses de dieta, nos convence de que aún existen situaciones en las que la interpretación es difícil, por lo que se precisan estudios más amplios en cuanto a casuística y seguimiento para responder todas las interrogantes que actualmente pueden quedar en la incertidumbre. No obstante, consideramos que la utilización conjunta de AAG y AATGt permite una mejor evaluación del cumplimiento de la dieta sin gluten.

### **AGRADECIMIENTO**

A la Srta. Elida Díaz Padrón, por su interés y extraordinario cuidado en el procesamiento de las muestras serológicas.

### **Summary**

**Introduction:** Serological tests are useful to monitor diet compliance in celiac patients who suffer from chronic enteropathy which is characterized by gluten intolerance, and its exclusion from the diet constitutes the essence of the treatment. **Objective:** To describe the performance of antigliadin antibodies and tissular antitransglutaminase in celiac children and to relate them with the period of time in which a regime diet without gluten was carried out. **Method:** A transverse descriptive study was performed in 18 patients under 19 years of age who have been diagnosed with a celiac illness and that have a diet without gluten for more than 6 months. Using immunoserological methods, the presence of antigliadin antibodies and tissular antitransglutaminase was determined. Patients and parents were surveyed regarding diet compliance. **Results:** Fourteen patients followed a strict diet (group 1) and four did not (group 2). 71, 4 % of the samples of group 1 and 25 % of the samples of group 2 were negative to antigliadin antibodies. Half of the patients of both groups were negative to tissular antitransglutaminase antibodies. After a six-month treatment antigliadin antibodies were negative in most of the patients, but this was not the case in tissular antitransglutaminase antibodies that remained positive in almost half of the patients. **Conclusion:** the combined usage of antigliadin and tissular antitransglutaminase antibodies allow a better assessment of the diet without gluten compliance.

## **Referencias bibliográficas**

1. Patwari AK, Anand VK, Kapur G, Narayan S. Clinical and nutritional profile of children with celiac disease. *Indian Pediatr.* 2003;40(4):337-42.
2. Tarmure S, Grigorescu M, Cristea A, Toganel E, Dumitra D. Antiendomysial and antitissue transglutaminase antibodies in gluten-induced enteropathy. *Rom J Gastroenterol.* 2002;11(2): 91-5.
3. Bazzigalupi E, Lampasona V, Barera G, Venerando A, Bianclu C, Chiumello G et al. Comparison of tissue transglutaminase-specific antibody assays with established antibody measurements for celiac disease. *J Autoimmun.* 1999;12:51-6.
4. Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, Volta U, Ferguson A, Gillet H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterol.* 1998;115:1317-21.
5. Kotze LM, Utiyama SR, Nisihara RM, Zeni MP, de Sena MG, Amarante HM. Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with celiac disease and their first-degree relatives. *Arq Gastroenterol.* 2001;38(2):94-103.
6. Ribes C, Llanes S, Colerr P, Hernández M. ¿Es la transglutaminasa tisular la solución definitiva? *An Esp Pediatr* 1999;Supl 26: 55.
7. Garrote JA, Sorell L, Alfonso P, Acevedo B, Ortigosa L, Ribes C, et al. A novel immunoassay for celiac disease screening. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:697-9.
8. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet.* 2002;359:945-6.
9. Farrell RJ, Ciarán PK. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346(3):180-8.
10. Catassi C, Fabian E, Gasparin M, Troncone R. Quantitative antigliadin antibody measurement in clinical practice: an Italian multicentre study. SIGEP Working Group on Quantitative AGA Standardization. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31:366-70.
11. Garrote JA, Arranz E, Blanco A, Oyaquez PP, Calco C, Blanco del Val, et al. Valor de los marcadores serológicos en el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Propuesta de un protocolo. *An Esp Pediatr.* 2000;53(6):533-41.
12. Feighery C, Weir DG, Whelan A, Willougby R, Youngprapakorn S, Lynch S, et al. Diagnosis of gluten sensitive enteropathy: Is exclusive reliance on histology appropriate? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;10:919-25.
13. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1079-87.
14. Troncone R, Maurano F, Rossi M. IgA antibodies to tissue transglutaminase: an effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr.* 2000;134:166-71.
15. Barera G, Roggero P, Bazzigalupi E. Detection of antibodies by radiobinding assay against human tissue transglutaminase C in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:546.
16. Dieterich W, Laay E, Schoppor H. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology.* 1998;115:1317-21.
17. Kocna P, Vanickova Z, Perusicova J, Dvorak M. Tissue transglutaminase-serology markers for coeliac disease. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(5):485-92.
18. Bardella MT, Trovato C, Cesana BM, Pagliari C, Gebbia C, Peracchi M. Serological markers for coeliac disease: is it time to change? *Dig Liver Dis.* 2001;33(5):426-31.
19. Vancikova Z, Chlumecky V, Sokol D, Horakova D, Hamsikova E, Fucikova T, et al. The serologic screening for celiac disease in the general population (blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in the Czech Republic. *Folia Microbiol (Praha).* 2002;47(6):753-8.