

## EN NIÑOS CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD CELIACA: ¿ES LA BATERIA DE TESTS SEROLOGICOS LO SUFICIENTEMENTE EXACTA PARA CONFIRMAR EL DIAGNOSTICO SIN RECURRIR A LA BIOPSIA?

**Dres: Alejandro Cura, Hernán Rowensztein, Josefa Rodríguez.  
Especialista: Mónica Contreras.**

### INTRODUCCION

La enfermedad celíaca (EC), también denominada esprue celíaco, celiacía o enteropatía sensible al gluten, es la intolerancia alimentaria de orden genético más frecuente<sup>1,2,3,4</sup>. En individuos predispuestos, las proteínas del gluten generan una reacción inmunitaria que daña la mucosa del intestino delgado<sup>4,5,6,7</sup>. Se manifiesta por una lesión característica, si bien no específica, de la mucosa del intestino delgado; malabsorción secundaria a lo anterior; rápida mejoría clínica luego de la eliminación del gluten de la dieta; y recaída luego de la reintroducción del mismo<sup>1,2,5,8</sup>. La presentación clínica es variable y en su patogenia se vinculan tres factores: la condición genética, la ingesta de gluten y la respuesta inmune<sup>3,4,7</sup>.

La EC es frecuente en nuestro medio, es un diagnóstico diferencial habitual en la práctica diaria en particular en problemas frecuentes como mal progreso de peso, baja talla y diarrea crónica. Su conocimiento, en especial en cuanto a fisiopatología, clínica y exámenes complementarios que permiten confirmarla, es fundamental para el clínico.

Si bien se ha avanzado mucho en la fisiopatología de la EC, la misma continúa aún con puntos oscuros. La hipótesis aceptada hasta el momento incluye el desencadenamiento de una respuesta inmune por una molécula (el gluten) que resultaría tóxica en un individuo genéticamente predispuesto<sup>3</sup>. El gluten es una fracción proteica formada por cuatro componentes: prolaminas, gluteínas, albúmina y globulinas. Las prolaminas son proteínas solubles en alcohol, denominándose gliadinas en el trigo, secalinas en el centeno, hordeínas en la ce-

bada y aveninas en la avena (actualmente se encuentra en discusión si éstas últimas son patogénicas)<sup>8</sup>. Por medio de electroforesis, las prolaminas se dividen en péptidos alfa, beta, gamma y omega, atribuyéndose a los de tipo alfa generar el daño en la mucosa intestinal<sup>4</sup>. Este último se produciría debido a una respuesta inmune mediada por linfocitos T desencadenada por un hapteno formado por la enzima transglutaminasa tisular y un polipéptido proveniente de las prolaminas<sup>3,5,7</sup>. Se ha demostrado que la transglutaminasa tisular ( tTG) desamina los péptidos inmunogénicos de la gliadina, conformándose epitopes con mayor afinidad por los antígenos de histocompatibilidad DQ2 y DQ8. La unión de estos péptidos con linfocitos T CD4 producen una respuesta inflamatoria culminando con lesión del epitelio<sup>6,8</sup>.

La existencia de la EC es cada vez mayor ya que los tests serológicos han permitido pesquisar la enfermedad frente a formas clínicas insospechadas en las que no se llegaba a ningún diagnóstico, como es el caso de algunos adultos con anemia ferropénica o con síntomas vagos e inespecíficos, y hasta en individuos asintomáticos, como los estudios que se han hecho utilizando dadores de sangre<sup>5,9</sup>. Como concepto global, es una enfermedad cuya frecuencia es mayor en aquellos pueblos que se han dedicado a cultivar el trigo, o sea, principalmente Europa y sus colonias territoriales y culturales. La incidencia actual estimada es de 1 caso cada 200 habitantes y afectaría ligeramente más a mujeres. En Argentina la incidencia se encontraría en el orden de 1 cada 167 habitantes<sup>10</sup>. La prevalencia según estudios multicéntricos realizados en EEUU y Europa sugieren una prevalencia entre el 0,5% y 1%<sup>9,11</sup>. La misma es mayor en parientes de primer grado (4% al 12%), diabetes tipo 1 (3% al

Servicios de Clínica Pediátrica y Gastroenterología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

8%), y síndrome de Down (5% al 12%)<sup>6,9</sup>. En diversos trabajos realizados la relación entre sujetos diagnosticados/no diagnosticados varía entre 1/5 a 1/10<sup>6,7,12,13,14</sup>.

El uso de la serología es muy útil en la práctica clínica, han facilitado el diagnóstico presuntivo en casos poco sintomáticos y el screening en pacientes con enfermedades asociadas o familiares de primer grado de manera más sencilla que la biopsia. También han permitido monitorizar el cumplimiento de la dieta y en el caso de que esto se lleve a cabo dudar de la calidad de los alimentos fabricados "sin TACC" (trigo, avena, cebada y centeno)<sup>3,15</sup>.

Se describirán los tests utilizados en la actualidad: los anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular:

- *Anticuerpo antigliadina (AGA)*: la gliadina, fracción soluble en alcohol del gluten, produce una fuerte respuesta humoral en la EC. Ambas subclases (IgA e IgG) son muy utilizadas por su buena sensibilidad y bajo costo. Presentan como desventaja baja especificidad ya que en sí estos anticuerpos revelan la absorción de macromoléculas por un epitelio dañado, y pueden estar elevados en otras situaciones como enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera péptica, reflujo gastroesofágico o gastroenteritis. Debe recordarse que son anticuerpos alimentarios y no autoanticuerpos como los que se describirán a continuación<sup>6,15</sup>.
- *Anticuerpo antiendomiso (EMA)*: el endomiso es una proteína del tejido conectivo que se encuentra en la matriz colágena de tejidos humanos y de monos. Los anticuerpos antiendomiso reaccionan con la sustancia intermiofibrilar del músculo liso de la pared del tracto digestivo, produciendo un patrón reticular que corresponde a las fibras musculares; se observa una fina malla de reticulina intersticial adherida a éstas y particularmente ávidas de plata coloidal<sup>16</sup>. Su especificidad es cercana al 100%, presentando también una alta sensibilidad<sup>17</sup>. Ésta se considera menor en menores de 2 años, donde puede haber mayor frecuencia de falsos negativos<sup>15</sup>. Entre las desventajas de este estudio están el hecho de ser operador dependiente ya que el método utilizado para visualizar los anticuerpos es la inmunofluorescencia indirecta, lo que aumenta la subjetividad del mismo; es un test laborioso que requiere un cierto grado de experiencia y es costoso<sup>18</sup>. Actualmente se está sustituyendo los cortes de esófago de mono que se utilizan para realizar el estudio por tejidos humanos como cordón umbilical o yeyuno, para evitar sacrificar animales<sup>6</sup>. Al igual que pasa con el AGA IgA, el EMA IgA está ausente en pacientes con déficit de IgA (2 al 5%

de los casos). Subclases de IgG para AGA, EMA y aún para TGA son positivos en estos casos, pero no se encuentran ampliamente disponibles y muchos no están validados fehacientemente<sup>19</sup>.

- *Anticuerpo antitransglutaminasa tisular (TGA)*: En 1997 se descubrió que el principal autoantígeno reconocido por el método IFI EMA era esta enzima, por lo cual se desarrollaron tests de ELISA para medir niveles de TGA IgA, usando en un principio trasnglutaminasa de cerdos que se está sustituyendo actualmente por la de origen humano<sup>20</sup>. Se están desarrollando kits de IgG que pronto serán muy útiles para pesquisar la enfermedad en pacientes con déficit de IgA<sup>21</sup>. El uso de este anticuerpo elimina las desventajas que presenta el EMA, como costo elevado, tiempo e interpretación subjetiva<sup>18</sup>. Presenta como desventaja menor especificidad, en especial en pacientes con síndrome de Down o enfermedades autoinmunes<sup>9,15</sup>.

Hoy en día es menester cotidiano el uso de estos autoanticuerpos para descartar la EC. Generalmente, si éstos dan negativos, se descarta la enfermedad, mientras que si dan positivos se procede a realizar la biopsia. Esta forma de proceder es común en nuestro hospital y es lo que se encuentra publicado prácticamente en todas las guías de práctica clínica.

Existe desde hace varios años un gran debate sobre el siguiente interrogante: ¿se puede confiar en los anticuerpos?, ¿son tan "buenos" como para descartar la enfermedad en el caso de que sean negativos?, y si esto es verdad, ¿es necesario recurrir a la biopsia cuando estos son positivos?. Si los anticuerpos son tan confiables se ganaría en comodidad y morbilidad para el niño y la familia, facilidad para el médico y en costos para el sistema de salud.

Para tratar de contestar la pregunta clínica planteada se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y LILACS. En el caso de MEDLINE, se utilizaron los términos MeSH "*biopsy*", "*celiac disease*" y "*serologic tests*", limitando la búsqueda a artículos en español o inglés. Para LILACS, se utilizaron los descriptores: Anticuerpos/análisis, Intestino Delgado/patología, Enfermedad Celíaca/diagnóstico, Enfermedad Celíaca/ patología, Biopsia, Gliadina / inmunología. Luego se buscaron las citas bibliográficas de los artículos obtenidos.

Se hallaron 45 artículos con las estrategias de búsqueda utilizadas. Se analizaron 22 artículos por su accesibilidad. Para la revisión crítica de los mismos se utilizó la guía del JAMA<sup>22</sup>. En las siguientes tablas se exponen los resultados de aquellos estudios que cumplieron con los criterios de validez interna.

**TABLA 1: ESTUDIOS QUE CUMPLIERON CRITERIOS DE VALIDEZ INTERNA.**

1º Autor	Diseño	Nº pacientes	Grupos etáreos	Anticuerpos utilizados	Criterios diagnósticos de la biopsia
Alvarez E. <sup>16</sup>	cohorte	44	Niños-adultos	AGA – EMA	Grado de atrofia
Piaggio M. <sup>23</sup>	cohorte	75	Niños-adultos	AGA – TGA	Marsh
Chan A. <sup>24</sup>	cohorte	75	Niños-adolesc.	EMA – TGA	Marsh
Scoglio R. <sup>25</sup>	cohorte	181	Niños-adultos	EMA - TGA	Marsh modificado
Sulkanen S. <sup>26</sup>	cohorte	343	Niños-adultos	AGA,EMA,TGA	ESPGAN
Russo P. <sup>27</sup>	cohorte	95	Niños-adolesc.	AGA,EMA	ESPGAN

**TABLA 2: RESULTADOS DEL AGA**

1º Autor	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR +	LR -
Alvarez E. <sup>16</sup>	100	100	100	100	ND	ND
Piaggio M. <sup>23</sup>	93	95	93	95	23,2	0,06
Sulkanen S. <sup>26</sup>	84	81	75	88	4,6	0,18
Russo P. <sup>27</sup>	83	85	66	93	8,06	0,23

S: Sensibilidad. E: Especificidad.  
 VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.  
 LR+: Likelihood ratio positivo. LR-: Likelihood ratio negativo.  
 ND: no hay datos para calcularlos.

**TABLA 3: RESULTADOS DEL EMA.**

1º Autor	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR +	LR -
Alvarez E. <sup>16</sup>	64	85	82	69	ND	ND
Chan A. <sup>24</sup>	88	93	66	98	29,6	0,11
Scoglio R. <sup>25</sup>	95	87	95	87	7,48	0,05
Sulkanen S. <sup>26</sup>	92	99	99	95	230	0,08
Russo P. <sup>27</sup>	75	95	78	91	4,26	0,05

**TABLA 4: RESULTADOS DEL TGA.**

1º Autor	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR +	LR -
Piaggio M. <sup>23</sup>	100	100	100	100	48,5	0,03
Chan A. <sup>24</sup>	88	96	80	98	14,8	0,11
Scoglio R. <sup>25</sup>	99	74	91	97	3,89	0,01
Sulkanen S. <sup>26</sup>	93	93	90	96	15,6	0,05

De todos los artículos revisados solamente tres estaban relacionados directamente con la pregunta clínica de esta monografía<sup>25,28,29</sup>. De todas maneras, del resto se han podido utilizar datos para calcular los cocientes de probabilidad de los distintos anticuerpos debido a como estaban presentados los resultados.

Uno de los artículos era descriptivo<sup>18</sup> y fueron frecuentes los estudios de prevalencia<sup>30,31,32</sup>, como también aquellos que comparaban serologías en-

tre sí<sup>33,34,35,36,37</sup>. Una publicación se refería al TGA subclase IgG por lo cual no se tuvo en cuenta<sup>38</sup>.

Algunos analizaron el desarrollo de nuevos métodos serológicos, como Schwartz et al<sup>39</sup> que sintetizó distintos anticuerpos contra nonapéptidos derivados de la gliadina, y Piaggio et al<sup>23</sup> que estudió un anticuerpo contra un péptido denominado por ellos G3. Todos estos métodos aún se encuentran en el plano experimental y no son aplicables a la práctica clínica.

Varios estudios presentaron algún tipo de debilidad en el diseño que invalidaban la interpretación de los resultados<sup>19,28,29,40,41</sup>.

De aquellos trabajos que se han expuesto los resultados en las tablas del apartado anterior, se observó en principio que en cuatro el número de individuos incluidos era pequeño para la prevalencia que presenta la EC<sup>16,23,24,27</sup>.

En los seis trabajos que se han mostrado los resultados los pacientes fueron tomados de aquellos que fueron referidos a un servicio especializado; por ello era novedoso lo realizado por Hin et al<sup>19</sup> que tomó a individuos que consultaron a un centro de atención primaria. Lamentablemente por errores en el diseño los números obtenidos no se pudieron tomar como válidos.

En forma global la muestra de pacientes utilizada demostró ser representativa en cuanto a composición por sexo y edad, más allá de lo dicho en cuanto al número. El tamaño muestral no pareció influir en los resultados ya que los mismos son relativamente similares en los distintos trabajos, no evidenciándose mejores números a menor cantidad de pacientes o viceversa.

En cuatro estudios se utilizó el AGA (ver tabla 2), encontrándose cocientes de probabilidad dispares: con los informados por Piaggio et al<sup>23</sup> se produjeron cambios importantes en la probabilidad post-test mientras que los comunicados por Sulkanen et al<sup>26</sup> hubo cambios pequeños.

Cinco estudios analizaron EMA (ver tabla 3) encontrándose en general cocientes de probabilidad que generan cambios importantes en la probabilidad post-test.

Se observaron resultados dispares de los cocientes de probabilidad en los trabajos que utiliza-

ron TGA, entre los cambios importantes que generó se encuentra el comunicado por Piaggio et al<sup>23</sup>, y cambios pequeños fueron informados por Scoglio et al<sup>25</sup> para los LR+.

Debe recordarse que la pregunta clínica se refirió a una batería de tests y no a un examen aislado, con lo cual aún si los cocientes de probabilidad de los diferentes anticuerpos han generado cambios pequeños, Scoglio et al<sup>25</sup> demostró que al utilizarlos juntos se obtiene una exactitud cercana al 100%. Esto también fue sostenido por Russo et al<sup>27</sup>.

Un comentario final por su vigencia mereció el artículo de Barker et al<sup>28</sup>, en el mismo fueron revisados los tacos de biopsia de 103 pacientes que habían sido sometidos a la misma por sospecha de EC por un patólogo que no conocía las historias clínicas ni los resultados del TGA. En la publicación se argumentó que si el TGA presentaba títulos altos (mayores a 100U, cuando en general el punto de corte para considerarlo positivo estaría entre 5-10U) no era necesario realizar biopsia y se podría observar la respuesta a la dieta libre de gluten. Desafortunadamente este artículo presentó como debilidad el hecho de haber sido retrospectivo. Más allá de los números, se consideró que este artículo resumió el interrogante que hoy se cierne sobre la manera de diagnosticar la EC.

## CONCLUSION

De acuerdo a la bibliografía revisada, la batería de tests serológicos demuestra una exactitud cercana al 100%. Sin embargo, el uso y desarrollo de TGA es relativamente reciente especialmente para los nuevos kits y aún se encuentra en plena difusión. Por lo tanto para la universalización de la práctica propuesta (introducir dieta libre de gluten con serología y clínica compatibles sin recurrir a la biopsia) se necesitarán más estudios y particularmente con mayor cantidad de pacientes.

## Opinión de la especialista:

### Dra. Mónica Contreras

Expreso con satisfacción la elección del tema ya que es de sumo interés en la práctica pediátrica. Mucho se ha avanzado en estos años sobre metodología diagnóstica<sup>42,43</sup>.

Quisiera agregar algunos conceptos que avalan y refuerzan a los ya expresados anteriormente:

Resultados *falsos positivos* AGA en:

1. Síndrome de Down.
2. Rotavirus.
3. Adultos sanos.

Resultados *falsos negativos* en:

1. 15-20% de los pacientes con Enfermedad celíaca.

Resultados *falsos positivos* EMA IgA y TGA IgA en:

2. Enfermedad autoinmune
3. Enfermedad inflamatoria intestinal
4. Enfermedad hepática

Resultados *falsos negativos* en:

1. Déficit de IgA (2% EC)
2. Niños menores de 2 años
3. Enteropatías leves

Aún existen controversias respecto a los marcadores serológicos. Johnston y col. consideran que EMA IgA es superior a TGA IgA en predecir la presencia de enteropatía<sup>44</sup>, Tesai y col. que TGA IgA recombinante humana es más sensible para detectar Enfermedad Celíaca que EMA IgA<sup>45</sup>. Ambos coinciden en que son menos sensibles (<90%) en pacientes con lesiones histológicas menos severas.

La identificación a través de programas de screening de individuos con EC silente, anticuerpos positivos y sin lesiones típicas ha comenzado a ser un problema en la práctica diaria ya que no completan los criterios actuales para el diagnóstico de EC en base a las modificaciones hechas en 1990 por la ESPGAN.

No se conoce hasta el presente si TGA (+) en ausencia de hallazgos histológicos representan resultados falsos (+) o se trata de pacientes con enfermedad celíaca latente predictiva de injuria histológica en el futuro.

Las estrategias para reforzar el diagnóstico en esta situación serían:

1. Revisión cuidadosa de biopsia.
2. Medición EMA IgA para excluir los falsos (+) TGT IgA.
3. Usar titulación de corte más alta para definir test IgA TGT (+).
4. Repetir biopsias endoscópicas.
5. Determinar HLA DQ2/DQ8.

Un estudio multicéntrico de la Federación de Sociedades Internacionales de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (FISPGHAN) que incluye pacientes asintomáticos con anticuerpos positivos y ausencia de enteropatía, son randomizados y permanecen no tratados para determinar la historia natural de la EC y la significancia clínica de TGT (+) en pacientes con ausencia de enteropatía.

En conclusión: si bien los marcadores serológicos son de gran utilidad para diagnóstico tanto de la forma clásica como de las otras formas clínicas de presentación (atípicas, silente, latente), para screening familiar y en pacientes con enfermedades asociadas, hasta el presente el diagnóstico de enfermedad celíaca requiere de la confirmación mediante la biopsia de intestino delgado.

## REFERENCIAS

1. Gluten-Sensitive Enteropathy. Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson: Textbook of Pediatrics, 17th Ed 2004. Cap: 320.8; 1264-1266.
2. Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga T. Pediatría Meneghello, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1997, cap. 248, 1564-1565.

3. Cueto Rua E. Enfermedad celíaca, PRONAP 2004, módulo 1, Sociedad Argentina de Pediatría.
4. Peláez-Luna M, Montaño-Loza A, Remes-Troche J. Conceptos actuales en la fisiopatología de la enfermedad celíaca, Revista de Investigación Clínica, 2003, 55, 569-576.
5. Farell R, Ciarán P. Celiac Sprue, N Engl J Med, 2002, 346, 180-188.
6. American Gastroenterological Association. AGA Technical Review on Celiac Sprue, Gastroenterology, 2001, 120, 1526-1540.
7. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease : an evolving spectrum, Gastroenterology, 2001, 120, 636-651.
8. Sleisenger T, Fordtran R. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas, Montevideo, Editorial Panamericana, 1998, cap. 92, 1671-1688.
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. Gastroenterology, 2005, 128, S1-S9.
10. Gomez JC y col. Prevalence of celiac disease in Argentina. Screening of an adult population in the La Plata area, Am J Gastroenterol, 2001, 96, 2700.
11. Hoffenberg EJ, Mackenke T, y col. A prospective study of the incidence of the childhood celiac disease, J Pediatr, 2003, 143, 308-314.
12. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al . The celiac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subsets. Acta Paediatr Suppl, 1996, 412, 29-35.
13. Catassi C, Rastch IM, Fabiani E, Rcci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, Giorgi PL. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. Acta Paediatr, 1995, 84, 572-576.
14. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA : high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. Scand J Gastroenterol, 1998, 33, 494-498.
15. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article : the diagnosis of coeliac disease, Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17, 987-995.
16. Alvarez E, Monutti de Caccia P, Kahn O, Brinblat V, Gaido S, Spadea J, Passera M, Rezzónico C. Enfermedad celíaca : valor de los parámetros inmunológicos, Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica, 1994, 25, 10-17.
17. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease, Arch Dis Child, 1990, 65, 909-911.
18. Unsworth DJ. Serological diagnosis of gluten sensitive enteropathy, J Clin Pathol, 1996, 49, 704-711.
19. Hin H, Graham B, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Celiac disease in primary care: case finding study, BMJ, 1999, 318, 164-167.
20. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease, Nat Med, 1997, 3, 797-801.
21. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovács JB, Mäki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency, Gut, 2003, 52, 1567-1571.
22. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Guías para usuarios de la literatura médica. Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico, JAMA, 1994, 271, 389-391 y 703-707.
23. Piaggio MV, Demonte AM, Sihufe G, Garcilazo S, Esper MC, Wagener M, Aleanzi M. Diagnóstico serológico de la enfermedad celíaca: anticuerpos anti-peptidos de síntesis de gliadina y anti-transglutaminasa de tejido, MEDICINA, 1999, 59, 693-697.
24. Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzier MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients, Pediatrics, 2001, 107 (1).
25. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzù G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always hended for diagnosis of celiac disease ?, Am J Gastroenterol, 2003, 98, 1325-1331.
26. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho K, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Mäki M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease, Gastroenterology, 1998, 115, 1322-1328.
27. Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. Pediatrics, 1999, 104, 75-78.
28. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations ?, Pediatrics, 2005, 115, 1341-1346.
29. Valdimarsson T, Franzek L, Grodzinsky E, Skogh T, Strom M. Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomysium antibodies ?, Dig Dis Sci, 1996, 41, 83-87.
30. Hill PG, Forsyth M, Semeraro D, Holmes GKT. IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy, Scand J Gastroenterol, 2004, 11, 1078,1082.
31. Carlsson AK, Axelsson IEM, Borulf SK, Bredberg ACA, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2,5-year-old children in Sweden, Pediatrics, 2001, 197, 42-45.
32. Laurin P, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. Increasing prevalence of coeliac disease in Swedish children : influence of feeding recommendations, serological screening and small intestine biopsy activity, Scand J Gastroenterol, 2004, 39, 946-952.
33. Baudon J, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougnot J. Diagnosing celiac disease, Arch Pediatr Adolesc Med, 2004, 158, 584-588.
34. Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Geboes K, Bossuyt X. Diagnostic accuracy of ten second-generation ( human ) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease, Clin Chem, 2004, 50, 2125-2135.
35. Wong RCW, Wilson RJ, Steele RH, Radfor-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits, J Clin Pathol, 2002, 55, 488-494.
36. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Caradonna M, Cerni L, Villalta D, Tozzoli R. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease : a French-Italian multicentre study, J Clin Pathol, 2003, 56, 389-393.
37. Palacios Sarrasqueta M, Rivero Marcotegui A, Sánchez-Valverde Visus F, Feijoo Blanco E, Ramos Arroyo MA, Olivera Olmedo JE, García Melo S. Anticuerpo antitransglutaminasa : utilidad en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, An Esp Pediatr, 2000, 53, 542-546.
38. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovács JB, Mäki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency, Gut, 2003, 52, 1567-1571.
39. Schwartz E, Kahlenberg F, Sack U, Ritcher T, Stern M, Conrad K, Zimmer K, Mothes T. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease, Clin Chem, 2004, 50, 2370-2375.
40. Del Rosario M, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Gupta SK. Further studies of anti-endomysium and anti-gliadin antibodies in patients with suspected celiac disease, JPGN, 1998, 27, 191-195.
41. Lozano W, Méndez V, Ferreira MI, Gutiérrez C. Sensibilidad y especificidad de los exámenes de anticuerpos antigliadina y antiendomiso, Arch Pediatr Urug, 73, 71-75.
42. Maki M, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. N.Engl.J.Med 2003 348:2517-2524.
43. Lin E, Bao F, et al: Fluctuating transglutaminase antibodies are related to histologic features of celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:356-362.
44. Johnston SD, Mc Millan SA, Collins JS, et al. A comparison of antibodies to tissue transglutaminase with conventional serological test in the diagnosis of celiac disease. Eur J Gastroenterology Hepatol 2003 15:1001-1004
45. Tesai N, Sugai E, Vazquez H et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease undiagnosed by endomysial antibodies. Aliment Pharmacol. Ther 2003 17:1415-1421.