

Jornadas Nacionales del Centenario de la Sociedad Argentina de
Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas

Mendoza, 24, 25 y 26 de marzo de 2011

Mesa Redonda
Enfermedad Celíaca en el Segundo Milenio
Sábado 26 de marzo 8:30 a 10 hs



ABC del Diagnóstico. Nuevos Anticuerpos

Dra Ana Rocca
Hospital de Pediatría J P Garrahan

- *Los nuevos anticuerpos para enfermedad celíaca (EC) tienen mayor precisión que los utilizados para otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes.*
- *Con una sensibilidad y especificidad > 95% rivalizan con otros usados para diagnóstico de enfermedades infecciosas.*
- ***Primera generación***
 - *sensibilidad y especificidad inaceptablemente bajas*
 - *significativa heterogeneidad*
- ***Ultima década:*** *avances marcados responsables del incremento del diagnóstico de EC.*

*Update in serologic testing in CD.
Leffler and Schuppan. A J of Gastroenterol Vol 105,
2010*

Ac. ANTIGLIADINA (AGA): “De utilidad limitada”

1980

AGA Ig A / Ig G

Gran heterogeneidad en resultados (kit / valores de corte)

Mejores sensibilidad (S) y especificidad (E): 80 – 90%

Menor E en adultos que en niños

VPP < 30%

¿Existen razones para la persistencia de los AGA?

- **Déficit de Ig A?** (2% en EC vs 0,2% en controles)

NO



Otros Ac Ig G son superiores al AGA Ig G

- Primeros reportes sugieren que AGA es más sensible que EMA o tTG en menores de 2 años

Antigliadin Immunoglobulin A Best in Finding Celiac Disease
in Children Younger Than 18 Months of Age.
Lagerqvist et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 47; 2008

< 18 meses

AGA Ig A 97%
tTg - EMA 83%

> 18 meses

AGA Ig A 94%
tTG - EMA 99%

**EPIDEMIA DE EC
EN SUECIA
(2000)**

76% menores de
2 años




**< 12m 30% EMA
y tTg neg**

**> 18m mayoría
EMA y tTg posit.**

Reportes más recientes


- EMA o tTg Ig A : igual o mayor precisión que AGA aún en menores de 2 años.
- Rol actual del AGA: situaciones de debate.



**AGA +
tTg / EMA –
Biopsia normal**

**No EC
Sensibilidad al
gluten?**

**Evidencia
serológica de
sensibilidad al
gluten en algunas
enfermedades
neurológicas?**



**Ac. ANTIENDOMISIO (EMA): “Alta precisión,
difíciles de estandarizar”**

**Mediados de
80´**

EMA: S y E >>> al 90% en pacientes
con atrofia vellositaria (> Marsh III a)

Inmunofluorescencia

**Sustrato: esófago de mono o
cordón umbilical humano**

**Lectura individual en microscopio: costos /
variabilidad interobservador**

Ac Antitransglutaminasa (tTg): “Alcanzando la era celíaca moderna”

1997

Ttg: Autoantígeno de la EC
Enzima calcio dependiente, cataliza modificaciones de péptidos y proteínas

EC

Péptidos del gluten

tTg

Glutamato a glutamina

Aumenta afinidad por HLA DQ2, DQ8

Aumenta reactividad de CD4

Citoquinas

DAÑO MUCOSO

Ac. Antitransglutaminasa (tTG)

- Test de ELISA: evita las dificultades de la inmunofluorescencia
- Sensibilidad superior
- Especificidad muy similar

} EMA



**AC de elección para diagnóstico y
monitoreo de la EC**

Cuando utilizamos tTG...

- **No dosar EMA simultáneamente (alta concordancia, no aportan beneficios al diagnóstico)**
- **Dosaje total de Ig A**
- **Falsos positivos de tTG: EII, SII, giardiasis, alergia alimentaria**

ALGUNOS SUGIEREN SECUENCIA:

tTg +  confirmar con EMA previo a biopsia

Test Rápido con tTG (inmunocromatografía)

- Elevada sensibilidad y especificidad
- Fáciles de interpretar
- En pocos minutos
- No requieren laboratorio especializado

LIMITACIONES:

- menor S y E que test de ELISA

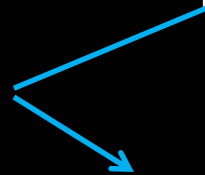
- Falta de un título que pueda ser seguido en el tiempo

tTG

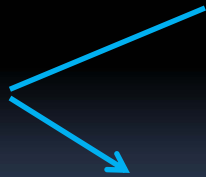
1ero en la mucosa de pacientes con EC:

Depósitos subepiteliales en fases precoces antes de la enteropatía y Ac séricos

Pueden estar presentes con EMA y tTG (-)



Pacientes menores de 2 años menor sensibilidad de tTG

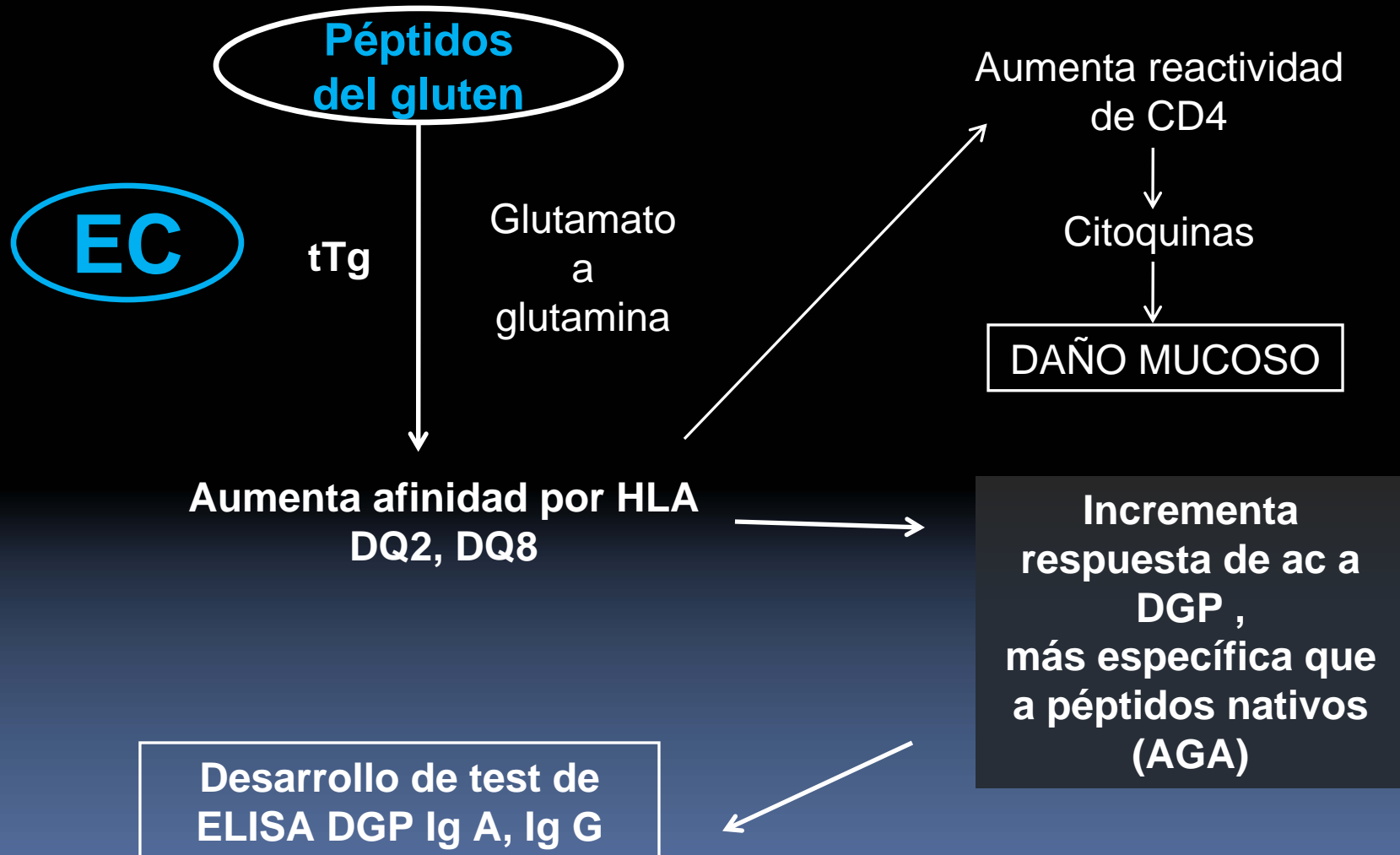


La búsqueda de estos depósitos puede mejorar el diagnóstico?

Serum and Intestinal Celiac Disease – associated
Antibodies IN Children with Celiac Disease Younger
Than 2 Years of Age
Maglio et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 50, Jan 2010

La detección de depósitos de tTG en la mucosa
no es más eficiente que la medición de tTG
sérica.

Péptidos deaminados de gliadina (DGP) : "Útiles en ciertas circunstancias" (?)



Adultos

Clinical Chemistry 53: 12
2186 – 2192 (2007)

Antibodies against Synthetic Deamidated Gliadin Peptides as Predictors of Celiac Disease: Prospective Assessment in an Adult Population with a High Pretest Probability of Disease

Sonia Niveloni,¹ Emilia Sugai,¹ Ana Cabanne,¹ Horacio Vazquez,¹ Julio Argonz,¹ Edgardo Smecuol,¹ Mari´a L. Moreno,¹ Fabio Nachman,¹ Roberto Mazure,¹ Zulema Kogan,² Juan C. Gomez,³ Eduardo Maurin˜o,¹ and Julio C. Bai^{1*}

EMA y tTG : 2 áreas de conflicto

- Sensibilidad inaceptablemente baja en pacientes con grados menores de lesión intestinal o curso más indolente
- Precisión variable en el seguimiento del paciente celíaco que recibe RLG

Objetivos

Determinar la utilidad de algunas herramientas ya conocidas y otras nuevas para el diagnóstico de EC en adultos con alta probabilidad pre – test, que van a ser sometidos a biopsia de intestino delgado.

Table 7 Sensitivity and specificity results for deamidated gliadin (Niveloni et al. 2007)

Antibody	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
IgA DGP	98.3%	93.8%	92.2%	98.7%
IgG DGP	96.7%	100%	100%	97.6%
IgA + IgG DGP	98.3%	98.8%	98.3%	79.6%
IgA tTGA	95.0%	97.5%	96.6%	96.3%
IgA DGP + tTGA	100%	97.5%	96.7%	100%
IgG DPG + IgA tTGA	100%	97.5%	96.7%	100%
IgA+IgG DGP + tTGA	100%	96.3%	95.2%	100%

¿Podría en algunos casos obviarse la biopsia ?

Pediatria

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND
HEPATOLOGY 2007;5:1276–1281

**Antibodies Against Synthetic Deamidated Gliadin
Peptides and Tissue
Transglutaminase for the Identification of Childhood
Celiac Disease**

DANIEL AGARDH

*Unit of Diabetes and Celiac Disease, Department of
Clinical Sciences/Pediatrics, Lund University, Malmö,
Sweden*

Table 6 Sensitivity and specificity results for deamidated gliadin (Agardh et al. 2007)

Antibody	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
IgA/G DGP/tTGA	100%	94.7%	97.5%	100%
IgA/G DGP	97.5%	98.2%	99.1%	94.9%
IgA DGP	90.8%	94.7%	97.3%	83.1%
IgG DGP	95.0%	98.2%	99.1%	90.3%
IgA tTGA	96.6%	100%	100%	93.4%
IgG tTGA	12.6%	100%	100%	35.4%

Ig A DGP: 1ero en negativizarse luego del RLG

DGP / tTG

- Diagnóstico de EC en adultos y niños
- Ig A suficientes y deficientes

Causas de elevada sensibilidad (100%):

- Cierra el gap de seronegatividad (pacientes con DGP neg o tTg neg)
- Detecta deficientes de Ig A

No tiene falsos negativos / N° razonable de falsos positivos



Los autores lo recomiendan como test de screening de 1era línea para diagnóstico de EC y como marcadores de adherencia a la dieta

Resurrection of Gliadin Antibodies in Celiac Disease. Deamidated Gliadin Peptide Antibody Test Provides Additional Diagnostic Benefit
Kaukinen, Maki et al. S J of Gastroenterol 2007; 42: 1428-1433

La deaminación de los péptidos de gliadina reinstala a los AGA dentro de la práctica clínica.

Útiles en el diagnóstico, también en el seguimiento?

EMA y Ttg negativos no garantizan buena adherencia a la dieta ni normalización de la mucosa.

*DGP son gluten dependientes —→ Revelan el
daño mucoso mejor que EMA o Ttg Podrían usarse en el
seguimiento.*

Aportes pediátricos

Clinical Chemistry 47:11

2023–2028 (2001)

Celiac Disease: Antibody Recognition against Native and Selectively Deamidated Gliadin Peptides

Mabel Aleanzi,^{1*} Ana Mari´a Demonte,¹ Cecilia Esper,¹ Silvia Garcilazo,¹ and Marta Wagener²

- En pacientes celíacos la deaminación selectiva incrementa el reconocimiento de los péptidos de gliadina por los anticuerpos circulantes.
- Péptidos deaminados son epítopes de células B más específicos que péptidos nativos lo cual puede ser relevante para diseñar mejores tests diagnósticos

Natural History of Antibodies of Deamidated Gliadin Peptides and Transglutaminase in Early Childhood Celiac Disease

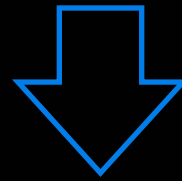
Liu et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 45: 293-300 2007

- En pacientes de alto riesgo para enfermedad celíaca, la aparición de los Ac DGP puede preceder a la de la tTG
- Una vez retirado el gluten de la dieta el proceso autoinmune (tTg) tarda más en resolver que el humoral contra un antígeno exógeno (DGP)



En pacientes con RLG los DGP se negativizan antes que tTg por lo cual pueden ser más útiles en el seguimiento para monitorizar adherencia a la dieta.

Menores de 2 años, beneficio adicional con DGP?



The anti-deamidated gliadin peptide
antibodies unmask celiac disease in small
children with chronic diarrhoea

Barbato, Cucchiara et al. Digestive and Liver Disease 2011

AGA + en menores de 2 años

- verdadera EC
- condiciones que afectan permeabilidad intestinal

Cuando EMA y Ttg son negativos

Diferenciar EC de otras enteropatías es un verdadero desafío diagnóstico

40 pacientes menores de 2 años
AGA + EMA y tTG –
Síntomas digestivos

29 / 40
DGP (-)

11 / 40
DGP (+)

20 / 29
Alergia alimentaria

11 / 40
Bio compatible
Rta al RLG
DGP (-) en 6 a 12m

Conclusión

En pacientes menores de 2 años con signos de enteropatía crónica y valores normales de los marcadores clásicos para enfermedad celíaca, ésta puede predecirse por los niveles elevados de DGP.

DGP: no todos los reportes a favor...

- En menores de 3 años las modificaciones de la gliadina no sólo disminuyen los falsos (+) pero podrían aumentar los falsos (-). *Áberg and Olcén , Journal Compilation 2009 APMIS*
- DGP (+) en ausencia de Ttg es frecuente en menores de 2 años. En la mayoría de los casos se vuelve (-) sin requerir RLG. *Parizade and Shainberg, Clinical and Vaccine Immunology, May 2010 884-886)*

¿Qué dicen los metanálisis?

Meta- Analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening test for celiac disease.

Aliment Pharmacol Ther 31, 73-81 2010

- 1998 – 2008
- Revisión sistemática de 11 trabajos
- Objetivo: comparar performance de Ig A DGP e Ig A tTG

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Ig A DGP	87,8%	94%
Ig A tTG	93%	96%
P	0,00001	NS

tTg > S que DGP

Ambos = E

Los revisores no encuentran motivo para reemplazar a Ttg que es:

- OBJETIVO
- AUTOMATIZADO
- ECONOMICO

Péptidos deaminados de gliadina (DGP) : “Útiles en ciertas circunstancias” *Schuppan et al.*

Dependiendo de la población estudiada
DGP S y E similar a tTG

tTg parece ser mejor y es sensiblemente menos costosa

Ig G Ttg muy baja S
Ig G DGP S y E muy elevadas

Diagnóstico de déficit de Ig A

Ig G DGP

Pacientes con RLG: evaluar adherencia

En remisión clínica



EMA,
tTG,
DGP

Preguntar
al
paciente

**Pacientes con
síntomas
persistentes**



Ac son útiles par
predecir exposición
inadvertida al gluten

- *Aunque muchos laboratorios ofrecen paneles de test serológicos, la utilidad y costo efectividad de su uso simultáneo o secuencial aún no ha sido determinada.*

- *Mientras continúan las investigaciones para establecer si en ciertos grupos la biopsia puede ser reemplazada por test altamente sensibles y específicos, en este momento sigue siendo el gold standard para el diagnóstico*

**OBJETIVO DE ESTABLECER LA
EFICACIA DE LA SEROLOGIA**



REEMPLAZAR A
LA BIOPSIA?

Celiac Serology in Patients with different pre – test
probabilities: Is Biopsy avoidable?

Sugai et al. World J Gastroenterol 2010 July 7; 16 (25)

Diagnóstico de EC

Enteropatía característica
Evidencia de cambios
desencadenados por gluten

DIFICULTADES

Nivel de experiencia requerido
para su interpretación (pacientes
con cambios mínimos)

DESAFIO

Algoritmo diagnóstico basado
en serología útil en todos los
escenarios

N = 679 pac

ALTO RIESGO: 161

Todos los test:
elevada eficacia

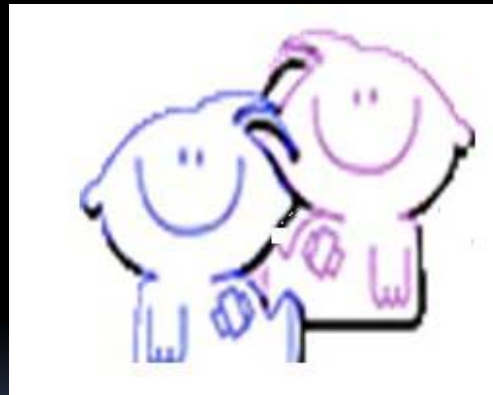
BAJO RIESGO: 518

Todos los test:
menor eficacia

DGP / tTG Screen mejor test inicial para
diagnóstico de enfermedad celíaca

Combinado con otro test podrían confirmar
o descartar EC (sin biopsia) en 92% de
ambos grupos

*¿Podremos reproducir estos
resultados en pediatría?*



MUCHAS GRACIAS