

Valores de referencia de inmunoglobulina A sérica total de utilidad para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca en venezolanos

Autores Fabiola Fabiano¹ , Mayra Martínez², Joselit Torres³, Sheridan Rodríguez⁴, Norelys Meneses⁴

Afiliación 1 Bioanalista, Especialista en Inmunología y Genética Médica. Directora del Laboratorio Torre Caracas y Unidad de Inmunología Molecular, Caracas, Venezuela.
2 Médico Internista, Inmunólogo y Alergólogo. Unidad de Inmunología Centro Caracas, Venezuela.
3 Médico Pediatra, Inmunólogo y Alergólogo. Jefe del Servicio de Pediatría Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.
4 Bioanalista del Laboratorio Torre Caracas y Unidad de Inmunología Molecular, Caracas, Venezuela.

Autora de Correspondencia: Dra. Fabiola Fabiano. Correo: directivatorrecaracas@gmail.com ORCID: [0000-0001-7049-7663](https://orcid.org/0000-0001-7049-7663)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2021; 75(2): 50-54.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 15/04/2021

Fecha de revisión: 19/04/2021

Fecha de Aprobación: 24/05/2021

Resumen

Introducción: Los marcadores serológicos tienen gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca. Considerando que la mayoría son del isotipo IgA, y que la deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más frecuentemente reportada, los objetivos de esta investigación fueron detectar esta inmunodeficiencia y establecer valores de referencia para IgA en una población venezolana. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio en 308 individuos de diversas edades y ciudades del país, con y sin diagnóstico de enfermedad celiaca. Se utilizó el método de inmunoturbidimetría y se compararon los grupos. **Resultados:** No se encontraron diferencias en la determinación de inmunoglobulina A en pacientes sanos y celíacos ($p > 0,05$) concluyendo que no se detectó ningún caso de inmunodeficiencia. Los valores de referencia resultaron en un rango que va desde 43,63 a 583,75 mg/dL (media: 313,69 mg/dL, $D = \text{obext-obcontinua}/R < 1/3R$). **Conclusiones:** En la población estudiada, no se reportaron casos de deficiencia selectiva de IgA y se establecieron valores de referencia de acuerdo a las características de nuestra población venezolana. Se sugiere ampliar el número de determinaciones, a fin de establecer posibles diferencias por grupos etarios.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, déficit selectivo de IgA, valores de referencia

REFERENCES VALUES OF TOTAL SERUM IMMUNOGLUBULIN A USED FOR THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF CELIAC DISEASE IN VENEZUELAN S

Abstract

Introduction: Serological markers are useful in the early diagnosis and monitoring of celiac disease (CD). Considering that most of them are of the IgA isotype, and selective IgA deficiency represents one of the most frequently reported primary immunodeficiencies, the objective of this research was to detect this immunodeficiency and establish reference values for IgA on the Venezuelan population. **Materials and Methods:** The study was conducted on 308 individuals, of all ages and cities from the country, with and without a previous diagnosis of CD. We used immunoturbidimetric method and compared both groups to see if there were differences. **Results:** The values showed a $p > 0,05$ concluding that patients with or without CD showed no significant differences in values of total serum IgA, discarding any case selective IgA deficiency. The reference values resulted in a range from 43.63 to 583.75 mg/dL (mean 313.69mg/dL, $D = \text{obext-obcontinua}/R < 1/3R$). **Conclusions:** In the studied population, no cases of selective IgA deficiency and reference values were established according to the characteristics of our venezuelan population. We suggest increasing the number of determinations, in order to establish possible differences by groups of age.

Key words: Celiac disease, selective IgA deficit, reference values.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica de causa inmunológica, originada por la ingestión de gluten u otras proteínas en individuos predispuestos genéticamente, caracterizado por un síndrome de malabsorción intestinal con un espectro variable de manifestaciones clínicas. No todos los pacientes evidencian una clara alteración histopatológica, por lo que un número significativo de ellos puede no ser reconocidos por los criterios histológicos para EC^(1,2,3). Así, los anticuerpos anti-gliadina (AGA), anti-transglutaminasa (TgT), anti-endomisiales (EMA) y los recientemente descritos anti-péptidos deaminados de la gliadina (GDPs) son de gran utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos. En adición, pueden ser utilizados para evaluar la adherencia a la dieta libre de gluten. La mayoría de estos anticuerpos son del isotipo IgA, por lo que pacientes con niveles disminuidos de este anticuerpo podrían resultar en valores falsos negativos para EC⁽⁴⁾.

Según el consenso del Grupo Panamericano de Inmunodeficiencias (PAGID) y la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) el déficit selectivo de IgA (DSIgA) se define como una condición que cursa con niveles de IgA en sangre inferiores a 7mg/dL (0,07g/L), con niveles normales de IgG e IgM y un número y función intacta de los linfocitos T en un paciente mayor de 4 años. Otros autores consideran valores inferiores a 5mg/dL⁽⁵⁾. Por su parte, se define como déficit parcial de IgA aquellos pacientes mayores de 4 años que poseen concentraciones en sangre de IgA al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la concentración normal reportada para su edad. Hasta hace poco tiempo, se estimaba que cerca de un 90 por ciento de los cuadros de deficiencia selectiva de IgA eran asintomáticos; sin embargo, un seguimiento a largo plazo en donantes de sangre de esta condición demostró que el 80 por ciento desarrollan síntomas a lo largo de su vida.

La deficiencia selectiva de IgA es una de las inmunodeficiencias más frecuentes, encontrándose en 1 de cada 500-700 donantes de sangre aparentemente sanos⁽⁶⁾. Estos individuos pueden desarrollar infecciones pulmonares, alergias y enfermedades autoinmunes, especialmente EC⁽⁷⁾, donde la prevalencia de esta condición es 10-15 veces mayor comparada con la población general.

A fin de evitar resultados falsos negativos en el diagnóstico y seguimiento de la EC, se hace necesario utilizar marcadores serológicos del isotipo IgG, sin embargo, son aquellos del isotipo IgA los que pudieran reportar mejor sensibilidad y especificidad ya que guardan mejor correlación con el proceso inmunopatogénico de la enfermedad. Así, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN por sus siglas en inglés) en el año 2012, ha sugerido que la determinación de la concentración sérica de IgA debe estar incluida en el algoritmo diagnóstico de EC⁽⁸⁾. Por estas razones, los objetivos de la presente investigación fueron descartar esta inmunodeficiencia y establecer los valores de

referencia para IgA sérica total en una población venezolana con y sin diagnóstico de EC.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio transversal en 308 individuos de diversas edades y provenientes de varias ciudades de Venezuela con y sin diagnóstico de EC. Específicamente se evaluaron individuos con marcadores serológicos positivos para EC (n=10), familiares de individuos con EC (n=80), individuos aparentemente sanos o población control (n=170) e individuos que asistieron al Laboratorio Torre Caracas durante el período de julio a diciembre del 2012 (n=48).

Como requisito para participar en la investigación, se requirió y solicitó la autorización escrita de cada individuo adulto y del(los) representante(s) legal(es) de cada uno de los menores de edad y la firma del consentimiento informado, en donde se detallaron los objetivos, beneficios y riesgos de su participación en el estudio. Todos los representantes de los niños evaluados y los adultos recibieron los resultados de los exámenes que les fueron practicados y se explicó el diagnóstico en cada caso.

Se obtuvo 6 mL de suero de cada individuo, mediante la obtención de un volumen aproximado de 12 mL de sangre total, en tubos libres de anticoagulantes con silicón de la casa comercial Becton Dickinson®. Estos fueron sometidos a centrifugación a 15000 r.p.m durante 15 minutos en una centrífuga electrónica marca Thermo®. Las muestras fueron almacenadas en congelación a -20°C hasta el momento de su uso.

Para la determinación de la concentración de IgA sérica total se utilizó el método automatizado e internacionalmente avalado de inmunoturbidimetría, de la casa comercial Randox (Modelo Daytona®), siguiendo las instrucciones del fabricante en relación al procesamiento de muestras, protocolos de calibración y control.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó utilizando los programas computarizados Instad, SPSS y EPI INFO. Se realizó un estudio comparativo en los individuos evaluados. Para realizar las comparaciones entre las variables se utilizó la prueba de chi-cuadrado. A fin de establecer las comparaciones entre la presencia de síntomas clínicos y concentraciones de IgA sérica total, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Para el estudio de muestras no independientes se utilizó el método de McNemar. A fin de realizar comparaciones múltiples se utilizó el método de Turkey. El método estadístico no paramétrico de Kruskal-Wallis fue aplicado para verificar si existían diferencias estadísticamente significativas en los casos en los cuales la distribución de los datos no presentó una distribución normal.

Los resultados fueron expresados en términos de porcentajes y valores de significancia estadística (p<0,05).

Tabla 1. Concentración de IgA sérica total por grupos según resultados estadísticos.

Grupo	n	Media	Desviación Típica	Error típico de la media	Coefficiente de variación (CV %)
I	10	208,35	127,753	17,716	61,31786881
II	80	243,62	123,988	14,130	50,89314093
III	170	235,18	153,655	19,059	65,33371131
IV	48	243,36	143,576	13,447	58,99738678

Tabla 2. Análisis estadístico descriptivo para la concentración de IgA sérica total en la población estudiada.

n=308	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica	Asimetría		Curtosis		CV %
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error	Estadístico	Error	Estadístico
IgA sérica total (mg/dL)	26	737	235,79	138,531	1,263	0,13	2,097	0,27	58,752

Resultados

Se realizó un análisis descriptivo del valor de Inmunoglobulina A por grupos de individuos que acudieron al estudio y posteriormente en el total de la población estudiada (n=308). 25% de la población se encontraba entre 1 y 15 años, 19% de 16 a 24 años, 12% de 25 a 40 años, 36% de 41 a 50 años y 8% de 51 y 72 años. Aún cuando la mayoría provenían de Caracas (65%), fueron incorporados pacientes de Carabobo (10%), Aragua (5%), Lara (4%), Zulia (2%), Táchira (3%), Anzoátegui (3%), Mérida (2%), Monagas (1%), Guárico (1%), Cojedes (1%), Bolívar (1%), Sucre (1%) y Portuguesa (1%). Estos fueron clasificados en 4 grupos: I: Individuos con marcadores serológicos positivos para EC (n=10), II: Familiares de individuos con EC (n=80), III: Individuos aparentemente sanos o población control (n=170) y IV: Individuos que asistieron al Laboratorio Torre Caracas durante el período de julio a diciembre del 2012 (n=48). En las tablas 1 y 2 se muestra el promedio de IgA para los diferentes grupos.

Se procedió a comparar los 4 grupos de individuos para verificar si existía alguna diferencia significativa con respecto a esta variable. Por las tres pruebas la p>0,05 por lo que se concluye que los cuatros grupos no presentan diferencia significativa en cuanto a los valores de la IgA total, tal y como lo detallan las tablas 3, 4 y 5.

Tabla 3. Análisis ANOVA de un factor para la concentración de IgA total, en los cuatros grupos estudiados.

Grupo	Suma de cuadrados	GI	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	50445,396	3	16815,132	0,875	0,954
Intra-grupos	5841121,886	305	19214,217		
Total	5891567,282	308			

Tabla 4. Análisis de comparaciones múltiples de IgA total por método de Turkey, en los grupos estudiados.

Grupos	(J) Grupo de Paciente	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
I	Grupo II	-35,277	24,881	0,489	-99,55	29,00
	Grupo III	-26,838	25,790	0,726	-93,46	39,78
	Grupo IV	-35,013	23,196	0,433	-94,94	24,91
II	Grupo I	35,277	24,881	0,489	-29,00	99,55
	Grupo III	8,439	23,348	0,984	-51,88	68,75
	Grupo IV	0,264	20,447	1,000	-52,56	53,08
III	Grupo I	26,838	25,790	0,726	-39,78	93,46
	Grupo II	-8,439	23,348	0,984	-68,75	51,88
	Grupo IV	-8,175	21,544	0,981	-63,83	47,48
IV	Grupo I	35,013	23,196	0,433	-24,91	94,94
	Grupo II	-0,264	20,447	1,000	-53,08	52,56
	Grupo III	8,175	21,544	0,981	-47,48	63,83

Tabla 5. Análisis ANOVA de un factor para la concentración de IgA total, en los cuatros grupos estudiados.

Grupo de Paciente	n	Valor promedio de la IgA sérica (mg/dL)
I	10	133,81
II	80	167,03
III	170	149,26
IV	48	158,46
Total	308	

Dado que las comparaciones anteriores resultaron todas similares, se procedió a calcular los valores de referencia de la IgA total. Para este cálculo se requieren mínimo 120 determinaciones a fin que tenga validez. Resultó que los valores

de referencia van desde 43,63 mg/dL a 583,75 mg/dL, con una media de 313,69 mg/dL ($D=obext-obcontinua/R<1/3R$).

Discusión

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más frecuentemente descrita. Diversos estudios a nivel mundial han reportado que 1 de cada 500 personas puede padecer de esta condición, y a pesar que la mayoría no describe sintomatología clínica alguna, un porcentaje importante de estos individuos puede desarrollar a lo largo de su vida cuadros de infecciones respiratorias, alergias e inclusive enfermedades inmunes tales como la EC^(9,10). En este grupo de pacientes, el riesgo de padecer DSiGA es hasta 15 veces mayor, comparado con otros grupos poblacionales. Cataldo y col⁽⁹⁾ han reportado que la forma de presentación clínica de los pacientes con ECy DSiGA es diferente comparada con aquellos pacientes celíacos que poseen valores normales de inmunoglobulina A, lo cual demuestra una mayor incidencia de las formas silentes en el primer grupo^(11,12).

La mayor parte de los métodos serológicos disponibles a nivel mundial y en Venezuela, detectan anticuerpos IgA contra gliadina, transglutaminasa y los recientemente descritos anticuerpos contra los péptidos deaminados de gliadina⁽¹⁾. En adición y aún cuando no se dispone de datos científicamente reportados, la mayoría de los centros de salud públicos y privados del país no incluyen la determinación de la concentración sérica de IgA total en sus respectivos perfiles para el diagnóstico y seguimiento de la EC, en especial en niños menores de 2 años⁽¹¹⁾.

Los anticuerpos contra gliadina, transglutaminasa y contra péptidos deaminados de gliadina del isotipo IgG presentan una sensibilidad y especificidad limitada, en el orden del 75-80%, por tanto, utilizar isotipos de anticuerpos IgA podría ser de ayuda en el diagnóstico cuando hay deficiencia selectiva de IgA. En el caso de los anticuerpos anti-gliadina (AAG), las diferencias cinéticas de acuerdo al isotipo son claras: los de clase IgG resultan muy sensibles pero inespecíficos, siendo el principal isotipo encontrado en no celíacos; los IgA son más específicos de EC, mientras los de clase IgM e IgE carecen de valor en el diagnóstico de la EC^(13,14). Los niveles de AAG IgA disminuyen rápidamente tras la retirada del gluten de la dieta hasta hacerse negativos, mientras los del isotipo IgG presentan una cinética más lenta, mantienen niveles elevados durante un tiempo, y no llegan a negativizarse en un importante porcentaje de los casos, aun cuando exista adherencia a la dieta libre de gluten, de allí que solo los marcadores serológicos del isotipo IgA tengan verdadero valor en el control evolutivo de los pacientes con EC⁽¹⁵⁾.

En el caso de los anticuerpos anti-endomisiales (EMA) y los anti-transglutaminasa (TgT), los del isotipo IgA también han mostrado mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica, en comparación a su contraparte IgG⁽¹⁵⁾.

En conjunto, los estudios han reportado que los anticuerpos del isotipo IgA para el diagnóstico y seguimiento de la EC llegan a alcanzar valores de sensibilidad y especificidad de 95-99%⁽¹⁶⁾. La importancia de la determinación de la concentración sérica de la IgA también ha sido resaltada por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN por sus siglas en inglés) quienes en su última publicación de mayo 2012, han sugerido que esta debe estar incluida en el algoritmo diagnóstico de EC⁽⁸⁾.

Por estas razones, los objetivos de la presente investigación fueron detectar la inmunodeficiencia selectiva de IgA y establecer valores de referencia para IgA sérica total en una población venezolana con y sin diagnóstico de EC. 25% de la población se encontraba entre 1 y 15 años, 19% de 16 a 24 años, 12% de 25 a 40 años, 36% de 41 a 50 años y 8% de 51 y 72 años. Aún cuando la mayoría provenían de Caracas (65%), fueron incorporados pacientes de Carabobo (10%), Aragua (5%), Lara (4%), Zulia (2%), Táchira (3%), Anzoátegui (3%), Mérida (2%), Monagas (1%), Guárico (1%), Cojedes (1%), Bolívar (1%), Sucre (1%) y Portuguesa (1%). Ninguno de los 308 individuos evaluados cursaba con deficiencia selectiva de IgA, y el análisis estadístico permitió establecer un rango de referencia de IgA sérica total desde 43,63 mg/dL a 583,75 mg/dL, con una media de 313,69 mg/dL. Estos valores tienen un gran valor, ya que en el laboratorio clínico se hace imperiosa la necesidad de establecer nuestros propios valores de referencia, de acuerdo a las características genéticas y demográficas de la población venezolana. Sin embargo, se sugiere ampliar el número de determinaciones, a fin de establecer posibles diferencias por grupos etarios.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología

TIPO: Clínico

TEMA: Condición celíaca

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias

1. Bardella, M. T., G. Minoli, F. Radaelli, et al. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest. Endosc.* 2000. 51:714–716.
2. Dickey, W., and D. Hughes. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. 96:2126–2128.
3. Oberhuber, G. Histopathology of celiac disease. *Biomed. Pharmacother.* 2000. 54:368–372.
4. Rittmeyer, C., and J. M. Rhoads. IgA deficiency causes false-negative endomysial antibody results in celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 1996. 23:504–506.

- 5.- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 1999; 93:190-7.
- 6.- D. Lilic y WA Sewell, IgA deficiency: what we should—or should not—be doing *J. Clin Pathol.* 2001;54:337-338.
- 7.- Sleasman, J. W. The association between immunodeficiency and the development of autoimmune disease. *Adv. Dent. Res.* 1996. 10:57–61.
- 8.- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szab R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN.* 2012;54(1):136-60.
- 9.- Cataldo, F., V. Marino, A. Ventura.. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Gut* 1998. 42:362–365.
- 10.- Picarelli, A., M. di Tola, L. Sabbatella, A. Mastracchio, A. Trecca, F. Gabrielli, T. di Cello, M. C. Anana, and A. Torsoli. Identification of a new coeliac disease subgroup: antiendomysial and anti-transglutaminase antibodies of IgG class in the absence of selective IgA deficiency. *J. Intern. Med.* 2001. 249:181–188.
- 11.- Cataldo, F., V. Marino, G. Bottaro, et al. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J. Pediatr.* 1997. 131:306–308.
- 12.- Cataldo, F., D. Lio, V. Marino, et al. IgG antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. *Gut* 2000. 47: 366–369.
- 13.- Arranz E, Blanco A, Alonso M, et al. IgA1 antigliadin antibodies are the most specific in children with coeliac disease. *J Clin Nutr Gastroenterol.* 1986; 1: 291-5.
14. Juto P, Fredrikzon B, et al. Gliadin-specific serum immunoglobulins A, E, G, and M in childhood: relation to small intestine mucosal morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985; 4 (5): 723-9.
- 15.- Signer E, Burgin-Wolff A, Berger R, et al. Antibodies to gliadin as a screening test for coeliac disease. A prospective study. *Helv Paediatr Acta.* 1979; 34 (1): 41-52.
- 16.- Maki M, Hallstrom O, Vesikari T, et al. Evaluation of a serum IgA-class reticulina antibody test for the detection of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 1984; 105 (6): 901-5.