

# Prevalencia y características de la deficiencia selectiva de IgA en pacientes celíacos

## Prevalence and characteristics of selective IgA deficiency in celiac patients

Daniela de los Ángeles Méndez Loayza<sup>1</sup>, María Alejandra Arriola Spátola<sup>1</sup>, Ana Luisa Gonzáles de Campos<sup>2</sup>, Cecilia Montenegro Pucci<sup>2</sup>, Carolina Olano Gossweiler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup> Laboratorio de inmunología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo, Uruguay.

Recibido: 15/02/2021 - Aprobado: 31/03/2021

ORCID: Daniela de los Ángeles Méndez Loayza: <https://orcid.org/0000-0002-2454-2969>, María Alejandra Arriola Spátola: <https://orcid.org/0000-0001-6264-5072>, Ana Luisa Gonzáles de Campos: <https://orcid.org/0000-0001-8413-2323>, Cecilia Montenegro Pucci: <https://orcid.org/0000-0003-0263-7868>, Carolina Olano Gossweiler: <https://orcid.org/0000-0002-4340-4051>

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune, multisistémica que afecta principalmente el intestino delgado. La deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A es la inmunodeficiencia primaria más frecuente en la población general, con incidencia de 1%. Se estima que afecta a 2%-3% de celíacos y 6,5% de los pacientes con este déficit presentan enfermedad celíaca, observando la importante asociación entre ambas. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A en celíacos. Describir la presentación clínica, serológica, histológica y su asociación con enfermedades autoinmunes. **Materiales y métodos:** Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo en pacientes celíacos con dosificación de Inmunoglobulina A en el período de marzo 2005 hasta marzo 2020, en la Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Montevideo-Uruguay. **Resultados:** De los 343 pacientes incluidos, siete pacientes presentaron deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A, observando una prevalencia de 2%. Todos fueron de sexo femenino con edad media de 20 años (4-36). La deficiencia selectiva de inmunoglobulina A total se observó en 6 pacientes (85%) y solo 1 (15%) presentó deficiencia parcial. El anticuerpo antitransglutaminasa tisular inmunoglobulina A y anticuerpo antiendomysio fueron negativos en pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A total y positivos en aquellos con deficiencia parcial. Todos presentaron atrofia vellositaria, síntomas gastrointestinales y menor incidencia de enfermedades autoinmunes en comparación a la literatura de referencia. **Conclusiones:** La prevalencia de deficiencia selectiva de inmunoglobulina A en esta población de celíacos (2%) es similar a la reportada en otras poblaciones, reafirmando la importancia de incluir la dosificación de inmunoglobulina A en el diagnóstico de la EC.

**Palabras clave:** Deficiencia de IgA; Enfermedad celíaca; Anticuerpo IgA; Inmunoglobulina A (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

**Introduction:** Celiac disease is a multisystemic autoimmune disease that mainly affects the small intestine. Selective Immunoglobulin A deficiency is the most common primary immunodeficiency in the general population, with an incidence of 1%. It is estimated that it affects 2%-3% of celiac disease and 6.5% of patients with this deficit have celiac disease, observing the important association between both. **Objectives:** To determine the prevalence of selective Immunoglobulin A deficiency in celiac patients. Describe the clinical, serological, and histological presentation and its association with autoimmune diseases. **Materials and methods:** Cross-sectional, descriptive, and retrospective study in celiac patients with Immunoglobulin A dosing in the period from March 2005 to March 2020, at the Gastroenterology Clinic, Hospital de Clínicas, Montevideo-Uruguay. **Results:** 343 patients were included. Seven patients presented selective Immunoglobulin A deficiency (2%). All were female with a mean age of 20 years (4-36). Selective total immunoglobulin A deficiency was observed in 6 patients (85%) and only 1 (15%) had partial deficiency. Tissue transglutaminase antibody immunoglobulin A and antiendomysium antibody were negative in patients with selective total immunoglobulin A deficiency and positive in those with partial deficiency. All presented villous atrophy, gastrointestinal symptoms, and a lower incidence of autoimmune diseases compared to the reference literature. **Conclusions:** The prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in this celiac population (2%) is similar to that reported in other populations, reaffirming the importance of including immunoglobulin A dosing for the diagnosis of CD.

**Keywords:** IgA deficiency; Celiac disease; Antibody, IgA; Immunoglobulin A (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune, crónica, multisistémica que afecta principalmente el intestino delgado, en personas genéticamente predispuestas y es desencadenada

por el consumo de gluten <sup>(1)</sup>. La prevalencia de EC ha aumentado significativamente en los últimos 50 años, presentándose aproximadamente en 1% de la población general. La relación mujer-hombre varía de (1.5:1) y afecta a todos los grupos etarios <sup>(2)</sup>. Aumenta en ciertos grupos como familiares de primer grado de

pacientes con EC (10-15%), diabetes mellitus tipo 1 (3-16%), tiroiditis de Hashimoto (5%), otras enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, hepatitis autoinmune, nefropatía IgA), síndrome de Down (5%) y síndrome de Turner (3%)<sup>(3)</sup>.

Puede manifestarse clínicamente de diversas maneras, debido a su afectación multisistémica. En un esfuerzo por aclarar la nomenclatura, el grupo de Oslo desarrolló un esquema de clasificación clínica que agrupan los síntomas en pacientes asintomáticos y sintomáticos, que a su vez pueden presentar EC clásica o EC no clásica, pacientes con EC subclínica y EC potencial. Se definen como síntomas clásicos la diarrea crónica, distensión abdominal, desnutrición y pérdida de peso. Los síntomas no clásicos se dividen en digestivos y extradigestivos. Los síntomas gastrointestinales incluyen dispepsia, dolor abdominal recurrente y constipación. Los síntomas extradigestivos incluyen anemia ferropénica, fatiga, osteoporosis, hipertransaminasemia, dermatitis herpetiforme, amenorrea, abortos e infertilidad<sup>(4)</sup>. Debido a la presentación clínica variada y al hecho de que dos tercios de los pacientes son asintomáticos, se ha puesto énfasis en los métodos serológicos y la biopsia intestinal para arribar al diagnóstico de EC<sup>(5,6)</sup>.

Los marcadores serológicos asociados a la EC se dividen en dos grupos principales: autoanticuerpos dirigidos al auto-antígeno (anticuerpos EMA y anticuerpos anti-tTG) y anticuerpos dirigidos contra el agente agresor, la gliadina (anticuerpos contra péptidos sintéticos de gliadina desamidados / DPGs)<sup>(7,8)</sup>. La prueba serológica de elección en pacientes con sospecha clínica de EC es la determinación de IgA-tTG, que presenta sensibilidad y especificidad mayor a 95%. Cuanto mayor es el título de IgA-tTG, mayor la probabilidad de un resultado positivo verdadero. La prueba se basa en un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y menos comúnmente en un radioinmunoensayo (RIA). Los ensayos ELISA/anti-tTG demostraron alta sensibilidad y especificidad con menor costo y mayor reproducibilidad que el RIA. La prueba anti-tTG es la prueba más sensible para la EC, mientras que la IgA-EMA es la prueba más específica (99-100%), utilizándose como prueba de confirmación, sobre todo cuando el IgA-tTG tiene un título bajo (<2 veces el límite superior normal). En el seguimiento del tratamiento con DLG también se utilizan test serológicos basados en IgA (IgA-tTG y DPG IgA/IgG) a fin de evaluar el cumplimiento<sup>(9,10)</sup>.

La deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A (DSIgA) es la inmunodeficiencia primaria más frecuente en la población general, con incidencia global de 1% dependiendo de la población<sup>(11)</sup>. Se subdivide en déficit total y parcial. La definición actual considera DSIgA total cuando se presenta IgA en suero menor

a 7 mg/dL (0,07 g/L), con concentraciones séricas de los isotipos de inmunoglobulinas IgM e IgG normales, en individuos mayores de 4 años, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia A y DSIgA parcial se define como el nivel detectable de IgA sérica que es menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal (nivel de IgA en suero 7 - 78 mg/dl) en presencia de niveles normales de IgG e IgM<sup>(12,13)</sup>.

Dos tercios de los individuos con DSIgA son asintomáticos, sin embargo, puede presentarse asociada a infecciones recurrentes del tracto respiratorio y gastrointestinal y a ciertas enfermedades autoinmunes. Se estima que el DSIgA afecta 2%-3% de los pacientes con EC y 6,5% de los pacientes con DSIgA presentan EC, demostrando una importante asociación entre ambas<sup>(12)</sup>.

En Latinoamérica son escasos los datos sobre la prevalencia de DSIgA en pacientes con EC. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de DSIgA en pacientes con EC de la Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínica y describir su presentación clínica, serológica, histológica y su asociación con enfermedades autoinmunes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo en pacientes con diagnóstico de EC y dosificación de IgA en el período de marzo de 2005 hasta marzo de 2020, en la Clínica de Gastroenterología. Se incluyeron todos los pacientes celíacos que presentaron deficiencia selectiva de IgA al diagnóstico. Se excluyeron los pacientes con inmunodeficiencia conocida, inmunosupresión y con diagnóstico de patología maligna de cualquier órgano. A todos los pacientes se les realizó serología para EC al diagnóstico mediante anticuerpos IgA-tTG, que se midieron por ELISA automatizado (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) EVOLIS TWIN con kits fabricados por INOVA, los niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG se clasificaron en positivos (> 30 U/mL), indeterminados (20-30 U/mL) y negativos (< 20 U/mL), de acuerdo con las especificaciones del kit. Los anticuerpos anti-endomisio (EMA) se determinaron mediante IFI (inmunofluorescencia indirecta) con reactivos INOVA.

Todos los pacientes del estudio contaban con dosificación de IgA mediante Nefelómetro BNII SIEMENS, en simultáneo a la serología para el diagnóstico de EC (procedimiento de rutina implementado en este centro). Los que presentaron concentraciones séricas de IgA inferiores a 78 mg/dL (dos desviaciones estándar por debajo de lo normal), se cuantificó IgG e IgM séricas, para descartar inmunodeficiencias asociadas. En los pacientes con concentraciones séricas de IgA inferiores

**Tabla 1.** Características socio-demográficas de pacientes con EC y DSIGa.

	Total
Sexo femenino: n (%)	7 (100%)
Edad media (rango /años)	20 (4-36)
DSIGa total	6 (85%)
DSIGa parcial	1 (15%)

EC: enfermedad celíaca, DSIGa: deficiencia selectiva de IgA

a 78 mg/dL con IgG e IgM normal se consideró deficiencia selectiva de IgA. De las historias clínicas de estos pacientes se registraron retrospectivamente: hallazgos clínicos, presencia de atrofia vellositaria y enfermedades autoinmunes asociadas al momento del diagnóstico. En algunos pacientes se contó además con titulación de IgA+IgG DPG.

## RESULTADOS

Se incluyeron 343 pacientes con diagnóstico de EC y dosificación de IgA realizada al diagnóstico en el periodo establecido. Se encontraron 9 pacientes con deficiencia de IgA, 2 fueron excluidos por presentar más de una deficiencia de inmunoglobulinas. Uno de los pacientes excluidos presentó deficiencia de IgA, IgG e IgM, siendo posteriormente diagnosticado de inmunodeficiencia variable común (IDVC). El otro paciente presentó deficiencia de IgG en el contexto de mieloma múltiple.

De los 7 (2%) pacientes con EC y DSIGa, 6 presentaron un DSIGa total con dosificación inferior a 6,5 mg/dL y 1 presentó DSIGa parcial de 37 mg/dL. Los datos sociodemográficos se evidencian en la Tabla 1 y los resultados de anticuerpos específicos en la Tabla 2. Histológicamente los pacientes celíacos con DSIGa tanto total como parcial, presentaron al diagnóstico atrofia vellositaria severa (Marsh 3c) en el 100% de los casos. Las características clínicas se describen en la

**Tabla 2.** Características serológicas de los pacientes con DSIGa y EC.

	IgA-tTG	EMA	DPG IgA/IgG
	1 < 20 UA/mL	Negativo	63 UA/mL
	2 < 20 UA/mL	Negativo	NR
	3 <20 UA/mL	Negativo	44 UA/mL
DSIGa total	4 <20 UA/mL	Negativo	46 UA/mL
	5 < 20 UA/mL	Negativo	NR
	6 < 20 UA/mL	Negativo	63 UA/mL
DSIGa parcial	7 112 UA/mL	Positivo	NR

Niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG, EMA, DPG IgA/IgG en pacientes celíacos con deficiencia selectiva de IgA total y parcial. IgA-tTG: anticuerpo antitransglutaminasa Ig A, EMA: anticuerpo antiendomisio Ig A, DPG IgA/IgG: anticuerpo anti-péptidos desamidados de gliadina.

Tabla 3. En 2 pacientes se observó asociación con otras enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo y púrpura trombocitopénica idiopática).

## DISCUSIÓN

Se estima que 6,5% de los pacientes con DSIGa presentan EC y 2%-3% de los pacientes con EC presentan DSIGa. Por esta razón, los pacientes con DSIGa se consideran un grupo de riesgo de EC y la prevalencia de DSIGa en pacientes con EC es 10 a 15 veces mayor que en la población general <sup>(12)</sup>. En Uruguay no se cuenta con datos sobre la prevalencia de DSIGa en EC, ni en la población general. Este estudio es una primera aproximación, donde se encontró una prevalencia de 2% en los pacientes estudiados. Esta prevalencia es similar a lo reportado en un estudio americano donde se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de EC y DSIGa (1,9%) pero menor a la reportada en población europea (2,6%) <sup>(14)</sup>. En Latinoamérica el único estudio reportado con datos de prevalencia de DSIGa y EC es un estudio de Paraguay, con una prevalencia más baja (1,35%) <sup>(13)</sup>.

**Tabla 3.** Características clínicas de los pacientes con DSIGa y EC.

		Síntomas clásicos			Síntomas no clásicos	
		Diarrea	Pérdida de peso	Distensión abdominal	Dolor abdominal	Anemia
	1	Si	Si	No	Si	Si
	2	No	No	No	No	Si
	3	Si	Si	No	Si	Si
DSIGa total	4	Si	Si	No	Si	Si
	5	Si	No	No	Si	No
	6	No	No	No	Si	No
DSIGa parcial	7	Si	No	Si	Si	No

Agrupación sintomática de acuerdo a la clasificación de Oslo. Síntomas clásicos: diarrea, pérdida de peso, distensión abdominal. Síntomas no clásicos: dolor abdominal, anemia.

La edad al momento del diagnóstico y la distribución por sexo en los pacientes estudiados es similar a los datos epidemiológicos reportados para la EC sin DSiGA<sup>(1)</sup>. El sexo femenino fue del 100% y la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 20 años con un rango entre 4-36 años. Se ha reportado que el aumento de prevalencia de la DSiGA en la EC no está influenciado por la edad, por lo que la frecuencia descrita podría ser similar en pacientes pediátricos con EC<sup>(14)</sup>.

Debido a la alta prevalencia de EC con DSiGA, el rendimiento de los métodos serológicos en el diagnóstico de EC se dificulta por la posibilidad de falsos negativos. Estos pacientes pueden eludir el diagnóstico de EC y reducir la frecuencia aparente de deficiencia de IgA en la población con EC<sup>(13,14)</sup>. En el presente estudio se observó que todos los pacientes con DSiGA total presentaron IgA-tTG y EMA negativas.

Varios estudios sugieren que los niveles de anticuerpos IgG anti-tTG/EMA/DPG deberían utilizarse en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con DSiGA y EC. Un estudio examinó pacientes pediátricos con DSiGA y EC para detectar anticuerpos IgA e IgG contra endomisio, gliadina y transglutaminasa tisular, observando que estos eran negativos para los anticuerpos IgA y positivos para anticuerpos del isotipo IgG<sup>(15)</sup>. De esto se desprende la importancia de la utilización de anticuerpos IgG anti-tTG, EMA, DPG para el diagnóstico de pacientes con DSiGA total y EC. En el presente estudio se observó que a los pacientes con DSiGA total y IgA-tTG negativa a los que se les realizó DPG IgA/IgG presentaron un resultado positivo.

La DSiGA parcial genera incertidumbre en la interpretación de las pruebas de IgA-tTG durante el diagnóstico de EC, ya que el resultado puede ser positivo o negativo<sup>(14)</sup>. En el presente estudio, el paciente con DSiGA parcial presentó IgA-tTG altamente positivo (>120) al momento del diagnóstico. La DSiGA parcial se define como un nivel detectable de IgA en suero dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad (nivel de IgA en suero 7-78 mg/dl) en presencia de niveles normales de IgG e IgM. Esta se puede considerar una alteración en la maduración del sistema de IgA, pero no excluye una capacidad residual de respuesta de anticuerpos IgA<sup>(16)</sup>. Se cree que en algunos pacientes con DSiGA parcial y EC, la activación inmune relacionada con el gluten estimula la producción de anticuerpos que podría conducir a niveles detectables de IgA específica. Esta teoría está respaldada por los hallazgos de un estudio que observó que las células plasmáticas específicas productoras de anti-tTG se encuentran en mayor número en la mucosa duodenal de individuos con EC activa. Los autores atribuyeron este fenómeno a un repertorio de líneas germinales con alta afinidad por anti-tTG que puede favorecer la generación masiva de células

B autorreactivas<sup>(17)</sup>. La serología basada en IgA no debe ser obviada en pacientes con DSiGA parcial, ya que los resultados positivos IgA-tTG, IgA EMA pueden observarse durante el diagnóstico a pesar de su deficiencia<sup>(18)</sup>.

La histología de intestino delgado continúa siendo la referencia en el diagnóstico de la EC. Pero no es diagnóstica en ausencia de clínica, serología o genética compatible con EC. Las características histológicas típicas son el incremento de linfocitos intraepiteliales (>25%), la hiperplasia de criptas y los distintos grados de atrofia vellositaria. La atrofia vellositaria en la biopsia duodenal se considera un criterio Marsh 3 compatible con EC y se subdivide en parcial (3a), subtotal (3b) y total (3c). Las características histológicas recién descritas son típicas, pero no específicas y pueden presentarse en múltiples patologías como: giardiasis, IDVC, enteropatía autoinmune, sprue colágeno, enfermedad de Crohn, amiloidosis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, medicamentos: quimioterápicos, AINEs, olmesartán, micofenolato mofetil, entre otros<sup>(19)</sup>. Es necesario solicitar la dosificación de los niveles de IgA cuando exista AV con autoanticuerpos específicos IgA negativos, dado que puede ser un paciente con DSiGA<sup>(20)</sup>. Todos los pacientes con DSiGA en este estudio presentaron AV severa (Marsh 3c), esto podría estar en relación con el retraso en su diagnóstico, ya que la DSiGA dificulta el diagnóstico serológico en etapa inicial.

A diferencia de lo reportado en la literatura sobre la clínica de la asociación DSiGA y EC, donde se evidencia con frecuencia la forma asintomática o sintomatología subclínica, los pacientes en este estudio se presentaron de manera sintomática en el 100%<sup>(15)</sup>. Para este estudio se agruparon los síntomas de acuerdo a la clasificación de Oslo<sup>(12)</sup>. La variabilidad clínica de estos pacientes evidenció un predominio de EC no clásica, donde el síntoma predominante fue dolor abdominal (85%), seguido de diarrea crónica (71%), anemia ferropénica (57%), pérdida de peso (43%) y distensión abdominal (14%).

Si bien el DSiGA como la EC están asociadas a enfermedades autoinmunes, en este estudio sólo 2 pacientes asociaron hipotiroidismo y púrpura trombocitopénica idiopática, observando una prevalencia mucho más baja que la reportada en la literatura, donde las tasas de asociación con patología autoinmune son de hasta 64%. La asociación más frecuente es con diabetes mellitus tipo I, hipotiroidismo, artritis reumatoidea entre otras<sup>(12)</sup>. Esta relación es explicada por dos hipótesis, la primera, plantea que los efectos de la inflamación continúan y la propagación del antígeno durante la exposición prolongada al gluten predispone a otras enfermedades autoinmunes. La segunda hipótesis se basa en una predisposición

común a la autoinmunidad, ya sea genéticamente determinada o adquirida <sup>(21)</sup>.

El estudio actual proporciona información clínica relevante acerca de la EC y DSIGa en Uruguay, pero cuenta con limitaciones. Los sujetos de este estudio fueron identificados en un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la EC, donde la dosificación de IgA al diagnóstico está pautada. Además, aunque este estudio tomó la mayor población de pacientes con EC en comparación con informes de prevalencia de DSIGa previos en Latinoamérica, es posible que la prevalencia de DSIGa total y DSIGa parcial no brinde datos con significación estadística por el escaso número de pacientes con DSIGa. Los hallazgos de una mayor asociación con atrofia vellositaria, síntomas gastrointestinales y menor incidencia de enfermedades autoinmunes se basan en sólo siete pacientes y debe interpretarse con cuidado. Futuros estudios de prevalencia de DSIGa en la EC en Uruguay, donde se puedan incluir un mayor número de pacientes con esta asociación son necesarios.

En conclusión, el presente estudio es la primera aproximación de prevalencia de DSIGa en pacientes con EC en Uruguay. La prevalencia observada de 2% es similar a la reportada en población Americana y Europea, reafirmando la importancia de incluir la dosificación de IgA asociada a los test serológicos IgA para el diagnóstico de la EC.

**Declaración de conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Financiamiento:** No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Toma A, Volta A, Auricchio U, Castillejo R, Sanders G, Cellier D, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in a risk and not a risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-92. doi: 10.1001/archinte.163.3.286.
- Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419-26. doi: 10.1056/NEJMcp1113994.
- Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Lo W, Sano K, Lebowitz B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):395-8. doi: 10.1023/a:1021956200382.
- Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Supl 1):S68-73. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.015.
- Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(11):655-63. doi: 10.1038/nrgastro.2014.162.
- Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520-4. doi: 10.1038/ajg.2010.276.
- Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(1):47-54. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02967.x.
- World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Celiac disease [Internet]. Milwaukee, WI: WGO; 2016 [citado el 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceeliac-disease/ceeliac-disease-english>
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol*. 2010;30(1):10-6. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x. Epub 2010 Jan 26.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017;85(1):3-12. doi: 10.1111/sji.12499.
- Ferreira S, Chamorro M, Masi J, Sanabria D, Benegas S, Carpinelli M, et al. Niveles de IgA en adultos con enfermedad celíaca. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2019;17(1):54-8.
- Pallav K, Xu H, Leffler D, Kabbani T, Kelly C. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):133-7. doi: 10.1111/jgh.13176.
- Kumar V, Jarzabek-Chorzelska C, Sulej J, Karnewska K, Farrrell T, Jablonska S. Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(6):1295-1300. doi: 10.1128/cdli.9.6.1295-1300.2002.
- McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: Complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem*. 2008;54(7):1203-9. doi: 10.1373/clinchem.2008.103606.
- Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, Pesce G, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:212-20. doi: 10.1196/annals.1398.025. PMID: 17785308.
- Dickey W, McMillan S, McCrum E. Association between serum levels of total IgA and IgA class endomysial and antigliadin antibodies: implications for coeliac disease screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(6):559-62. doi: 10.1097/00042737-199706000-00002.
- Alletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni G. Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):242-4.
- Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, Stamnaes J, Morrissey M, Lee JH, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med*. 2012;18(3):441-5. doi: 10.1038/nm.2656.
- A. Rubio-Tapia, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACC Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.

### Correspondencia:

Daniela de los Ángeles Méndez Loayza.  
Hospital de Clínicas, piso 4. Avenida Italia S/N, Montevideo, Uruguay.  
E-mail: danieladelosangelesmd@gmail.com