

## Especificidad de los anticuerpos antiendomiso en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Comparación con los anticuerpos antigliadina

J. A. GARROTE, A. BLANCO y J. J. TELLERÍA

RESUMEN: Los anticuerpos antigliadina (AAG) están aumentados en los enfermos celíacos no tratados. Su determinación se aconsejó con fines diagnósticos y para realizar la biopsia intestinal en el momento más idóneo. Sin embargo, su especificidad es insuficiente y también se comunicaron AAG de clase IgA elevados en otras enfermedades. Nosotros los encontramos en la nefropatía de Berger (5/7), en la púrpura de Schönlein-Henoch (23/28) y en la ARJ con FR de clase IgA positivo (9/10). En este artículo comparamos el valor diagnóstico de los AAG con los de los anticuerpos antiendomiso (AEm) de clase IgA. Fueron positivos en 17/19 celíacos en actividad y en 2/18 celíacos con dieta sin gluten. Los resultados de los AEm de clase IgA fueron concordantes con los de los AAG, también de clase IgA, en el 68 % de los celíacos activos y en el 61 % de los celíacos remitidos. Los AEm fueron negativos en los 28 enfermos no-celíacos con AAG positivos. Estos resultados pueban la alta especificidad diagnóstica de los AEm y sugieren que el gluten no juega ningún papel en la ARJ, en la enf. de Berger, ni en la púrpura de Schönlein-Henoch. PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD CELÍACA. ANTICUERPOS ANTIGLIADINA. ANTICUERPOS ANTIENDOMISIO. ARJ. NEFROPATÍA DE BERGER.

SPECIFICITY OF ANTIENDOMYSIAL ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF COELIAC DISEASE. COMPARISON TO ANTIGLIADIN ANTIBODIES (SUMMARY): The antigliadin antibodies (AGA) are increased in no-treated coeliac patients. Its determination has been proposed for diagnostical aims and for carrying out the intestinal biopsy at proper time. Nevertheless, its specificity is insufficient, and high levels of class IgA AGA were also reported in other diseases. We founded it in the Berger's nephropathy (5/7), in Henoch-Schönlein purpura (23/28) and JRA with positive class IgA RF (9/10). The diagnostical value of AGA is compared to one of IgA class antiendomysial antibodies (EmA), in the present article. These antibodies were positive in 17/19 active coeliac patients and in 2/18 coeliac in gluten-free diet. The results of EmA were concordant with IgA class AGA in 68 % active coeliac and in 61 % gluten-free patients. The EmA were negative in the 28 non-coeliac patients with positive AGA. These results prove the high diagnostical specificity of EmA and suggest that the gluten do not play any role nor in JRA, Berger's nephropathy, neither Henoch-Schönlein purpura. KEY WORDS: COELIAC DISEASE. ANTIGLIADIN ANTIBODIES. ANTIENDOMYSIAL ANTIBODIES. JRA. BERGER'S NEPHROPATHY.

### INTRODUCCIÓN

La biopsia intestinal es obligada para diagnosticar un enfermo celíaco. Con el

fin de hacerla en el momento más idóneo y en aquellos pacientes más sugerentes (1), se propusieron pruebas menos agresivas, como medir beta-2 microglobulina en

el suero (2) y especialmente, anticuerpos anti gliadina (AAG) (3, 4, 5, 6), que aumentan en la fase de actividad, se normalizan en la remisión y reaparecen en la provocación (7). Sin embargo, lo hacen en menor medida que al diagnóstico y en relación inversa a la edad (8).

La determinación de AAG se extendió ampliamente y muchos hospitales la incluyeron en su rutina diagnóstica, pero los resultados no son totalmente satisfactorios. Nosotros previamente habíamos encontrado AAG-G aumentados en el 91 % de los celíacos en actividad y AAG-A en el 61 % (9, 10). Entre los controles normales la positividad que hallamos fue del 7 % para cualquiera de las dos clases de AAG (11). No obstante, parece ser mucho más elevada en ciertas enfermedades como diabetes (12), artritis reumatoide juvenil (13, 14, 15), y más especialmente la nefropatía con depósitos mesangiales de IgA (16, 17).

Recientemente se describió la existencia de anticuerpos anti endomisio (AEm) en la celíaca. En este trabajo estudiamos su especificidad, utilizando como control aquellos grupos de enfermos, no-celíacos, en los que habíamos encontrado mayores porcentajes de positividad para los AAG.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

*Pacientes:* Se incluyeron en el estudio 37 celíacos, 19 con gluten y otros 18 sin gluten. En todos se conoció el resultado de una biopsia intestinal realizada el mismo día de la extracción del suero, o en un día muy cercano, sin modificación de la dieta. Los resultados se contrastaron con los obtenidos en 28 sueros de niños con púrpura de Schönlein-Henoch, en 7 con nefropatía por IgA y en 10 ARJ con factor reumatoide de clase IgA.

Posteriormente se determinaron anticuerpos anti endomisio en todos los celíacos y en la mayoría de los restantes enfermos en los que alguna de las 2 clases de AAG fueron positivas.

*Anticuerpos anti gliadina:* Los AAG se estudiaron por la técnica de ELISA, según previamente detallamos (9, 11). En resumen, consistió en fijar gliadina (Sigma) 20 µg/dl a microplacas (Dynatech) e incubar los sueros de los enfermos a las concentraciones de 1/320 para IgG y 1/160 para IgA. Luego se añadió un anticuerpo anti-IgG o anti-IgA marcado con peroxidasa, se reveló con OPD y se midió la densidad óptica en un espectrofotómetro a 492 nm. Los resultados se compararon a los de suero de referencia y se expresaron en unidades aleatorias de la siguiente forma:

$$uu = \frac{\text{DO suero del enfermo}}{\text{DO suero de referencia}} \times 100$$

El límite de normalidad de los AAG se fijó de acuerdo a la media + 2 D.St de los valores hallados en un grupo de 32 controles normales.

*Anticuerpos anti endomisio:* Se determinaron por inmunofluorescencia indirecta sobre un sustrato tisular de porción terminal de esófago de mono verde. Previamente habíamos probado tejidos de 3 casas comerciales, pero únicamente fueron satisfactorios, por su contenido muscular, los de ATOM. Se colocó una gota de suero, diluido 1/5 en buffer fosfato pH 7.2, sobre los cortes de esófago en cámara húmeda, durante 30 minutos. Tras dos lavados con el mismo buffer de 5 minutos de duración, se secaron las preparaciones con papel secante cuidando no dañar el tejido y se trataron durante 30 minutos, a temperatura ambiente, con antisuero anti-IgA marcado con fluoresceína. En algunos casos se añadió posteriormente azul de

Evans para contrastar el tejido no fluorescente. Las preparaciones se montaron con glicerol y se cubrieron. La lectura se hizo en un microscopio Zeiss, a 160 y a 400 aumentos. En cada sesión se incluía un suero conocido, como control positivo. Como control negativo se incubaba uno de los cortes con buffer fosfato (Figs. 1, 2, 3, 4).

RESULTADOS

Los AAG de clase IgG fueron positivos en el 95 % de los celíacos en fase de actividad y en el 55 % de los remitidos, mientras que los de clase IgA lo fueron en el 68 % y 22 % respectivamente. En los enfermos no-celíacos los AAG de clase IgG fueron positivos en pocos casos (< 10 %),

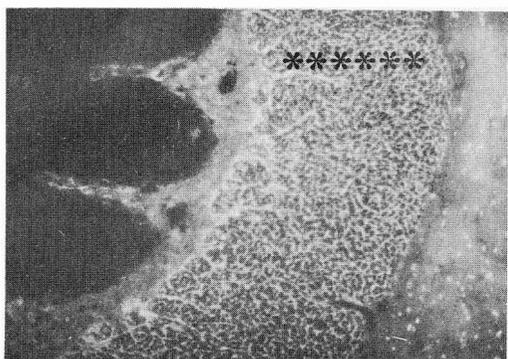


FIG. 1. Anticuerpos antiendomysio positivos en un enfermo celíaco. A la izda. se encuentra el epitelio y la luz esofágica y a la dcha. la submucosa (× 160).

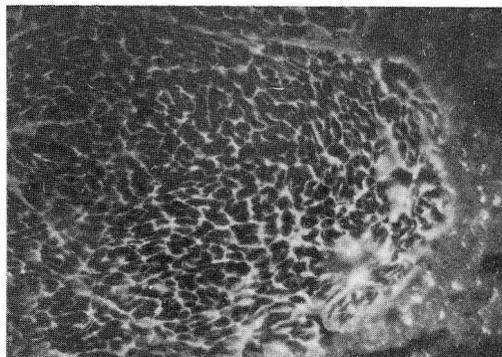


FIG. 2. Anticuerpos antiendomysio positivos vistos a mayor aumento (× 400). La fluorescencia, con patrón reticular, se observa entre las fibras del músculo liso.

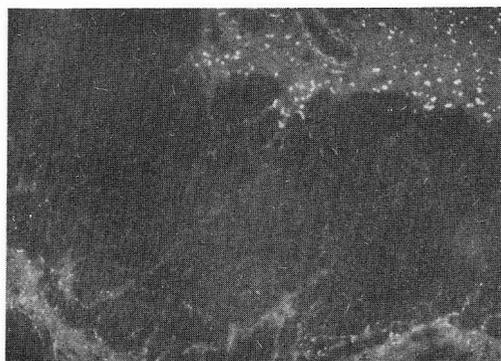


FIG. 3. Anticuerpos antiendomysio negativos. Los puntos que se observan en la submucosa son debidos a la autofluorescencia inespecífica de los núcleos (× 160).

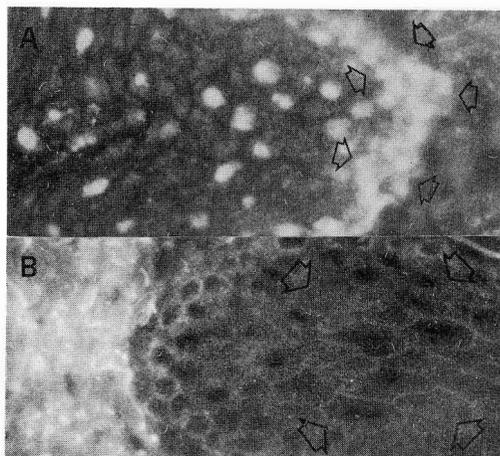


FIG. 4. A. Patrón positivo de fluorescencia situado en la membrana basal epitelial correspondiente a un enfermo con penfigoide ampoloso (× 400). B. Patrón interepitelial, similar al del pénfigo, que fue observado en uno de los enfermos celíacos (× 400).

al contrario que los de clase IgA que lo fueron en 82 % de los casos de púrpura, en el 71 % de las nefropatías por IgA y en el 90 % de las ARJ con FR de clase IgA positivo. En los controles normales se detectaron AAG elevados, para las dos clases, en 2/23 (8,6 %).

Los valores medios de AAG de clase IgA fueron de  $82 \pm 105$  para los celíacos en actividad;  $19 \pm 22$  para los celíacos remitidos;  $81 \pm 69$  para el grupo de ARJ;  $30 \pm 9$  en la nefropatía de Berger y  $59 \pm 30$  en las púrpuras de Schönlein-Henoch. Mediante el test de Maan-Whitney, únicamente las tasas del grupo de celíacos remitidos fueron significativamente inferiores ( $p < 0.005$ ) a las de los celíacos en actividad (Fig. 5).

Los AEm fueron positivos en 17/19 (89 %) celíacos en actividad y en 2/18 (11 %) de celíacos en fase de remisión. Por el contrario resultaron negativos en los 26 sueros de enfermos no-celíacos (Tabla I). Cuando valoramos la coincidencia entre las AAG y los AEm, en los celíacos remitidos encontramos resultados concordantes en 7/18 con los AAG de clase IgG y en 14/18 con los de clase IgA. En el grupo de celíacos activos la concordancia fue algo mayor (16/19 con los AAG de clase IgG y 13/19 con los de clase IgA). Valorando globalmente todos los resultados, hubo coincidencia en la positividad en 29/74 (39,1 %) y en la negatividad en 21/74 (28,4 %), mientras que fueron discordantes 24/74 (32,4 %) (Tabla II).

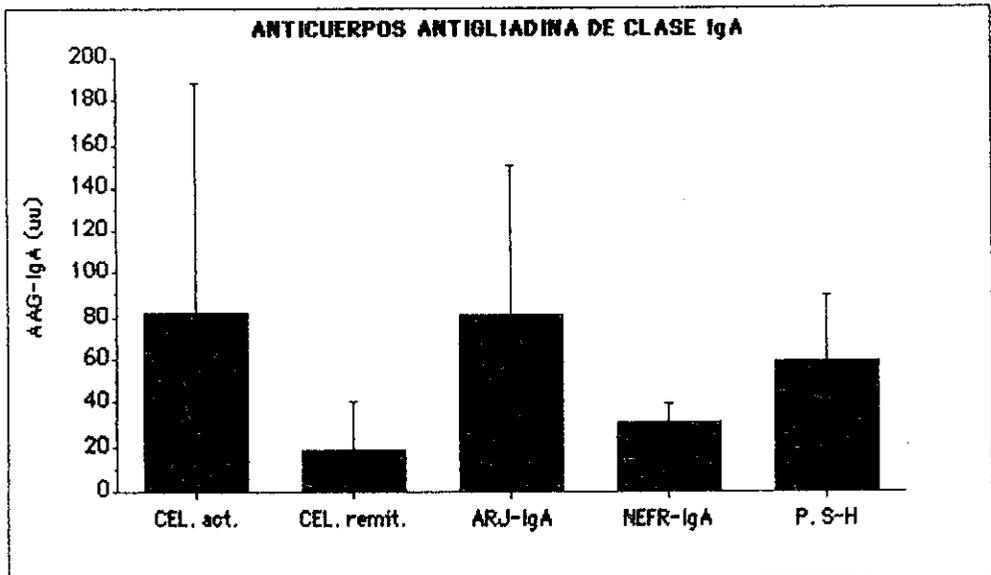


FIG. 5. Niveles séricos de anticuerpos anti gliadina de clase IgA. En relación a los del grupo de celíacos en actividad, únicamente los de los celíacos remitidos estaban significativamente descendidos ( $p < 0.005$ ).

TABLA I. POSITIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTIENDOMISIO Y ANTIGLIADINA

	AEm-A	AAG-G	AAG-A
CELIACOS (act.)	17/19 (89 %)	18/19 (95 %)	13/19 (68 %)
CELIACOS (remit.)	2/18 (11 %)	10/18 (55 %)	4/18 (22 %)
ENF. BERGER	0/7 (0 %)	0/7 (0 %)	5/7 (71 %)
P. SCHÖNLEIN-HENOCH	0/9 (0 %)	2/28 (7 %)	23/28 (82 %)
ARJ (FR-IgA <sup>+</sup> )	0/10 (0 %)	1/10 (10 %)	9/10 (90 %)
CONTR. NORMALES	N.R.	2/23 (8 %)	2/23 (8 %)

AEm-A: Ac. Antiendomiso de clase IgA; AAG-G y AAG-A: Ac. antigliadina de clase IgG e IgA; N.R.: No realizado.

TABLA II. CONCORDANCIA ENTRE ANTICUERPOS ANTIENDOMISIO Y ANTIGLIADINA

	CELIACOS ACTIVOS		CELIACOS REMITIDOS	
	AEm —	AEm +	AEm —	AEm +
AAG-IgG —	0/19	1/19	7/18	2/18
AAG-IgG +	2/19	16/19	9/18	0/18
AAG-IgA —	1/19	5/19	13/18	1/18
AAG-IgA +	1/19	12/19	3/18	1/18

AAG-IgG y AAG-IgA: Anticuerpos antigliadina de clase IgG y de clase IgA; AEm: Anticuerpo antiendomiso de clase IgA.

DISCUSIÓN

La nefropatía mesangial por IgA, o enfermedad de Berger, se caracteriza por el depósito granular de IgA en el mesangio. La patogenia es incierta y en ocasiones se relacionó con infecciones o estímulos antigénicos a nivel de las mucosas (17). La coincidencia en algunos individuos de enf. de Berger y celíaca o dermatitis herpetiformis sugirió la relación de sus mecanismos patogénicos (16). En la enf. de Berger parece haber una activación policlonal de la

síntesis de IgA, motivo por el cual se pueden encontrar elevaciones séricas de diferentes anticuerpos de clase IgA, como los AAG (16, 17). Pueden encontrarse nefropatías con depósitos mesangiales de IgA secundarios a enfermedades con IgA sérica elevada, como la cirrosis alcohólica, el síndrome de *bypass* intestinal, la espondilitis anquilopoyética, etc. Recientemente se planteó una fuerte polémica sobre la frecuencia de AAG en la enf. de Berger y la posible implicación de la gliadina en su patogenia (16, 17, 22).

También la púrpura de Schönlein-Henoch, se relaciona a veces con agregaciones antigénicas de vías respiratorias. Tiene mucha similitud con la nefropatía por IgA y además de las alteraciones vasculares, puede haber una histología renal parecida a la de la enf. de Berger.

La artritis reumatoide juvenil es otra enfermedad en la que se describió aumento de anticuerpos anti IgA y antirreticulina (13), en especial en aquellas formas que tienen un FR de clase IgA elevado (14, 15). Obviamente, también se valoró su relación con la celíaca, sugiriendo que la patología articular fuera secundaria a la enteropatía, como se sabe que sucede en algunas infecciones por agentes como *Shigella* o *Yersinia* (13).

Los porcentajes de AAG de clase IgA hallados por nosotros en el grupo de nefrópatas son similares a los de Rostoker y col. (17), por el contrario eran normales los anticuerpos de clase IgG. Esto no es habitual en la celíaca y representa un patrón peculiar. Idéntica situación ocurría en los casos de púrpura de Schönlein-Henoch estudiados. Únicamente en el grupo de enfermos con ARJ, se observaban también AAG de clase IgG positivos. En esta enfermedad se señaló cierta relación entre la presencia de FR de clase IgG y de clase IgA, con los correspondientes AAG (15). Al contrario, en la nefropatía por IgA sólo ocurre con los AAG de clase IgA (16), pero también se demuestran anticuerpos IgA frente a otros antígenos, como caseína y proteínas vacunas (25) y autoanticuerpos contra antígenos glomerulares no implicados en la enfermedad de Goodpasture (26). Esta situación sugiere una hiperreactividad global de todos los anticuerpos de una determinada clase: IgG o IgA. Por otra parte, también lo apoya el aumento de linfocitos B de clase IgA1 en la médula ósea de enfermos con nefropatía por IgA (26).

Los AEm fueron descritos por Chorzelki y col. (18) en enfermos con dermatitis hepertiforme (19, 20) y luego en celíacos (21, 23). Reaccionan con la reticulina situada entre las fibras del músculo liso cercano al epitelio del tracto intestinal, en especial el localizado en el esófago terminal (27). Sin embargo no lo hacen con reticulina de otros órganos, y son claramente independientes de los anticuerpos antirreticulina tipo R-1 detectados con tejidos de roedores (18, 21) que también son muy positivos en los celíacos (28, 29, 30).

Tiene gran especificidad de especie y se detectan sólo en tejidos de primates, usándose habitualmente esófago de mono verde (31). En la fase de actividad de la celíaca se le llegó a atribuir una especificidad del 95 % y una sensibilidad del 100 % (24). Todos los autores están de acuerdo en que dependen directamente del grado de lesión intestinal y sólo son positivos en atrofas de grado III o IV (20, 21, 23).

Los AEm fueron negativos en todos los sueros de enfermos no-celíacos que estudiamos, a pesar de que tenían AAG de clase IgA, o IgG, elevados. Estos datos coinciden con los de otros autores (32, 33) y parecen descartar definitivamente cualquier relación de la celíaca con esas enfermedades, y la participación de gluten en su patogenia. Únicamente se conoce una excepción publicada por Rossi y col. (23); es un enfermo no-celíaco parasitado por *G. lamblia* que tenía AEm y se negativizaron tras terapéutica con furazolidona. Persiste la duda si los AEm tienen importancia en la patogenia de la celíaca o únicamente son secundarios al daño de la mucosa (34). Teniendo en cuenta que los AEm sólo reaccionan con endomisio cercano al intestino, se ha sugerido la posibilidad de que el gluten, o alguna fracción, al ser absorbida en los celíacos, permanezca unida a algún componente intestinal evocando la síntesis de los AEm (21).

En conclusión, los AEm de clase IgA tienen una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, lo que sin duda permitirá indicar más exactamente el momento adecuado para realizar las biopsias intestinales. Además, su negatividad en algunas enferme-

dades que presentan anticuerpos de clase IgA elevados, como la nefropatía por IgA, ARJ o púrpuras de Schönlein-Henoch, parece descartar su relación con la ingesta de gluten, o incluso con la propia enfermedad celíaca.

## BIBLIOGRAFIA

1. CACCIARI, E.; SALARDI, S.; VOLTA, U. y col.: *Can anti gliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature?* Lancet 1985; 1: 1.469-1.471.
2. BLANCO, A.; ALONSO, M.; CILLERUELO, M. L.; SOLÍS, P.; CALVO, C.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *Increased serum beta-2 microglobulin levels in active coeliac disease.* J. Pediat. Gastroent. Nutr. 1985; 4: 388-392.
3. ARRANZ, E.; TELLERÍA, J. J.; BLANCO, A.: *Valor de los anticuerpos anti gliadina.* Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediat. 1986; 27: 271-279.
4. BLAZER, S.; NAVEH, Y.; BERANT, M.; MERZBACH, D.; SPERBER, S.: *Serum IgG antibodies to gliadin in children with coeliac disease as measured by an immunofluorescence method.* J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. 1984; 3: 205-209.
5. UNSWORTH, D. J.; WALKER-SMITH, J. A.; HOLBOROW, E. J.: *Gliadin and reticulin antibodies in childhood coeliac disease.* Lancet 1983; 1: 874-875.
6. RIBES, C.; GILMANS, J. P.; POLANCO, I.; PEÑA, A. S.: *IgA anti gliadin antibodies in coeliac and inflammatory disease.* J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. 1984; 3: 676-682.
7. RIBES, C.; PEREDA, R. A.; FERRER, J.; PEÑA, A. S.: *The role of the measurement of IgA anti gliadin antibodies in a pediatric unit in Spain.* J. Clin. Nutr. Gastroenterol. 1986; 1: 26-29.
8. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; CALVO, C.; SOLÍS, P.: *Disminución de los anticuerpos anti gliadina y de la beta-2 microglobulina en los niños celíacos de acuerdo a su edad.* Bol. Pediatr. 1987; 28: 249-254.
9. BLANCO, A.; ARRANZ, E.; ALONSO, M.; TELLERÍA, J. J.: *Probable origen sistémico de los anticuerpos anti gliadina de tipo IgA.* Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin. 1987; 2: 185.
10. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; CALVO, C.; TELLERÍA, J. J.; GUIASOLA, J. A.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *IgA1 anti gliadin antibodies are the most specific in children with coeliac disease.* J. Clin. Nutr. 1986; 1: 291-295.
11. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; GUIASOLA, J. A.; CALVO, C.: *Estudio sobre la especificidad de los diferentes anticuerpos anti gliadina, séricos y secretores y de la beta-2 microglobulina en el diagnóstico de la enfermedad celíaca.* Premios Ordesa a la Investigación Pediátrica. Ed. Ordesa S.A. Barcelona, 1986, pp. 11-38.
12. VOLTA, U.; BONAZZI, C.; PISI, E.; SALARDI, S.; CACCIARI, E.: *Anti gliadin and antireticulin antibodies in coeliac disease and at onset of diabetes in children.* Lancet 1987; 11: 1.034-1.035.
13. HAKI, M.; HALLSTROM, O. y col.: *Reticulin antibodies, arthritis and coeliac disease in children.* Lancet 1988; 1: 479-480.
14. O'FARRELY, C.; MARTEN, D.; MELCHER, D. y col.: *Association between villous atrophy in rheumatoid arthritis.* Lancet 1988; 2: 819-822.
15. KURKI, P.; HELIOVAARA, M.; PALOSOU, T.; AHO, K.: *Food intolerance and rheumatoid arthritis.* Lancet 1988; 2: 1.419-1.420.
16. FORNASERI, A.; SINICO, R. A.; MALDIFASSI, P.; BERNARSONI, P.; VEGNI, M.; D'AMICO, G.: *Anticuerpos anti gliadina-IgA en la nefropatía mesangial por IgA (Enf. de Berger).* Br. Med. J. (ed. esp.) 1987; 2: 56-58.
17. ROSTOKER, G.; LAURENT, J.; ANDRE, C.; CHOLIN, S.; LAGRUE, G.: *High levels of IgA anti gliadin in patients who have IgA mesangial glomerulonephritis, but not coeliac disease.* Lancet 1988; 1: 356-357.
18. CHORZELSKI, T. P.; SULEJ, J.; TCHORZEWSKA, H.; JABLONSKA, S.; BEUTNER, E. H.; KUMAR, V.: *IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease.* NY Acad. Sci. 1984; 420: 325-334.
19. LEONARD, J. N.; CHORZELSKI, T. P.; BEUTNER, E. H. y col.: *IgA antiendomysial antibodies*

- detection in the serum of patients with dermatitis herpetiformis following gluten challenge.* Arch. Dermatol. Res. 1985; 277: 349-351.
20. KUMAR, J.; ACETTA, P.; BEUTNER, E.; HELM, F.: *Antiendomysial antibodies. A serological marker of dermatitis herpetiformis.* Arch. Dermatol. Res. 1986; 122: 459-462.
  21. KAPUSCINSKA, A.; ZALENWSKI, T.; CHORZELSKI, T. P. y col.: *Disease specificity and dynamics of changes in IgA class antiendomysial antibodies in coeliac disease.* J. Pediatr. Gastr. Nutr. 1987; 6: 529-534.
  22. RODRIGUEZ SORIANO, Y. y col.: *IgA anti gliadín antibodies in children with IgA mesangial glomerulonephritis.* Lancet 1988; 1: 1.109-1.110.
  23. ROSSI, T. M.; KUMAR, J.; LERNER, A.; HEITLINGER, L. A.; TUCKER, N.; FISHER, J.: *Relationship of endomysial antibodies to jejunal mucosal pathology: Specificity towards both symptomatic and asymptomatic celiacs.* J. Pediatr. Gastr. Nutr. 1988; 7: 858-863.
  24. CALABUIG, M.; POLO, P.; TORREGROSA, R.; TUSET, L. M.: *Estudio comparativo entre los anticuerpos anti gliadina clase IgA e IgG y un nuevo marcador serológico: Los anticuerpos anti endomysio clase IgA, para el diagnóstico y seguimiento de pacientes afectados de enteropatía sensible al gluten.* Premió Ordesa a la Investigación Pediátrica 1988. Doyma. Barcelona 1989, pp. 12-41.
  25. RUSEL, M. W.; MESTECKY, J.; JULIAN, B. A.; GALLA, J. H.: *IgA associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli.* J. Clin. Immunol. 1986; 6: 74-86.
  26. BALLARDIE, F. W.; WILLIAMS, S.; BRENCHLEY, P. E.; O'DONOGHUE, D. J.: *Autoimmunity in IgA nephropathy.* Lancet 1988; 1: 588-592.
  27. KUMAR, V.; BEUTNER, E. H.; CHORZELSKI, T. P.: *Distribution of monkey esophagus antigens re-*
  - active with IgA class antibodies in the sera of dermatitis herpetiformis patients.* Arch. Dermatol. Res. 1984; 276: 293-296.
  28. UNSWORTH, D. J.; WALKER-SMITH, J. A.; MAC-CARTHY, D.; HOLBOROW, E. J.: *Studies on the significance of the R-1 anti-reticulin antibody associated with gluten sensitivity.* Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1985; 76: 47-51.
  29. ETERMAN, K. P.; FELTKAMP, T. E. W.: *Antibodies to gluten and reticulin in gastrointestinal diseases.* Clin. Exp. Immunol. 1978; 31: 92-99.
  30. AURICCHIO, S.; MAZZACCA, G.; TOSI, R.; VISAKORPI, J.; MAKI, M.; POLANCO, I.: *Coeliac disease as a familial condition: Identification on asymptomatic coeliac patients within family groups.* Gastroenterol. Internat. 1988; 1: 25-31.
  31. CHORZELSKI, T. P.; BEUTNER, E. H.; SULEJ, J.; TCHORZEWSKA, H.; JABLONSKA, S.; KUMAR, V.; KAPUSCINSKA, A.: *IgA anti-endomysial antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease.* Br. J. Dermatol. 1984; 111: 395-402.
  32. KUMAR, V.; SIENIAWSKA, M.; BEUTNER, E.; CHORZELSKI, T.: *Are immunological markers of gluten-sensitive enteropathy detectable in IgA nephropathy?* Lancet 1988; 2: 1.307.
  33. ROSTOKER, G.; ANDRE, C.; BRANELLEC, A.; BOURHALA, S.; LAURENT, J.; LAGRUE, G.: *Lack of antireticulin and IgA antiendomysial antibodies in sera of patients with primary IgA nephropathy associated with circulating IgA antibodies to gliadin.* Nephron. 1988; 48: 81.
  34. LEONARD, J. N.; CHORZELSKI, T. P.; BEUTNER, E. H.; SULEJ, J.; GRIFFITHS, C. E. M.; KUMAR, V.; FRY, L.: *IgA anti-endomysial antibody detection in the serum of patients with dermatitis herpetiformis following gluten challenge.* Arch. Dermatol. Res. 1985; 277: 349-351.

*Petición de Separatas:*

Dr. A. BLANCO QUIRÓS  
 Departamento de Pediatría  
 Facultad de Medicina.  
 C/ Ramón y Cajal, 5  
 47005 VALLADOLID