

REVISION

Valor de los anticuerpos antigliadina

E. ARRANZ, J. J. TELLERÍA, A. BLANCO

RESUMEN: El diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC) se basa en el hallazgo de una atrofia vellositaria mediante una biopsia intestinal que debe ser repetida varias veces. Los anticuerpos antigliadina (AAG) se han propuesto como un marcador útil de la actividad de la EC. Sin embargo, estos anticuerpos también están presentes en otras enfermedades gastrointestinales, incluso en niños normales. Estos hallazgos hicieron dudosa la especificidad del estudio de los AAG. El ensayo inmunoenzimático (ELISA) es una técnica muy sensible y exacta que puede ser usada como screening de la EC, ayudando a seleccionar los pacientes que deben sufrir una biopsia intestinal.

El tipo más específico de AAG es la IgA1. Su síntesis es predominante en el bazo, al contrario que la IgA2 y la IgA secretora que se forman principalmente en la mucosa intestinal. Nuestros resultados nos hacen aconsejar la biopsia intestinal para el diagnóstico de EC en los niños que tienen AAG positivos de tipo IgA e IgA1. La biopsia de control en los celíacos con dieta libre de gluten se debe retrasar hasta que los AAG-IgA1 estén debajo de los límites normales. PALABRAS CLAVE: CELIACA, ANTICUERPOS ANTIGLIADINA, SUBTIPOS DE IgA.

VALUE OF ANTIGLIADIN ANTIBODIES. (SUMMARY): The diagnosis of coeliac disease (CD) is based on the finding of villous atrophy by an intestinal biopsy, which must be repeated several times. The antigliadin antibodies (AGA) have been proposed as a useful marker of CD activity. However, these antibodies are also present in other gastrointestinal diseases, even in normal children. These findings made doubtful the specificity of AGA study. The enzymeimmunoassay (ELISA) is a very sensitive and reliable technique which can be used for the screening of CD, helping to select the patients who must undergo an intestinal biopsy.

The most specific type of AGA is the IgA1. Their synthesis is prevailing in the spleen, on the contrary to IgA2 and secretory IgA which are mainly formed in the intestinal mucosa. Our results make us advise the intestinal biopsy for diagnosing the CD in the children with positive AGA of IgG and IgA1 type. The control biopsy in coeliac patients with gluten-free diet must be delayed until the IgA1-AGA were below normal limits. KEY WORDS: COELIAC, ANTIGLIADIN ANTIBODIES, IgA SUBTYPES.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca se define por la lesión del intestino delgado proximal, observada en personas susceptibles tras inge-

rir alimentos que contienen gluten. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, parece probable una patogenia inmune (1, 2) atribuyéndose en principio el origen de la lesión a la síntesis de autoanticuerpos

frente a la propia mucosa, formación de inmunocomplejos y activación del complemento (3), si bien actualmente se piensa que pueda ser provocada por reacciones tisulares mediadas por linfocitos (4).

El diagnóstico de la enfermedad está basado en la realización de una biopsia intestinal (5) tras sospechar el padecimiento por la clínica, expresada generalmente como un síndrome de malabsorción. Una vez observada la atrofia vellositaria inicial, se precisa de la realización de otras 2 biopsias: una para comprobar la normalización histológica tras suprimir el gluten de la dieta y otra para mostrar la recaída al introducir de nuevo una dieta normal. Confirmada la enfermedad, se retira definitivamente el gluten de la dieta, porque es incurable (6).

Lo cierto es que suelen necesitarse más biopsias, por dificultades técnicas o por imposibilidad para conocer el momento adecuado de realizarlas. Además se observan con más frecuencia formas monosintomáticas de enfermedad celiaca en las que la sospecha e indicación de la biopsia no está tan clara (7).

Se han estudiado algunas de las alteraciones en el sistema inmune de los celíacos con el fin de encontrar un marcador diagnóstico de la enfermedad, como la beta-2 microglobulina (8) o los anticuerpos anti-gliadina, o bien un índice del grado de actividad de la misma que indicara cuando está presumiblemente alterada la mucosa intestinal.

Era necesario encontrar una prueba de selección o screening, simple y no invasiva, para utilizar con enfermos de patología similar a la celiaca (9), además de que sirviera para disminuir el número de biopsias intestinales necesarias en el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados, con el ahorro de las molestias, tiempo y dinero que ello supone (10).

TÉCNICAS

Se conoce desde hace años la existencia de anticuerpos séricos frente a proteínas de la dieta y entre ellas el gluten. En 1962, Heiner (11) demostró con una técnica de microinmunodifusión, la existencia de estos anticuerpos que recibieron el nombre de anticuerpos séricos precipitantes o precipitinas (12), debido a las primeras técnicas empleadas (precipitación en gel, agar o agarosa).

Con la disposición de nuevas técnicas como las pruebas de fijación del complemento, hemaglutinación pasiva e inmunofluorescencia (IFL), ha seguido estudiándose el comportamiento de estos anticuerpos séricos, especialmente en lo que se refiere a su empleo como índice de actividad de la enfermedad (13). Actualmente la técnica más utilizada es el *enzimoinmunoensayo* (EIA) con su principal variante: ELISA sobre microplaca (11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Esta es una técnica de gran utilidad en la determinación de proteínas séricas de baja concentración y está basada en un principio similar al del radioinmunoensayo (RIA), pero más asequible y sin los problemas que el uso de esta última tiene (isótopos radiactivos, instalaciones adecuadas, etc.). Permite conjugar varios factores, dependiendo del material antigénico y del tipo de anticuerpos a determinar, sin perder la sensibilidad y reproducibilidad que exhibía el radioinmunoensayo (19).

La elevada especificidad aportada por los anticuerpos monoclonales, ha supuesto una importante mejora en la técnica de ELISA, permitiendo el estudio de las diferentes subclases de inmunoglobulinas con mayor facilidad que hasta ahora.

La sensibilidad expresada por cada técnica ha sido variable y los resultados obtenidos (con un rango muy amplio de valores positivos, tanto en celíacos como en

controles) son difíciles de comparar, dada la complejidad de cada método y la diversidad de los antígenos proteicos utilizados (10, 15).

COMPOSICIÓN Y SÍNTESIS DE ANTICUERPOS ANTIGLIADINA

Utilizando como antígenos extractos de harina de trigo, gluten, gliadina o sus productos metabólicos, numerosos autores han coincidido en expresar un aumento de anticuerpos antigliadina séricos en los enfermos celíacos en fase de actividad (21, 22, 23, 24, 25, 26), disminuyendo hasta valores normales tras instaurar el tratamiento dietético y elevándose de nuevo después de iniciar la prueba de provocación con la misma proteína (10, 11, 23, 24).

Esta elevación afecta principalmente a los anticuerpos de tipo IgG e IgA, aunque la especificidad atribuida a cada inmunoglobulina varía de unos autores a otros (16, 27, 28, 29). Con la sensibilidad de la técnica de ELISA, que permite una discriminación más neta entre valores normales y altos, parecen ser más específicos los anticuerpos antigliadina IgA, si bien son comunes también los títulos elevados de IgG, incluso con valores absolutos por encima de los que muestra la IgA (30).

Los títulos elevados de anticuerpos antigliadina en sangre periférica podrían reflejar la alta actividad local de las células productoras de inmunoglobulinas de la lámina propia intestinal. Se comprobó que hasta el 50 % de estos inmunocitos formaban anticuerpos específicos antigliadina (31, 32, 33, 34), siendo conocida la presencia de estos anticuerpos en heces y en otras secreciones digestivas (12, 24). Este marcado aumento celular observado en adultos y niños celíacos no tratados, en comparación con controles normales, es a

expensas de los inmunocitos productores de IgM (35), aunque en niños aumentan más las células formadoras de IgA (36, 37, 38). La supresión del gluten lleva a la rápida normalización de estas poblaciones celulares en los niños, siendo más lenta e incompleta en adultos (35, 37, 38).

Los datos obtenidos hasta el momento no indican variaciones significativas en los niveles de anticuerpos IgM, al contrario de lo que cabría pensar en relación con la población de inmunocitos-IgM de la pared intestinal (26, 28, 30). Respecto a los anticuerpos IgD, se ha señalado en alguna publicación (39) una mayor elevación de estos anticuerpos antigluten en la fase activa, respecto a anticuerpos frente a otros antígenos dietéticos. Por el contrario, los niveles de IgE se mantienen en el rango de valores que exhiben los controles normales.

En un trabajo recientemente publicado por nosotros (30), estudiamos el comportamiento de los anticuerpos secretores, especialmente IgA secretora a través de la detección de pieza secretora (PS), cuya síntesis se realiza en el intestino. Estos anticuerpos, presentes en las secreciones, están elevados en el suero de los celíacos, así como en otras enfermedades gastrointestinales. Cuando la síntesis de estas inmunoglobulinas se realiza en las estructuras linfoides próximas a la mucosa intestinal, la distribución de subclases (IgA1 e IgA2) es diferente a la formada en el bazo o ganglios linfáticos, con similar aportación de ambas en las secreciones, al contrario de lo que ocurre en la circulación sistemática, donde la IgA2 representa sólo el 10-15 % del total.

Los resultados obtenidos en enfermos que previamente mostraron tasas de IgA elevadas (30), indican que es *más específica la subclase IgA1* en celíacos en actividad, no encontrándose valores elevados de estos anticuerpos en fase de remisión ni en

enfermos con patología gastrointestinal no celiaca. Estos datos concuerdan con un patrón de síntesis de anticuerpos a nivel sistémico, concretamente en el bazo, distinto al producido cuando la síntesis es en el sistema inmune digestivo.

Por otro lado, los valores elevados de anticuerpos IgA secretora de síntesis intestinal tardaban mucho más tiempo en normalizarse, incluso en fase de remisión. En los celíacos en actividad había una correlación entre los valores de anticuerpos con pieza secretora frente a gliadina y otros antígenos alimentarios (lactoglobulina y ovoalbúmina), indicando que se trata de una consecuencia del daño intestinal común a todas las proteínas de la dieta.

Se ha señalado que la mayor o menor respuesta de anticuerpos antigliadina, estaría condicionada genéticamente (40), habiéndose reconocido una incidencia familiar de anticuerpos antigliadina y antirreticulina (41). Tal predisposición genética a la formación de niveles elevados de estos anticuerpos podría estar en relación con la presencia de determinados haplotipos del sistema HLA (40, 42) o de algunos idiotipos de la IgG (43).

La edad del niño también influye en el nivel de anticuerpos antigliadina, observándose tasas más elevadas en los menores de 2 años, especialmente de IgA (29) así como en los primeros meses de tratamiento dietético, en los que puede producirse un llamado «fenómeno de saturación» con una respuesta elevada de anticuerpos antes de normalizarse los valores.

Kagnoff y cols. (44) sugieren por otro lado, la posibilidad de que existan reacciones cruzadas de anticuerpos, dada la similitud existente entre determinadas secuencias polipeptídicas de la gliadina y el adenovirus humano 12, serotipo aislado con frecuencia en el tracto gastrointestinal. Anteriormente ya se habían señalado otras

posibles reacciones cruzadas del gluten con otros antígenos como la reticulina y el colágeno (45).

ANTICUERPOS ANTIGLIADINA Y ENFERMEDAD CELIACA

— *Valor patogénico.* Con las técnicas citadas y en especial el ensayo-ELISA ha podido conocerse el comportamiento de los anticuerpos antigliadina en la enfermedad celiaca, aunque estas determinaciones no han sido totalmente específicas al encontrarse respuestas similares con otros anticuerpos frente a diversos antígenos de la dieta distintos al gluten (24) y en otras enfermedades gastrointestinales.

La disparidad de los resultados publicados por distintos autores, respecto a los niveles y frecuencia de los títulos elevados, junto a la falta de correlación entre la tasa de algunos de estos anticuerpos y el grado de actividad de la enfermedad (9), hizo perder el interés por estas determinaciones y relegar a un segundo plano su uso diagnóstico.

Se supuso que la aparición de estos anticuerpos respondía a la existencia de una inflamación de la mucosa intestinal por el proceso en curso, que aumentaría la permeabilidad al paso de todos los antígenos llegados a la luz intestinal (24, 46), es decir, representando un reflejo del grado de integridad o daño de la mucosa sin relación directa con la patogenia de la enfermedad (9). Sin embargo, y de acuerdo con los datos que hemos publicado, nos parece interesante que el patrón de síntesis de anticuerpos antigliadina (con predominio de IgA1) observado en la enfermedad celiaca (30), implica que la formación de estos anticuerpos puede hacerse principalmente fuera de inmunidad gastrointestinal, probablemente en el bazo, donde se procesaría el antígeno después de absorberse en la mucosa del intestino. (Fig. 1).

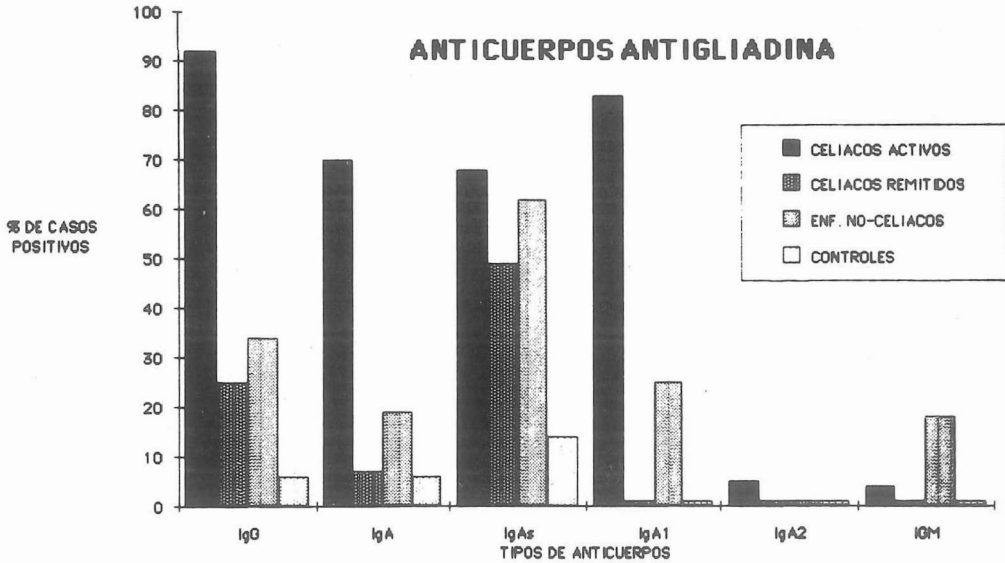


FIG. 1. Frecuencia de los anticuerpos anti gliadina en pacientes celíacos, en enfermos gastrointestinales crónicos no-celíacos y en controles normales. Se incluyen los diferentes tipos y subtipos de inmunoglobulinas. IgAs significa anticuerpos conteniendo pieza secretora que han refluído al suero.

Es decir, los anticuerpos más específicos en esta enfermedad (IgA1) se sintetizarían lejos de la lesión intestinal, siguiendo la vía habitual de otros antígenos llegados por vía digestiva a través de la circulación portal hasta el bazo. Por otro lado, los anticuerpos de síntesis local en el intestino, (IgA con pieza secretora), serían los más inespecíficos y representarían una consecuencia de la lesión ya formada.

Hasta ahora, ningún método puede reemplazar a la biopsia intestinal en el diagnóstico definitivo de la enfermedad celíaca. No obstante, el estudio de los anticuerpos anti gliadina representa un instrumento útil para la selección de los pacientes que deben someterse a una biopsia, y para determinar en qué momento realizarla (27, 40).

— *Valor diagnóstico.* En general, la valoración de cada anticuerpo para el diagnóstico de la enfermedad celíaca varía

según la técnica empleada por cada autor. Con el método de ELISA son más específicos los de tipo IgA, mientras los anticuerpos IgG parecen ser también habituales en otras enteropatías, donde mantienen tasas estables en cualquier fase de la enfermedad (13, 14, 27, 30). Además, los niveles elevados de anticuerpos IgG tardan más tiempo en normalizarse que los IgA, después de someter al paciente a tratamiento con dieta sin gluten (26, 29).

De acuerdo con estas ideas, Savilahti y cols. (29), utilizando el método de ELISA, detectaron anticuerpos anti gliadina de tipo IgA en un grupo de niños celíacos menores de 2 años, con una frecuencia mayor a la observada en el grupo de controles normales, mientras en 2 niños que asociaban un déficit de IgA se observaba un aumento compensatorio de anticuerpos IgM. Tras suprimir el gluten de la dieta, los títulos descendieron en un corto período de tiempo. Los autores pensaban que

la mayoría de los anticuerpos procedían del intestino, aunque no pudieron probarlo. Posteriormente, se criticó este trabajo (26) por no utilizar otros antígenos distintos al gluten, ni enfermos gastrointestinales no celíacos como controles. (Tabla I).

Los autores que no confirman los datos anteriormente expuestos (10, 11, 15, 16, 19), siguen insistiendo en la utilidad de los *anticuerpos antigliadina de tipo IgG* para el estudio de los enfermos celíacos. En este sentido, Stern y cols. (15) y utili-

TABLA I. VARIACIONES DE LOS DISTINTOS TIPOS DE ANTICUERPOS ANTIGLIADINA

	CELIACOS ACTIVOS.	CELIACOS REMITIDOS.	OTRAS ENTEROPATIAS.
IgG	↑ ↑	↓ (lento)	↑
IgA	↑ ↑	↓ (rápido)	↑
A ₁	↑ ↑	↓ (rápido)	↑/N
A ₂	↑/N	↑/N	↑/N
# A ₅	↑ ↑	↓ (lento)	↑ ↑
IgM	↑/N	↑/N	—
IgD	↑	↑/N	—
IgE	↑/N	↑/N	## ↑

Se refiere a anticuerpos séricos conteniendo P.S.

Están elevados en la alergia a cereales.

Otros autores (28), con el mismo método para los 5 tipos de anticuerpos anti-gluten, consideran también que la elevación de los anticuerpos IgA, especialmente en niños menores de 3 años, tiene una relación más estrecha con la lesión atrófica vellositaria, que los anticuerpos de tipo IgG (aunque estén elevados ambos). Los niveles elevados de IgG aparecían en muchos niños con mucosa normal u otras enteropatías. Además, observaron un rápido descenso de los anticuerpos IgA tras seguir una dieta exenta de gluten, mientras los de tipo IgG lo hacían más lentamente, impidiendo su utilización para monitorizar los efectos del tratamiento en estos enfermos. Estudiaron también IgE, encontrando títulos elevados junto a la lesión atrófica de la mucosa y ausencia de IgM específica, de acuerdo con otras publicaciones (26, 47).

zando un método de inmunofluorescencia-IFL indirecta (con eritrocitos humanos revestidos de gliadina), encuentran una buena correlación, aunque no absoluta, entre los títulos de IgG antigliadina y el grado de anormalidad mucosa, establecido por biopsias paralelas, así como con el estado dietético de los niños celíacos que forman la población de estudio.

Según la prueba de inmunofluorescencia desarrollada por este último autor, pueden determinarse anticuerpos de este tipo en casi el 100 % de los pacientes celíacos, desapareciendo éstos entre 6 y 24 meses después de retirar el gluten de la dieta (10). Otros (16), utilizando este mismo método, encuentran diferencias en los valores de anticuerpos IgG antigliadina, entre grupos de individuos normales, pacientes no celíacos con diarrea crónica y

celíacos con o sin tratamiento, y durante la prueba de provocación con gluten.

Por último, Volta y cols. (19), estudiaron anticuerpos antigliadina comparando las 2 técnicas a la vez: inmunofluorescencia (IFL) y enzimoimmunoensayo (ELISA). Ambas técnicas mostraron una sensibilidad similar, aunque la especificidad del ELISA era algo superior. Los anticuerpos IgA antigliadina, tanto por ELISA como por IFL, sólo eran detectados en celíacos con la enfermedad activa (a diferencia de otros autores, 26), mientras que los «falsos positivos» observados por el método de ELISA, aparecieron siempre en las determinaciones de IgG antigliadina.

De este modo, valores elevados de anticuerpos IgA antigliadina son sugestivos de enfermedad celíaca (26, 29, 40), aumentando la sensibilidad diagnóstica si se consideran juntos los títulos de IgA e IgG (14), aunque ésto no está confirmado por todos (7, 48).

Nosotros (30) creemos que valores elevados de IgG e IgA1 en niños, deben aconsejar la realización de una biopsia intestinal por sospecha de celíaca, mientras que si la elevación afecta sólo a los anti-

cuerpos con pieza secretora, la lesión mucosa es inespecífica y no es obligada la biopsia. La prueba biopsica de control tras iniciar el tratamiento con dieta sin gluten, estaría indicada cuando se normalizaran los valores de IgA1. (Tabla II).

ANTICUERPOS ANTIGLIADINA EN OTRAS ENFERMEDADES

Se han encontrado anticuerpos antigliadina en otras enfermedades gastrointestinales crónicas, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, intolerancia transitoria al gluten, enteropatía por leche de vaca y dermatitis herpetiforme (26), e incluso en la población de controles sanos (13). Cabe pensar que una mucosa alterada por alguna causa, puede responder inespecíficamente frente a cualquier antígeno alimentario llegado a la luz, incluido el gluten en las harinas de los cereales.

También se ha publicado relaciones entre la celíaca y otras enfermedades, consideradas a veces como manifestación de la primera, tal es el caso del hipocrecimiento (7), diabetes (49, 50) o hemosiderosis pulmonar idiopática (51, 52).

TABLA II. PAUTAS DIAGNOSTICAS BASADAS EN LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIGLIADINA

— Estudio al comienzo.			
#	IgG, IgA ₁	↑ ↑	: Indicación Biopsia.
#	IgA _s	↑	: Lesión mucosa.
Biopsia no obligada.			
— Estudio durante la evolución.			
#	IgA ₁	N	: Indicación biopsia de control.

BILIOGRAFIA

1. DOUGLAS, AP. (1975): *The Immunological Basis of Coeliac Disease*. En *Frontiers of Gastrointestinal Research*. Vol. I: Immune Disorders. Ed. Van der Reis, L. Basel (Switzerland): S. Karger.
2. ASQUITH, P.; HAENEY, MR. (1979): *Coeliac disease*. En *Immunology of the Gastrointestinal Tract*. Churchill Livingstone, Edimburgo, pp. 66.
3. BLANCO, A.; ALONSO, M.; SOLIS, P.; CALVO, C.; SÁNCHEZ VILLARES, E. (1983): *Immunology of coeliac disease: complement, immunocomplexes and beta-2 microglobulin*. *Folia Allergol Immunol Clin* 30 (supl. 4): 21.
4. FERGUSON, A.; McDONALD, TT.; HOLDEN, RJ.; McCLURE, JP. (1975): *Cell mediated immunity to gliadin within the small intestinal mucosa in coeliac disease*. *Lancet* I: 895.
5. MEEUWISSE, G. (1970): *Diagnostic criteria in coeliac disease*. *Acta Paediatr Scand* 59: 461.
6. LEBENTHAL, E.; BRANSKI, D. (1981): *Childhood coeliac disease. A reappraisal*. *J. Pediatr* 98: 681.
7. CACCIARI, E.; SALARDI, S.; VOLTA, U.; BIASCO, G.; LAZZARI, R.; CORAZZA, GR.; FELICIANI, M.; CIOGNANI, A.; PARTESOTTI, S.; AZZARONI, D.; TASSONI, P.; PIRAZZOLI, P.; BIANCHI, FB.; PISI, E. (1985): *Can Antigliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with sort stature*. *Lancet* I: 1469.
8. BLANCO, A.; ALONSO, M.; CILLERUELO, ML.; SOLIS, F.; CALVO, C.; SÁNCHEZ VILLARES, E. (1985): *Increased serum beta-2 microglobulin levels in active coeliac disease*. *J. Pediatr. Gastr Nutr.* 4: 311.
9. FALCHUCK, ZM. (1979): *Update on gluten sensitive enteropathy*. *Am. J. Med.* 67: 1085.
10. SIGNER, E.; BURGİN-WOLFF, A.; BERGER, R.; BIRBAUMER, A.; JUST, M. (1979): *Antibodies to gliadin as a screening test for coeliac disease*. *Helv. Paediat Acta* 34: 41.
11. BURGİN-WOLFF, A.; HERNÁNDEZ, R.; JUST, E. SIGNER, E. (1976): *Immunofluorescent antibodies against gliadin: A Screening test for coeliac disease*. *Helv Paed Acta* 31: 375.
12. KATZ, J. KANTOR, F.; HERSKOVIC, T. (1968): *Intestinal antibodies to wheat fractions in coeliac disease*. *Ann Int Med.* 69: 1149.
13. SCOTT, H.; BRANDTZAEG, P.; THORBY, E.; BAKLIEN, K.; FAUSA, O.; EK J. (1983): *Mucosal and systemic immune response patterns in coeliac disease*. *Ann Allergy* 51: 233.
14. LINDBERG, T.; NILSSON, L.-Å.; BORULF, S.; CAVELL, B.; FALLSTROM, SP.; JANSSON, U.; STENHAMMAR, L.; STINTZING, G. (1985): *Serum IgA and IgG gliadin antibodies and small intestinal mucosal damage in children*. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 4: 917.
15. STERN, M.; FISCHER, K.; GRUTTNER, R. (1979): *Immunofluorescent serum gliadin antibodies in children with coeliac disease and various malabsorptive disorders*. *Eur. J. Pediatr* 130: 155.
16. BLAZER, S.; NAVEH, Y.; BERANT, M.; MERZBACH, D.; SPERBER, S. (1984): *Serum IgG antibodies to gliadin in children with coeliac disease as measured by an immunofluorescence method*. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 3: 205.
17. UNSWORTH, DJ.; MANUEL, PD.; WALKER-SMITH, JA.; CAMPBELL, CA.; JOHNSON, GD.; HOLBOROW, EJ. (1981): *New immunofluorescent blood test for gluten sensitivity*. *Arch Dis Child* 56: 864.
18. KIEFFER, M.; FRAZIER, PJ.; DANIELS, NWR.; CICLITIRA, PJ.; COOMBS, RRA. (1981): *Serum antibodies (measured by MrsPAH) to alcohol soluble gliadins in adult coeliac patients*. *J. Immunol Methods* 42: 131.
19. VOLTA, U.; LENZI, M.; LAZZARI, R.; CASSANI, F.; COLLINA, A.; BIANCHI, FB.; PISI, E. (1985): *Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and micro-Elisa method: markers of active childhood and adult coeliac disease*. *Gut* 26: 667.
20. BERTELE, RM.; BURGİN-WOLFF, A.; BERGER, R.; GORNY, RM.; HARMS, HK. (1985): *The fluorescent immunosorbent test for IgG gliadin antibodies and the leucocyte migration inhibition test in coeliac disease, comparison of diagnostic value*. *Eur J. Pediatr* 144: 58.
21. ALP, HH.; WRIGHT, R. (1971): *Autoantibodies to reticulín in patients with idiopathic steatorrhea, coeliac disease and Crohn's disease and their relation to immunoglobulin and dietary antibodies*. *Lancet* II: 682.
22. CARSWELL, F.; FERGUSON, A. (1971): *Studies of antibodies food protein in coeliac disease*. *Arch Dis Childh* 46: 739.
23. CARSWELL, F.; FERGUSON, A. (1972): *Food antibodies in serum. A screening test for coeliac disease*. *Arch Dis Childh* 47: 594.
24. FERGUSON, A.; CARSWELL, F. (1972): *Precipitins to dietary proteins in serum and upper intestinal secretions of coeliac children*. *Brit Med. J.* I: 75.
25. ROSSIPAL, E. (1970): *Precipitins to aqueous extract of flour in coeliac disease*. *Arch. Dis. Childh* 45: 820.
26. UNSWORTH, DJ.; WALKER-SMITH, JA.; HOLBOROW, EJ. (1983): *Gliadin and reticulín antibodies in childhood coeliac disease*. *Lancet* I: 874.

27. RIBES KONINCKX, C.; GILIAMS, JP.; POLANCO, I.; PEÑA, AS. (1984): *IgA antigliadin antibodies in coeliac and inflammatory bowel disease*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 3: 682.
28. JUTO, P., FREDRIKZON, B.; HERNELL, O. (1985): *Gliadin-specific serum immunoglobulins A, E, G, and M in childhood: relation to small intestine mucosal morphology*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 4: 723.
29. SAVILAHTI, E.; VIANDER, M.; PERKKIO, M.; VAINIO, E.; KALIMO, K.; REUNALA, T. (1983): *IgA antigliadin antibodies: A marker of mucosal damage in childhood coeliac disease*. Lancet I: 320.
30. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; CALVO, C.; TELLERÍA, JJ.; GUIASOLA, JA.; SÁNCHEZ-VILLARES, E. (1986): *IgA-I antigliadin antibodies are the most specific in children with coeliac disease*. J. Clín. Nutr. Gastroenterol. (En prensa).
31. FALCHUK, ZM.; STROBER, W. (1974): *Gluten-sensitive enteropathy: Synthesis of antigliadin antibody in vitro*. Gut 15: 947.
32. STERN, M.; DIETRICH, R. (1982): *Gliadin and immunoglobulin containing cells of small intestinal lamina propria in childhood coeliac disease*. Eur. J. Pediatr 139: 13.
33. PLAUT, AG. (1978): *Microbiological IgA proteases*. N. Engl J. Med. 298: 1459.
34. HAUPTMAN, SP.; TOMASI, T. (1976): *The secretory immune system*. En: Fudenberg, HH., ed. *Basis and clinical immunology*. Lange, M. Publ. Los Altos, California, pp. 170.
35. BLANCO, A. (1972): *Contribución al estudio de la inmunopatología digestiva*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediatr 13: 107.
36. SAVILAHTI, E. (1972): *Intestinal immunoglobulins in children with coeliac disease*. Gut 13: 958.
37. LANCASTER-SMITH, M.; KUMAR, P.; MARKS, R.; CLARK, ML.; DAWSON, AM. (1974): *Jejunal mucosal immunoglobulin containing cell and jejunal fluids immunoglobulins in adult coeliac disease and dermatitis herpetiformis*. Gut. 15: 371.
38. GASBARRINI, G.; MIGLIO, F.; SERRA, MA.; BARNARDI, M. (1974): *Immunological studies of the jejunal mucosa in normal subjects and adult coeliac patients*. Digestion 10: 122.
39. BAHNA, SL.; TATENO, K.; HEONER, DC. (1980): *Elevated IgD antibodies to wheat in coeliac disease*. Ann Allerg 44: 146.
40. RIBES KONINCKX, C.; PEREDA PÉREZ, RA.; FERRER CALVETE, J.; PEÑA, AS. (1986): *The value of the measurement of IgA antigliadin antibodies in a pediatric unit in Spain. A prospective study*. J. Clín. Nutr. Gastroenterol 1: 26.
41. STERN, M.; McDONALD, TT.; HOLDEN, RJ.; McCLURE, JP. (1980): *Serum antibodies against gliadin and reticulin in a family study of coeliac disease*. Eur. J. Pediatr. 135: 31.
42. MEARIN, ML.; RIBES, C.; BIEMOND, I.; POLANCO, I.; PEÑA, AS. (1984): *Influence of genetic factors on the serum levels of antigliadin antibodies in coeliac disease*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 3: 373.
43. KAGNOFF, MF.; WEISS, JB.; BROWN, RJ.; LEE, T.; SCHANFIELD, MS. (1983): *Immunoglobulin allotype markers in gluten-sensitive enteropathy*. Lancet I: 952.
44. KAGNOFF, MF.; AUSTIN, RK.; HUBERT, JJ.; BERNARDIN, JE.; KASARDA, DD.; (1984): *Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease*. J. Exp. Med. 160: 1544.
45. SEAH, PP.; FRY, L.; HOLBOROW, EJ.; ROSSITER, MA.; DOE, WF.; MAGALHAES, AF.; HOFFBRAND, AV. (1973): *Antireticulin antibody: incidence and diagnostic significance*. Gut 14: 311.
46. BJARNASON, I.; MARSH, MN.; PRICE, A.; LEVI, AJ.; PETERS, TJ. (1985): *Intestinal permeability in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis*. Gut 26: 1214.
47. BLANCO, A.; ALONSO, M.; SOLIS, P.; CALVO, C.; CATOIRA, A.; SÁNCHEZ VILLARES, E. (1981): *Irregular comportamiento del complemento en la celiaca*. An. Esp. Pediatr. 15: 449.
48. RUBINO, A. (1978): *Le défaut de peptidase dans la maladie coeliaque: la fastination de la hypothèse*. Arch. Franc. Pediatr. 35: 341.
49. MAKI, M.; HALLSTROM, O.; HUUPPONEN, T.; VEISIKARI, T. VISAKORPI, JK. (1984): *Increased prevalence of coeliac disease in Diabetes*. Arch. Dis. Child 59: 739.
50. SAVILAHTI, E.; PELKONEN, P.; HOLMBERG, C.; PERKKIO, M.; UNSWORTH, J. (1985): *Atrofia vellositaria yeyunal refractaria fatal, conectivopatía y diabetes en una niña con anticuerpos anticélula epitelial intestinal*. Acta Paediatr Scand (ed. esp.) 3: 515.
51. HEINER, DC.; SEARS, JW.; KNIKER, WT. (1962): *Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia and pulmonary hemosiderosis*. Am. J. Dis. Child. 103: 634.
52. WRIGHT, PH.; MENZIES, IS.; POUNDER, RE.; KELING, PWN. (1981): *Adult idiopathic pulmonary hemosiderosis and coeliac disease*. Q. J. Med. 197: 95-102.