

# Prevalencia relativa de anticuerpos IgG antigliadina deaminada e IgA antitransglutaminasa tisular en pacientes con síndrome antifosfolipídico

## Relative prevalence of IgG anti-deaminated gliadin and IgA anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with antiphospholipid syndrome

Mariana Casco<sup>1</sup>, Marcela Demarchi<sup>2</sup>, María Agustina Racca<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción.** Tanto el síndrome antifosfolipídico (SAF) como la enfermedad celíaca (EC) comparten manifestaciones clínicas como la hipercoagulabilidad, fenómenos trombóticos, manifestaciones neurológicas, abortos recurrentes, neonatos pequeños para la edad gestacional, restricción de crecimiento fetal e hiperprolactinemia. La pre-eclampsia es una de las complicaciones graves en SAF y en EC está en discusión su asociación. Los reportes de posible asociación entre estas patologías y/o anticuerpos comunes a ambas es escasa. En este estudio se utilizó la combinación IgA antitransglutaminasa tisular/IgG antigliadina deaminada (IgA aTGt/IgG aGDP), la cual es recomendada como técnica de screening para EC, además de independizarse del nivel sérico de IgA total.

**Materiales y métodos.** En el grupo de estudio se incluyeron 61 muestras de suero de pacientes con SAF (de los cuales 22 corresponden a SAF con preeclampsia) y en el grupo control 62 muestras de suero de pacientes con otras patologías autoinmunes. En ambos grupos se dosaron IgG aGDP e IgA aTGt por enzimoimmunoensayo (ELISA) e inmunoglobulina A total sérica (IgA) por inmunoturbidimetría.

**Resultados.** Se calcularon las prevalencias de estos anticuerpos en SAF vs. grupo control: IgA aTGt (4,9% vs. 3,2%;  $p=0,680$ ), IgG aGDP (3,3% vs. 8,1%;  $p=0,440$ ) e IgA aTGt/IgG aGDP (1,6% vs. 1,6%;  $p=1,000$ ), respectivamente; las prevalencias de estos anticuerpos en SAF con preeclampsia vs. control fueron: IgA aTGt (9,1% vs. 3,2%;  $p=0,280$ ), IgG aGDP (4,5% vs. 8,1%;  $p=1,000$ ) e IgA aTGt/IgG aGDP (4,5% vs. 1,6%;  $p=0,458$ ) respectivamente. En ninguno de los casos hubo asociación estadísticamente significativa. **Discusión.** A pesar de la poca bibliografía sobre el tema, los resultados son concordantes con lo reportado. Sería conveniente seguir realizando estudios para comprender la presencia de anticuerpos de celiaquismo en pacientes con SAF y su posible participación en los mecanismos inmunopatogénicos de dicha patología.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolipídico, enfermedad celíaca, anticuerpo antitransglutaminasa tisular, anticuerpo antigliadina deaminada, prevalencia, asociación.

### Abstract

**Introduction.** Both the antiphospholipid syndrome (APS) and celiac disease (CD) share clinical manifestations such as hypercoagulability, thrombotic phenomena, neurological manifestations, recurrent abortions, small-for-gestational age infants, fetal growth restriction and hyperprolactinemia. Pre-eclampsia is one of the serious complications in APS and its association is under discussion in CD. Reports of possible association between these pathologies and / or antibodies common to both are scarce. In this study, the combination of anti-tissue transglutaminase IgA / anti-deaminated IgG (IgA aTGt / IgG aGDP) was used, which is recommended as a screening technique for CD, in addition to being independent of the serum level of total IgA.

**Materials and methods.** The study group included 61 serum samples from patients with APS (of which 22 correspond to APS with pre-eclampsia) and 62 serum samples from patients with other autoimmune pathologies in the control group. Both groups were dosed with IgG aGDP and IgA aTGt by enzyme immunoassay (ELISA) and total serum immunoglobulin A (IgA) by immunoturbidimetry.

**Results.** The prevalences of these antibodies were calculated in SAF vs control group: IgA aTGt (4.9% vs. 3.2%;  $p = 0.680$ ), IgG aGDP (3.3% vs. 8.1%;  $p = 0.440$ ) and IgA aTGt / IgG aGDP (1.6% vs. 1.6%;  $p = 1,000$ ), respectively; the prevalences of these antibodies in APS with pre-eclampsia vs. control were: IgA aTGt (9.1% vs. 3.2%;  $p = 0.280$ ), IgG aGDP (4.5% vs. 8.1%;  $p = 1,000$ ) and IgA aTGt / IgG aGDP (4.5% vs. 1.6%;  $p = 0.458$ ) respectively. In none of the cases was there a statistically significant association.

**Discussion.** Despite the limited bibliography on the subject, the results are consistent with what has been reported. It would be advisable to continue carrying out studies to understand the presence of celiac antibodies in patients with APS and their possible participation in the immunopathogenic mechanisms of this pathology.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, celiac disease, anti-tissue transglutaminase antibody, anti-deaminated gliadin antibody, prevalence, association.

*Alergia e Inmunología Clínica 2021;40(1):020-023*

1. Bioquímica. Sección de Inmunología. Servicio de Bioquímica. Hospital Córdoba. Ministerio de Salud. Provincia de Córdoba. Rep. Argentina.
2. Bioquímica Especialista en Inmunología. Sección de Inmunología. Servicio de Bioquímica. Hospital Córdoba. Ministerio de Salud. Provincia de Córdoba. Rep. Argentina.

Correspondencia: Mariana Casco. Sección de Inmunología. Av Patria y Libertad. Hospital Córdoba. (CP 5000) Córdoba. Rep. Argentina. [bioq.mariana.casco@gmail.com](mailto:bioq.mariana.casco@gmail.com)

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 12/01/2021 | Aceptado: 10/03/2021

### Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un desorden autoinmune caracterizado por eventos trombóticos (arteriales y/o venosos y/o de la microcirculación), morbilidad obstétrica y la presencia persistente de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos o complejos de proteínas-fosfolípidos, conocidos como antifosfolípidos<sup>1,2</sup>. La prevalencia ronda 0,02%-0,05% en la población general, dependiendo del origen étnico<sup>3,4</sup>. La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten

**TABLA 1.** Prevalencias de autoanticuerpos en SAF, SAF con preeclampsia y grupo control.

	Pacientes SAF (n=61)		SAF c/pre-eclampsia (n=22)		Control (n=62)	
	n	Prevalencia	n	Prevalencia	n	Prevalencia
IgAaTGt +/-	3 / 58	4,9% / 95%	2 / 20	9,1% / 90,9%	2 / 60	3,2% / 96,8%
IgGaGDP +/-	2 / 59	3,3% / 96,7%	1 / 21	4,5% / 95,5%	5 / 57	8,1% / 91,9%
IgAaTGt / IgGaGDP +/-	1 / 60	1,6% / 98,4%	1 / 21	4,5% / 95,5%	1 / 61	1,6% / 98,4%

es una patología autoinmune crónica, sistémica<sup>5</sup>, poligénica y multifactorial, caracterizada por una respuesta inmunológica inapropiada, en individuos susceptibles genéticamente, a las prolaminas: gliadina (fracción hidrofóbica del gluten) en el trigo y proteínas similares en la cebada (hordeínas), el centeno (secalinas) y en la avena (avenina)<sup>6</sup>, provocando inflamación y daño de la mucosa intestinal<sup>7</sup>. En la población general la prevalencia ronda el 1%<sup>8</sup>.

Las características clínicas compartidas entre ambas patologías son la hipercoagulabilidad, fenómenos trombóticos, manifestaciones neurológicas, abortos recurrentes, neonatos pequeños para la edad gestacional, restricción de crecimiento fetal<sup>9,10</sup> e hiperprolactinemia<sup>11</sup>.

Los casos reportados de coexistencia de EC y SAF son escasos<sup>12-14</sup> y existen también unos pocos estudios que relacionan algunas de las manifestaciones clínicas comunes a ambas enfermedades como complicaciones obstétricas, manifestaciones neurológicas y neuropatías periféricas con la presencia de anticuerpos antiendomisio (EMA), aTGt y antitransglutaminasa 6 (aTG6)<sup>10,15-19</sup>. Otros estudios demuestran asociación significativa con IgA EMA<sup>9</sup>, IgA antigliadina (IgA aAGA), IgG aTGt en pacientes con SAF y no significativa con IgA aTGt e IgG AGA<sup>20</sup>.

Es de utilidad como *screening* la determinación de IgA aTGt ya que tiene una sensibilidad mayor al 90% y especificidad mayor al 95%, pero como el 2%-3% de los pacientes con EC poseen déficit de IgA sérica se recomienda realizar IgG aGDP, que tiene una especificidad mayor al 98% para EC (mayor especificidad que la IgG aTGt en pacientes con déficit de IgA)<sup>7,21</sup>; por lo tanto, la combinación de IgA aTGt e IgG aGDP es una buena técnica para detección de pacientes con EC y deficiencia de IgA ya que reconocen autoantígenos distintos, en lugar de la combinación IgA aTGt e IgA EMA que reconocen el mismo autoantígeno, además de la relación costo-beneficio<sup>8,22,23</sup>. La preeclampsia es una de las complicaciones obstétricas graves en SAF<sup>24</sup>, mientras que en EC está aún en discusión su posible asociación<sup>25</sup>.

No existen reportes en la bibliografía de la presencia IgA aTGt e IgG aGDP en pacientes con diagnóstico de SAF, además de que hay escasos reportes referidos a la posible asociación entre ambas entidades.

## Objetivo

Evaluar la prevalencia de IgG aGDP e IgA aTGt en pacientes con diagnóstico de SAF y en pacientes con SAF que hayan presentado preeclampsia, ya que esta se presenta como una complicación obstétrica grave.

## Materiales y métodos

Estudio caso-control observacional analítico retrospectivo. Se procesaron muestras de sueros conservadas a -20°C pertenecientes a la seroteca de la Sección de Inmunología del Laboratorio del Hospital Córdoba y se analizaron durante

los meses de enero a junio de 2016. La nómina de pacientes del grupo en estudio y del grupo control fue otorgada por el servicio de Reumatología, los cuales fueron diagnosticados y realizado el seguimiento por dicho servicio. Fue consultado el historial de determinaciones de laboratorio en el Sistema Informático de Laboratorio Omega del servicio de Bioquímica y se revisaron las historias clínicas de dicha institución correspondientes a los pacientes. Según el reglamento del Comité de Ética de nuestro hospital, este tipo de estudio no requiere su aprobación. De toda la población estudiada, sólo un paciente poseía valores no dosables de IgA sérica, el cual fue incluido dentro del trabajo.

## Grupo en estudio

Se analizaron muestras de suero de 61 pacientes con SAF (54 mujeres y 7 hombres, edad promedio: 46,5 años, rango 25-68 años), de las cuales 22 muestras corresponden a pacientes que manifestaron SAF con preeclampsia (22 mujeres, edad promedio: 34 años, rango 25-43 años). El diagnóstico de los pacientes se realizó de acuerdo a los Criterios de Clasificación de Sydney 2004 para el Síndrome Antifosfolipídico<sup>24</sup>.

**Criterios de inclusión.** Pacientes diagnosticados con SAF y sin criterios sospechosos de EC hasta el momento de la realización de este estudio.

**Criterios de exclusión.** Pacientes con diagnóstico de SAF y sospecha de EC al momento de realización de este estudio.

## Grupo control

Se analizaron muestras de suero de 62 pacientes con distintas patologías autoinmunes a las estudiadas (58 mujeres y 4 hombres, edad promedio: 48,5 años, rango 23-74 años), integrado por 23 muestras de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), 19 con artritis reumatoidea (AR) y 20 con síndrome de Sjögren (SS), todos ellos clasificados y diagnosticados por el Servicio de Reumatología de dicha institución. **Criterios de inclusión.** Pacientes diagnosticados según criterio de cada patología y sin criterios sospechosos de SAF o EC hasta el momento de la realización de este estudio.

**Criterios de exclusión.** Pacientes con diagnóstico de SAF y/o EC al momento de realización de este estudio.

## Métodos

Los estudios de laboratorio fueron realizados en el Servicio de Bioquímica, Sección Inmunología del Hospital Córdoba.

- **IgG DGP:** las muestras de suero fueron evaluadas para anticuerpos antipeptidos de gliadina deaminados IgG usando el *kit* comercial de enzimoimmunoensayo - prueba en microplaca (BioSystems S.A.-España). Los resultados fueron expresados con el sistema internacional de unidades considerando positivo valores  $\geq 15,4$  U/ml y negativo  $<15,4$  U/ml; siguiendo instrucciones del fabricante se establecieron los valores de referencia en nuestro laboratorio.
- **IgA aTGt:** las muestras de suero fueron evaluadas para anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA usando el

**TABLA 2.** Asociación de anticuerpos en SAF y grupo control

	p-valor	OR	IC95%	Análisis
IgAaTGt	0,680	1,55	[0,25-9,63]	NS
IgGaGDP	0,440	0,39	[0,07-2,07]	NS
IgAaTGt/IgGaGDP	1,000	1,02	[0,06-16,64]	NS

NS: no significativo estadísticamente.

**TABLA 3.** Asociación de anticuerpos en SAF con preeclampsia y grupo control.

	p-valor	OR	IC95%	Análisis
IgAaTGt	0,280	3,00	[0,40-22,72]	NS
IgGaGDP	1,000	0,54	[0,06-4,92]	NS
IgAaTGt/IgGaGDP	0,458	2,91	[0,17-48,56]	NS

NS: no significativo estadísticamente.

kit comercial de enzimoimmunoensayo - prueba en microplaca (BioSystems S.A.-España). Los resultados fueron expresados con el sistema internacional de unidades considerando positivo valores >12 U/ml, dudoso entre 8-12 U/ml y negativo < 8 U/ml, siguiendo instrucciones del fabricante.

- **IgA total:** las muestras de suero fueron evaluadas para IgA sérica total usando el kit comercial de inmunoturbidimetría Tina-quant IgA Gen.2 - Cobas. Sistemas Roche/Hitachi. Los resultados fueron expresados con el sistema internacional de unidades con valores de referencia 70-400 mg/dl, siguiendo instrucciones del fabricante.

## Análisis estadístico

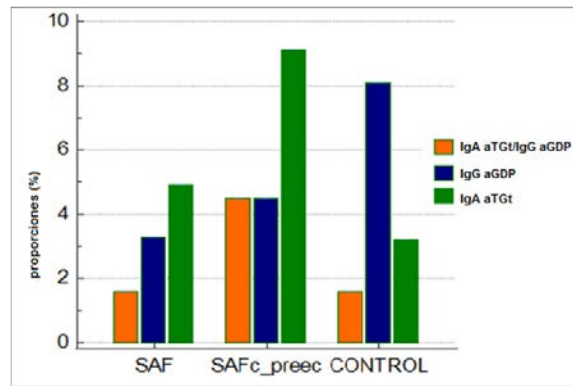
Para el análisis de los datos se utilizó el programa GraphPad InsTat versión 3.01 con el test exacto de Fisher bilateral y MedCalc® Statistical Software versión 19.6.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) para el cálculo del tamaño muestral, diferencia de proporciones. Para ambos programas se consideró un valor de p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

## Resultados

Se calcularon las prevalencias de los anticuerpos IgA aTGt, IgG aGDP y la combinación de ambos en pacientes con diagnóstico de SAF vs. el grupo control (**Tabla 1**) y los valores correspondientes de p-valor y *odds ratio* (OR) (**Tabla 2**). Los cálculos obtenidos fueron: IgA aTGt (3(4,9%) vs. 2(3,2%); p=0,680), IgG aGDP (2(3,3%) vs. 5(8,1%); p=0,440) y para IgA aTGt/IgG aGDP (1(1,6%) vs. 1(1,6%); p=1,000), respectivamente. Ninguno de los tres casos de autoanticuerpos presentaron asociación estadísticamente significativa con el SAF.

La prevalencia de los autoanticuerpos estudiados en el grupo de pacientes con diagnóstico de SAF que presentaron preeclampsia vs. grupo control se representan en la **Tabla 1**, mientras que el análisis de p-valor y el OR se representan en la **Tabla 3**. Los datos obtenidos fueron: IgA aTGt (2(9,1%) vs. 2(3,2%); p=0,280), IgG aGDP (1(4,5%) vs. 5(8,1%); p=1,000) y para IgA aTGt/IgG aGDP (1(4,5%) vs. 1(1,6%); p=0,458), respectivamente. Ninguno de los tres casos presentaron asociación estadísticamente significativa con pacientes con SAF que manifestaron preeclampsia.

Se analizaron también la diferencia de las proporciones de los anticuerpos IgA aTGt, IgG aGDP y IgA aTGt/IgG



**Figura 1.** Comparación de proporciones (%) de los anticuerpos estudiados en SAF, SAF con preeclampsia y grupo control.

aGDP entre SAF y SAF con preeclampsia vs. el grupo control (**Figura 1**). En el caso de SAF y los controles, los valores hallados de p-valor con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) fueron: IgA aTGt (4,9% vs. 3,2%; p=0,634), IgG aGDP (3,3% vs. 8,1%; p=0,254) e IgA aTGt/IgG aGDP (1,6% vs. 1,6%; p=1,000); mientras que para SAF con preeclampsia vs. grupo control se observó un p-valor con IC95%: IgA aTGt (9,1% vs. 3,2%; p=0,266), IgG aGDP (4,5% vs. 8,1%; p=0,576) e IgA aTGt/IgG aGDP (4,5% vs. 1,6%; p=0,444). Todas las diferencias de proporciones estudiadas arrojaron valores no significativos estadísticamente.

## Discusión

Si bien existe poca bibliografía que asocie la coexistencia del SAF y la EC, existen manifestaciones clínicas comunes a ambas patologías que podrían dar lugar a sospechar la presencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos aún no dilucidados, donde podrían estar involucrados autoanticuerpos de ambas entidades. Dentro del grupo de anticuerpos de celiaquismo, los más estudiados son EMA y aTGt en manifestaciones clínicas como eventos vasculares, abortos recurrentes y complicaciones obstétricas. Existe una alta homología entre Factor XIII y la aTGt que favorecen al estado de hipercoagulabilidad<sup>26-28</sup>. Frente a la injuria tisular provocada por los autoanticuerpos del SAF se sobreexpresaría la TGt, por ello se sospecha que esta enzima podría estar involucrada en la fisiopatología del SAF<sup>9</sup>. En este trabajo se utilizó la combinación IgA aTGt - IgG aGDP para el *screening* de EC en pacientes con SAF diagnosticado para evaluar su prevalencia. Tanto la combinación de estos anticuerpos como su análisis individual mostraron no estar asociados significativamente al SAF, al igual que Ben-Ami Shor et al. que no encontraron asociación de los anticuerpos IgA aTGt con SAF<sup>20</sup>. En relación al análisis de la combinación IgA aTGt - IgG aGDP y su análisis individual en el grupo de SAF con preeclampsia tampoco se obtuvo asociación estadísticamente significativa, al igual que lo mostrado por un metaanálisis que relaciona EC y riesgo de preeclampsia<sup>25</sup>. Al analizar la diferencia en las proporciones de los anticuerpos estudiados, se observó que a pesar de estar aumentados en algunos casos, estadísticamente no fue significativa esa diferencia con relación al grupo control, con lo cual seguiría concordando con los resultados obtenidos en este trabajo. A pesar de que el tamaño muestral no es suficiente de acuerdo a la estimación es-

tadística del mismo, estos resultados podrían ser coherentes con los pocos casos reportados de pacientes con coexistencia de ambas patologías a pesar de los estudios que relacionan la presencia de algunos de estos anticuerpos con determinadas manifestaciones clínicas. Su presencia en pacientes con SAF podría no estar relacionado a una futura manifestación de EC sino solo a algún evento gatillante para su expresión. Pero según la poca evidencia en este tema sería aconsejable la realización de futuros estudios

donde se analizaran conjuntamente los haplotipos DQ2, DQ8 y autoanticuerpos de celiaquía en pacientes con SAF.

## Agradecimientos

Al Servicio de Reumatología de esta institución que aportó la nómina de los pacientes involucrados en este estudio. Este trabajo fue sustentado económicamente por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba.

## Bibliografía

1. Volkov I, Seguro L, Leon E, Kovács L, Roggenbuck D, Schierack P, et al. Profiles of criteria and non-criteria anti-phospholipid autoantibodies are associated with clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Highlights* 2020;11:8
2. Abreu M, Danowski A, Wahl D, Amigo M, Tektonidou M, Pacheco M, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* 2015.
3. Duarte-García A, Pham M, Crowson C, Amin S, Moder K, Pruthi R, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1545-52.
4. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med* 2016;17(3):257-67.
5. Autores colectivos. Recomendaciones actualizadas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad Celíaca. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación 2017.
6. Jiménez Ortega A, Martínez García R, Quiles Blanco M, Majid Abu Naji J, González Iglesias M. Enfermedad celíaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. *Nutr Hosp* 2016;33(Supl. 4):44-8.
7. Nadhem O, Azeez G, Smalligan R y Urban S. Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgrad Med* 2015;127(3):259-65.
8. Bai J, Ciacci C, Corazza G, Fried M, Olano C, Rostami-Nejad M, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología Enfermedad Celíaca. Organización Mundial de Gastroenterología 2016.
9. Shamir R, Shoenfeld Y, Blank M, Eliakim R, Lahat N, Sobel E, et al. The prevalence of coeliac disease antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:394-9.
10. Sarikaya E, Tokmak A, Taner Aksoy R, Kuru Pekcan M, Alisik M, Alkan A. The Association Between Serological Markers of Celiac Disease and Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss. *Fetal Pediatr Pathol* 2017;36(5):373-9.
11. Vieira Borba V y Sharif K, Shoenfeld Y. Prolactin and the Mosaic of Autoimmunity. Perricone C y Shoenfeld Y, editors. *Mosaic of Autoimmunity. The Novel Factors of Autoimmune Diseases*. Elsevier; 2019. P 435-47.
12. La Villa G, Pantaleo P, Tarquini R, Cirami L, Perfetto F, Mancuso F, et al. Multiple immune disorders in unrecognized celiac disease: a case Report. *World J Gastroenterol* 2003;9(6):1377-80.
13. Gupta D, Mirza N. Systemic lupus erythematosus, celiac disease and antiphospholipid antibody syndrome: a rare association. *Rheumatol Int* 2008;28:1179-80.
14. Jorge O, Jorge A, Camus G. Celiac disease associated with antiphospholipid syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:102-3.
15. Kutteh M, Abiad M, Norman G, Kutteh W. Comparison of celiac disease markers in women with early recurrent pregnancy loss and normal controls. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82:e13127.
16. Anjum N, Baker P, Robinson N. and Aplin J. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:16.
17. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faur C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allerg Immunol* 2017;53:78-86.
18. Pinto-Sánchez M, Bercik P, Verdu E, Bai J. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015;33:147-54.
19. Yu X, Uhde M, Green P, Alaedini A. Autoantibodies in the Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Nutrients* 2018;10(8):1123.
20. Ben-Ami Shor D, Orbach H, Boaz M, Altman A, Anaya J, Bizzaro N, et al. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune diseases. *Am J Clin Exp Immunol* 2012;1(1):49-55.
21. Penny H, Raju S, Sanders D. Progress in the serology-based diagnosis and management of adult celiac disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2020;14(3):147-54.
22. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, et al. Deamidated Gliadin Peptide Antibodies as a Routine Test for Celiac Disease A Prospective Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:186-90.
23. Singh P, Arora A, Strand T, Leffler D, Mäki M, Kelly C, et al. Diagnostic Accuracy of Point of Care Tests for Diagnosing Celiac Disease A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(7):535-42.
24. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
25. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti G, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(2):225-34.
26. Lerner A y Blank M. Hypercoagulability in celiac disease—An update. *Autoimmun Rev* 2014;13(11):1138-41.
27. Lerner A, Agmon-Levin N, Shapira Y, Gilburd B, Reuter S, Lavi I, et al. The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease. *BMC Medicine* 2013;11:89.
28. Ciacci C, Tortora R, Scudiero O, Di Fiore R, Salvatore F, Castaldo G. Early pregnancy loss in celiac women: The role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis* 2009;41:717-20.