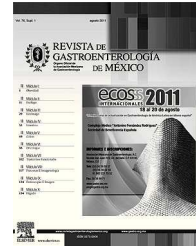




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Intestino

Avances en enfermedad celiaca

Luis F. Uscanga-Domínguez

Director de Enseñanza, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

■ Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es un padecimiento autoinmunitario relativamente frecuente que se desencadena por la ingesta de gluten en personas con susceptibilidad genética. Es una de las pocas enfermedades autoinmunitarias de las cuales se conocen todos sus componentes, si bien la razón por la que sólo un pequeño porcentaje de portadores del marcador genético indispensable para su desarrollo la presenta es motivo de intensa investigación. En esta versión de ECOS Internacionales se presentan los avances más relevantes en EC. Se han dividido de acuerdo con su participación fisiopatológica y al final se describen estudios que abordaron aspectos clínicos de aplicación inmediata.

■ El antígeno

El gluten es una glucoproteína presente en trigo, cebada y centeno. Está constituido por cuatro grupos de proteínas que se separan por sus características fisicoquímicas en: A, prolaminas (solubles en alcohol), B, gluteninas (solubles en ácido y álcalis débiles), C, globulinas y D, albúmina. La gliadina, principal estimulante antigénico en la EC, es una prolamina rica en glutamina y prolina. Hasta ahora las gluteninas se han considerado poco tóxicas, aunque algunos estudios han señalado que las de peso molecular alto pueden exacerbar los síntomas en enfermos celíacos. Donnelly y colaboradores evaluaron *in vitro* la capacidad inmunoestimulante de los epítopes de gluteninas de bajo (156 40-59) y alto (04 724-736) peso molecular en linfocitos

extraídos de fragmentos de mucosa duodenal obtenidos de 30 personas con EC. Los linfocitos se cultivaron con interleucina 2 en suero autólogo y se expusieron cada semana a péptidos derivados de la digestión peptídica de gluten (control) y fragmentos de gluteninas (grupo experimental). El efecto inmunoestimulante se evaluó mediante un índice de proliferación celular y la producción de interferón- γ . En dos de los 30 enfermos las gluteninas fueron capaces de estimular la proliferación de linfocitos (mayor de dos) y sólo en uno existió un leve incremento del interferón- γ .¹ Los hallazgos de este grupo confirman el potencial tóxico de las prolaminas y señalan que sólo en algunos casos las gluteninas podrían ejercer un efecto nocivo en sujetos con EC.

En modelos murinos se ha demostrado que la gliadina ejerce un potente efecto quimiotáctico sobre neutrófilos. Khandelwal y colaboradores² extrajeron neutrófilos de sangre periférica de 20 sujetos sanos y 16 con EC que estaban con dieta sin gluten. Las células se marcaron con calceína, se colocaron en placas de agar durante 2 h a 37°C con péptidos derivados de digestión de gliadina con pepsina y tripsina (PP) o con N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLF) utilizada como control positivo. En un ensayo preliminar expusieron los neutrófilos de dos personas sanas a PP y FMLF en un modelo *in vitro* (Taxi-Scan Assay) que permite evaluar en tiempo real la quimiotaxis. Los investigadores confirmaron observaciones previas al encontrar que la gliadina produce un potente efecto quimiotáctico. De manera sorprendente, observaron que la migración de neutrófilos fue menor en enfermos que en controles expuestos a PP (0.403 $\pm$

Correspondencia: Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F. **Correo electrónico:** uscanga@quetzal.innsz.mx

1.080 vs 5.772 ± 1.33 , $p = 0.0005$) y a FMLF (4.790 ± 1.080 vs 11.93 ± 2.88 , $p = 0.06$). Los autores señalan en relación con sus hallazgos que más que una reacción inflamatoria exacerbada existe un retraso en la llegada de neutrófilos que puede modificar el desarrollo de la respuesta inmunitaria.

Para ejercer sus efectos nocivos, el antígeno, en este caso la gliadina, debe atravesar la barrera intestinal. La liberación de zonulina, una proteína de las uniones apretadas de los enterocitos, aumenta la permeabilidad intestinal y posibilita el paso de moléculas a la submucosa. En este fenómeno intervienen células que expresan el receptor CXCR3 que en personas con EC se muestran de manera abundante en la submucosa del intestino delgado, sobre todo en linfocitos y células plasmáticas. Hirtzo y colaboradores investigaron el efecto de la gliadina sobre la población de linfocitos B CXCR3⁺ en sangre periférica de un grupo de enfermos con EC activa ($n = 14$), en remisión ($n = 28$) y en personas sanas que expresaban HLA DQ-2/DQ-8 ($n = 15$). Las células obtenidas de sangre periférica se marcaron para CXCR3 y CD19 y se analizaron por citometría de flujo. Evaluaron además la activación de linfocitos B y su diferenciación en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina A (IgA) en mucosa intestinal de 12 sujetos sanos y 16 con EC activa. La expresión de linfocitos B CXCR3⁺ fue notablemente mayor en las personas con EC sin importar su estado clínico (activo o en remisión). A nivel intestinal, los enfermos mostraron mayor expresión de marcadores de activación de linfocitos B (medida por la expresión del gen AICDA) y de células productoras de IgA.³ Con base en sus hallazgos, los autores sugieren que existe una subpoblación única de linfocitos B CXCR3⁺ que responde a la gliadina para diferenciarse posteriormente en células plasmáticas productoras de IgA. Este último fenómeno ocurre en la mucosa intestinal.

Brown y colaboradores proponen una alternativa al tratamiento actual de la enfermedad celiaca al aplicar una mezcla equimolar de epítopes obtenidos de segmentos inmunodominantes específicos (HLA DQ2) de trigo, centeno y cebada. La base teórica es la creación de tolerancia a través de la aplicación de cantidades bajas de antígenos. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y respuesta inmunológica del producto (Nexvax2) que se aplicó a 34 sujetos (DQ2+/DQ8-) con EC inactiva sorteados en forma secuencial para recibir una

inyección intradérmica de placebo ($n = 7$) o diferentes dosis de Nexvax2 por semana durante tres semanas consecutivas: 9 μg ($n = 6$), 30 μg ($n = 6$), 60 μg ($n = 6$) o 90 μg ($n = 7$). La respuesta celular al reto con Nexvax2 se analizó al cuantificar las concentraciones de interferón- γ en linfocitos T de sangre periférica (ELISpot assays). Ocho enfermos presentaron náusea y dos de ellos vomitaron 2 y 5.5 h después de la administración de Nexvax2. La frecuencia de dolor abdominal y diarrea fue similar entre los grupos. En cuatro casos encontraron linfocitos T específicos para Nexvax2 que detectaron al sexto día.⁴ Éste es un ensayo preliminar pero es un ejemplo de lo que podría hacerse con una enfermedad cuyo antígeno se conoce y que podría ser sujeta a un proceso de tolerancia como ocurre en otros padecimientos.

■ Susceptibilidad genética

Las personas que sufren EC expresan antígenos del complejo principal de histocompatibilidad clase II tipificados como HLA DQ2 y HLA DQ8. La aplicación clínica de este conocimiento se exploró en varios estudios. Costa y colaboradores analizaron el suero de 1 204 mujeres y 927 hombres que participaban en dos cohortes de estudio para osteoporosis (*Geelong Osteoporosis Study*).⁵ Las muestras se seleccionaron en forma aleatoria. En todas se determinaron anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA, solos (tTg IgA) o combinados con la cuantificación de anticuerpos antigliadina desaminada IgA e IgG (DGP). En los sueros positivos se buscaron anticuerpos antiendomiso (EMA). El estado HLA DQ2.5, DQ2.2 y DQ8 se evaluó en los todos los participantes ($n = 2\,131$) con PCR mediante seis "primers" específicos. La prevalencia de intolerancia genética a gluten o EC se determinó de acuerdo con el número de serologías positivas menos los falsos positivos que a su vez se obtuvieron al dividir el número de serologías positivas que no expresaron DQ2.5/2.2/8 entre la proporción de la cohorte negativa para DQ2.5/2.2/8. Novecientos cuarenta y dos sujetos (44%) no expresaron ninguno de los marcadores y por tanto no representaban riesgo para EC. Se detectaron anticuerpos anti-tTg IgA en 131 (6.1%) y anti-DGP en 136 (6.4%) sujetos. Los marcadores genéticos fueron negativos en 46 (2.1%) y 44 (2.1%) casos, para una prevalencia calculada de 1.3% (27 casos) y 1.7% (36 casos), respectivamente. Veintiséis sueros fueron positivos

para EMA y todos expresaron HLA DQ2.5. De acuerdo con los costos calculados por los autores, la conducta diagnóstica más efectiva en términos del costo son el tamizaje con anti-DGP y la biopsia de duodeno sólo en las personas HLA DQ2 o DQ8 positivas. Los resultados deberán adaptarse a diferentes poblaciones y entornos con costos distintos. Es posible que en Australia (de donde son originarios los autores) sea más barato conocer el estado HLA que determinar los anticuerpos anti-EMA, que de acuerdo con los resultados de este estudio fueron positivos en todos los sujetos HLA DQ2 que tenían anti-DGP o anti-tTg IgA positivos.

Tariq y colaboradores evaluaron de manera retrospectiva las indicaciones y resultados de la determinación de HLA en 191 personas. La muestra representó a 20% de poco más de 1 000 enfermos con sospecha o diagnóstico de EC.⁶ Noventa y uno (47.6%) fueron negativos para DQ2 o DQ8. Sesenta y ocho fueron DQ2+ (35.6%), 25 DQ8+ (13.1%) y siete (3.7%) DQ2/DQ8+. Los autores identificaron y analizaron cuatro categorías distintas de enfermos: a) sujetos con cambios histológicos consistentes con EC pero con anticuerpos negativos ($n = 64$); b) personas que recibían dieta sin gluten sin una biopsia confirmatoria ($n = 50$); c) enfermos con sospecha clínica de EC con histología normal ($n = 24$); y d) serología negativa pero antecedente familiar o enfermedades relacionadas con EC ($n = 20$). De acuerdo con sus resultados, los autores señalan que la determinación de HLA es útil para descartar EC, sobre todo en enfermos con serología negativa y alteraciones histológicas leves (Marsh 1). La utilidad diagnóstica es baja en casos de atrofia de vellosidades o anticuerpos positivos.

Un escenario distinto lo plantean enfermos con diarrea, atrofia de vellosidades y serología negativa. Pallav y colaboradores compararon de manera retrospectiva las características de 30 casos con atrofia de vellosidades y anticuerpos negativos con las de una cohorte de 1 018 casos de enfermos celíacos. Los diagnósticos finales de los 30 sujetos fueron variables y predominó el de la enteropatía autoinmunitaria ($n = 7$). Dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fatiga y anemia fueron estadísticamente menos comunes en los enfermos celíacos que, por otro lado, se diagnosticaron a menor edad. Lo más relevante del estudio fue la demostración de que el diagnóstico de EC se excluyó en 86% de los casos a través de HLA.⁷ Los autores insistieron en que estos casos se

diagnostican de forma equívoca como celíacos y considerados resistentes a la dieta sin gluten. Éste es un problema clínico relativamente común en el medio y la posibilidad de excluir, mediante un solo estudio EC, debe tenerse en cuenta.

■ Estudios clínicos de aplicación inmediata

Aunque el escrutinio para EC en la población general es motivo de debate, pocos dudan de su utilidad en la población en riesgo. Kurppa y colaboradores presentaron los resultados de un estudio prospectivo que incluyó a 40 personas asintomáticas que arrojaron resultados positivos a una prueba de escrutinio aplicada a 3 031 familiares de enfermos celíacos mediante anticuerpos anti-EMA. Todos se evaluaron al inicio y un año después de seguir una dieta sin gluten ($n = 20$) o su dieta habitual sin restricciones ($n = 20$). Aplicaron cuestionarios previamente validados para evaluar síntomas y calidad de vida (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Psychological General Well-Being) y efectuaron biopsias al inicio y al final de la intervención terapéutica. Las alteraciones histológicas, los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico mejoraron, mientras que los anticuerpos disminuyeron en todos los que siguieron una dieta sin gluten. De manera notable, informaron que la calidad de vida y los síntomas mejoraron con la dieta. Al final del año, el grupo que siguió la dieta habitual fue invitado a llevar una dieta sin gluten. La mayoría mejoró.⁸ El trabajo, presentado en la sesión clínica plenaria, suscitó gran interés y fue muy criticado sobre todo por la validez que podría tener un ensayo sesgado por la población analizada, dado que incluía a familiares de personas celíacas que mostraban una mayor disposición para seguir la dieta y someterse a estudios aun sin tener síntomas. Por otro lado, un criterio de inclusión fue la ausencia de manifestaciones clínicas que al parecer mejoraron al seguir la dieta. Sobre este punto, uno de los investigadores señaló que se minimizan con frecuencia las molestias que sólo se hacen aparentes cuando se sigue la dieta. Hallazgos parecidos se encontraron en un pequeño grupo de sujetos con EC típica ($n = 50$) a quienes se les aplicó un cuestionario de calidad de vida (EuroQoL 5D) y una escala de ansiedad y depresión (Hospital Anxiety and Depression) en dos instituciones mexicanas.⁹ Los enfermos celíacos informaron una mejoría en la calidad de vida una vez que se estableció el

diagnóstico y siguieron la dieta sin gluten (Euro-QoL 5D = 0.50 vs 0.76, $p = 0.05$). De acuerdo con el índice de síntomas celíacos (Celiac Symptom Index), 13 (26%) tenían una pobre calidad de vida. Treinta y dos por ciento de los casos tuvo ansiedad y 30% depresión. El estudio es revelador en lo que toca al diagnóstico de EC considerado como raro en México. Los enfermos visitaron a un mínimo de siete médicos y el tiempo promedio de diagnóstico fue de 12.2 años. La mayoría tenía diagnóstico de síndrome de intestino irritable o dispepsia funcional.

Dos estudios, uno hindú y otro argentino, exploraron la frecuencia de EC en sujetos con síndrome de intestino irritable (SII).^{10,11} El primero incluyó a 233 pacientes consecutivos con SII con predominio de diarrea y el segundo 105 con constipación funcional o SII con predominio de estreñimiento. Los hindúes midieron anticuerpos antitransglutaminasa tisular mientras que los argentinos utilizaron los anticuerpos anti-tTg/anti-DGP. La prevalencia de seropositividad fue significativamente mayor que la notificada en la población general (9.4% y 9.5%, respectivamente). Ambos informaron alteraciones histológicas consistentes y mejoría sintomática al seguir una dieta sin gluten.

Por último, dos estudios insistieron en la necesidad de medir los niveles de IgA en personas con sospecha de EC. Ambos confirmaron que la prevalencia de deficiencia total o parcial de IgA es

mayor en celíacos que en la población general, pero de manera sorprendente uno de los estudios advirtió que muchos enfermos con síntomas digestivos presentaban hipoglobulinemia tal vez relacionada con su padecimiento.¹²

Referencias

1. Donnelly SC, Suligoi T, Ellis HJ, et al. Immunostimulatory potential of gluten peptides in celiac disease small intestinal lymphocytes. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-643.
2. Khandelwal S, Janka-Junttila M, Lammers KM, et al. Neutrophils from healthy individuals but not celiac disease patients show chemotactic activity to PT-gliadin. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-644.
3. Hritz M, Serena G, Lynch F, et al. Peripheral and mucosa B cells from celiac disease patients show increased expression of Cxcr3 and IgA switch markers. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-643.
4. Brown GJ, Daveson J, Marjason JK, et al. A phase I study to determine safety, tolerability and bioactivity of Nexvax2 in HLA Dq2+ volunteers with celiac disease following a long-term, strict gluten free diet. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-437-S-438.
5. Costa M, Henry M, Taylor R, et al. A population study to optimize the role of serology and genetics in the diagnosis of celiac disease (CD). *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1) S-440.
6. Tariq S, Pallav K, Hansen J, et al. The clinical utility of HLA testing in celiac disease differential diagnosis. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-443.
7. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, et al. Not all that flattens is celiac disease: mimics of celiac enteropathy in contemporary clinical practice. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-35-S-36.
8. Kurppa K, Collin P, Lindfors K, et al. Should screen-detected and asymptomatic celiac disease patients be treated? A prospective and randomized study. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-112.
9. Ramirez-Cervantes K, Remes-Troche JM, Milke P, et al. Characteristics and factors that impact health-related quality of life (QOL) in Mexican patients with celiac disease (CD). *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-441.
10. Balasubramanian G, Nellaiappan V, Rathinasabapathy B. How prevalent is celiac disease in IBS-D type among South Indians? *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1) S-441-S-442.
11. Hwang HJ, Facio L, Iantorno G, et al. Increased prevalence of celiac disease and positive markers of gluten sensitivity in patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-444.
12. Pallav K, Tariq D, Leffler DA, et al. Serum IgA in celiac disease: the unrecognized importance of partial IgA deficiency. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-439.