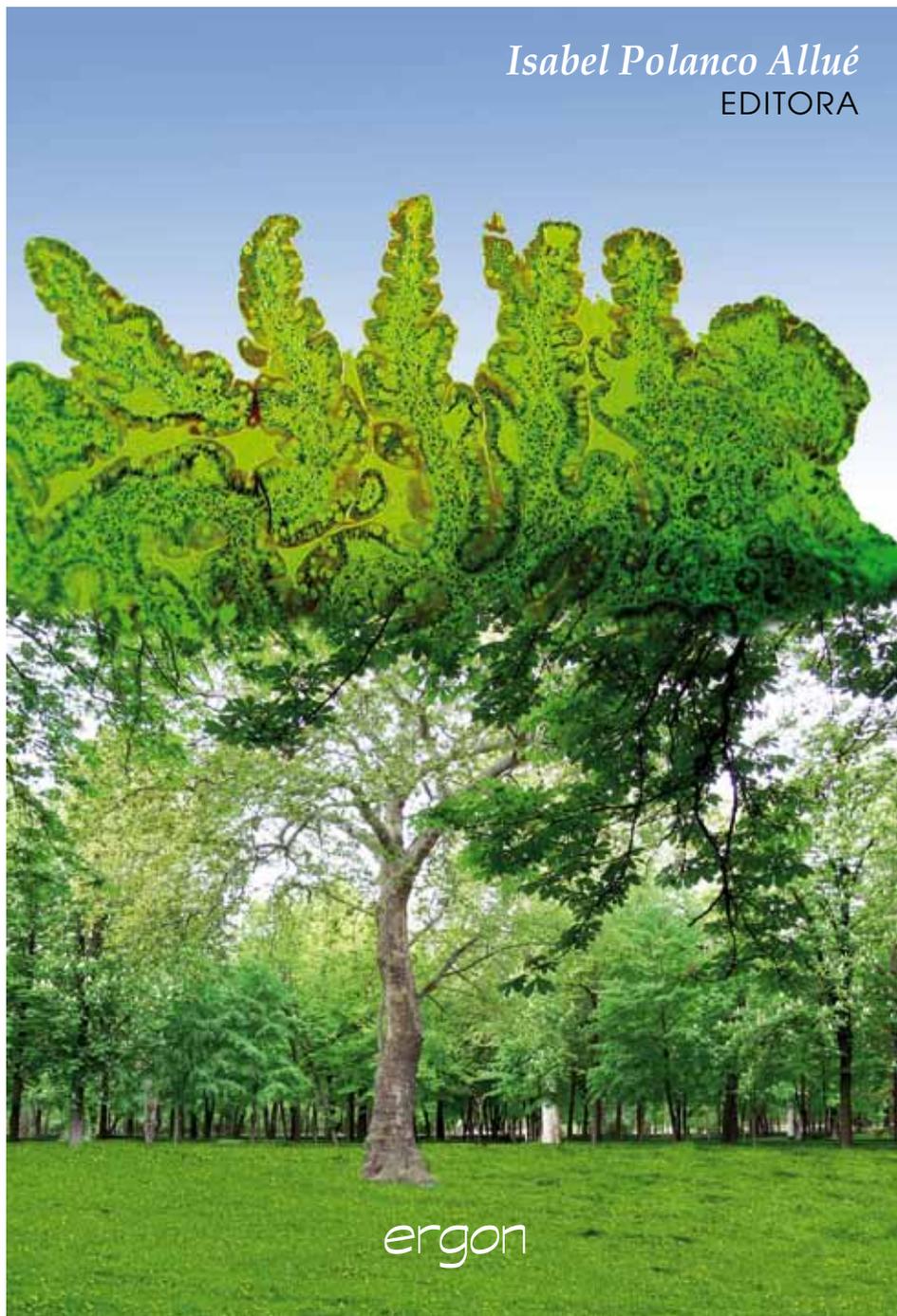


# ENFERMEDAD CELÍACA

## presente y futuro

*Isabel Polanco Allué*  
EDITORA



FUNDACIÓN CARLOS VÁZQUEZ

ergon



# ENFERMEDAD CELÍACA

## presente y futuro

*Isabel Polanco Allué*  
EDITORA

*Ilustración de portada:* Manuel Martín Polanco

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2013 Isabel Polanco Allué

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-15351-77-1

Depósito Legal: M-6199-2013

*A todos los celíacos,  
personas "sanas" que comen diferente.*



## Autores



**Isabel Polanco Allué (Editora)**

*Licenciada en Medicina y Cirugía por la UCM con Sobresaliente. Especialista en Pediatría y Aparato Digestivo por la UAM. Doctora en Medicina y Cirugía por la UAM. Premio Extraordinario. Primer Premio de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo.*

*Catedrática de Pediatría. Facultad de Medicina. UAM.*

*Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil Universitario La Paz.*

*Presidenta de la Fundación Carlos Vázquez.*



**Rita Álvarez Doforno**

*Doctora en Bioquímica. Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Inmunología.*

*Miembro del "Consensus Study Group on the Serology of Rheumatic Diseases".*

*Facultativo Especialista de Área. Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*



**Federico Argüelles Martín**

*Especialista en Pediatría y Aparato Digestivo. Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Sevilla.*

*Jefe de la Sección de Gastroenterología y Nutrición de la U.C.G. de Pediatría del Hospital Universitario Virgen Macarena, de Sevilla.*

*Miembro de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.*

*Ex-presidente de la SEGHP.*

*Editor de varios libros y autor de numerosos capítulos en libros de la especialidad.*

*Director de varias Tesis doctorales, cursos de doctorado y másters.*



---

### **Eduardo Arranz Sanz**

*Doctor en Medicina y Cirugía (Universidad de Valladolid) y Ph.D. (Universidad de Edimburgo). Profesor Titular de Inmunología en la Universidad de Valladolid.*

*Ha trabajado en el laboratorio de Inmunología gastrointestinal, Western General Hospital (Edimburgo) con Anne Ferguson y ha sido Investigador del Programa Ramón y Cajal (Medicina). Responsable del Grupo de Investigación Reconocido (GIR) "Inmunología de las mucosas y alergia" en el Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC.*

*Presidente de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca.*



---

### **Carlos Bousoño García**

*Especialista en Pediatría, en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, y en Estomatología.*

*Jefe de la División de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias.*

*Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo.*

*Miembro numerario de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.*



---

### **Mª del Carmen Calvo Romero**

*Licenciada en Medicina y Cirugía en la Universidad de Valladolid. Especialista en Pediatría en la Escuela Profesional de Valladolid, dirigida por el Prof. Sánchez Villares. Doctorada en la misma Universidad con calificación "cum laude". Diploma de acreditación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica expedido por la Asociación Española de Pediatría.*

*Responsable de seis Cursos del Doctorado.*

*Once premios nacionales por trabajos de investigación y quince ayudas en proyectos de investigación (FISS, GIR, JCYL...).*



---

### **Cristina Camarero Salces**

*Especialista en Pediatría y en Aparato Digestivo.*

*Médico adjunto del Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal, de Madrid.*

*Profesora Titular de Pediatría. Universidad de Alcalá.*



### **Gemma Castillejo de Villasante**

---

*Especialista en Pediatría (Hospital M.I. Vall d'Hebron) y Gastroenterología Pediátrica (Hospital Sant Joan de Déu).*

*Responsable de la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.*

*Profesora Asociada (Facultad de Medicina) de la Universitat Rovira i Virgili.*

*Ha participado en numerosos estudios relacionados con la enfermedad celíaca y es miembro del Comité Médico Internacional del Dr. Schär Institute.*



### **María Esteve Comas**

---

*Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua de Terrassa. Profesora asociada de la Universidad de Barcelona.*

*Investigadora principal del Grupo de investigación de Enfermedades Inflammatorias del tracto gastrointestinal. Grupo vinculado al CIBERhed (Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas) y del Grupo de Investigación Consolidado reconocido por el AGAUR (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca) de la Generalitat de Catalunya.*



### **Carme Farré Masip**

---

*Doctora en Ciencias Químicas por la Universidad de Barcelona.*

*Especialista en Bioquímica Clínica por el Ministerio de Educación y Ciencia. Consultora del Servicio de Bioquímica del Hospital Sant Joan de Déu.*

*Tutora de residentes (FIR) de la Unidad Docente de Bioquímica del Hospital Sant Joan de Déu.*

*Profesora Asociada del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.*



### **José M. García Ruiz de Morales**

---

*Licenciado en Medicina y Doctor en Inmunología por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Inmunología, MIR en el Hospital Clínico de San Carlos, de Madrid. Máster en Biología Molecular y Diplomado en Metodología para la Investigación por la Universidad Autónoma de Madrid.*

*Ha desarrollado su labor profesional en el Complejo Hospitalario Universitario de León, en el que actualmente desempeña el cargo de Jefe de Sección de Inmunología y Tutor de Residentes. Ha realizado estancias post-doctorales en Oulu, Finlandia y en el NIH, Bethesda, EE.UU.*



---

### **Oreste Lo Iacono**

*Licenciado en Medicina y especialista en Gastroenterología por la Universidad de Palermo. Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.*

*Ha sido profesor titular de Gastroenterología por la Universidad de Palermo. Jefe de Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario del Tajo de Aranjuez, hospital de la red pública de la Comunidad de Madrid.*



---

### **Mª Josefa Martínez Gómez**

*Médico Adjunto Gastroenterología. Coordinador de Unidad de Endoscopia y Pruebas Funcionales Digestivas. Hospital Niño Jesús, Madrid.*

*Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid.*

*Miembro Numerario de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas.*

*Miembro de ESPGHAN (European Society Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition).*

*Miembro de Pediatric Task Force on Helicobacter pylori ESPGHAN-EHPSG*



---

### **Eva Martínez-Ojinaga Nodal**

*Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares. Especialista en Pediatría (Hospital La Paz), especialización en Gastroenterología y Nutrición Infantil.*

*Médico Adjunto de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Universitario La Paz.*

*Forma parte del equipo del Proyecto Prevent CD sobre la prevención primaria de la Enfermedad Celíaca.*



---

### **Manuel Molina Arias**

*Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid. Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, Hospital Infantil Universitario La Paz.*

*Máster en Dirección Médica y Gestión Clínica por el Departamento de Economía Aplicada y Gestión Pública de la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales de la UNED.*

*Facultativo del Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil Universitario La Paz.*

*Profesor Asociado de Pediatría. Facultad de Medicina de la UAM.*



---

**Carmen Ribes Koninckx**

*Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica del Hospital La Fe, de Valencia.*

*Miembro de numerosas sociedades científicas, destacando la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN).*

*Co-autora de la nueva guía de Diagnóstico de Enfermedad Celíaca para niños y adolescentes de la ESPGHAN (2012).*

*Presidenta de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.*



---

**Luis Rodrigo Sáez**

*Catedrático de Medicina de la Universidad de Oviedo.*

*Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).*

*Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Asturias y Académico Correspondiente de la Nacional.*

*Autor de 475 trabajos, de los cuales 40 versan sobre la Enfermedad Celíaca.*

*Ha dirigido 36 Tesis Doctorales y participado en 50 Estudios de Investigación.*



---

**Enriqueta Román Riechmann**

*Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Servicio Madrileño de Salud).*

*Profesor Asociado del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.*

*Miembro del Grupo coordinador del Registro Español de Pacientes Celíacos (REPAC).*



---

**Félix Sánchez-Valverde Visus**

*Licenciado en Medicina por la Universidad de Navarra. Doctor en Medicina por la Universidad del País Vasco. Experto en Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud por la Universidad Pública de Navarra.*

*Jefe de Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Camino. Pamplona.*

*Profesor Asociado Clínico de la Universidad de Navarra.*

*Miembro del Grupo coordinador del Registro Español de Pacientes Celíacos (REPAC) de la SEGHN. Miembro de la ESPGHAN.*



### **Yolanda Sanz Herranz**

---

*Doctora en Farmacia (Universidad de Valencia) e Investigador Científico del CSIC en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA).*

*Profesora Asociada del Área de Nutrición y Dietética Humana y del master en Seguridad y Calidad Alimentaria de la Universidad de Valencia; Profesora del programa de doctorado internacional sobre Genética, Nutrición y Factores Ambientales implicados en el Crecimiento y el Desarrollo de la Universidad de Granada, Profesora del Curso de Expertos en Enfermedad Celíaca de la Universidad de Sevilla y del Máster en Enfermedad Celíaca de la Universidad Politécnica Delle Marche de Italia.*



### **Vicente Varea Calderón**

---

*Jefe de Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.*

*Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Barcelona.*

*Ex-Presidente de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). Miembro de la European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).*

*Director de la Maestría Propia en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de la Universidad de Barcelona.*



### **Vincenzo Villanacci**

---

*Graduado en Medicina y Cirugía, especializado en Anatomía Patológica en la Universidad de Bolonia, donde siguió las enseñanzas de los Profesores Antonio Maria Mancini y Walter Grigioni sobre enfermedad gastrointestinal y hepática.*

*Trabaja en el 2º Servicio de Anatomía Patológica e Histología del Hospital Civil de Brescia (Italia). Profesor de la Universidad de Brescia en la Escuela de especialización en Anatomía Patológica y en la Escuela de Endoscopia y Cirugía digestiva.*

*Miembro de la Sociedad Patológica Italiana, la Sociedad Europea de Patología y la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO).*



### **Juan Carlos Vitoria Cormenzana**

---

*Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco/ EHU.*

*Jefe de Sección de Pediatría. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya.*

*Ha participado en numerosos libros y publicaciones nacionales e internacionales.*

*Líneas de investigación: Enfermedad Celíaca (grupos de riesgo, respuesta al tratamiento, regulación de la respuesta inmune, marcadores inmunogenéticos) y Alergia Alimentaria.*

# Prólogo

*Profesor Jesús Argente*

*Catedrático y Director del Departamento de Pediatría de la UAM.*

*Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Supone para mí un honor y un privilegio presentar la monografía sobre *Enfermedad celíaca: presente y futuro*, editada por la Profesora Isabel Polanco Allué y escrita conjuntamente por un amplio número de colaboradores, en su mayoría españoles, autoridades en Pediatría, Gastroenterología infantil, Gastroenterología, Inmunología, Nutrición y Dietética, Bioquímica y Anatomía patológica.

Deseo dar la bienvenida con mi más cordial enhorabuena a esta monografía por el excelente análisis metódico de una enfermedad sin rango etario, que ha conocido en su historia términos latinos *-celiac-* y griegos *-koiliako-*, presumiblemente poligénica, en donde en varias décadas algunos llegaron a dudar de su existencia, otros plasmaron actitudes diagnósticas eclécticas y otros, en fin, desde el desconocimiento de su patogénesis pero en una reflexión continua, han ido abriendo paulatinamente puertas al difícil camino de la investigación, haciéndonos ver que probablemente coexistan enfermedades celíacas más que una única enfermedad.

En efecto, el concepto ha cambiado, la aproximación diagnóstica se ha modificado, la patogénesis aún se ignora y la genética, la epigenética y la autoinmunidad aún deben aportar mucha luz, donde la ignorancia y los mitos conviven por la inexistencia de avances científicos.

De forma elegante y didáctica, esta monografía está estructurada en 22 capítulos que

abarcan desde el concepto y la epidemiología de la enfermedad celíaca, sus nuevos criterios diagnósticos en la infancia y la adolescencia de acuerdo con la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) publicados en 2012 –más bien se debería decir los “criterios actuales”–, las manifestaciones clínicas clásicas y sus manifestaciones clínicas extradigestivas, así como sus peculiaridades en el adulto. Junto a ello, se efectúa un detallado análisis sobre los medios complementarios que nos ayudan a entender y a diagnosticar mejor esta enfermedad: desde las características anatomopatológicas de las muestras obtenidas vía endoscópica, a una descripción muy detallada sobre el empleo y utilidad actual de los marcadores genéticos (HLA-DQ2 o DQ8) y la asociación con otras regiones genéticas distintas del HLA, y los marcadores serológicos (anticuerpos anti-gliadina, anti-péptidos desamidados de gliadina, anti-trombocitopenia trombocítica y anti-transglutaminasa tisular).

Es de interés la evaluación de la prevalencia de autoinmunidad (15-30%) en los pacientes con enfermedad celíaca (bien establecida para la dermatitis herpetiforme, la diabetes mellitus, la enfermedad tiroidea y la hepatitis autoinmune), si bien existen otras que se asocian a enfermedad celíaca más frecuentemente que en la población general: enfermedad de Addison, cirrosis biliar primaria, neuropatía periférica, gastritis atrófica, conectivopatías, alopecia

areata, psoriasis, alteraciones hematológicas –anemia hemolítica o púrpura trombocitopénica idiopática– e hipoparatiroidismo idiopático, entre otras.

El seguimiento del paciente pediátrico, la transición del mismo al gastroenterólogo de adultos y el seguimiento del paciente adulto se analizan pormenorizadamente, así como la dieta sin gluten y las nuevas estrategias terapéuticas, pues hoy, en efecto, la enfermedad celíaca ya no puede entenderse como una enteropatía sensible al gluten, sino como un proceso sistémico mediado por alteraciones producidas por el gluten y prolaminas afines en individuos genéticamente susceptibles, lo que supone un cambio sustancial en el abordaje intelectual y clínico de dicha enfermedad.

Aún resta un enorme campo de investigación para llegar a conocer la historia natural de la enfermedad celíaca, desenmascarar la patogénesis de la misma, saber la razón por la que podemos presenciar marcadores serológicos positivos antes de que se exprese la enteropatía, incrementar nuestros conocimientos en genética

–estudios de asociación del genoma completo y carácter poligénico de la susceptibilidad a la enfermedad–, comprender los mecanismos epigenéticos, desmenuzar los mecanismos autoinmunes –¿enfermedades celíacas?–, desarrollar pautas terapéuticas alternativas a la dieta sin gluten y crear un modelo animal que nos permita estudiar con más profundidad esta enfermedad.

La visión del presente y futuro, tanto del enfermo como de la enfermedad, están perfectamente plasmadas en esta monografía. Mi felicitación más efusiva a todos los autores, así como a su Editora, pues es de justicia recordar que la Profesora Polanco ha comprometido gran parte de su vida profesional al estudio de la enfermedad celíaca. Debemos agradecer muy sinceramente su dedicación, tesón, esfuerzo y entusiasmo, no siempre bien ni adecuadamente valorados en un medio poco proclive a estimular las vertientes asistencial, docente e investigadora de forma integradora, con el objetivo de mejorar los cuidados al enfermo, enseñar y generar nuevos conocimientos.

# Indice

1.	<b>¿Qué es la enfermedad celíaca?</b> .....	1
	<i>I. Polanco Allué</i>	
2.	<b>Nuevos criterios diagnósticos en el niño y en el adolescente</b> .....	5
	<i>C. Ribes Koninckx, E. Donat Aliaga, M. Bolonio García</i>	
3.	<b>Manifestaciones clásicas de la enfermedad celíaca</b> .....	13
	<i>F. Argüelles Martín, L. Quero Acosta</i>	
4.	<b>Manifestaciones extra-digestivas de enfermedad celíaca en la infancia</b> .....	17
	<i>C. Bousoño García</i>	
5.	<b>Peculiaridades de la enfermedad celíaca en el adulto</b> .....	23
	<i>M. Esteve Comas, A. Carrasco García, M. Mariné Guillem</i>	
6.	<b>Epidemiología de la enfermedad celíaca</b> .....	29
	<i>E. Román Riechmann, M.L. Cilleruelo Pascual, C. Gutiérrez Junquera</i>	
7.	<b>Celiac disease: histopathological assessment</b> .....	33
	<i>V. Villanacci</i>	
8.	<b>Utilidad de los marcadores genéticos</b> .....	43
	<i>E. Arranz Sanz, J.A. Garrote Adrados</i>	
9.	<b>Utilidad de los marcadores serológicos:</b>	
	<b>9.1. Anticuerpos anti-gliadina y anti-péptidos desamidados de gliadina</b> .....	47
	<i>J.M. García Ruíz de Morales, S. Calleja Antolín, M. Llorente Herranz</i>	
	<b>9.2. Anticuerpos anti-endomisio</b> .....	51
	<i>R. Álvarez Doorno, M. Alba-Domínguez, I. Polanco Allué</i>	
	<b>9.3. Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular</b> .....	59
	<i>C. Farré Masip</i>	
10.	<b>Autoinmunidad y enfermedad celíaca</b> .....	67
	<i>M. Molina Arias, E. Martínez-Ojinaga Nodal</i>	

11.	<b>Seguimiento del paciente pediátrico.....</b>	75
	<i>M.J. Martínez Gómez</i>	
12.	<b>Transición del paciente celíaco: desde el pediatra al gastroenterólogo de adultos...</b>	81
	<i>C. Camarero Salces, B. Roldán Martín</i>	
13.	<b>Seguimiento del paciente celíaco adulto.....</b>	85
	<i>M.E. Lauret Braña, I. Pérez Martínez, L. Rodrigo Sáez</i>	
14.	<b>Calidad de vida y enfermedad celíaca.....</b>	95
	<i>V. Varea Calderón, M.Á. Cabañero Pisa, Á. de La Rosa López</i>	
15.	<b>Nuevos campos de investigación en la enfermedad celíaca.....</b>	105
	<i>J.C. Vitoria Cormenzana, J.R. Bilbao Catalá, I. Irastorza Terradillos</i>	
16.	<b>Prevención primaria de la enfermedad celíaca.....</b>	113
	<i>G. Castillejo de Villasante, E. Martínez-Ojinaga Nodal</i>	
17.	<b>La dieta sin gluten.....</b>	121
	<i>M.C. Calvo Romero</i>	
18.	<b>Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca.....</b>	127
	<i>F. Sánchez-Valverde Visus, S. Zarikian Denis, V. Etayo Etayo</i>	
19.	<b>Sensibilidad al gluten no celíaca.....</b>	135
	<i>M. García Alonso, M.J. Pérez-Grueso Macías, O. Lo Iacono</i>	
20.	<b>Microbiota intestinal, probióticos y enfermedad celíaca.....</b>	141
	<i>Y. Sanz Herranz, M. Laparra Llopis, M. Olivares Sevilla</i>	

# 1 | ¿Qué es la enfermedad celíaca?

*I. Polanco Allué*

*Catedrática de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma.  
Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz.  
Madrid.*

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden sistémico con base inmunológica causado por la ingesta de gluten y otras proteínas similares que afecta a personas con predisposición genética. Se caracteriza por la presencia de una variedad de manifestaciones clínicas dependientes de gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 y enteropatía. Los anticuerpos específicos son los autoanticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG2), los anticuerpos anti-endomisio (EMA) y los anticuerpos anti-péptidos desamidados de gliadina (DGP).

Parece que la ausencia de lactancia materna, la ingestión de cantidades excesivas de gluten, así como la introducción temprana de estos cereales en la dieta de personas susceptibles, son factores de riesgo para su desarrollo. Una dieta estricta sin gluten conduce a la desaparición de los síntomas clínicos, así como a la normalización de la mucosa intestinal y previene las complicaciones

En la actualidad el concepto de EC se ha ampliado, pudiéndose incluir pacientes en los que la interacción entre su sistema inmunológico y el gluten puede expresarse a diferentes niveles. El más común y conocido sería la enteropatía, pero también la lesión puede surgir a nivel de la piel (dermatitis herpetiforme), mucosa oral (estomatitis aftosa de repetición), articulaciones (algunas artritis) o riñón (algunos tipos de nefritis).

En realidad, los pacientes con síntomas clásicos de enfermedad celíaca constituyen única-

mente la punta de iceberg de todos los sujetos que realmente están afectados, aun sin saberlo. Por otro lado, existen otras situaciones clínicas de sensibilización al gluten, diferentes a la EC, con las que, en ocasiones, es preciso establecer un diagnóstico diferencial.

La EC es inducida por la ingesta de gluten, que procede del trigo, la cebada y el centeno. La proteína del gluten es rica en glutamina y prolina y es digerida con dificultad en el tracto gastrointestinal superior. El término "gluten" se refiere a la fracción proteica principal del trigo; la gliadina (prolamina del trigo) es la fracción del gluten soluble en alcohol, que contiene la mayor parte de los componentes tóxicos. Moléculas no digeridas de gliadina, como un péptido de una fracción de  $\alpha$ -gliadina formado por 33 aminoácidos, son resistentes a la degradación gástrica, pancreática, e intestinal por las proteasas de la membrana del borde en cepillo en el intestino humano y, por tanto, permanecen en el lumen intestinal después de la ingesta del gluten. Estos péptidos pasan a través de la barrera epitelial del intestino, posiblemente durante infecciones intestinales o cuando hay un aumento de la permeabilidad intestinal, e interactúan con células presentadoras de antígenos en la lámina propia.

En pacientes celíacos, la respuesta inmune a las fracciones de gliadina da lugar a una reacción inflamatoria, principalmente en la parte superior del intestino delgado, que se caracteriza por la infiltración de la lámina propia y el epitelio con células inflamatorias y atrofia

vellositaria. Esta respuesta está mediada por la inmunidad innata y adaptativa. La respuesta adaptativa es mediada por los linfocitos T CD<sup>+</sup> de la lámina propia que reconocen péptidos de gliadina, los cuales se unen a moléculas HLA de clase II (DQ2 o DQ8) que se expresan en las células presentadoras de antígeno; las células T posteriormente producen citocinas proinflamatorias, en particular interferón  $\gamma$ . La enzima transglutaminasa tisular desamida los péptidos de gliadina en el intestino, aumentando su inmunogenicidad.

La EC no se desarrolla a menos que una persona presente los alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8, productos de dos de los genes HLA. El estudio genético tiene, por tanto, un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la EC con un 99% de certeza.

Sin embargo, muchas personas, la mayoría de las cuales no han desarrollado la enfermedad celíaca, poseen estos alelos; por lo tanto, su presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Los estudios realizados en hermanos y gemelos sugieren que la contribución de los genes HLA en el componente genético de la enfermedad celíaca es inferior al 50%. Se han identificado otros genes no HLA que pueden influir en la susceptibilidad para la enfermedad, pero su influencia no ha sido confirmada.

La EC afecta a niños y adultos de, al menos, el 1% de la población, estando presente no solo en toda Europa y en los países poblados por personas de ascendencia europea, sino también en el Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Norte de África, etc. En la mayoría de las personas afectadas, la enfermedad sigue sin diagnosticar, aunque la tasa de diagnóstico está aumentando.

Las características clínicas de la EC difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas digestivos y el retraso del crecimiento son frecuentes en aquellos niños diagnosticados dentro de los primeros años de vida. El desarrollo de la enfermedad

en momentos posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales. Se han descrito numerosas asociaciones de enfermedad celíaca con otras patologías, muchas con base inmunológica, como dermatitis herpetiforme (considerada, realmente, como la enfermedad celíaca de la piel), déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus tipo I, tiroiditis o hepatitis autoinmunes, entre otras.

La EC puede mantenerse subclínica e incluso en situación potencial con mucosa intestinal inicialmente normal consumiendo gluten en algunos sujetos genéticamente predispuestos. La malignización es la complicación potencial más grave y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades. Otras complicaciones de gran morbilidad en pacientes no tratados son osteoporosis, infertilidad, abortos de repetición, alteraciones hepáticas, neurológicas y psiquiátricas, etc.

La presencia de marcadores séricos de clase IgA (anticuerpos anti-gliadina, anti-endomisio y/o anti-transglutaminasa) elevados en la fase activa de la enfermedad (cuando el paciente esté consumiendo gluten) y su desaparición tras suprimir el gluten de la dieta es un dato biológico que apoya el diagnóstico, pero no un criterio suficiente *per se*. En la actualidad se dispone de tests rápidos de detección de anticuerpos mediante tiras reactivas (anti-TG2 y anti-DGP), con buena sensibilidad y especificidad, en manos expertas. Su uso puede ser útil para una evaluación inicial.

La sensibilidad de la serología en niños y adolescentes es muy elevada, próxima al 100%, especialmente en aquellos con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por ello, las nuevas directrices de la ESPGHAN recomiendan, únicamente en casos muy concretos y en atención especializada, que ante la presencia de síntomas muy sugestivos con serología francamente positiva (tTG2 10 veces el valor límite de la normalidad, verificados por EMA, realizados en otra muestra diferente) y susceptibilidad genética demostrada (HLA DQ2 y/o

DQ8 positivos) se puede retirar el gluten de la dieta sin necesidad de realizar una biopsia intestinal. Las respuestas clínica y serológica favorables permitirían confirmar definitivamente el diagnóstico.

En el resto de los casos, es decir, siempre que existan dudas diagnósticas en cualquier sentido, la biopsia intestinal (realizada en medio especializado) sigue constituyendo el criterio diagnóstico definitivo. Debe llevarse a cabo antes de retirar el gluten de la dieta (es necesario disponer de un estudio de coagulación previo, ya que algunos pacientes pueden tener un déficit de protrombina secundario a la malabsorción de vitamina K).

Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, se aconseja la toma de, al menos, cinco muestras, una de ellas en bulbo duodenal, para el análisis histológico (criterios de Marsh-Oberhuber).

En caso de alteraciones morfológicas compatibles, se procederá a retirar el gluten de la dieta.

Recientes evidencias sugieren que la serología negativa no permite excluir con seguridad el padecimiento de la enfermedad. Ello resulta particularmente cierto en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas (Marsh 1 y 2). Por otro lado, el hecho de presentar alteraciones morfológicas poco relevantes (enteritis linfocítica, sin atrofia vellositaria) no excluye que el paciente presente síntomas y signos de enfermedad clínicamente evidentes (astenia, flatulencia, anemia, osteopenia, etc.). Por este motivo, ante la presencia de síntomas sospechosos con serología negativa, especialmente en grupos de riesgo, debe considerarse la posibilidad de derivar el caso para proseguir su evaluación en un medio especializado.

El único tratamiento eficaz de la enfermedad celíaca es una dieta estricta sin gluten durante toda la vida, debiendo recomendarse tanto a los pacientes sintomáticos como a los asintomáticos. Con ello se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las dos semanas, la normalización serológica

entre los 6 y 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento.

En los últimos años se están investigando otras posibles estrategias de utilidad terapéutica, distintas a la dieta sin gluten. Sin embargo, antes de su aplicación clínica deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten.

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños y vigilar el cumplimiento de la dieta. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de autoanticuerpos.

De gran utilidad es la colaboración desinteresada de las Asociaciones de Celíacos, que ofrecen a padres y pacientes información y asesoramiento sobre cómo llevar a cabo una dieta correcta y facilitan una mejor comprensión de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Eng J Med*. 2007; 357: 1731-3.
2. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterology Nutr*. 2005; 40: 1-19.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Ped Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60.
4. Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca. Polanco I (Dirección y Coordinación). Ed: ICM. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. 2008. Disponible en: [http://www.celiacosmadrid.org/Libro\\_blanco\\_de\\_la\\_EC.pdf](http://www.celiacosmadrid.org/Libro_blanco_de_la_EC.pdf)
5. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol*. 2011; 30: 185-96.

6. Polanco I, Roldán B, Arranz M. Documento técnico protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Madrid: Dirección General de Salud Pública y Alimentación; 2006.
7. Polanco I y Grupo de Trabajo sobre diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCelíaca.pdf>
8. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. En: SEGHNPAEP, ed. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergon; 2010. p. 37-46.
9. Polanco I, Mearin ML. Enfermedad celíaca. En: Argüelles F, et al, eds. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPA. Madrid: Ergon; 2010. p. 284-291.
10. Polanco Allué I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Evid Pediatr.* 2011; 7: 52.

## 2 | Nuevos criterios diagnósticos en el niño y en el adolescente

C. Ribes Koninckx, E. Donat Aliaga, M. Bolonio García

Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

### INTRODUCCIÓN. LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ESPGAN 1969 Y LOS NUEVOS CRITERIOS ESPGHAN 1990

En 1969, durante la reunion anual de Interlaken de la ESPGAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*), se establecieron por primera vez unos criterios estrictos para el diagnóstico de enfermedad celíaca en la población pediátrica: son los llamados criterios de Interlaken 1969, también conocidos como la regla de las 3 biopsias (BI). En efecto, estos criterios establecían como obligatorio el demostrar una lesión intestinal (atrofia de las vellosidades intestinales) estando el paciente consumiendo gluten, una normalización histológica completa tras retirada del gluten de la dieta y una reaparición de la lesión histológica tras reintroducción del gluten (prueba de provocación). La obligatoriedad de realizar 3 BI tenía como objetivo diferenciar la EC de otras causas de enteropatía y demostrar el carácter permanente de la intolerancia.

La aplicación de estos criterios de forma generalizada por los gastroenterólogos pediátricos en los años siguientes permitió acumular una gran experiencia, lo cual junto con las conclusiones obtenidas de importantes estudios multicéntricos y la aparición de un parámetro biológico, los anticuerpos anti-gliadina (AAG), como marcador de enfermedad celíaca activa, propició que 20 años más tarde estos criterios fueran reconsiderados. Se llegó a la conclusión de que realizar una prueba de provocación para confirmar el diagnóstico solo era necesaria en casos concretos:

- Niños < 2 (3) años en el momento de la 1ª BI para excluir otras causas de enteropatía.
- Pacientes que habían iniciado una dieta ex gluten antes de la realización de la 1ª BI.
- Cuando por distintos motivos no se había realizado la 1ª BI antes de iniciar una dieta sin gluten.
- Cuando la BI al diagnóstico no evidenciaba una lesión característica.
- En cualquier circunstancia en que el diagnóstico era cuestionable.

Las nuevas recomendaciones fueron publicadas en 1990, como *Nuevos criterios ESPGHAN 1990 para el diagnóstico de la EC*. La aplicación de los nuevos criterios permitía establecer el diagnóstico en niños mayores con manifestaciones clínicas sugestivas de EC, tras una única biopsia intestinal con lesiones características, que no específicas, que respondían a una dieta exenta de gluten; la presencia de anticuerpos AAG elevados al diagnóstico se consideraba un elemento adicional que apoyaba el diagnóstico.

A mitad de los años 80 se demostró la importancia de un nuevo parámetro biológico como marcador de enfermedad, con un mayor grado de especificidad y de eficacia global que los AAG, son los anticuerpos anti-endomisio (AAE). En los años siguientes se evidenció que la presencia de AAE en individuos con atrofia de las vellosidades intestinales tenía un valor predictivo positivo para el diagnóstico de EC similar al del cumplimiento de los criterios de Interlaken y la realización de las 3 biopsias reco-

mendadas. Posteriormente, en 1997 se identificó a la transglutaminasa tisular (TGt) como el auténtico autoantígeno en la EC, demostrándose la presencia de anticuerpos de clase IgA e IgG ATGt circulantes en pacientes con EC activa. Pronto se comprobó que la sensibilidad y especificidad de estos anticuerpos era superior a la de los AAG y similar a la de los AAE; en realidad se demostró que ambos anticuerpos, ATGt y AAE, eran el mismo anticuerpo pero detectados mediante técnicas distintas que utilizan antígenos diferentes. Los AAE utilizan como sustrato esfago de mono, o eventualmente cordón umbilical humano, los ATGt, transglutaminasa 2, en los inicios de origen animal y posteriormente TGt recombinante humana. Los ATGt presentaban como ventaja práctica que se detectan por técnicas automatizadas de enzimoimmunoensayo, mientras que los AAE se determinan por métodos manuales de inmunofluorescencia, lo que conlleva mayor carga laboral y la subjetividad ligada a la lectura de resultados de estos métodos. Tanto para AAE como para ATGt se demostró una sensibilidad y especificidad no inferior al 95%. Además se estableció la fuerte asociación entre la EC y los marcadores genéticos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8: están presentes en aproximadamente el 95% de los individuos celíacos, por lo que en sujetos DQ2 y/o DQ8 negativos el desarrollo de EC es muy improbable.

### EL SIGLO XXI: UN NUEVO ESCENARIO

A pesar de este nuevo escenario, los criterios ESPGHAN 1990 siguieron en vigor y guías de otras sociedades publicadas en el año 2005 mantenían como criterio indispensable para establecer el diagnóstico la realización de una biopsia intestinal y el hallazgo en la misma de una lesión intestinal caracterizada por una atrofia de las vellosidades intestinales (de diferente intensidad) por una hiperplasia de las criptas y de un incremento de los linfocitos interepiteliales (superior a 30 LIE por 100 enterocitos).

Sin embargo, en los últimos años diferentes estudios han demostrado, especialmente en la población pediátrica, una correlación positiva

entre niveles elevados de ATGt y gravedad de la lesión intestinal: valores altos de ATGt se encuentran habitualmente en pacientes con atrofia importante de las vellosidades, lesiones Marsh 3 a, b o c. Estos hallazgos han llevado a sugerir la posibilidad de que ante valores claramente elevados de ATGt se pudiera establecer el diagnóstico de EC apoyado en el estudio serológico y sin necesidad de realizar una biopsia intestinal. Así, por ejemplo, Baker y cols. revisan retrospectivamente los datos de 103 pacientes con resultados de ATGt y biopsia intestinal. Utilizando como valor de corte para ATGt > 100 U y < 20 U, encuentran para ATGt > 100 U una sensibilidad del 98% y para ATGt < 20 U una especificidad del 97%. Sin embargo, los autores de estas publicaciones son conscientes de que el tamaño de sus muestras es ciertamente limitado para poder generalizar esta recomendación, por lo que invariablemente concluyen que estos datos deben confirmarse en estudios con mayor tamaño muestral. Por otra parte, la sensibilidad de los AAE y los ATGt es menor en individuos, especialmente adultos, con lesiones histológicas de bajo grado Marsh 1 o 2.

Kurppa y cols. publicaron una serie de 17 niños con AAE positivos y biopsia Marsh 0-1, de los cuales siete continuaron consumiendo gluten, presentando todos ellos un agravamiento de la lesión intestinal. Este estudio aporta evidencia de que niños con AAE positivos tienen una alteración similar a la de los niños con EC, independientemente del grado de lesión de la mucosa intestinal. Los autores concluyen que se beneficiarían de un tratamiento precoz con exclusión del gluten de la dieta y que probablemente los criterios diagnósticos deberían ser modificados.

Este y otros estudios similares inciden en que la evaluación histológica convencional como *gold standard* para el diagnóstico de EC es cuestionable y debería ser revisado.

Con respecto a la prueba de provocación preconizada por los criterios ESPGHAN 1990, la evidencia acumulada ha demostrado que la gran mayoría de los niños biopsiados por sospecha de EC antes de los 2 años de edad que presentaban una atrofia vellositaria con

AAE positivos, recaen al realizar la prueba de provocación. Así pues, en base a sus resultados, Wolters y cols. cuestionan la necesidad de realizar una provocación de forma rutinaria en base a la edad de la primera biopsia.

## LAS NUEVAS RECOMENDACIONES ESPGHAN 2012

Las voces críticas reclamando una revisión de los criterios 1990, amparadas en la experiencia de más de 20 años de aplicación de estos criterios y en estudios como los citados anteriormente, promovieron la creación de un grupo de trabajo, dentro de la ESPGHAN para revisar los criterios y eventualmente plantear las modificaciones oportunas. Fruto de más de tres años de trabajo y aplicando criterios de Medicina Basada en la Evidencia, se redactaron las *ESPGHAN guidelines for the diagnosis for Coeliac Disease in children and adolescents. An evidence-based approach*, documento publicado en *JPGN* en enero de 2012.

Como primer objetivo, el grupo se planteó la necesidad de, a la luz de los nuevos conocimientos y evidencias, plantear una definición revisada de la enfermedad celíaca. Esta nueva definición queda establecida en los términos siguientes: *la EC es una alteración sistémica de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas relacionadas en individuos con predisposición genética (principalmente HLA), caracterizada por una combinación variable de manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de EC, haplotipo HLA DQ2 y/o DQ8 y enteropatía*. Es decir, que por primera vez se considera la enteropatía como un elemento más del diagnóstico pero no un criterio indispensable como en la definición clásica.

La revisión sistemática de la literatura se realizó para responder a una serie de preguntas preelaboradas:

1. En qué situaciones hay que investigar el diagnóstico de EC.
2. Qué papel juegan los antígenos del sistema HLA.
3. Qué papel juegan los anticuerpos.

### TABLA I. Cuándo investigar el diagnóstico de enfermedad celíaca.

En niños y adolescentes que presenten los siguientes síntomas de etiología en principio no filiada:

- Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta
- Diarrea crónica o intermitente
- Retraso puberal, amenorrea
- Anemia por déficit de hierro
- Náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, estreñimiento crónico
- Dermatitis herpetiforme
- Alteración en la pruebas de función hepática
- Fatiga crónica
- Aftosis bucal recurrente
- Fracturas óseas ante traumatismos banales/osteopenia/osteoporosis

En niños y adolescentes que pertenecen a alguno de los siguientes grupos de riesgo:

- Familiares en 1<sup>er</sup> grado de individuos con EC
- Diabetes mellitus tipo 1
- Síndrome de Down
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Déficit selectivo de IgA
- Enf. hepática autoinmune
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams

4. Qué papel juega la biopsia intestinal.
5. Cuándo es necesario realizar una prueba de provocación para confirmar el diagnóstico.

La estricta metodología aplicada en la revisión bibliográfica queda claramente especificada en la guía, así como la elaboración a partir de ella de una serie de evidencias, que a su vez derivan en una serie de recomendaciones, para cada una de las preguntas enunciadas.

A continuación se resumen las conclusiones más relevantes (Tabla I), ampliamente discutidas en la Guía.

### 1. En qué situaciones hay que investigar el diagnóstico de EC

La posibilidad de EC debe contemplarse en niños con síntomas clásicos de malabsorción intestinal y afectación nutricional, pero igualmente ante una amplia variedad de síntomas/signos no exclusivamente digestivos.

Estas situaciones están reflejadas en la Tabla I. Igualmente debe sospecharse el diagnóstico en individuos asintomáticos con riesgo genético para la EC o que pertenecen a algunos de los llamados grupos de riesgo (Tabla I).

## 2. Qué papel juegan los antígenos HLA

La gran mayoría de los celíacos son HLA DQ2 y/o DQ8 positivos. Pero solo un 3% de los HLA DQ2 y/o DQ8 positivos desarrollan EC. Por ello, el ser DQ2 y/o DQ8 positivo tiene poca especificidad para el diagnóstico de EC. Sin embargo, individuos No DQ2 /DQ8 tienen muy poca probabilidad de desarrollar EC.

El estudio del haplotipo HLA sirve principalmente para descartar la EC.

## 3. Qué papel juegan los anticuerpos

Los AAE en manos expertas tiene la mayor especificidad (98-100%) y odds ratio de todos los tests serológicos para EC, por lo que deben considerarse como el estándar de referencia de los Ac-EC-específicos.

La relevancia clínica de unos anti-TG2 o anti-DGP positivos debe ser confirmada mediante BI, excepto situaciones concretas en que se permite omitir la BI.

Concentraciones elevadas de anticuerpos anti-TGt2 predicen mejor la presencia de atrofia vellositaria que valores positivos bajos.

Niveles de anticuerpos anti-TGt2 >10x valor de referencia (valor límite de la normalidad) pueden considerarse como valores altamente específicos de EC.

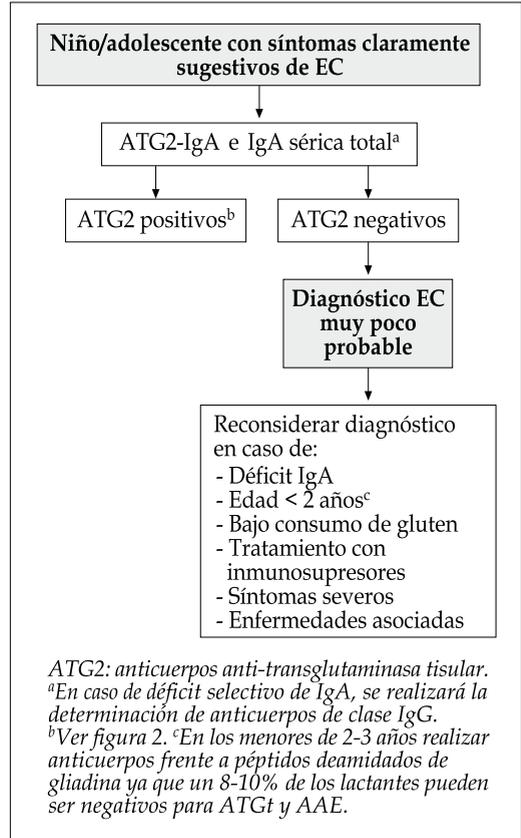
La experiencia del laboratorio y los kits utilizados influye en la eficacia de los test serológicos de diagnóstico.

*En ausencia de anticuerpos de EC, el diagnóstico en niños es improbable.*

## 4. Qué papel juega la biopsia intestinal

Solo las lesiones M2-M3 se consideran consistentes con el diagnóstico de EC.

Lesiones de bajo grado (M1) no son específicas de EC ya que solo el 10% de individuos con M1 tiene EC.



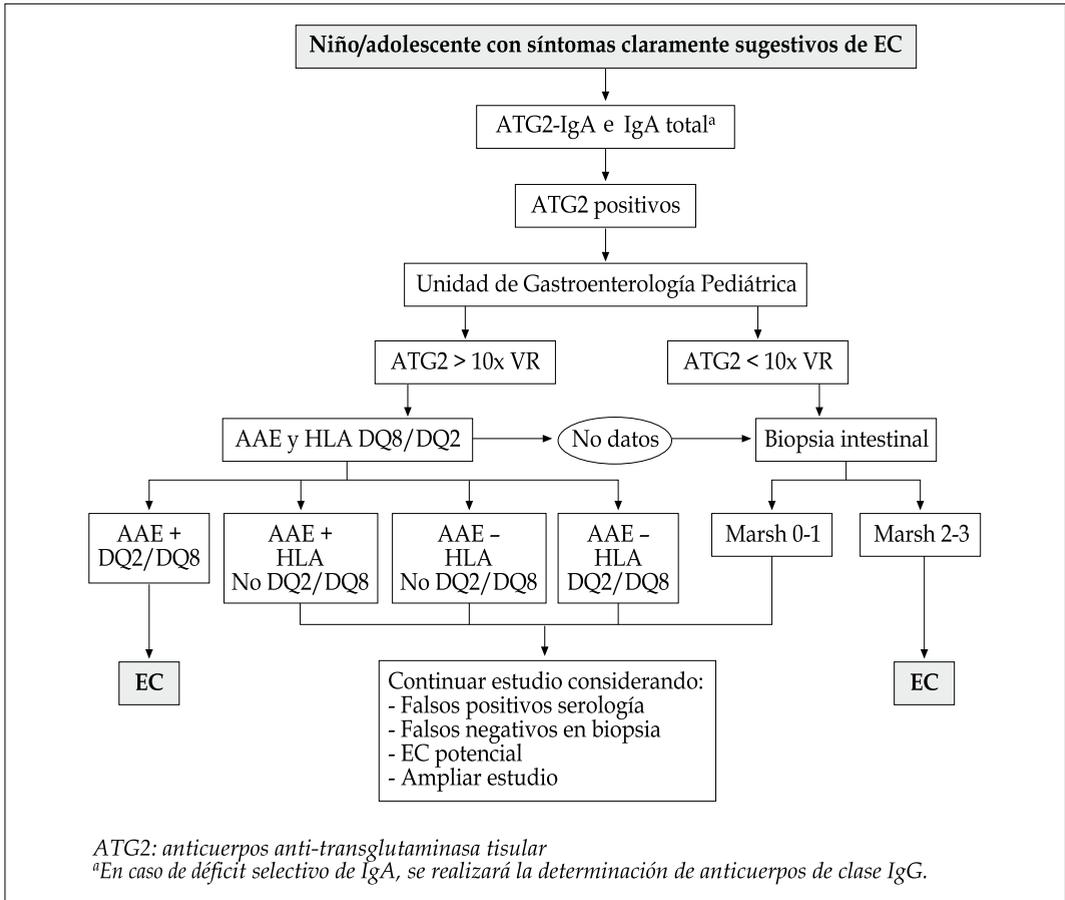
**Figura 1.** Aproximación diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de EC (sintomáticos). (Modificado de JPGN. 2012; 54: 136-60).

En lesiones de bajo grado la positividad de depósitos de TtG en mucosa o el aumento de células  $\gamma\delta$  incrementa la probabilidad de EC.

*La BI podría omitirse en sujetos sintomáticos con TGt2-IgA > 10x VR, verificados por EMA y HLA DQ2 y/o DQ8 positivos, y solo en este supuesto. En todos los demás casos la 1ª BI es obligatoria para evitar diagnósticos incorrectos.*

## 5. Cuándo es necesario realizar una prueba de provocación para confirmar el diagnóstico

Se recomienda seguimiento clínico/análisis en todos los casos. No es necesario repetir BI si el diagnóstico es inequívoco y hay buena



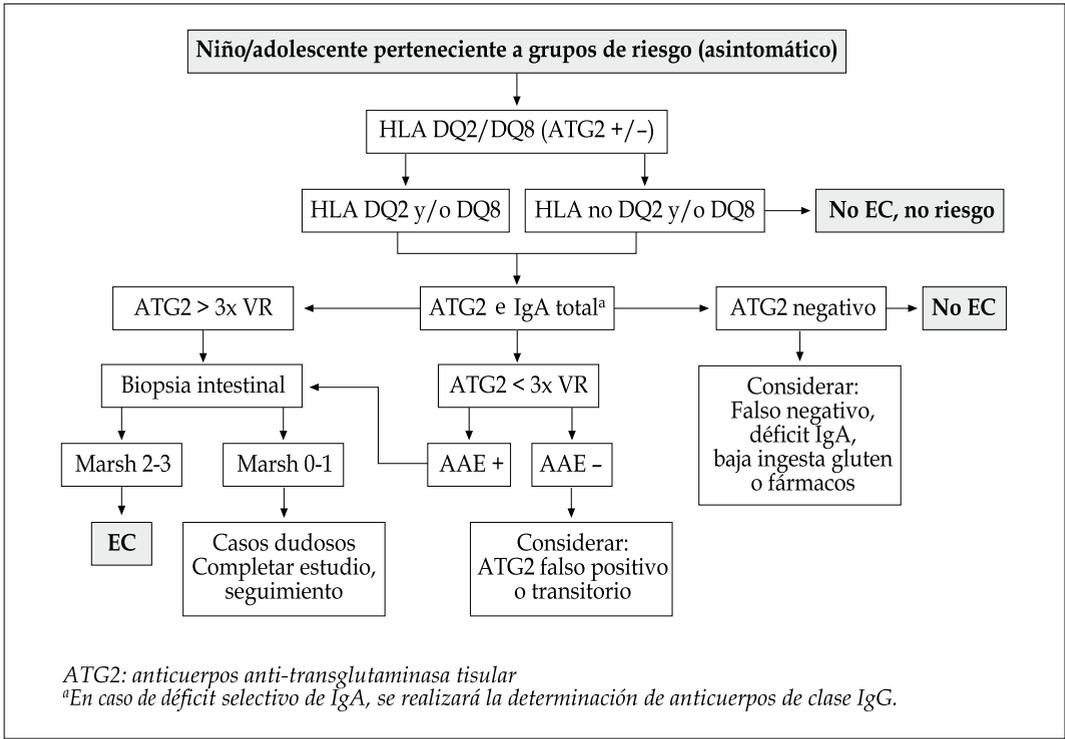
**Figura 2.** Aproximación diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de EC (sintomáticos). (Modificado de JPGN. 2012; 54: 136-60).

respuesta clínica y serológica a la dieta exenta de gluten.

La prueba de provocación solo está indicada en casos dudosos, como lesión histológica de bajo grado (Marsh 1), individuos DQ2/DQ8 negativos o marcadores serológicos negativos en el momento de la sospecha diagnóstica.

Durante la prueba de provocación, la elevación de los anticuerpos junto con recaída clínica y/o histológica confirma el diagnóstico de EC, deduciéndose de este enunciado que no es imprescindible realizar una biopsia si se demuestra positividad de los anticuerpos junto con la aparición de sintomatología evidente.

Como resumen práctico, el documento incluye unos algoritmos diagnósticos que se pueden consultar en la publicación original, en el que se diferencia muy claramente entre la actitud a seguir en pacientes sintomáticos y aquellos que presentan un riesgo genético o pertenecen a grupos de riesgo. Una modificación de los mismos se muestra en las figuras 1, 2 y 3, en las que se pretende dar una versión más sencilla, a la vez que se hace hincapié en que, con miras a evitar la BI, solo se consideran aquellos pacientes con clínica claramente sugestiva de EC, i.e. clínica digestiva-nutricional y no niños, por ejemplo, con dolor abdominal o ferropenia.



**Figura 3.** Aproximación diagnóstica en niños y adolescentes asintomáticos, pertenecientes a grupos de riesgo. (Modificado de JPGN. 2012; 54: 136-60).

El hito más relevante de esta nueva guía es que por primera vez desde que se establecieron los criterios diagnósticos en 1969, se contempla la posibilidad de establecer el diagnóstico de EC sin la obligatoriedad de realizar una biopsia intestinal. En la Tabla II se resumen las conclusiones más relevantes. El objetivo fundamental de los criterios es garantizar la eficacia diagnóstica, sin riesgo de sobrediagnósticos, disminuyendo la agresividad y acortando el tiempo necesario para un diagnóstico definitivo. En la Tabla III se compara la aportación de los nuevos criterios en comparación con los criterios ESPGHAN 1990.

Por otra parte, de la lectura detenida de esta guía se deduce claramente que el realizar una biopsia intestinal forma parte integral de la confirmación diagnóstica de la EC en niños y adolescentes y que en ningún momento se está desaconsejando su realización. Uno de

**TABLA II.** Hitos de las Nuevas Recomendaciones para el diagnóstico de la EC.

- En ausencia de anticuerpos de EC, el diagnóstico en niños es improbable.
- Los individuos NO DQ2/DQ8 tienen muy poca probabilidad de desarrollar una EC.
- Se podría establecer el diagnóstico de EC sin BI en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC con ATGt- IgA >10x valor de referencia, confirmados por AAE y que sean HLA DQ2 y/o DQ8 positivo.
- La prueba de provocación solo está indicada en casos de dudas en el diagnóstico.

los comentarios finales deja igualmente claro el sentir del grupo de trabajo de que estas recomendaciones deberían ser validadas mediante estudios prospectivos multicéntricos antes de generalizar su aplicación. Se han publicado

TABLA III. Comparación entre los criterios 1990 y los nuevos criterios 2012.

Criterios 1990	Nuevos criterios 2012
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Al menos una BI es imprescindible para establecer el diagnóstico.</li> <li>- En niños &lt; 2-3 años es obligatorio realizar al menos 3 BI (prueba provocación).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se cuestiona el papel esencial de la BI para el diagnóstico.</li> <li>- En casos específicos podría establecerse el diagnóstico de EC omitiendo la 1ª BI.</li> <li>- Prueba provocación solo en casos dudosos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la mayoría de niños la confirmación diagnóstica precisa 5-6 años de seguimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la mayoría de casos el diagnóstico queda confirmado en 1-3 meses</li> </ul>

recientemente dos estudios con carácter retrospectivo, uno de ellos de nuestro grupo. Un estudio prospectivo europeo que incluye 600 pacientes con enfermedad celíaca está actualmente en marcha; la evaluación de los resultados en el plazo de aproximadamente un año permitirá validar o invalidar las nuevas recomendaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barker CC, Mitton C, Jevon G, et al. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics*. 2005; 115: 1341-6.
2. Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin JL, Le Bail B, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52: 729-33.
3. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 140-6.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin L, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis for coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60.
5. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 1-19.
6. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Coeliac disease: The new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; oct 29. [En prensa]
7. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr*. 2010; 157: 373-80.
8. Kurppa K, Salminen J, Ukkola A, Saavalainen P, Löytynoja K, Laurila K, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of celiac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 387-91.
9. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 909-11.
10. Wolters VM, van de Nadort C, Gerritsen SA, et al. Is gluten challenge really necessary for the diagnosis of coeliac disease in children younger than age 2 years? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 566-70.



### 3 | Manifestaciones clásicas de la enfermedad celíaca

*F. Argüelles Martín, L. Quero Acosta*

*Sección de Gastroenterología y Nutrición U.C.G de Pediatría.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

En el pasado, la enfermedad celíaca fue considerada una patología poco frecuente, que afectaba principalmente a las personas de origen europeo, y por lo general se caracterizaba por su aparición de los primeros años de la vida. En ese momento, el diagnóstico se basaba enteramente en la detección de los típicos síntomas gastrointestinales y la confirmación mediante el estudio anatomopatológico de la biopsia de intestino delgado.

Durante los últimos 20 años, la percepción de enfermedad celíaca (EC) ha cambiado de ser una enteropatía bastante poco común a ser una enfermedad multiorgánica relativamente frecuente, que tiene una fuerte predisposición genética asociada principalmente con el antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2 y HLA-DQ8. El diagnóstico de la EC también ha cambiado como resultado de la disponibilidad de pruebas que detectan marcadores específicos de la misma, basadas principalmente en la cuantificación de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de tipo 2 (TG2). Estos cambios en el conocimiento de la fisiopatología y las herramientas diagnósticas disponibles han ocasionado innovaciones importantes en la terminología y el enfoque terapéutico que se resumen en el artículo publicado por el Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca de la ESPGHAN en enero del 2012 en *JPGN*.

El citado grupo de trabajo define la enfermedad celíaca como: “una enfermedad sistémica mediada inmunológicamente y provocada por gluten y prolaminas relacionadas, en indivi-

duos genéticamente susceptibles y caracterizada por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de enfermedad celíaca, haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía. Los anticuerpos específicos de EC comprenden autoanticuerpos contra transglutaminasa tisular (TG2), anticuerpos anti-endomisio (EMA), y anticuerpos contra formas desamidadas de péptidos de gliadina (DGP)”.

Varias clasificaciones de EC se han utilizado. La más importante establece diferencias entre forma clásica, EC atípica, asintomática, latente y potencial. Dado que los síntomas atípicos pueden ser considerablemente más frecuentes que los síntomas clásicos, el grupo de trabajo ESPGHAN decidió usar la siguiente nomenclatura: síntomas y signos gastrointestinales (ej.; diarrea crónica) y los síntomas y signos extraintestinales (por ejemplo, anemia, neuropatía, disminución de la densidad ósea, el aumento del riesgo de fracturas, etc.).

En el diagnóstico clínico de EC los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la infancia, incluyendo síntomas antagónicos como la diarrea en aproximadamente el 50% de los pacientes y estreñimiento crónico. No está claro si el dolor abdominal crónico es indicativo de EC porque el dolor abdominal recurrente es un síntoma común en la infancia. El dolor abdominal se ha informado como un síntoma que se presenta en el 90% de los niños canadienses con EC. Los síntomas gastrointestinales parecen haber sido sustituidos por los síntomas

extra-gastrointestinales en niños con EC. No está claro si este hallazgo refleja una verdadera variación clínica o un mayor reconocimiento de las formas no gastrointestinales de EC debido a la disponibilidad de mejores procedimientos para el diagnóstico de la enfermedad y de su inclusión en la elaboración del juicio clínico y diagnóstico diferencial ante cuadros sindrómicos compatibles con enfermedad celíaca por el mejor conocimiento de la epidemiología y la semiología. Se ha encontrado evidencia de que el fallo de medro y el retraso en el crecimiento pueden ser causados por EC. El riesgo de EC en pacientes con fallo de medro aislado o baja estatura se ha calculado entre el 10% al 40%. En algunas poblaciones, la EC se diagnostica en aproximadamente el 15% de los niños con anemia por deficiencia de hierro.

En nuestra experiencia hemos notado una variación en la sintomatología al diagnóstico en un intervalo de 10 años, en la tabla I y en el grafico 1 se presenta un resumen. Estos datos serían concordantes con lo descrito en la bibliografía previamente citada. Sin embargo, es destacable que el dolor abdominal es un síntoma más frecuente en la cohorte más reciente.

El grupo italiano liderado por D'Archivio en Roma, analizando la casuística de 20 años, concluyen que la incidencia de las formas atípicas y silentes de enfermedad celíaca han aumentado después de la mayor disponibilidad de las pruebas serológicas, lo que ha permitido el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.<sup>9</sup>

En la enfermedad celíaca, la ingestión de la gliadina de la dieta produce la inflamación de la mucosa del intestino delgado, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades. La reducción de la superficie de absorción eficaz explica en gran medida los síntomas típicos de la enfermedad, es decir, el retraso del crecimiento, pérdida de peso, diarrea y deficiencia de varios nutrientes y, además, de hierro o anemia, deficiencia de ácido fólico, hipocalcemia, osteoporosis. El diagnóstico de la enfermedad celíaca es generalmente sencillo en pacientes afectados por dichos síntomas, sin embargo cada día se

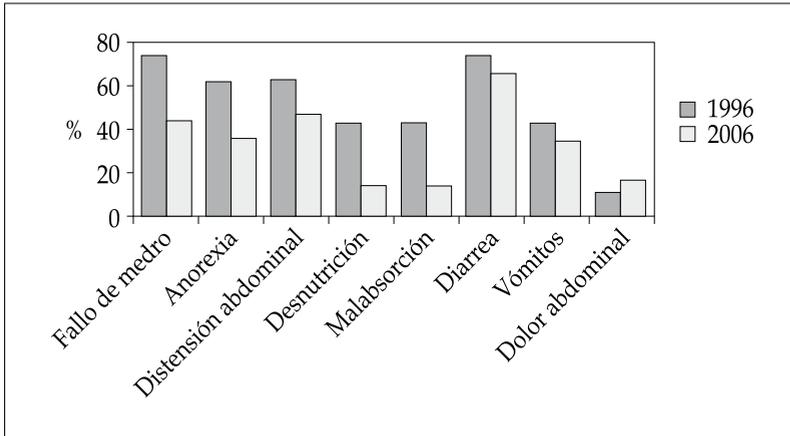
**TABLA I. Diferencias clínicas evidenciadas entre dos grupos de pacientes diagnosticados con 10 años de diferencia.**

Síntomas/Signos	1996	2006
Fallo medro	75%	45%
Anorexia	63%	37%
Distensión abdominal	64%	48%
Desnutrición	44%	15%
Malabsorción	44%	15%
Intolerancia lactosa	56%	21%
Diarrea	75%	67%
Vómitos	44%	36%
Dolor abdominal	12%	18%
Irritabilidad	44%	25%
Heces malolientes	27%	22%

realizan más diagnósticos precoces y es difícil ver la descripción clínica "típica o clásica" de EC en nuestros pacientes actualmente. La aparición de alteraciones del comportamiento que mejoran tras la dieta sin gluten es frecuente también en estos niños afectados de enfermedad celíaca y también se describen alteraciones del esmalte dentario por hipoplasia y aftas bucales recidivantes.

De acuerdo con el grupo de trabajo ESPGHAN previamente citado se le deben ofrecer pruebas serológicas de EC a niños y adolescentes con los siguientes síntomas y signos no explicables por otra patología: dolor abdominal crónico, cólicos, distensión abdominal, diarrea, retraso del crecimiento, anemia por deficiencia de hierro, náuseas o vómitos, estreñimiento crónico que no responde al tratamiento habitual, pérdida de peso, fatiga crónica, baja estatura, retraso en la pubertad, amenorrea, estomatitis aftosa recurrente (úlceras bucales), dermatitis herpetiforme (tipo erupción), las fracturas repetitivas/osteopenia/osteoporosis, y la hipertransaminasemia.

Actualmente es evidente que las reacciones al gluten no se limitan a EC, ahora se reconoce la existencia de un espectro de trastornos relacionados con el gluten. La alta frecuencia



**Figura 1.** Representación gráfica de los valores expresados en la tabla I.

y una amplia gama de reacciones adversas al gluten, hacen que nos preguntemos por qué esta proteína en la dieta es tóxica para muchas personas en el mundo. Una posible explicación es que la selección de variedades de trigo con mayor contenido de gluten ha sido un proceso continuo durante los últimos 10.000 años, los cambios tecnológicos han sido más importantes para este cambio que las razones nutricionales. Adicionalmente, el gluten es uno de los componentes alimenticios más abundantes y se ha extendido a la mayoría de las poblaciones, en particular las de origen europeo. En Europa, el consumo medio de gluten es de 10 a 20 g por día, con los segmentos de la población general consume tanto como 50 g de gluten diariamente o más. Todos los individuos, incluso aquellos con un bajo grado de riesgo son, por lo tanto, susceptibles a alguna forma de reacción de gluten durante su vida. Por lo tanto, no es de extrañar que durante los últimos 50 años, hemos sido testigos de una "epidemia" de EC y el surgimiento de nuevas enfermedades relacionadas con el gluten, incluidos los más recientemente descritos como sensibilidad al gluten (GS).

Actualmente se están describiendo casos de EC en países en desarrollo como India, o países donde la cultura del arroz era dominante como China. La EC está siendo diagnosticada con mayor frecuencia en la India, tanto en niños

como en adultos. Durante los últimos 3 años, el empuje de la investigación ha estado centrado sobre todo en la prevalencia, la identificación de variedad no diarreica, estudios de familiares de primer grado, el cumplimiento de la dieta, y el reconocimiento del síndrome de realimentación. Este síndrome de realimentación muchos autores lo asemejan a la crisis celíaca.

El síndrome de realimentación es un término que describe una constelación de complicaciones metabólicas que se presentan al iniciar la rehabilitación nutricional de los pacientes desnutridos. A pesar de ser bien descrito, es una entidad no reconocida. Fue definida por primera vez en 1948 sobre prisioneros desnutridos asiáticos, después de la Segunda Guerra Mundial. Esta se manifiesta como cambios hormonales que conducen a la hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, con o sin hiperglucemia, edemas, hipoalbuminemia y deficiencia de tiamina. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal y requiere un diagnóstico precoz y una terapéutica adecuada. Asimismo, las crisis celíacas han sido descritas como una complicación potencialmente mortal de la enfermedad celíaca y se presenta con diarrea, vómitos y múltiples alteraciones metabólicas, y que afortunadamente ahora son muy infrecuentes. Debido a que no existen criterios estandarizados para el diagnóstico de crisis celíaca, Jamma y cols. han dado

una definición de trabajo de la crisis celíaca, como de “síntomas gastrointestinales de inicio agudo o con rápida progresión, atribuibles a la enfermedad celíaca, junto con al menos 2 signos objetivos de: desnutrición, deshidratación o alteraciones de electrolitos (hipernatremia/hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia o hipomagnesemia).” Clínica y bioquímicamente, tanto el síndrome de realimentación en la enfermedad celíaca como la crisis celíaca parecen similares, excepto que el primero se desarrolla después de la introducción de una dieta sin gluten (DSG) y la segunda puede ser el debut de la enfermedad celíaca (mientras el paciente está recibiendo gluten).

Pacientes desnutridos graves con EC tienen el riesgo de desarrollar el síndrome de realimentación (potencialmente mortal), en especial en los países en desarrollo. En un estudio descriptivo del norte de la India, 5 de 35 pacientes con EC y desnutrición severa (índice de masa corporal < 14 kg/m<sup>2</sup>) fueron clasificados como síndrome de realimentación. El síndrome se diagnosticó en pacientes celíacos que empeoraron clínicamente después de la iniciación de GFD con la alimentación parenteral o enteral y tenían parámetros bioquímicos indicativos de síndrome de realimentación, tales como hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia: es importante reconocer el síndrome de realimentación porque el tratamiento consiste en un aumento gradual de la ingesta calórica con corrección de deficiencias de electrolitos y minerales y no se utilizan esteroides, que se emplean a menudo en las crisis celíacas.

Recientemente se han publicado las conclusiones de un grupo de trabajo con el fin de homogeneizar criterios y nomenclatura en el manejo de la enfermedad celíaca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 691-6.
2. Bottaro G, Failla P, Rotolo N, et al. Changes in coeliac disease behaviour over the years. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 566-8.
3. ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease, Volume 54, Number 1, January 2012.
4. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 611-4.
5. Jaya Agarwal, Ujjal Poddar, Surender K. Yachha, and Anshu Srivastava. Refeeding Syndrome in Children in Developing Countries Who Have Celiac Disease. *JPGN.* 2012; 54: 521-524.
6. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62: 43-52.
7. Massimo D'Archivio, et al. Clinical evolution of celiac disease in Italy 1982-2002. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38: 877-879.
8. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005; 116: e754-9.
9. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med.* 1951; 35: 69-96.
10. Van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 882-3.

## 4 | Manifestaciones extra-digestivas de enfermedad celíaca en la infancia

*C. Bousoño García*

*Profesor Titular de Pediatría. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Área de Gestión de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias.*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) tiene un amplio espectro clínico en cuanto a sus formas de presentación. Aunque los síntomas digestivos son bien conocidos, son más comunes especialmente en adolescentes y adultos las manifestaciones extra-intestinales. Estudiaremos las formas no gastrointestinales más frecuentes de la EC, con sus diversas características clínicas (Tabla I).

### MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

La **dermatitis herpetiforme (DH)** fue descrita por primera vez en 1884, por Louis Duhring, junto con el pénfigo y el penfigoide, dentro de las llamadas enfermedades bullosas.

Actualmente se considera la tarjeta de presentación mucocutánea “por excelencia”, de la sensibilidad al gluten. La DH es más frecuente en varones jóvenes y, al igual que la enteropatía asociada con la sensibilidad al gluten, aparece sobre todo en sujetos de origen caucásico. Las lesiones cutáneas, característicamente, son ampollas, placas urticariformes y excoりaciones, muy pruriginosas, de distribución habitualmente simétrica, sobre todo en zonas de roce, tales como la superficie flexora de los codos, cintura y también en glúteos y superficie extensora de las rodillas (Fig. 1).

La DH, desde un punto de vista clínico, tiende a presentar un curso crónico recurrente, en el que la remisión espontánea ocurre solo en un 10-15% de los casos. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de piel no afecta, de alrededor

de las lesiones y la demostración mediante el microscopio de fluorescencia, de la presencia de depósitos granulares o fibrilares de IgA, a nivel de las papilas dérmicas, o justo por debajo de la membrana basal.

La lesión inicial consiste en la aparición de microabscesos neutrofílicos a nivel de las papilas dérmicas. En la DH, la lesión intestinal es habitualmente leve, aunque hasta dos tercios de los casos presentan hallazgos histológicos con atrofia vellositaria, si bien suelen cursar de forma asintomática desde el punto de vista digestivo. La serología de la EC suele ser positiva, aunque con porcentajes menores que en otras formas de presentación.

Las lesiones son evolutivas y simétricas: mácula eritematosa > pápula urticarial > vesículas tensas y cursan siempre con prurito severo. En el 90% de los casos no se asocian a síntomas gastrointestinales y solo un 75% presentan atrofia villositaria.

La DH responde rápidamente, aunque de forma transitoria, al tratamiento farmacológico con dapsona y lentamente, aunque de forma definitiva, a la dieta sin gluten (DSG). Se presenta entre el 20-30% de pacientes con EC y su presencia es un signo inequívoco (100%) de la existencia de una EC concomitante.

La **estomatitis aftosa recidivante** puede ser también otra forma de manifestación mucocutánea de la EC. Tiene marcado carácter familiar y su presencia debe alertar al médico para efectuar un estudio serológico de cribado diagnóstico de EC.

**TABLA I. Manifestaciones extra-digestivas de la enfermedad celíaca en el niño.**

**Mucocutáneas:**

- Dermatitis herpetiforme: erupciones cutáneas vesículo-costrosas, de carácter simétrico, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, agrupadas en forma de placas, muy pruriginosas.
- Estomatitis aftosa recidivante.

**Déficits nutricionales:**

- Hierro y ácido fólico: anemia ferropénica y/o por carencia de ácido fólico. Descenso común de ferritina persistente, con ferropenia, manifestada por caída frecuente del pelo y fragilidad ungueal aumentada.
- Vitamina K: déficit de vit. K (hemorragias en forma diversa, especialmente cutáneas, nasales, gingivales, etc.).
- Globales: fallo de medro. Edemas en piernas, calambres musculares, crisis de tetania, etc.

**Trastornos del crecimiento y desarrollo:**

- Talla baja.
- Pubertad retrasada.

**Trastornos neuropsiquiátricos:**

- Epilepsia y crisis de hipotonía.
- Neuropatía periférica.
- Trastornos del aprendizaje.
- Cefaleas, neuropatía y trastornos del carácter, con tendencia a un aumento de la ansiedad y depresión.
- Ataxia cerebelosa.

**Defectos del esmalte dentario**

**Osteoarticulares:**

- Osteopenia y osteoporosis.
- Artritis.

**Enfermedad hepática:**

- Hepatitis reactiva (hipertransaminasemia criptogenética).

**Miscelánea:**

- Trastornos reproductivos y de la esfera sexual: (menarquia tardía, amenorrea secundaria, menopausia precoz, abortos espontáneos, irregularidades menstruales, infertilidad, impotencia, aumento de la mortalidad neonatal, etc.).
- Hipoesplenismo expresado como leucopenia y/o trombopenia.
- Afectación tiroidea frecuente, con presencia de tiroiditis autoinmune, acompañada de hipotiroidismo y menos veces de hipertiroidismo, con molestias en la deglución a nivel cervical asociadas.
- Diabetes mellitus.
- Astenia fácil ante pequeños y moderados esfuerzos de origen multifactorial.
- Litiasis renal.
- Pancreatitis.

**DÉFICIT DE HIERRO Y ÁCIDO FÓLICO**

Tanto la ferropenia, como la folicopenia y anemia carencial, son las alteraciones analíticas y hematológicas que con mayor frecuencia aparecen asociadas con la EC. Las causas de la anemia ferropénica pueden ser dos:

1) Alteración en la absorción del hierro a nivel del intestino proximal.

2) Existencia de pérdidas ocultas de sangre a través del intestino.

Desde un punto de vista práctico, es importante tener en cuenta que aproximadamente un 5% de los pacientes con anemia ferropénica tienen una EC como causante de la misma. Este porcentaje es aún mayor, si solo consideramos los pacientes con anemia, que responde mal al



**Figura 1.** Lesiones de dermatitis herpetiforme (DH) y EC.

hierro oral. En todo caso está claramente indicada la realización de biopsias intestinales durante la endoscopia digestiva alta, como se hace habitualmente en pacientes con indicación de estudio por anemia ferropénica, incluso aunque haya otras causas, a las que clásicamente se puede atribuir el origen de la anemia, como la presencia de hernia de hiato, gastritis o la toma frecuente de medicamentos gastroerosivos como la aspirina y/o AINEs. Ante toda anemia ferropénica de origen oscuro, especialmente si no responde bien al tratamiento sustitutivo, con la administración de hierro oral, se le debe realizar una endoscopia, con tomas de biopsia duodenales, para descartar una posible EC.

### SÍNTOMAS ÓSTEO-ARTICULARES

La osteopenia y la artritis han sido frecuentemente vistas como manifestaciones extradigestivas de la EC. En ocasiones, la osteoporosis solo puede ser demostrada mediante densitometría ósea. La artritis de la EC puede ser periférica, axial, o combinada, y está presente en un 25% de los pacientes celíacos. También se han descrito fracturas patológicas en mujeres menopáusicas.

La disminución de la densidad mineral ósea se encuentra en el 30-40% de los casos no tratados de EC tanto en niños como en adultos. Incluso cuando no hay signos de malabsorción

detectables. Los mecanismos de las alteraciones en el metabolismo mineral óseo son poco conocidos. Durante la remodelación ósea normal la tasa de suministro de nuevos osteoblastos y osteoclastos y el momento de la muerte de los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos por apoptosis son factores determinantes en el recambio óseo. En la enfermedad celíaca, el delicado equilibrio entre estos componentes puede interrumpirse. La alteración del metabolismo de calcio y el hiperparatiroidismo 1º o 2º también puede jugar un papel en el desarrollo de osteopenia. Además, en las mujeres la enfermedad celíaca puede provocar amenorrea y menopausia precoz que se asocian con osteoporosis. Algunos datos confirman que la enfermedad celíaca es más común entre los pacientes con osteoporosis que en las no osteoporóticas. Un 2,4 a 3,9% de los pacientes que sufren osteoporosis tienen serología + frente al gluten. Así, la disminución mineral ósea puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad celíaca no tratada. En cualquier caso, la evidencia muestra que la osteoporosis y osteopenia se alivian en un gluten dieta libre, aunque no siempre de forma completa. Por el contrario, en los niños la osteopenia parece resolverse completamente con una dieta apropiada y tanto la desmineralización ósea, como los dolores articulares, mejoran tras la instauración de una DSG.

### TRASTORNOS REPRODUCTIVOS

Entre mujeres celíacas, el riesgo de abortos espontáneos y de partos con niños de bajo peso al nacer, está aumentado de forma significativa, y se corrige con DSG. Dada la elevada frecuencia de la EC en la población general, creemos que podría indicarse el cribado serológico de las embarazadas durante el primer trimestre, pues aquellas mujeres que fuesen diagnosticadas de EC, podrían corregir el riesgo de complicaciones descritas anteriormente al instaurarse la DSG. Otras alteraciones, como impotencia, esterilidad o disminución de la apetencia sexual, también son frecuentes entre los pacientes celíacos no tratados.

## AFECTACIÓN NEUROLÓGICA Y NEUROPSIQUIÁTRICA

Clásicamente, se han asociado manifestaciones neurológicas con la EC. Un estudio de Hadjivassiliou y cols. demostró que el 57% de los pacientes con enfermedades neurológicas de causa desconocida (ataxia, neuropatía periférica, mielopatía, miopatía, neuropatía motora y mononeuritis múltiple), tenían niveles elevados de anticuerpos anti-gliadina, siendo la prevalencia de EC en el mismo grupo de, al menos, un 16%.

La ataxia es el síntoma neurológico que más frecuentemente se ha visto asociado con la EC, aunque se han descrito otras formas neurológicas de presentación de la EC, tales como las descritas en la tabla II. La ataxia aparece entre un 30-40% de pacientes y su cuadro clínico puede ser indistinguible de otras formas de ataxia cerebelosa, con las principales características incluyendo inestabilidad progresiva de la marcha, postura y extremidades. El mioclono puede ocurrir también en pacientes con EC con/sin ataxia.

Hay pocos datos que sugieran que la ataxia asociada con sensibilidad al gluten responda a una DSG. También la neuropatía periférica puede empeorar a pesar de cumplir con una DSG, por lo que se cree que la precocidad en el diagnóstico puede ser importante.

### Fisiopatología

No es del todo conocida, sin embargo, se han postulado los siguientes mecanismos:

1. Es posible una base genética que pudiese residir en la región que codifica para HLA en el cromosoma 6. Los tipos HLA más asociados con enfermedad celíaca son HLA-DQ2, HLA-DQ8 y HLA-DR3, que se encuentran presentes en hasta un 80% de los pacientes con neuropatía por gluten.
2. Hay factores inmunológicos que han sido implicados en la génesis del compromiso neurológico dentro de la enfermedad celíaca. Los anticuerpos y células T que reaccionan contra el gluten podrían presentar una reacción cruzada contra el tejido sano

TABLA II. Manifestaciones neurológicas de enfermedad celíaca.

- Neuropatía periférica
- Ataxia
- Epilepsia
- Crisis epilépticas con calcificaciones cerebrales
- Ansiedad/depresión
- Trastorno esquizofreniforme
- Demencia
- Dolor de cabeza con alteraciones en la sustancia blanca
- Vasculitis cerebral
- Troncocefalitis
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Encefalopatía mioclónica progresiva
- Enfermedad de Huntington
- Mioclonus
- Corea
- Neuromiotonía ocular
- Síndrome del hombre rígido
- Miositis por cuerpos de inclusión
- Polimiositis

extraintestinal. A su vez, autoantígenos adicionales podrían generarse por mecanismos de expansión de epítopes.

3. Se ha observado que los epítopes de las células de Purkinje son similares a la gliadina, por lo que no es de sorprender que se observe una reacción cruzada *in vitro*.
4. La presencia de anticuerpos circulantes séricos contra las células de Purkinje en los pacientes celíacos no significa necesariamente que sean neurotóxicos, ya que el sistema nervioso central se encuentra protegido del sistema inmune por la barrera hematoencefálica (HE). Los pacientes celíacos sin compromiso neurológico pueden presentar también anticuerpos contra las células de Purkinje, lo que refuerza el concepto anterior. Pero una inflamación de la barrera HE (por ejemplo, causada por una infección) puede aumentar su permeabilidad y poner en marcha mecanismos autoinmunes. Se cree así que la presencia de anticuerpos

séricos circulantes dirigidos contra células del SNC no es suficiente para producir el trastorno neurológico, siendo necesaria la presencia de un factor ambiental para causar la lesión neurológica irreversible. En la necropsia de pacientes con ataxia por gluten se observa una pérdida de las células de Purkinje, lo que sugiere que los anticuerpos contra estas células pudiesen ser tóxicos para las neuronas.

Dentro de la esfera neuropsiquiátrica destacan: cambios de carácter, irritabilidad y depresión, que habitualmente mejoran de forma significativa al diagnosticarse la enfermedad de base y realizar el tratamiento con DSG. También se han referido brotes esquizofrénicos y demencia dentro de las más comunes.

### **HIPERTRANSAMINASEMIA CRIPTOGENÉTICA Y HEPATOPATÍAS**

La EC se asocia con frecuencia a alteraciones hepáticas; al diagnóstico de la misma, aproximadamente un 30% de los celíacos tienen hipertransaminasemia, debida a una hepatitis reactiva inespecífica. Tanto la alteración analítica, como la lesión histológica, desaparecen tras la supresión del gluten. En estos casos no es necesario realizar biopsia hepática, reservando esta técnica para cuando no se normalizan las transaminasas, tras un año de dieta sin gluten, o cuando haya sospecha de una enfermedad hepática específica.

La EC es causa de un 10% de las hipertransaminasemias criptogenéticas, debiendo incluirse la determinación de anticuerpos anti-TGt en los protocolos diagnósticos de estos pacientes. De hecho, se considera la hepatitis reactiva inespecífica, el sustrato morfológico de las hipertransaminasemias criptogenéticas, descritas en pacientes celíacos. Aunque no se conoce su patogenia, se piensa que se debería al aumento de la permeabilidad intestinal, existente en pacientes con EC, lo cual provocaría el paso de antígenos y toxinas al hígado, a través de la circulación portal, produciendo una amplia variedad de lesiones hepáticas autoinmunes.

Recientemente, se ha descrito la posibilidad de aparición de formas graves de hepatopatía, incluso en forma de hepatitis agudas de curso fulminante, que se han podido controlar eficazmente, mediante la instauración de una dieta exenta de gluten, evitando de esta forma la realización de un trasplante de hígado, para tratar esta grave enfermedad.

### **DEFECTOS EN EL ESMALTE DENTAL**

Las anomalías del esmalte dental en dentición definitiva son más comunes entre los niños y adultos con enfermedad celíaca, y puede ocurrir en ausencia de síntomas gastrointestinales. Los defectos en el esmalte en EC se distribuyen simétricamente y se pueden detectar en los cuatro cuadrantes de la dentición. Los defectos pueden consistir en opacidades amarillentas o marrónceas, esmalte vidriado, surcos horizontales o pozos poco profundos. Los incisivos son los más afectados. La prevalencia de defectos del esmalte en niños con enfermedad celíaca varía desde el 38 hasta el 96%, en comparación con el 0,6 al 17% en los sujetos control. Hay algunas pruebas de que estos defectos están mediados por mecanismos inmunológicos (asociado con el alelo HLA DR3), y no por la malabsorción de nutrientes tales como calcio. La identificación temprana y el tratamiento con DSG previenen su aparición.

### **CONCLUSIONES**

Las presentaciones clínicas tan variadas hacen que el diagnóstico de la EC sea un gran reto clínico. Destacan especialmente la anemia ferropénica, osteoporosis, dermatitis herpetiforme y trastornos neurológicos como neuropatía periférica, convulsiones y ataxia. Otros, como la artritis, se encuentran comúnmente en pacientes con enfermedad celíaca cuando se buscan sistemáticamente. Debe recordarse que las manifestaciones extra-digestivas son las formas de presentación más comunes por lo que resulta importante que los médicos de todas las especialidades conozcan bien este mosaico clínico y sean conscientes para proceder precozmente

a su reconocimiento diagnóstico y tratamiento precoz que evite un deterioro irreversible en algunos casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferraz EG, Campos Ede J, Sarmiento VA, Silva LR. The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatr Dent.* 2012; 34: 485-8.
2. Greena PHR, Alaedinib A, H. Sanderb HW, Branagan TH, Latovb N, Chinb RL. Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62: 791-9.
3. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroofe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 318-30.
4. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8: 383-9.
5. Hill Ivor D, Klish WJ, Hoppin AG. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children. Official reprint from UpToDate® [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) © 2013.
6. Marcos Fonalleras D, Sánchez Garrido A, González Bernardo O, Rodrigo Sáez L. Manual del Residente en Aparato Digestivo. Caballero Plasencia AM, Editor. ENE Publicidad; 2006. p. 413-434.
7. Martínez-Bermejo A, Polanco I. Neuropsychological changes in coeliac disease. *Rev Neurol.* 2002; 34 (Suppl 1): S24-33.
8. Polanco I. Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47(Suppl 1): S3-6.
9. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Pérez-Martínez I, Alvarez-Mieres N, Niño-García P, de-Francisco-García R, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103: 238-44.
10. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L. Liver involvement in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 1999; 91: 846-52.

# 5 | Peculiaridades de la enfermedad celíaca en el adulto

*M. Esteve Comas, A. Carrasco García, M. Mariné Guillem*

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa, Barcelona.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del mundo occidental (prevalencia 1:100 a 1:250) y sigue estando infradiagnosticada. Las razones de ello son diversas: 1) Se manifiesta clínicamente de múltiples formas (Tabla I) y por tanto el diagnóstico involucra tanto a médicos generalistas como especialistas diversos, no siempre sensibilizados con la enfermedad; 2) Muchos pacientes, sobre todo en la edad adulta, presentan formas clínicamente leves que pueden atribuirse a patología funcional o a otras causas muy prevalentes como puede ser la anemia por pérdidas menstruales.

El diagnóstico precoz de la EC es fundamental, no solo por la reversibilidad de los síntomas, sino para reducir la morbi/mortalidad a largo plazo, sobre todo linfoma primariamente intestinal y osteoporosis.

## EVOLUCIÓN EN LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO: DE LA FORMA CLÁSICA A LA ENFERMEDAD SILENCIOSA

Diversos estudios demuestran que la identificación de nuevos casos de EC cambió de forma radical con la introducción de los métodos serológicos de diagnóstico, produciéndose un cambio de tendencia en la forma de presentación clínica al diagnóstico y una disminución del período de tiempo entre la aparición de síntomas clínicos y el diagnóstico de la enfermedad. Su utilización sistemática en la

evaluación de grupos de riesgo (familiares de primer grado, diabéticos tipo 1, síndrome de Down, enfermedades autoinmunes, etc.) ha permitido saber, además, que hasta un 50% de individuos con atrofia diagnosticados en programas de cribado se encuentran absolutamente asintomáticos, constituyendo lo que se conoce como “enfermedad silenciosa”. Por lo tanto, en la última década hemos asistido a un cambio de tendencia en el tipo de EC que se diagnostica, con un predominio de formas silenciosas y monosintomáticas (más del 50% del total de EC), no solo en la edad adulta, sino también en la edad pediátrica.

La principal diferencia entre la EC del adulto y la de la edad pediátrica es la menor frecuencia de casos graves en el momento del diagnóstico, de modo que la “forma clásica” con diarrea, malabsorción, malnutrición y deshidratación es prácticamente inexistente en la edad adulta. Se desconoce el motivo por el que la enfermedad celíaca en la edad adulta se manifiesta de una forma atenuada respecto a la misma de la edad pediátrica. Pero se ha demostrado de forma clara que en el momento del diagnóstico los valores de autoanticuerpos circulantes específicos son menores, el grado de lesión histológica es menor y las manifestaciones clínicas mucho menos evidentes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EC es una enfermedad sistémica por la gran variedad de órganos que pueden verse afectados. La mayor parte de estos síntomas

TABLA I. Manifestaciones clínicas de la EC en la edad adulta.

Clínica	Enfermedades asociadas
Digestivas	Enfermedades autoinmunes
Distensión	Diabetes mellitus tipo 1
Flatulencia	Tiroiditis
Dolor abdominal	Síndrome de Sjögren
Diarrea	Trastornos neurológicos y psiquiátricos
Hematológicas	Ataxia
Anemia (ferropénica o mixta)	Depresión/Irritabilidad
	Neuropatía periférica
Déficits de factores de la coagulación (vit K dependientes)	Epilepsia con calcificaciones intracraneales
Hepáticas	Nefropatía de tipo IgA
Elevación transaminasas	Dermatitis herpetiforme
Colangitis	Osteopenia/Osteoporosis
Sistema reproductor	Miocardopatía dilatada
Abortos	
Infertilidad	
Síntomas constitucionales	
Astenia	
Pérdida de peso	

aparecen como consecuencia de la malabsorción de nutrientes y se manifiestan generalmente de forma muy selectiva (malabsorción aislada de Fe, Ca, vitamina D, etc.). En otras ocasiones la clínica puede ser debida a complicaciones de la enfermedad (linfoma u otras neoplasias) o a enfermedades asociadas (enfermedades autoinmunes). La relación entre el linfoma de células T primariamente intestinal (EATL) y la EC está bien establecido. Sin embargo, la relación entre linfoma de cualquier localización y EC sigue siendo controvertida. Los individuos que presentan los síntomas que se detallan a continuación conforman los grupos de riesgo (síntomas de riesgo y enfermedades asociadas) sobre los que debe extremarse el cribado poblacional. Solo un alto índice de sospecha y la evaluación sistemática de estos grupos permiten diagnosticar un número importante de casos.

### Manifestaciones clínicas frecuentes

#### *Digestivas*

La ingesta de gluten desencadena en individuos genéticamente susceptibles una entero-

patía autoinmune. Por tanto, dado que es el órgano diana de la respuesta inmunológica, en la mayor parte de pacientes sintomáticos pueden identificarse síntomas digestivos, aunque estos no constituyan en muchos casos la forma de presentación clínica predominante. La diarrea, que era la forma de presentación más frecuente hace 50 años, está presente actualmente en menos del 50% de los pacientes. La evaluación clínica sistemática de familiares de primer grado afectados de enteropatía sensible al gluten (ESG), detectada por cribado, ha permitido establecer que el síntoma digestivo más consistentemente asociado a la EC es la distensión abdominal, seguido de la flatulencia y el dolor abdominal. Es frecuente que muchos pacientes presenten síntomas indistinguibles del colon irritable o de dispepsia funcional. De hecho, muchos pacientes con EC no tienen signos de alarma, ni criterios de organicidad. Es por este motivo que la Sociedad Americana de Digestivo estableció la necesidad de determinación de los autoanticuerpos específicos de la EC en la evaluación inicial de un posible síndrome de intestino irritable. Visto desde otra perspectiva, un estudio reciente

demostró que la evaluación sistemática de causas de diarrea crónica acuosa con criterios de funcionalidad permite identificar hasta un 15% de pacientes con ESG mediante la utilización de estudio genético (HLA DQ2/DQ8) y biopsia intestinal en los casos positivos.

### **Hematológicas**

La anemia se produce como consecuencia de la malabsorción de hierro y otros micronutrientes y es la complicación clínica extradigestiva más frecuente de la EC, tanto del adulto, como de la edad pediátrica, estando presente en un tercio de los pacientes al diagnóstico. Es generalmente microcítica y ferropénica, aunque también puede ser multifactorial con déficit frecuente tanto de ácido fólico como de vitamina B<sub>12</sub>. Por otra parte, la anemia microcítica constituye el signo guía para el diagnóstico de EC entre el 4 y el 15% de los pacientes.

### **Osteopenia y osteoporosis**

La alteración de la absorción de micronutrientes en el intestino proximal ocasiona con gran frecuencia malabsorción de calcio y vitamina D y, consecuentemente, una pérdida de la masa ósea que se manifiesta con una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis y, más raramente, osteomalacia. La prevalencia de fracturas está también aumentada en la EC, sobre todo antes del diagnóstico o en pacientes con un mal cumplimiento de la dieta.

### **Hipertransaminasemia (HT)**

Una tercera parte de los pacientes presentan HT, que desaparece con la dieta sin gluten, y entre el 4 y el 9% de los casos la EC se diagnostica en el transcurso del estudio de HT de causa no aclarada, tanto en la edad adulta como pediátrica. No se conoce con exactitud por qué mecanismo se produce la alteración hepática de la EC.

### **Manifestaciones menos frecuentes**

La mayor parte de estas manifestaciones se detallan en la tabla I. Algunas de ellas, como

las manifestaciones neurológicas (neuropatía periférica, epilepsia, demencia, etc.) o cutáneas (dermatitis herpetiforme, estomatitis aftosa), han sido recientemente revisadas en profundidad. La serología de la EC debería estar incluida también en los estudios de infertilidad y abortos y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la miocardiopatía dilatada de causa no aclarada, que tiene una etiología probablemente carencial.

### **RELACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EL GRADO DE LESIÓN HISTOLÓGICA**

Estudios recientes han demostrado que en la edad adulta la EC con arquitectura vellositaria conservada (Marsh I) puede ser clínicamente relevante. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro medio, en familiares de primer grado, utilizando como método de diagnóstico el estudio genético seguido de biopsia intestinal en los casos positivos, se establece de forma inequívoca que los pacientes con enteritis linfocítica pueden tener tanta clínica digestiva y extradigestiva como los pacientes con atrofia y que pueden beneficiarse de la DSG tanto como estos. Aunque se desconoce si estos individuos con enteritis linfocítica tienen el mismo riesgo de malignización y de enfermedades autoinmunes que los pacientes con atrofia, datos indirectos sugieren que probablemente no es así. Por tanto, la DSG se recomienda a los pacientes con enteritis linfocítica solo si están sintomáticos y sobre todo si los síntomas son importantes y afectan a la calidad de vida. Por otra parte, ante un paciente con enteritis linfocítica es muy importante realizar un buen diagnóstico diferencial. El mismo tipo de lesión histológica puede ser debido a otras etiologías, como la infección por *Helicobacter pylori*, la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, parasitosis intestinal (*Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia*) o sobrecrecimiento bacteriano, entre otros. La DSG está, por tanto, indicada solo en los casos en que de forma inequívoca se demuestra la

relación entre la lesión histológica y la ingesta de gluten. Datos recientes sugieren que el estudio de subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo puede ser una herramienta diagnóstica útil de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de la enteritis linfocítica en la edad adulta. Un aumento de la población de linfocitos con receptor de superficie  $\gamma\delta$  sugiere fuertemente el diagnóstico de enteropatía sensible al gluten.

### **SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA**

Estudios recientes, incluyendo un ensayo clínico controlado con placebo, han puesto de manifiesto la existencia de una entidad conocida con el nombre de sensibilidad al gluten no celíaca. Esta entidad la presentan pacientes que, sin necesidad de tener una lesión histológica en el duodeno, ni predisposición genética celíaca, presentan síntomas digestivos que se desencadenan por la ingesta de gluten. Existen aún problemas importantes en la definición de estos pacientes porque muchos autores aceptan bajo esta definición pacientes con genética de enfermedad celíaca positiva (un 40% de estos pacientes son HLA-DQ2 positivos) e infiltración linfocitaria del duodeno. Por tanto, la superposición de pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca y pacientes con enfermedad celíaca de tipo Marsh I es evidente y el diagnóstico diferencial muy difícil. Es posible que, en el futuro, la disponibilidad de marcadores celulares (como las anteriormente mencionadas subpoblaciones linfocitarias) o moleculares puedan ayudar en el diagnóstico diferencial.

### **UTILIDAD DEL CRIBADO POBLACIONAL**

La enfermedad celíaca (EC) constituye un problema sanitario de primera magnitud debido a su elevada prevalencia y a la morbilidad y complicaciones a corto y largo plazo que puede acarrear la falta de diagnóstico o un control inadecuado.

La imagen del iceberg celíaco ilustra con total realismo no solo la dificultad intrínseca a la identificación de los pacientes celíacos con atrofia, sino aún más la identificación de los pacientes con enteropatía sensible al gluten y arquitectura vellositaria conservada que se benefician de la DSG.

Por tanto, *a priori* los beneficios del cribado poblacional de la EC parecen obvios ya que se trata de una enfermedad frecuente, infradiagnosticada y para la que existen métodos diagnósticos no invasivos que permiten, al menos, identificar una gran parte de la población a riesgo de padecer la enfermedad. Sin embargo, la utilización de métodos diagnósticos aplicados a grupos de riesgo o a la población general permiten identificar un buen número de pacientes totalmente asintomáticos, cuya adherencia a la dieta sin gluten ha sido muy cuestionada. Los principios de Wilson y Jungner publicados en 1968 por la Organización Mundial de la Salud se han utilizado como guía para intentar discernir si el cribado poblacional está o no justificado en la EC (Tabla II). Uno de los argumentos más contrarios a la evaluación sistemática de la población general es que muchos individuos detectados en programas de cribado mediante serología y que se encuentran asintomáticos, no aceptan la posterior confirmación histológica y de los que la aceptan, pocos muestran una buena adherencia la DSG. Sin embargo, otros autores han reportado una experiencia distinta con un buen grado de aceptación y seguimiento del programa, incluso de pacientes celíacos totalmente asintomáticos. En un estudio realizado por nuestro grupo incluyendo individuos evaluados en un Servicio de Salud Laboral obtuvimos una aceptación de la biopsia en el 81% de pacientes con serología positiva, y de los pacientes con enfermedad celíaca confirmada histológicamente (grados I a III de la clasificación de Marsh) el 60% mantuvieron una DSG con un seguimiento superior a un año, teniendo en cuenta que solo se recomendó DSG a los pacientes con enteritis linfocítica sintomática y a todos los pacientes con atrofia. En todos los

TABLA II. Principios de Wilson y Jungner para la detección precoz de una enfermedad.

Principios	Enfermedad celíaca
La enfermedad debe constituir un importante problema sanitario	Sí
Disponibilidad de un tratamiento aceptado para la enfermedad	Sí
Facilidades para el diagnóstico y el tratamiento	Sí
Existencia de una fase precoz o latente identificable	Sí
Existencia de una prueba diagnóstica adecuada para el reconocimiento de la enfermedad	Sí
Existencia de una prueba diagnóstica aceptable para la población	Sí
Buen conocimiento de la historia natural de la enfermedad, incluyendo la evolución desde formas latentes a formas clínicas e histológicamente evidentes	No
Acuerdo consensuado de a quién hay que tratar como paciente	No
El cribado debe ser costo-eficaz	?

casos se obtuvo una respuesta clínica, serológica y/o histológica completa o parcial.

### SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO

No está bien establecido el tipo de controles que deben realizarse a los pacientes adultos con enfermedad celíaca ni tampoco si es necesario realizar una biopsia de control para confirmar la normalización histológica tras el inicio de la DSG. Aunque el diagnóstico queda bien establecido cuando se produce una buena respuesta clínica y serológica a la DSG, se sabe que un elevado porcentaje de pacientes (entre el 45 y el 60%) presentan atrofia al año y a los 5 años del inicio de la DSG. Y este porcentaje de pacientes adultos que siguen teniendo lesiones importantes tras el inicio de la DSG es mucho más elevado en la edad adulta que en la edad pediátrica. Por tanto, aunque no se considera necesario, parece razonable aconsejar la realización de una biopsia de control para confirmar la restitución de la mucosa. Diversos estudios demuestran que la persistencia de atrofia facilita la aparición de complicaciones a largo plazo y, por tanto, no se trata de un tema banal. La enfermedad celíaca refractaria es inexistente en la edad pediátrica y, aunque poco frecuente en la edad adulta, se relaciona con un diagnóstico tardío o una falta de adherencia a la DSG.

### BIBLIOGRAFÍA

- Esteve M, Carrasco A, Fernandez-Bañares F. Is a gluten-free diet necessary in Marsh I intestinal lesions in patients with HLA-DQ2, DQ8 genotype and without gastrointestinal symptoms? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15: 505-10.
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006; 55: 1739-45.
- Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012; 20: 2419-26.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2520-8.
- Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009; 136: 816-23.
- Mäki M. Coeliac disease: Lack of consensus regarding definitions of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 305-6.
- Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 477-86.
- Mariné M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Farré C, Cortijo M, Santaolalla R, et al. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 1331-8.

9. Rosinach M, Esteve M, González C, Temiño R, Mariné M, Monzón H, et al. Lymphocytic duodenosis: aetiology and long-term response to specific treatment. *Dig Liver Dis.* 2012; 44: 643-8.
10. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernandez M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2360-5.

## 6 | Epidemiología de la enfermedad celíaca

*E. Román Riechmann, M.L. Cilleruelo Pascual, C. Gutiérrez Junquera*

*Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid.*

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad se considera a la enfermedad celíaca (EC) como un trastorno sistémico mediado inmunológicamente, provocado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles y caracterizado por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la enfermedad, haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 y enteropatía. La retirada del gluten de la dieta se asocia a la desaparición de los síntomas y a la normalización de la mucosa intestinal en la gran mayoría de los pacientes

Los aspectos epidemiológicos de la enfermedad incluyen parámetros de frecuencia de la enfermedad, en términos de prevalencia (proporción de sujetos afectados respecto a la población total en un momento dado) y de incidencia (nuevos casos diagnosticados por año en relación con la población), ambos en clara relación con los criterios diagnósticos utilizados. Asimismo, la epidemiología contempla cambios a lo largo del tiempo en la forma de presentación de la enfermedad y estimaciones sobre la mortalidad atribuible a la EC.

La información disponible sobre la epidemiología de la EC ha experimentado un cambio drástico con el desarrollo de pruebas serológicas de alta sensibilidad y especificidad. Estas pruebas han permitido identificar nuevos pacientes con síntomas leves, síntomas considerados como atípicos o casos asintomáticos, así como situaciones asociadas a un aumento de riesgo de la EC. Ello ha llevado a un considera-

ble aumento en el diagnóstico de la enfermedad y a un conocimiento de un espectro clínico de la misma mucho más amplio.

Hasta muy recientemente se ha utilizado una clasificación de la EC considerando formas clásicas, atípicas, asintomáticas, latentes y potenciales. El hecho de que en la actualidad sean más frecuentes las formas atípicas que las clásicas ha hecho que las últimas recomendaciones de la ESPGHAN consideren dentro de las formas sintomáticas:

- Con síntomas y signos gastrointestinales, más frecuentes en niños pequeños.
- Con síntomas y signos extraintestinales, equivalente a las antes llamadas formas atípicas.

### PREVALENCIA

Los antiguos datos de prevalencia de la enfermedad se basaban solo en los casos sintomáticos diagnosticados, con cifras de prevalencia globales muy bajas (1:3.333) y con una gran variabilidad (en Europa, de 1:1.000 a 1:4.500). En la actualidad los estudios epidemiológicos poblacionales, utilizando la búsqueda activa de casos en población general, han aportado datos mucho más reales de la prevalencia de la enfermedad y con una menor variabilidad. Los llevados a cabo en los últimos años han objetivado una prevalencia de EC de 1:100, con un rango entre 0,5-1,26%. Estos datos se han obtenido a partir de diferentes estudios de despistaje realizados en población sana asintomática, existiendo un gran número de personas celíacas

sin diagnosticar (según diversos estudios por cada caso diagnosticado hay entre 5 y 10 sin diagnosticar), probablemente debido a la alta frecuencia de formas atípicas y asintomáticas.

En España los estudios realizados en las Comunidades de Madrid, Asturias y País Vasco aportan datos de prevalencia en población adulta de 1:370 y en niños de 1:118-1:220.

Las diferencias en la prevalencia de los alelos de susceptibilidad HLA, así como la diversidad en las prácticas nutricionales, explicaría las variaciones entre las diversas poblaciones. Los datos disponibles de África, Asia y Latinoamérica, aunque esporádicos, indican que la enfermedad no está limitada a la población de origen europeo. La globalización ha llevado consigo un aumento en el consumo de alimentos que contienen gluten, muchas veces en forma de ayuda humanitaria, incluso en sociedades tradicionalmente consumidoras de arroz y maíz, lo que posiblemente se ha asociado a un aumento en la expresión de la enfermedad.

En el continente africano hay una clara disparidad entre la alta prevalencia de la enfermedad en el norte, con una de las más altas prevalencias observadas de la enfermedad descrita en población saharauí (1:18, en relación con una alta ingesta de gluten, una alta prevalencia de DQ2 y DQ8 y un alto nivel de consanguinidad), y solo datos esporádicos en el África subsahariana, donde se trata de una condición infrecuentemente considerada. Así mismo, se trata de un diagnóstico raro en población afroamericana tanto en el norte como en el sur del continente americano.

No obstante, es discutido el peso de los factores genéticos y los factores ambientales. La detección actual de la enfermedad en sociedades tradicionalmente con nula prevalencia de EC, como es China (con una frecuencia de DQ2 en la población de 5-20% frente al 30% en Europa), iría a favor de la importancia de los factores ambientales. Por otra parte, el reciente estudio realizado en Suecia en inmigrantes de segunda generación y en niños adoptados del exterior, con un patrón alimentario similar al

resto de niños suecos, describe una incidencia menor de EC en inmigrantes y niños adoptados, especialmente en los procedentes del este y sudeste de Asia, lo que sugeriría diferencias étnicas en la frecuencia de los genes de riesgo. El mismo estudio sueco observa una relación del riesgo de EC en hijos de madres inmigrantes de países de fuera de Europa con la duración de la estancia en Suecia de esas madres.

Un tema controvertido es la diferencia en la prevalencia según la metodología empleada (determinación serológica realizada de forma centralizada o en distintos laboratorios, diagnóstico solo con serología positiva o incluyendo biopsia intestinal) y los rangos de edad considerados. El estudio realizado en Europa (Finlandia, Alemania, Italia y Gran Bretaña) con el mismo algoritmo diagnóstico y con la determinación serológica realizada de forma centralizada, observa una frecuencia global muy similar en los estudios realizados en población adulta (20-100 años) y en población pediátrica (0-16 años), siendo esta de 1:100 en adultos y de 1:111 en niños. Sin embargo, en el subgrupo de 30-64 años la prevalencia fue de 1:42 en Finlandia, 1:333 en Alemania y 1:142 en Italia, diferencias inexplicables y que podrían estar en relación tanto con factores genéticos como ambientales, como es el patrón alimentario de la infancia.

El reciente trabajo realizado en Cataluña en población general, en una muestra que reproduce la distribución por edades de la población de Cataluña (de 1 a más de 80 años de edad) confirma lo ya descrito en otros países sobre la disminución de la prevalencia de la EC en tramos de edad avanzados. Este estudio aporta una prevalencia en el total de la población de 1:204, siendo significativamente mayor (5 veces mayor) en niños (1:71) que en adultos (1:357), con una llamativa disminución en las edades más ancianas. Los autores plantean la posibilidad de factores ambientales (infecciones o cambios alimentarios) con efecto cohorte, o de una posible evolución de parte de los casos hacia una fase de latencia.

## INCIDENCIA

Son mucho más escasos los datos sobre la incidencia de la enfermedad. Han sido obtenidos por sistemas de registro prospectivo y muestran cifras inferiores a 1:1.000 recién nacidos vivos. En adultos se han descrito tasas de incidencia de 0,002 a 0,013 por 1.000.

En nuestro país, la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN) promovió la realización de un estudio multicéntrico de registro de los nuevos casos de EC menores de 15 años diagnosticados desde el 1 de junio del 2006 al 31 de mayo del 2007 (estudio REPAC). En el estudio de incidencia participaron 24 hospitales con área asistencial definida. La incidencia cruda de diagnóstico de EC (número de nuevos casos: 1.000 recién nacidos) observada fue de casi 8 por cada 1.000 recién nacidos vivos. Esta cifra es muy elevada si se tienen en cuenta los datos de estudios previos españoles de carácter retrospectivo en la década de los 80 y comienzos de los 90, que mostraban tasas de incidencia cruda entre 0,22 y 0,85 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos. Esta incidencia es, asimismo, muy superior a la que se observó en un estudio prospectivo de registro nacional efectuado en Holanda en los años 1993-2000, cifrada en 0,81 por cada 1.000 recién nacidos vivos. En España, la atención del niño por pediatras en el ámbito de la atención primaria, el libre acceso a la realización de los marcadores serológicos y los planes de detección precoz de la enfermedad establecidos a nivel nacional, son factores que pueden estar jugando un papel importante en el gran aumento de la incidencia de diagnóstico de la enfermedad.

Este aumento en el número de casos diagnosticados de EC en la últimas décadas ha sido observado en varios países europeos, en paralelo con la epidemiología de otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1. Podría estar en relación, además de lo expuesto previamente sobre la mejoría en los planes de detección, con cambios ambientales o de estilo de vida, como puso en evidencia la llamada

epidemia sueca, con un incremento llamativo en la incidencia de la enfermedad en relación con cambios en las pautas de alimentación en los primeros meses de vida.

## EVOLUCIÓN DE LAS FORMAS CLÍNICAS DIAGNOSTICADAS

En las últimas décadas se ha descrito un cambio en la forma de presentación de la EC, con un aumento de las formas atípicas y silentes, así como en la edad de diagnóstico. La EC ha pasado a ser una enfermedad que se diagnostica en todas las edades, en pacientes con síntomas extradigestivos y digestivos leves.

En el estudio realizado por la SEGHN, la media de edad al diagnóstico fue de 3,7 años, con un 71% de formas clásicas, 22% de atípicas y 7% de silentes. Esto contrasta con los resultados de estudios recientes que, de forma muy homogénea, evidencian un cambio en la presentación de la EC, con un descenso de las formas clásicas al 19-45% del total de casos diagnosticados y una edad de diagnóstico entre los 6 y 9 años. El carácter prospectivo de este estudio, con un registro exhaustivo de los síntomas, ha podido influir en el escaso porcentaje de formas silentes.

## MORTALIDAD

Los datos disponibles sobre prevalencia, sobre la probabilidad de no diagnóstico y sobre la probabilidad de mortalidad en los no diagnosticados en todos los países desde 1970 a 2010, han permitido estimar, mediante un modelo de enfermedad celíaca infantil y utilizando esos datos, que en el año 2010 habría alrededor de 2,2 millones de niños menores de 5 años con la enfermedad sin diagnosticar. Entre estos niños podría haber anualmente en países en vías de desarrollo 42.000 fallecimientos en relación con la enfermedad, a pesar del tratamiento de la diarrea según las recomendaciones de la OMS, que no consideran la posibilidad de dieta sin gluten. En el año 2008 probablemente las muertes relacionadas con la EC constituirían el 4% de toda la mortalidad por diarrea infantil. Al disminuir la incidencia

de otras causas de mortalidad, la enfermedad celíaca llegará a ser un problema creciente, a menos que se considere la posibilidad de dieta sin gluten en niños de estos países con diarrea crónica y malnutrición.

En el área mediterránea, con los datos disponibles de la población de cada país y de prevalencia de la enfermedad, se ha llevado a cabo una estimación del peso o impacto de la enfermedad en los próximos 10 años. En el año 2020 habría 5 millones de casos de EC, 1 millón de los cuales sería población pediátrica. En términos de mortalidad, se estima que fallecerían en relación con la enfermedad un total de 275.000 pacientes a lo largo de los 10 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Byass P, Kahn K, Ivarsson A. The global burden of childhood coeliac disease: a neglected component of diarrhoeal mortality? *PLoS One*. 2011; 6: e22774.
2. Catassi C, Anderson RP, Hill ID, Koletzko S, Lionetti E, Mouane N, et al. World perspective on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol*. 2012; 55: 494-9.
3. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005; 128: S57-67.
4. Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerrá F, et al. Burden of celiac disease in the mediterranean area. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 4971-8.
5. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 6036-59.
6. Ji J, Ludvigsson JF, Sundquist K, Sundkist J, Hemminki K. Incidence of celiac disease among second-generation immigrants and adoptees from abroad in Sweden: evidence for ethnic differences in susceptibility. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46: 844-8.
7. Mariné M, Farré C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 477-86.
8. Mustalahti K, Catasi C, Reunanen A, Fabián E, Heder M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized international mass screening Project. *Ann Med*. 2010; 42: 587-95.
9. Riestra Menéndez S. Epidemiología de la enfermedad celíaca. En: Arranz E, Garrote JA, eds. *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca*. Madrid: Ergon; 2011. p. 25-32.
10. SEGHNP Working Group on Celiac Disease. Prospective study on the incidence of celiac disease in spanish children (REPAC study). 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Estambul, Junio 2010.

# 7 | Celiac disease: histopathological assessment

*V. Villanacci*

*Department of Pathology. Spedali Civili di Brescia. Brescia, Italy*

## INTRODUCTION

The first descriptions of celiac disease can be found in the first century A.D. when the physician Celsus introduced the Latin term “celiac” to indicate a diarrhea-like disease. Later, in 250 A.D., Areteo Cappadocia described the clinical signs of a prolonged intestinal disease that was very difficult to treat, using the Greek word *koiliakos* to identify “those who suffer in their intestines.” In 1856, Francis Adams translated this Greek word into English, coining the term “celiac”. A few years later, in 1888, Samuel Gee described the detailed symptoms of this condition both in adults and in children, predicting that the only treatment consisted of an appropriate diet, with few items derived from flour.

Only halfway through the twentieth century, however, did it become clear that celiac disease occurs in some individuals following the ingestion of wheat proteins, which damage the intestinal mucosa.

Some theories suggest that celiac disease occurred in humans when they changed from a diet of meat and dried fruit to one based on high-fat proteins such as wheat. However, it is only in the last 50 years that researchers have gained a better understanding of the causes of this disease and how to treat it. Today, we know that celiac disease is an intolerance to gluten and, in particular, to some of its proteins, called gliadins. If not diagnosed early and treated appropriately, celiac disease can have important consequences, including irreversible ones. The incidence of celiac disease varies greatly from

country to country. In Italy, the most recent statistics estimate that 1 Italian in 100 is affected and about 5,000 new cases are diagnosed every year.

## METHODOLOGY APPROACH TO DUODENAL BIOPSY

The biopsies that the pathologist receives nowadays are all performed by endoscopic examination, which, in addition to the duodenum, makes it possible to explore other districts of the gastro-intestinal tract. Biopsies performed through the use of the Crosby-Watson capsule by peroral route are now considered outdated and are no longer performed.

Here are some points which require a close working relationship between the endoscopist, the endoscopy-room nurse, the pathology laboratory technician and the pathologist.

### Site of the biopsy

Biopsy by endoscopy is always performed in the second and third duodenal portion, as the bulb and the proximal duodenum can be a source of incorrect assessments; we recommend at least 4 biopsies, 2 for each of the areas mentioned above. Performing a biopsy only in the duodenal bulb may be a source of error, or may at least greatly reduce the sensitivity of the examination, and hence is strongly discouraged.

### Orientation of the biopsy sample

**This is essential for proper histological assessment.**

Positioning of biopsies on cellulose acetate filters is advisable, with benefits for:

- A) The laboratory staff, since with a simple 90° rotation it is possible to embed the combined biopsy-filter.
- B) For subsequent histological evaluation by the pathologist.

The method based on experience acquired at St Mark's Hospital in London ensures histological samples in which it is possible to analyze the mucosa and, if necessary, the submucosa of the removed tissue, thus respecting the normal anatomical relationship between the different layers of the intestinal wall. In particular, after initial experience with filters that needed to be cut with obvious waste of time and human resources, a comprehensive kit has been developed, on which three easily-detachable cut filters with a bevelled end shaped like a clarinet mouthpiece are already fixed (Fig. 1).

After the fixing stage, the filter-biopsy combination is processed and then embedded. During this last phase the technician rotates the filter-biopsy combination 90 degrees in order to place the samples in their natural position.

After cutting, the biopsies are placed on a slide and, if necessary, the position of the bevelled end is marked on the label, to indicate the first biopsy.

When properly carried out, this method is of great benefit to the pathologist, but also to the technician who during the embedding phase does not have to search for the individual biopsies, which are sometimes fragmented and have no guiding landmark.

The use of cellulose acetate filters allows perfect adhesion of the biopsies, avoiding their dispersion in the fixation medium. These filters also do not react chemically with the fixatives and reagents used during the processing of the sample; during the cutting phase they do not offer resistance to the blade and, unlike tissue paper, they do not fray.

This method, which can be applied on all segments of the gastro-intestinal tract, has led to considerable diagnostic and economic

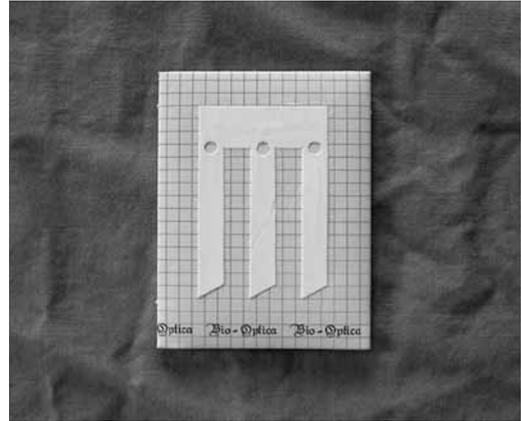


Figure 1.

benefits by reducing the time, the number of embeddings, and consequently the number of sections to be cut and colored.

For its obvious advantages, the use of the kit is strongly recommended

### Stains

It is sufficient to stain with **hematoxylin-eosin**, possibly associated with an **Alcian Blue-PAS**, to assess all the necessary morphological elements (one or two sections can be used for immunohistochemical assessment if necessary).

## HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS OF NORMAL AND PATHOLOGICAL DUODENAL MUCOSA

### Microscopy

From the viewpoint of optical microscopy we will first consider the appearance of normal intestinal mucosa, then the progressive histological patterns that can be found in celiac disease.

### Normal intestinal mucosa

#### Villi

Digitiform appearance with the ratio between the height of the villi and of the crypts always in favor of the villus (3/1 or more).



**Figures 2A-2B.** Normal Duodenal Mucosa: villus/crypt ratio 3/1. Intraepithelial lymphocytes within the normal range.

### *Enterocytes*

Normal height with 29-34 micron clear brush-border.

### *Intra-epithelial lymphocytic infiltrate*

The number of intra-epithelial lymphocytes (T Lymphocytes) is subject to individual variability. The majority of normal subjects have less than 20 lymphocytes per 100 epithelial cells; based on the experiences of Hayat and Veress, a count of more than 25 lymphocytes per 100 epithelial cells is currently considered as pathological, while between 25 and 30 is considered borderline and worthy of study as a comparison with clinical and laboratory data. A value of 40 lymphocytes per 100 epithelial cells can be considered as frankly pathological but is rarely found in routine practice. The intra-epithelial lymphocyte count is very important and should always be done, especially in the initial lesions, following the indications given below:

- A) Always count the T lymphocytes with the help of immunohistochemical investigations using anti-CD3 antibodies;
- B) Evaluate the biopsies perfectly oriented with a precise alignment of the surface-coating epithelial cells;

- C) Do the count both in the apical portions and along the edges of the villi; it is important to have accurate and reproducible fields. Counts done only on the apical portions have proved unreliable. (Fig. 2A-2B).

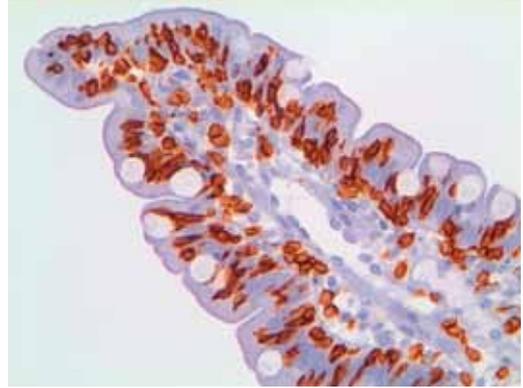
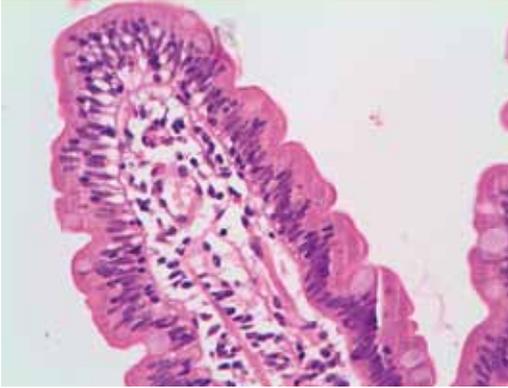
### *Glandular crypts*

The crypts basically have the task of performing a regenerative function, which means it is possible to find evidence of mitosis; the normal range is usually one mitosis per crypt. Alongside the epithelial cells are endocrine cells, goblet cells and Paneth cells, but these have no value as regards the diagnosis of celiac disease.

### *Lamina propria*

Plasma cells, eosinophils, histiocytes, mast cells and lymphocytes are normally found in the lamina propria. Neutrophils are generally absent, except in cases of active duodenitis with possible gastric metaplasia closely related to HP infection.

The cellular component mainly consists of plasma cells and lymphocytes, the latter sometimes in the form of lymphoid aggregates and eosinophilic granulocytes whose value must



**Figures 3A-3B.** Type 1/2 infiltrative lesion according to Marsh Oberhuber. Grade A new classification.

never be greater than 60 for 10 fields of vision examined at 40 x.

## **PATHOLOGICAL INTESTINAL MUCOSA (MARSH CLASSIFICATION)**

### **Type I or infiltrative lesion**

- 1) Villi architecturally within normal morphological limits (normal villa/crypt ratio 3/1).
- 2) Increased number of intraepithelial lymphocytes (greater than 25-30 per 100 epithelial cells) (Fig. 3A-3B).

### **Type II or hyperplastic lesion**

- 1) Villi architecturally within normal morphological limits (like type 1).
- 2) Increased number of intraepithelial lymphocytes (greater than 25-30 per 100 epithelial cells).
- 3) Hyperplasia of the glandular elements (regenerative aspect of the glandular elements highlighted by the reduced muciferous activity and increased number of mitoses).

### **Type III or destructive lesion**

- 1) Varying degrees of villous atrophy associated with hyperplasia of glandular crypts;
- 2) Reduced surface enterocyte height, with irregular brush-border and sometimes cytoplasmic vacuoles;
- 3) Increased number of intraepithelial lymphocytes (like type I and II lesions).

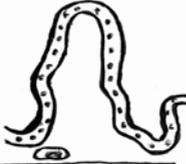
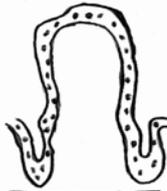
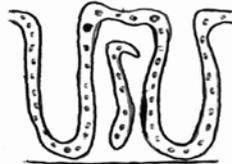
The combination of the three factors described above is consistent with a diagnosis of celiac disease or gluten-sensitive enteropathy, which should be considered as synonyms. These 3 patterns, albeit schematic, represent the histological lesions seen in celiac disease and it is important to consider them as dynamic and progressive both in one direction and the other and not static, since they depend on how much gluten the patient has been exposed to and for how long.

The following diagram (Fig. 4) summarizes the above description. (From Marsh GUT 1990, amended).

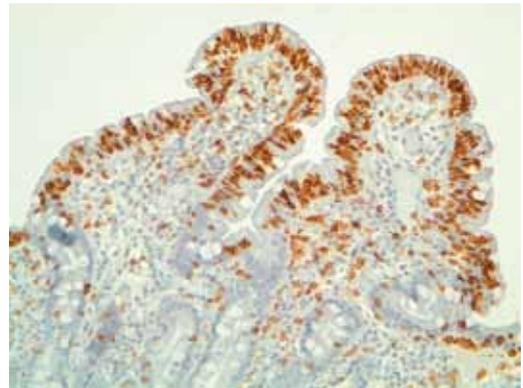
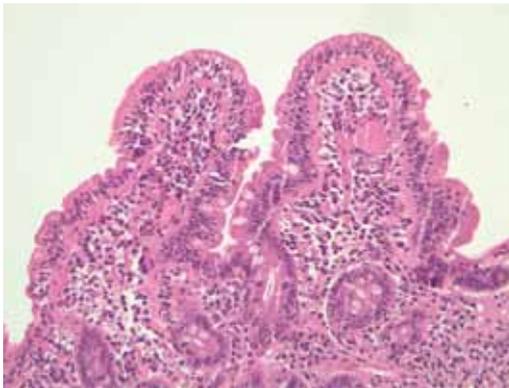
This classification is universally recognized for the diagnosis of celiac disease, and extensively validated; the only point worthy of observation and critical analysis is that the cases with mild, moderate or severe atrophy (total villous flattening) are all grouped together in a single category: the type 3 lesion.

An amendment to this classification has been proposed by Oberhuber et al., who divided the Marsh type lesion 3 into three subgroups.

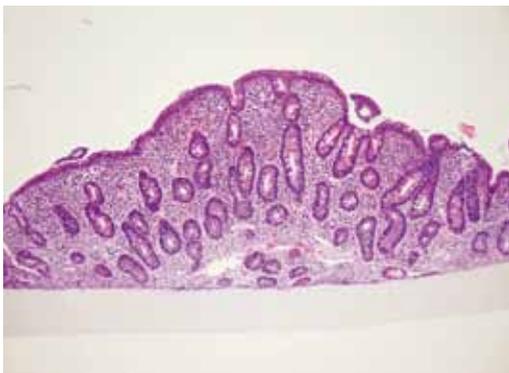
- 3a** Mild villous atrophy and pathological increase of intraepithelial lymphocytes.
- 3b** Moderate villous atrophy and pathological increase of intraepithelial lymphocytes (Fig. 5A-5B).
- 3c** Total villous atrophy and pathological increase of intraepithelial lymphocytes (Fig. 6A-6B).

		
<b>Infiltrative (type 1)</b>	<b>Hyperplastic (type 2)</b>	<b>Destructive (type 3)</b>
Close relatives of celiac patients	Celiac patients exposed to moderate amounts of gluten	Untreated celiac disease
Treated celiac patients exposed to minimal amounts of gluten	Dermatitis herpetiformis without clinical enteropathy	Treated celiac patients exposed to large amounts of gluten
Dermatitis herpetiformis without clinical enteropathy		Dermatitis herpetiformis with clinical enteropathy
Tropical enteropathy		Tropicales sprue

**Figure 4.** Marsh classification (From Marsh GUT 1990, amended).



**Figures 5A-5B.** Type 3A-3B lesion according to Marsh Oberhuber. Grade B1 new classification.



**Figures 6A-6B.** Type 3C lesion according to Marsh Oberhuber. Grade B2 new classification.

TABLE I. Two classification systems.

Marsh-Oberhuber classification	Corazza-Villanacci classification
Type 1	Grade A
Type 2	
Type 3a	Grade B1
Type 3b	
Type 3c	Grade B2

Without prejudice to all the other morphological criteria described above, this classification provides a better description of the spectrum of lesions that may occur both in celiac disease patients on a normal diet and in those on a gluten-free diet.

Along the same lines, and in an attempt to simplify and standardize the work of pathologists and facilitate the relationship between pathologists and clinicians, a new version of the histological classification has recently been proposed; in particular, the lesions that characterize celiac disease have been divided into two categories: **Non-atrophic (grade A) and atrophic (grade B)**

- **Grade A** lesions are characterized by a pathological increase in intraepithelial lymphocytes, best recognized by the use of immunohistochemical techniques.
- **Grade B** lesions are further subdivided into:
  - **Grade B1:** in which the villus / crypt ratio is less than 3/1, with villi still identifiable.
  - **Grade B2:** in which the villi are no longer identifiable.

Table I compares the two classification systems.

## DIAGNOSIS

The diagnosis represents the culmination of what is described above and must comprise all the morphological requirements so as to allow a direct, clear and simple understanding

of the morphological situation of the duodenal mucosa by the clinician.

A two-step proposal is presented below:

### A: Assessment of the morphological pattern divided according to description and diagnosis

The description should report, in sequence, the same morphological elements listed above, namely: villous trophism, number of intraepithelial lymphocytes, features and glandular structures of the lamina propria, concluding with compatibility or non-compatibility with the pattern of a celiac patient based on complete clinical and laboratory data.

The final diagnosis should not use the term "celiac disease" but only the histologic abnormalities found; it is the pathologist's task to provide an interpretation of a certain moment in the development of a disease, while the final diagnosis is entirely up to the adult or pediatric clinician.

As a brief addition to the above we propose that the term sub-atrophy, in itself unclear and misleading, should no longer be used. Instead it is better to specify whether the villi are normal or atrophic, and in the latter case, the degree of atrophy, from mild to moderate to severe. In the event of severe atrophy it is possible to use the term total or severe atrophy. Scores should not be attributed to the individual morphological elements as they are too subjective and of little or no use for the final diagnosis.

### B: Checklist

(Fig. 7)

## IMMUNOHISTOCHEMISTRY

One of the key points in the diagnosis of celiac disease is the number of intraepithelial lymphocytes, which are CD3 and CD8 positive T lymphocytes; in pathological conditions, their number should be more than 25 lymphocytes per 100 epithelial cells (border-line value 25-30).

The definition of a precise cut-off between normal, abnormal and border-line pathological

ASSESSMENT FORM			
Name _____	Surname _____	Sex M ___ F ___	Date of Birth ____ / ____ / ____
1 <sup>st</sup> Biopsy No. ____	Control _____	No. _____	
No. of biopsies _____	Positioning	correct _____	not correct _____
Villi: normal _____	Atrophy _____	mild _____	moderate _____ severe _____
Villus / crypt ratio _____	Normal [3 / 1] _____	altered _____	
Intraepithelial lymphocytes: normal _____	increased _____		
(less than 25-30 lymphocytes/100 epithelia)		(more than 25-30 lymphocytes/100 epithelia)	
Evaluation with CD3 _____			
Glands: normal _____	hyperplastic _____		
Lamina propria _____			
Diagnosis: (according to Oberhuber Marsh) (New proposed classification)			
Type 1	Grade _____	A _____	
Type 2	_____		
Type 3a	Grade B1 _____		
Type 3b	_____		
Type 3c	_____	Grade B2 _____	
Comments : _____			
_____			
_____			

Figure 7. Checklist.

lesions is of particular importance given the increase in celiac disease diagnosed in the early/subclinical stage.

The counts can be performed reasonably well on the normal and irreplaceable hematoxylin-eosin but we suggest, especially in the initial forms, that an immunohistochemical assessment should always be carried out with monoclonal CD3 which often allows for a more accurate display of lymphocytes, following a series of procedures (see the section on intraepithelial lymphocyte infiltration). Evaluation with CD8 may also help, and is particularly useful in cases of elderly subjects where it is possible to find refractory forms which do not respond to diet, regarded by many as pre-lymphomatous and in which the expression of CD8 may be negative with respect to the "norm".

As frozen material is available, immunohistochemical typing for the gamma-delta receptor

of T lymphocytes can be carried out; in normal conditions this receptor is not expressed by more than 2-3% of T lymphocytes while in celiac disease it may reach 20-30% – a particularly useful marker in initial lesions. This assessment is, however, based on the use of frozen material and is not therefore recommended in routine practice.

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The above summarizes the morphological lesions which may occur with celiac disease and where the pathologist clearly has a key role, if only to exclude the possibility of clinically suspected malabsorption which may have as also be:

- Parasitic (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*).
- Infectious (Whipple's disease).
- Viral (cytomegalovirus, herpes virus).

- Idiopathic (Crohn's disease).
- Neoplastic.

The most important problem today in the diagnosis of celiac disease is represented by early lesions, i.e. normal villi with a pathologic increase in intraepithelial T lymphocytes. This issue is appropriately dealt with in the excellent review by Brown et al., in which the summary table II shows that in addition to celiac disease, there are a number of pathological conditions that have the same morphological aspect as celiac disease in its early stages, i.e. normal villous architecture but with a pathological increase of IELs (> 25-30/100 epithelial cells) (lesion type 1 according to Marsh, Grade A according to the new proposed classification). These conditions include hypersensitivity to other foods (milk, cereals, soybeans, fish, etc.), infections (Hp, *Giardia* ...), the use of drugs, immunodeficiencies and immunodysregulation (Hashimoto thyroiditis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, etc.) and, not least, chronic idiopathic inflammatory bowel colitis or colitis with a different etiology, such as lymphocytic and collagenous colitis.

The question that we must therefore ask is: How can we discriminate between different pathological conditions where the morphology is essentially superimposable? A proper clinical evaluation based on histological and laboratory data is crucial. We must not forget that a diagnosis of celiac disease is a "marker" which remains throughout life with obvious therapeutic and behavioral relapses. The table above helps understand how important the need for collaboration between the pathologist and endoscopist is in the detection of other conditions, such as infection with *Giardia lamblia* or other parasites, the possibility of presentations of immunodeficiencies morphologically superimposable on celiac disease and not least the localization of Crohn's disease or particular forms of enteritis within the sphere of untreatable diarrhea, such as autoimmune enteritis, tufting enteropathy, a disease caused by atrophy of the microvilli, and cases of graft-versus-host

**TABLE II. Causes of proximal small intestinal intraepithelial lymphocytosis with normal villus architecture\*.**

Gluten sensitivity†
Nongluten food hypersensitivity (eg, cereals, cow's mil, soy products, fish, rice, and chicken)
Infections (eg, viral enteritis, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidia</i> , <i>Helicobacter pylori</i> )†
Bacterial overgrowth†
Drugs (eg, NSAIDs)†
Immune dysregulation (eg, Hashimoto thyroiditis, rheumatoid arthritis, SLE, autoimmune enteropathy)†
Immune deficiency (eg, IgA deficiency, CVID)
Inflammatory bowel disease
Lymphocytic and collagenous colitis

\*NSAIDs indicates nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SLE, systemic lupus erythematosus; IgA, immunoglobulin A; and CVID, common variable immunodeficiency.

†Most common associations.

disease, all conditions in which the morphological element is fundamental.

Three conditions, however, deserve special mention:

- Forms of so-called "autoimmune enteritis" possible in children with immunological deficiency (Common variable immunodeficiency, X linked Agammaglobulinemia) in which the intestinal biopsy may be fully comparable to the pattern of celiac disease).
- Damage by drugs: there is increasing evidence in the literature showing that the use of drugs, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), are capable of causing morphological alterations identical to those of celiac disease, and it is therefore important to keep this possibility in mind in cases of elderly patients, especially when the serological markers are all negative.
- The possibility that concurrent infection with *Helicobacter pylori* in the stomach can produce a morphological pattern very similar to that of initial lesions of celiac disease as recently reported.

## COMPLICATIONS THAT CAN BE CONFIRMED HISTOLOGICALLY

Unlike what occurs in children, there is considerable evidence that celiac disease in adults, especially if diagnosed late and even more so if not dealt with by a timely and rigorous gluten-free diet, is burdened by a higher mortality rate than in the general population.

The removal of gluten from the diet therefore determines not only an improvement of the histological and clinical aspects, but also prevents the complications which must always be suspected if an adult patient continues to be unwell, despite the diet.

These complications are due to:

- **Collagenous sprue:** the patient does not respond to diet and histology shows fibrous tissue in the intestinal wall at the level of the superficial subepithelial layer. This morphological pattern is very similar to the condition of collagenous colitis described in the colon, where the thickness of the connective band best highlighted with Masson's trichrome is more than 15 millimicrons, although this is a very rare event is described in the literature.
- **Refractory sprue:** this condition reproduces the same clinical picture as collagenous sprue but can be identified by immunohistochemical staining, demonstrating that T lymphocytes, which in normal conditions express CD3 and CD8, in this case present only the expression of CD3 and not of CD8.
- **Ulcerative jejunoileitis:** presence of extensive ulceration of the intestinal mucosa, often related to refractory sprue.
- **Lymphoma:** this is the most serious complication and should always be suspected when histology shows a prevalence of atypical monomorphous lymphocytic elements.

In these cases it is useful to carry out immunophenotyping of the lymphoid population, which is almost always type T.

## REFERENCES

1. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008; 67: 1082-7.
2. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol.* 2002; 55: 393-4.
3. Veress B, Franzen L, Bodin L, Borch K. Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Count Revisited. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 138-44.
4. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut.* 1990; 31: 111-4. Review.
5. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11: 1185-94. Review.
6. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac Disease. Some considerations on the histological classification. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 573-574.
7. Corazza Gr, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 838-43.
8. De Mascarel A, Belleannée G, Stanislas S, Merlio C, Parrens M, Laharie D, et al. Mucosal intraepithelial T-lymphocytes in refractory celiac disease: a neoplastic population with a variable CD8 phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 744-51
9. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lawers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1020-5.
10. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1240-52.



## 8 | Utilidad de los marcadores genéticos

E. Arranz Sanz<sup>1</sup>, J.A. Garrote Adrados<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC.

<sup>2</sup>Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

### DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

El diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC) se ha basado en la sospecha clínica o historia familiar de EC, la positividad para las pruebas serológicas específicas de EC, los hallazgos histopatológicos de la biopsia intestinal cuando el paciente toma gluten en la dieta y la normalización clínica e histológica tras comenzar una dieta de exclusión, además de la identificación de los alelos de riesgo genético que codifican las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. En relación con la ingestión de gluten, se ha observado todo un espectro de cambios histopatológicos e inmunológicos en el intestino. Los individuos con expresión histopatológica mínima en la mucosa intestinal y síntomas asociados al gluten; o con alteraciones inmunológicas similares a las de los pacientes celíacos, pero sin cambios histológicos o manifestaciones clínicas definidas (formas de expresión mínima o atípica), representan un reto para el diagnóstico de la EC. En cualquier caso, los marcadores genéticos de riesgo son los únicos que no están relacionados con la ingestión de gluten.

La disponibilidad de pruebas serológicas más sensibles y eficaces como herramientas diagnósticas ha propiciado el avance en el conocimiento de la propia enfermedad, y la revisión de los criterios diagnósticos utilizados. De acuerdo a la última actualización de estos criterios publicados por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), se ha establecido

que en algunos casos de niños que presentan sintomatología clínica clara y datos analíticos concluyentes realizados en laboratorios expertos (niveles muy elevados de anticuerpos anti-transglutaminasa junto a anticuerpos anti-endomisio positivos, y marcadores genéticos de riesgo HLA-DQ2 o DQ8), el especialista podría llegar al diagnóstico de la EC sin necesidad de realizar una biopsia. Además, en los niños y adolescentes asintomáticos que pertenecen a grupos de riesgo (por ejemplo, familiares de pacientes) se recomienda estudiar los marcadores genéticos como primera prueba de cribado.

Los resultados de la implementación de estos nuevos criterios deberán ser evaluados de forma prospectiva en cada centro. El análisis de la biopsia intestinal, además de los estudios de morfometría para confirmar o no la lesión, puede aportar información adicional de utilidad aun en ausencia de lesión atrófica (depósitos de IgA anti-transglutaminasa, análisis de linfocitos intraepiteliales por citometría de flujo, etc.) Hay que tener en cuenta que algunos de los síntomas que acompañan a la EC en la infancia pueden deberse a otras enfermedades, y el diagnóstico de los pacientes adultos plantea otros problemas, especialmente en los casos con serología negativa. La sensibilidad de las pruebas serológicas es muy baja cuando la lesión intestinal es leve, aunque solo el 10% de los casos se relacionan con la ingesta de gluten. La presencia de marcadores genéticos de riesgo no significa que el individuo vaya a desarrollar la EC, sin embargo, su ausencia permite descartar-

la debido al alto valor predictivo negativo de la prueba. Los nuevos criterios tampoco tendrían en cuenta el efecto de la dieta sin gluten, que puede aportar información relevante en los casos dudosos.

### MARCADORES GENÉTICOS DE RIESGO

La EC está fuertemente asociada con genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, o sistema HLA en el hombre (locus *CELIAC1*, cromosoma 6p21). En la mayoría de las poblaciones estudiadas, más del 90% de los pacientes celíacos muestran una variante del heterodímero (molécula) HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02, en posición *cis*, asociados a DR3 (DQ2.5), más común en el centro y norte de Europa, o en *trans*, en heterocigotos DR5/DR7 (DQ7.5/DQ2.2) más frecuente en la cuenca mediterránea. El resto de los pacientes, muchos presentan un segundo heterodímero de riesgo DQ8 (codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB1\*0302, en *cis* y asociado al DR4), o son portadores de algunos de los alelos que codifican para el heterodímero HLA-DQ2 por separado (DQA1\*05 ó DQB1\*02). Estos genes muestran un efecto dosis mediado por la función del heterodímero HLA-DQ2 en la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T, que es más eficaz en los homocigotos HLA-DQ2. Entre los portadores del DQ2, el riesgo mayor podría estar en los individuos con una doble dosis del alelo DQB1\*02, como es el caso de los homocigotos DR3/DR3 (DQ2.5/DQ2.5) y los heterocigotos DR3/DR7 (DQ2.5/DQ2.2).

### OTROS ALELOS DE RIESGO EN LA REGIÓN HLA

El grado de concordancia del 70% entre gemelos idénticos (70%) es mayor que entre hermanos con HLA idéntico (30%), lo que sugiere que otros genes de dentro y de fuera de la región HLA podrían intervenir en la susceptibilidad a la EC. Además, los heterodímeros de riesgo están presentes en alrededor del 30% de la población general, y solo el 1% desarrolla la enfermedad, por lo tanto, HLA-DQ2 y DQ8 parecen

ser factores necesarios pero no suficientes para el desarrollo de la enfermedad. Se ha sugerido la posible existencia de una acumulación de riesgos debido a otros genes de acción menor, que podrían ser incluso diferentes entre poblaciones distintas o entre individuos. La mayoría de los pacientes DQ2 positivo son portadores del haplotipo ancestral (AH) 8.1 (B8-DR3-DQ2.5), que incluye otros alelos capaces de conferir riesgo o de modificar el efecto del DQ2, y está asociado con otras enfermedades autoinmunes. Dentro de la región HLA, los genes del TNF $\alpha$  y de la linfotóxina a (LTa) pueden tener también implicación funcional, y se han descrito asociaciones con los genes que codifican las moléculas MICA y B, y moléculas de la familia de proteínas de estrés HSP-70. Se ha sugerido que la falta de replicación de estos hallazgos podría ser debida precisamente a diferencias poblacionales en la contribución a la susceptibilidad.

### ASOCIACIÓN CON OTRAS REGIONES GENÉTICAS DISTINTAS DEL HLA

En los últimos años, se han identificado otras zonas del genoma que contienen genes candidatos que podrían participar en la susceptibilidad a la EC, como las localizadas en los cromosomas 2p33: *CELIAC3* (OMIM #609755) (contiene genes reguladores de los linfocitos T, como CD28, CTLA-4 e ICOS); 5q31-33: *CELIAC2* (OMIM %609754); 15q11-13: *CELIAC5* (OMIM %607202) y 19p13.1: *CELIAC4* (OMIM #609753) (contiene el gen de la miosina IXB, MYO09XB). Estas zonas han sido definidas mediante estudios de análisis de ligamiento sistemáticos pangenómicos. Los estudios de asociación son el abordaje utilizado para comprobar la implicación de genes candidatos localizados en zonas *calientes* que, en la mayoría, contienen genes relacionados con la respuesta inmune. En cada paciente, se postula que diferentes combinaciones de las variantes de genes de efecto menor podrían determinar el curso y/o la expresión de la enfermedad.

Recientemente, mediante estudios de genoma completo en población europea, se han

encontrado asociaciones significativas con otras regiones del genoma que incluyen genes de susceptibilidad, muchos de ellos son genes polimórficos y codifican proteínas que influyen sobre la función del sistema inmune tras la ingestión del gluten. Estas nuevas regiones de asociación contienen posibles genes candidatos que pueden ser agrupados de acuerdo con la función de las moléculas que codifican: 1) genes que intervienen en la señalización por quimiocinas, como las regiones génicas CCR3 y RGS1, que resaltan la importancia de los mecanismos de reclutamiento celular al epitelio intestinal (no observado antes en modelos inmunológicos) y que podría explicar la expansión de los LIE en la EC; y 2) genes implicados en la activación y diferenciación de los linfocitos T, que confirmaría la presentación de péptidos de gluten con restricción por moléculas DQ2/DQ8 para activar los linfocitos T CD4+. Algunos genes intervienen en la activación celular (IL2, IL21, TAGAP, SH2B3), y otros en la función de linfocitos T reguladores (IL2) y en la diferenciación hacia células efectoras Th1 (IL12A, IL18RAP).

### UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MARCADORES GENÉTICOS

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de utilidad clínica son los alelos HLA-DQB1\*02 y DQA1\*05 (DQ2) y HLA-DQB1\*0302 (DQ8), que deben ser considerados siempre en el contexto de la expresión clínica y la evolución de la lesión intestinal. Desde un punto de vista práctico, una interpretación de los resultados del estudio de estos marcadores genéticos en un individuo permitiría establecer 4 grupos de riesgo para este caso índice: *Riesgo Muy Alto*, individuos homocigotos DQ2.5; heterocigotos DQ2.2/DQ2.5; y heterocigotos DQ2.5/DQ8; *Alto*: heterocigotos DQ2.2/DQ7.5 y DQ2.2/DQ8; *Moderado*: homocigotos DQ2.2 (dosis doble de DQB1\*02) y heterocigotos DQ8/X (X= otro DQ distinto de DQ2, DQ7.5 ó DQ8); y *Bajo*, con un solo alelo de riesgo por separado, DQ2.2/X, DQ7.5/X (aunque el riesgo

atribuido a este último es prácticamente nulo) (J.A. Garrote, comunicación personal). Hay que señalar que el DQ2.3 (aunque es raro), es equivalente al DQ2.2. Estas valoraciones del riesgo (muy alto, alto y moderado) solo deberían ser tenidas en cuenta cuando se utilizan unos criterios diagnósticos basados en una puntuación que incluya datos clínicos, serológicos, histológicos, etc. Los individuos con riesgo moderado y alto son susceptibles de desarrollar la EC. En los de riesgo bajo, no se puede excluir, pero tampoco aportan peso.

El estudio de los marcadores genéticos de riesgo no se suele incluir en el protocolo inicial para el diagnóstico de la EC, aunque esta información podría ser muy útil en algunas situaciones, como en los casos con sospecha clínica clara pero diagnóstico incierto debido a que la histología de la biopsia intestinal o las pruebas serológicas son dudosas; pero también en los pacientes con EC latente con serología positiva pero biopsia de morfología normal; o para excluir la EC en pacientes que han comenzado ya una dieta sin gluten (dado que estos marcadores son los únicos que no se ven afectados por la exclusión del gluten). También podrían ser de utilidad para la selección de individuos de alto riesgo en grupos de especial interés, como los familiares de pacientes celíacos, déficit de IgA, síndrome de Down, dermatitis herpetiforme, o las enfermedades de carácter autoinmune, como la diabetes tipo 1 o la tiroiditis autoinmune.

Entre los pacientes adultos no es infrecuente encontrar formas leves de lesión histológica en la biopsia. Cuando estos pacientes asocian pruebas serológicas positivas y manifestaciones clínicas compatibles con EC, la dieta sin gluten podría estar indicada como prueba diagnóstica. Precisamente, el estudio de los marcadores genéticos de riesgo estaría indicado en los casos que presentan una clínica compatible con EC. Se ha señalado también la utilidad de estos marcadores en los pacientes en los que se observa un aumento del número de linfocitos intraepiteliales en la biopsia intestinal (lesión tipo

1 de Marsh), especialmente, entre familiares de pacientes celíacos o que pertenecen a otros grupos de riesgo, donde el estudio de HLA-DQ2/DQ8 facilitaría el diagnóstico diferencial con distintos procesos que cursan con linfocitosis, independientemente del resultado de la serología. En presencia de marcadores genéticos de riesgo positivos, la prueba terapéutica con dieta sin gluten estaría también indicada. En estos casos, sería conveniente confirmar la mejoría de la lesión anatomopatológica mediante una segunda biopsia realizada después de un periodo de dieta sin gluten estricta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29: 493-525.
2. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut.* 2007; 56: 1054-9.
3. Dubois PC, Trynka G, Franke L, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.* 2010; 42: 295-302.
4. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut.* 2006; 55: 1739-45.
5. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 294-302.
6. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet.* 2008; 40: 395-402.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-60.
8. Piccini B, Vascotto M, Serracca L, et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012; 104: 248-54.
9. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 843-51.
10. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet.* 2011; 43: 1193-201.

## 9.1 | Utilidad de los marcadores serológicos: Anticuerpos anti-gliadina y anti-péptidos desamidados de gliadina

*J.M. García Ruiz de Morales, S. Calleja Antolín, M. Llorente Herranz*

*Sección Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de León.*

### INTRODUCCIÓN

Actualmente es bien conocido que la respuesta inmune responsable de la enteropatía observada en la enfermedad celíaca (EC) incluye una respuesta innata mediada por linfocitos intraepiteliales de la mucosa y una respuesta adaptativa mediada por linfocitos de la submucosa. Esta respuesta adaptativa, humoral y celular, va dirigida frente al antígeno exógeno desencadenante de la EC (gliadinas, fracción soluble en alcohol del gluten), pero también frente a autoantígenos (transglutaminasa tisular 2, Tg-2). La hipótesis actualmente vigente sobre la patogenia de la EC es que existe un incremento de la permeabilidad mucosa a la gliadina del gluten y una pérdida de tolerancia a la misma. Péptidos no digeridos de gliadina resistentes a la proteólisis –ricos en prolina y glutamina– son desamidados en la submucosa por la Tg-2, que transforma los residuos de glutamina en residuos de ácido glutámico cargados negativamente, favoreciendo así su unión a moléculas HLA DQ2 y DQ8 presentes en células presentadoras de antígeno de submucosa y en linfocitos T CD4 de lámina propia. En consecuencia, lo más característico de la respuesta inmune en la EC es la presencia de anticuerpos anti-gliadina (AGA), anti-péptidos desamidados de gliadina (DGP) y anti-transglutaminasa 2 (anti-Tg2). Pero también, aunque más difíciles técnicamente de detectar, de linfocitos T gliadina-específicos y linfocitos T autoreactivos transglutaminasa-específicos. La mayor parte de los epitopos de gliadina desamidada son re-

conocidos tanto por los linfocitos T como por los linfocitos B; la mayoría proceden de la  $\alpha$  gliadina, aunque suelen ser determinantes antigénicos muy conservados y compartidos con otras fracciones ( $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\omega$ -gliadinas).

### CONSIDERACIONES HISTÓRICAS Y SITUACIÓN ACTUAL

Desde los años 70, la serología se ha convertido en una herramienta esencial en el diagnóstico de EC. En comparación con otras enfermedades mediadas inmunológicamente, y desde el punto de vista de sensibilidad y especificidad la EC es, sin duda, en la que se dispone de un mejor arsenal de biomarcadores para el diagnóstico. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la EC y la constante mejora de las técnicas inmunológicas han revolucionado el diagnóstico de la EC hasta el punto de que la ESPGHAN ha modificado recientemente las guías para el diagnóstico en niños y adolescentes. La recomendación actual es que, en situaciones típicas, la presencia de elevados títulos de anticuerpos IgA anti-Tg2 y anticuerpos anti-endomisio en pacientes con HLA compatible permite omitir la biopsia intestinal para hacer un diagnóstico de certeza de EC.

La determinación de anticuerpos IgG e IgA anti-gliadina (AGA) fue la primera herramienta serológica útil para el diagnóstico de EC a partir de los años 70. Su título correlaciona con la ingesta de gluten. Sin embargo, aunque su sensibilidad para el diagnóstico es alta, se detectan frecuentemente en individuos sanos y también

TABLA I. Anticuerpos en diferentes enfermedades relacionadas con la ingesta de gluten.

	Anti-gliadina IgG y/o IgA	Anti-gliadina IgE	Anti-gliadina desamidada IgG y/o IgA	Anti-endomisio y anti-Tg2 IgA
EC	+	-	+	+
Dermatitis herpetiforme	+	-	+ / -	+ / -
Ataxia gluten-dep	+	-	+ / -	+ / -
Alergia al trigo	+	+ (60%)	-	-
Sensibilidad al gluten no celiaco	+	-	-	-

en sujetos que presentan otras formas de enteropatía no celiaca. Actualmente se considera que su presencia forma parte de la respuesta inmune normal frente a un antígeno exógeno ubicuo en la dieta y que podría relacionarse con cambios en la permeabilidad de la mucosa. La descripción posterior de los anticuerpos anti-endomisio (1984), y frente a su principal antígeno Tg-2 (1997), de similar o mayor sensibilidad que los AGA pero ambos de alta especificidad para el diagnóstico de EC, relegó la utilización de los AGA a un papel casi testimonial. Su uso, en concreto de los anti-gliadina IgA, quedó restringido al diagnóstico en niños menores de dos años, en los que los anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomisio podían dar resultados falsos negativos. La descripción posterior (año 2000) de la exquisita especificidad de los linfocitos T DQ2/DQ8 de pacientes celiacos, pero no de linfocitos T DQ2/DQ8 de individuos sanos, por péptidos de gliadina desamidados por la acción de Tg-2 relanzó el interés por los anticuerpos AGA como herramientas útiles en el diagnóstico, pero como anticuerpos anti-péptidos desamidados de gliadina (DGP), herederos naturales de los originales AGA para el diagnóstico de EC con mayor especificidad.

En la práctica clínica actual, la determinación combinada de anticuerpos IgA anti-Tg2 e IgG anti-DGP en sujetos en dieta con gluten es considerada como la que proporciona los mejores resultados en el diagnóstico de EC en términos de mayor sensibilidad y especificidad en todos los grupos de pacientes, incluyendo niños

y pacientes con déficit selectivo de Ig A. No obstante, existe un reducido número de pacientes celiacos con enteropatía leve (Marsh I y II) en los que pueden existir resultados falsos negativos para ambos anticuerpos. En estos casos, y de forma personalizada, para un correcto diagnóstico puede ser necesaria la determinación de anticuerpos IgG anti-Tg2, anti-endomisio IgA o IgG, IgA anti-DGP, tipaje del haplotipo HLA DQ2/DQ8 y, quizás, estudio de las poblaciones linfocitarias en biopsia duodenal por citometría de flujo (linfograma intraepitelial).

#### ANTICUERPOS ANTI-GLIADINA EN EL MARCO DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA INGESTA DE GLUTEN (TABLA I)

Los anticuerpos anti-gliadina de isotipo IgG, IgA e IgE se detectan de forma cuantitativa mediante ELISAs actualmente bien estandarizados. Los tests que emplean como antígeno gliadina nativa –fracción del gluten insoluble en agua pero soluble en alcohol–, (AGA) son poco específicos de EC, con un valor predictivo positivo en población de adolescentes y adultos no mayor de un 30%. Aquellos otros que utilizan como antígeno un pool de péptidos sintéticos de gliadina desamidada (DGP) que contienen los epitopos inmunodominantes son más útiles para el diagnóstico de EC.

Actualmente se reconoce que la ingesta de gluten, además de ser capaz de inducir EC en sujetos genéticamente susceptibles, puede dar lugar a otros cuadros autoinmunes (dermatitis

TABLA II. Valor de los anticuerpos anti-gliadina en el diagnóstico de EC.

	Sensibilidad %	Especificidad %	OR diagnóstico %
Anti-gliadina IgG	80-95	40-72	26,2
Anti-gliadina IgA	70-96	80-94	36,6
Anti-gliadina desamidada IgG	80-98	>90	234
Anti-gliadina desamidada IgA	81-95	86-93	86,1
Anti-Tg2 IgA	>90	>90	508

(Existe una alta concordancia entre anticuerpos Ig A anti-Tg2 y anti-endomisio. Los resultados de los diferentes tests anti-gliadina realizados por ELISA se comparan aquí con anti-Tg2 obtenidos también por ELISA para obviar la posible subjetividad de los anticuerpos anti-endomisio, que se realizan por IFI y, en consecuencia, dependen del observador y son difíciles de estandarizar)

herpetiforme, ataxia dependiente de gluten), a cuadros alérgicos (hipersensibilidad al trigo, alergia alimentaria), o cuadros de mecanismo incierto pero probablemente inmune (sensibilidad al gluten no celíaca). En el caso de la EC, los AGA y los anti-DGP IgG e IgA son habitualmente positivos cuando el sujeto ingiere gluten. Los pacientes con ataxia relacionada con gluten o con dermatitis herpetiforme pueden tener o no anticuerpos anti-DGP, pero más frecuentemente tienen AGA IgG y/o IgA. En la hipersensibilidad al trigo, los AGA de isotipo IgG e IgE son positivos hasta en el 60% de los casos, pero los anticuerpos anti-DGP son negativos. En los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca los AGA IgG e IgA pueden ser positivos, pero los anti-DGP son siempre negativos. Tanto en pacientes con alergia al gluten como en los que tienen sensibilidad al gluten no celíaca no se observa enteropatía, excepto infiltración por eosinófilos y a veces linfocitosis intraepitelial, respectivamente.

## ANTICUERPOS ANTI-GLIADINA EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

### A) En el diagnóstico general de EC

Asumiendo que en la mayoría de los estudios los anticuerpos IgA anti-Tg2 y anti-endomisio tienen equivalente utilidad, con una alta sensibilidad y especificidad y el mayor valor para el diagnóstico de EC –hipótesis, por otro lado, recientemente validada en un amplio y

riguroso meta-análisis en el que el diagnóstico de certeza de EC se realizó en base a histología compatible y respuesta clínica a dieta sin gluten–, en la tabla II se presentan los datos comparativos estimativos sobre el valor de los diferentes anticuerpos anti-gliadina para el diagnóstico de EC en pacientes con dieta libre. Debe tenerse en cuenta que son datos brutos referidos a población general, sin tener en cuenta edad, grado de alteración histológica ni posible deficiencia de IgA, situaciones bien conocidas en las que cada uno de los diferentes anticuerpos pueden comportarse de forma diferente. Otro punto a considerar es que, en general, no se tienen en cuenta los diferentes valores de *cut-off* de los diferentes ensayos, y estos varían entre las distintas técnicas y laboratorios. La sensibilidad y la especificidad de un ensayo no son parámetros independientes, y ambos dependen del *cut-off* elegido. En consecuencia, la recomendación es que cada laboratorio establezca el propio *cut-off* en su población.

### B) En el diagnóstico de EC en situaciones especiales

Existen tres situaciones en las que el rendimiento diagnóstico de los anticuerpos IgA anti-Tg2 es inferior y, en consecuencia, pueden darse resultados falsos negativos si se utilizan como única técnica: i) pacientes con déficit selectivo de IgA, ii) niños por debajo de los 2 años de edad y iii) niños y adultos con lesión histológica inicial (Marsh I y II) sin atrofia.

En estos casos, la utilidad de los anti-DGP es relevante y su determinación aumenta la eficiencia diagnóstica. En pacientes con déficit de IgA, la determinación de los anticuerpos IgG anti-DGP es superior a la determinación de IgG anti-Tg2. En niños y adultos con lesiones duodenales incipientes la determinación combinada de anticuerpos IgG e IgA anti-DGP mejora la sensibilidad sin disminuir la especificidad.

### C) En la monitorización de la enfermedad

Todos los anticuerpos citados disminuyen, incluso hasta su negativización, en pacientes con EC que siguen una dieta sin gluten en un plazo aproximadamente de un año como máximo. Sin embargo, en la actualidad no está suficientemente demostrado que sean verdaderamente útiles para valorar el cumplimiento estricto de la dieta. En este sentido, hay estudios que demuestran que la determinación combinada de Ig G e IgA anti-DGP es superior a la de IgA anti-Tg2. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos longitudinales a largo plazo para poder establecer la utilidad de los anti-DGP para este fin.

Tampoco los anticuerpos anti-DGP, al igual que los anti-Tg2, correlacionan estrechamente con la normalización de las lesiones histológicas. Hay pacientes en los que los anticuerpos se negativizan por completo en los que persisten lesiones histológicas mínimas en ausencia de síntomas. Por el contrario, a pesar de la aparentemente baja utilidad de los anti-DGP en

pacientes en remisión, sí son útiles en pacientes en los que persisten síntomas a pesar de realizar dieta sin gluten (no respondedores).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Calleja S, Vivas S, Santiuste M, Arias L, Hernando M, Nistal E, Casqueiro J, Ruiz de Morales JG. Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and  $\gamma\delta$  T- in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 2042-9.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-60.
3. Fasano A, Catassi C. Clinical practice: Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2419-26.
4. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 229-41.
5. Kurppa K, Lindfors K, Collin P, Saavalainen P, Partanen J, Haimila K, Huhtala H, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides in early-stage celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: 673-8.
6. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2520-4.
7. Ludvigson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
8. Monzani A, Rapa A, Fonio P, Tognato E, Panigati L, Oderda G. Use of deamidated gliadin peptide antibodies to monitor diet compliance in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53: 55-60.

## 9.2 | Utilidad de los marcadores serológicos: Anticuerpos antiendomiso

R. Álvarez Doforno, M. Alba-Domínguez, I. Polanco Allué

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

### HISTORIA

A principios de los años 60 George Friou, gracias a las bases establecidas por Holman y Kunkel, logró desarrollar la inmunofluorescencia, una técnica empleada para el diagnóstico del lupus y posteriormente para muchas otras enfermedades autoinmunes.

Inicialmente se emplearon cortes histológicos de esófago de simio como sustrato para el diagnóstico de pacientes con enfermedades de tipo penfigoide, los cuales presentaban frecuentemente anticuerpos de clase IgG que reconocían antígenos del desmosoma y de la membrana basal epitelial. Debido a la naturaleza bullosa de la dermatitis herpetiforme (DH) y su asociación clínica con la enfermedad celíaca (EC), se decidió emplear este mismo tejido para el estudio de pacientes con dichas patologías. En muchos de estos casos se detectó la presencia de anticuerpos de clase IgA que reconocían de forma específica la membrana basal que rodea a las fibras musculares lisas, también llamada endomiso (Em), presente en el tejido. Así, la determinación de anticuerpos anti-endomiso (AEm) de clase IgA se convirtió en una técnica imprescindible para el diagnóstico y seguimiento de la EC; la primera observación de estos anticuerpos fue realizada en 1983 por Chorzelsky y cols. Desde entonces, este test ha sido ampliamente usado para el diagnóstico de EC debido a su alta sensibilidad y especificidad, reemplazando a los test existentes menos específicos tales como Ac anti-gliadina o Ac anti-reticulina.

### MÉTODO DE DETECCIÓN

Se utiliza la inmunofluorescencia indirecta (IFI). En la técnica implementada por Weller y Coons, se emplea un corte de tejido conocido el cual se incuba con suero del paciente objeto de estudio. Después de unos lavados para eliminar la inmunoglobulina (Ig) no unida al tejido, se añade un anticuerpo anti-Ig humana marcado con un fluorocromo (normalmente isotiocianato de fluoresceína = FITC), que nos permitirá identificar, mediante la observación del porta con un microscopio de fluorescencia o confocal, la localización celular o tisular de los antígenos reconocidos por los anticuerpos del paciente (Fig. 1).

Los AEm se describen como un patrón reticular de fluorescencia en la *muscularis mucosae* de la porción distal del esófago de mono. Son preferentemente de isotipo IgA (Fig. 2).

Durante muchos años no se pudo discutir la evidente relación que existía entre los AEm y la EC y la naturaleza de dicha asociación permaneció ignorada hasta el año 1997, cuando el grupo de Ernst Otto Riecken y Detlef Schuppan logró caracterizar un antígeno presente en el endomiso (si bien no se atrevieron a descartar otros posibles antígenos), relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Mediante el uso de técnicas como la inmunoprecipitación y la secuenciación proteica, señalaron a la transglutaminasa tisular (TGt) como el antígeno reconocido mayoritariamente por los anticuerpos de los pacientes con EC. Aunque la transglu-

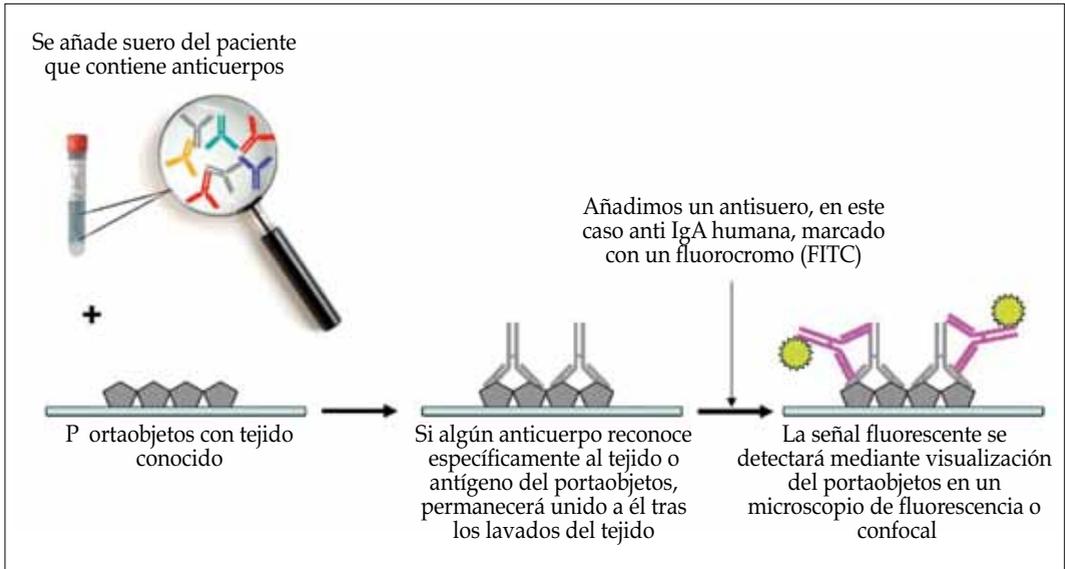


Figura 1. Esquema de inmunofluorescencia indirecta (IFI).

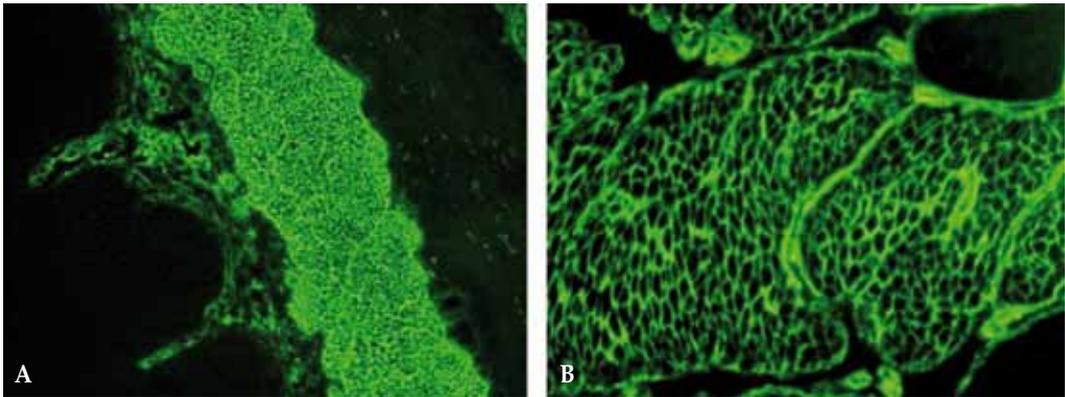
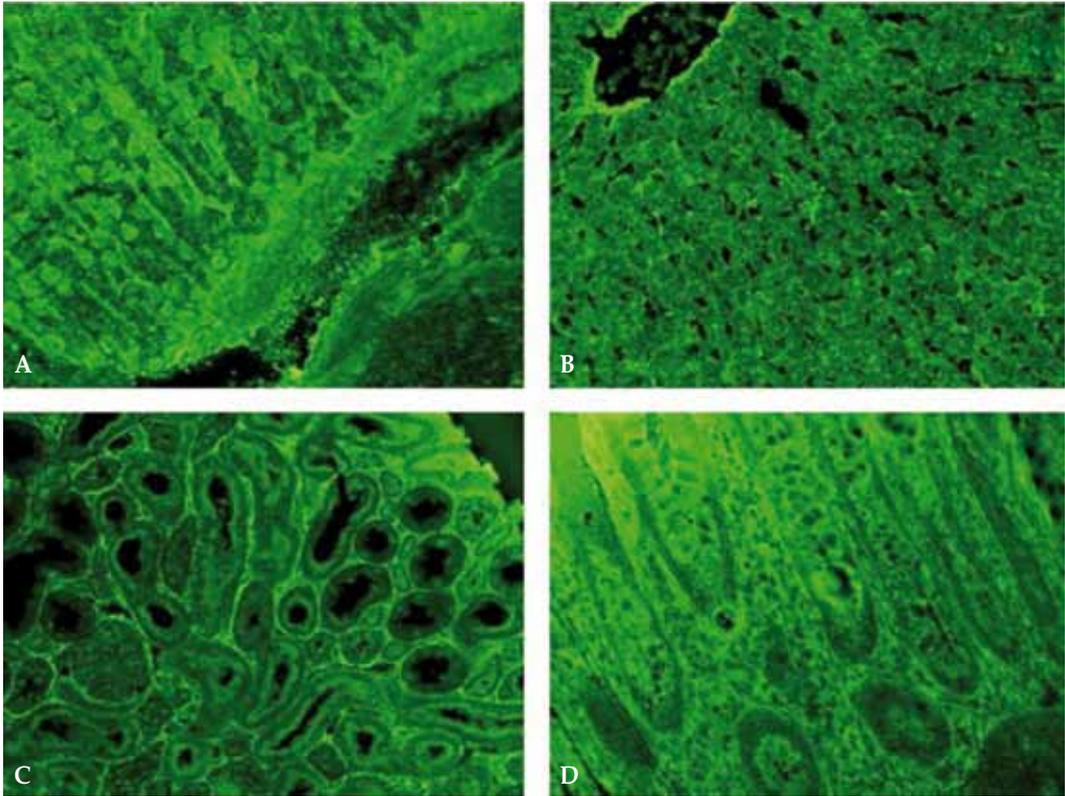


Figura 2. Ac anti-endomisio IgA por IFI sobre esófago de mono, patrón de fluorescencia reticular la muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*). A) Patrón x200, B) x400.

taminasa es una enzima intracelular, se pudo demostrar la presencia de la forma secretada en algunas matrices extracelulares, como es el tejido conjuntivo endomisio. La ubicuidad de la enzima TGt explica la posibilidad de identificar AEm en diferentes secciones de tejidos al expresarse en esófago de mono, hígado, estómago, yeyuno y riñón de rata, así como en cordón umbilical (Fig. 3).

Gracias al descubrimiento del antígeno, muchas de las preguntas relacionadas con la etiología de la patología empezaron a contestarse y fueron postuladas nuevas teorías e hipótesis, actualmente aceptadas.

En cuanto se identificó la TGt, comenzaron a desarrollarse nuevas técnicas de laboratorio que permitieron una fácil identificación de los anticuerpos anti-transglutaminasa (ATG).



**Figura 3.** Ac anti-endomisio IgA por IFI x200 sobre A) estómago de rata, B) hígado de rata, C) riñón de rata y D) intestino de rata.

Entre ellas los ensayos tipo ELISA (enzima-inmunoensayo) adquirieron gran protagonismo.

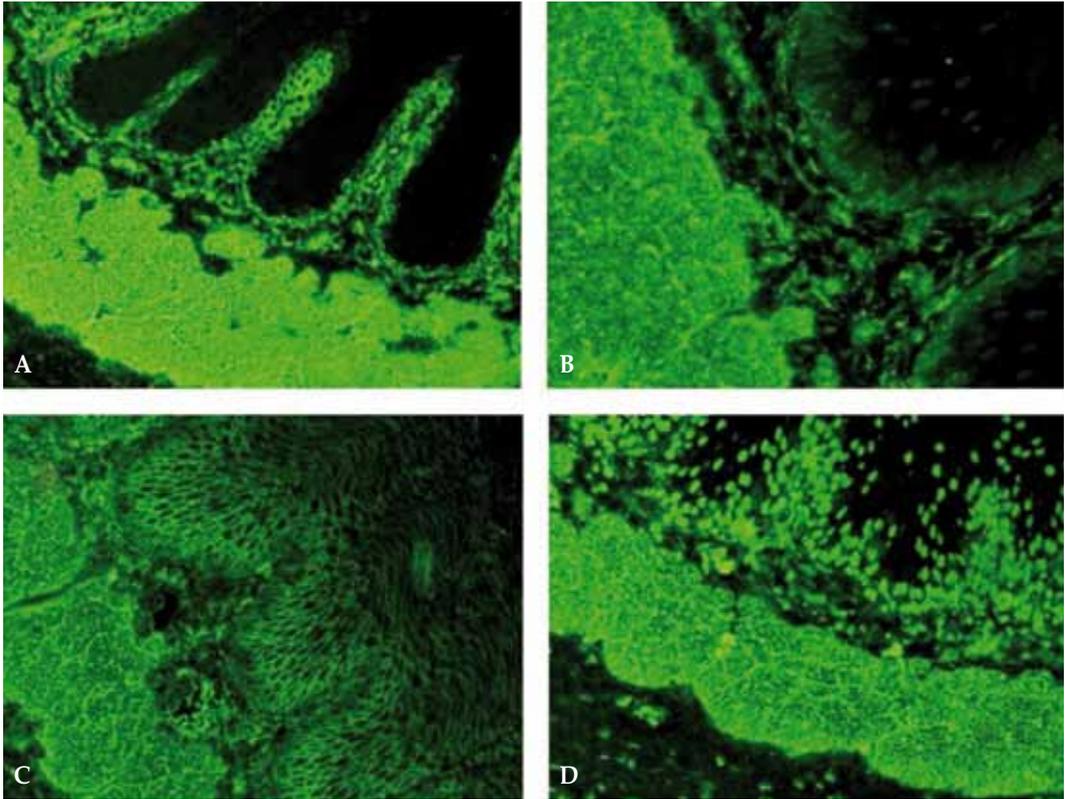
A pesar de que la determinación de los AEm ha sido una prueba específica, reproducible y asequible para los laboratorios, tiene una serie de inconvenientes como son el procesamiento manual de las muestras, la laboriosidad de su determinación y, lo más importante, su interpretación es subjetiva. El análisis de los AEm requiere de un personal cualificado que reconozca el característico patrón reticular y, aún así, a veces se ve dificultado por la presencia de otros autoanticuerpos que se encuentran en el suero de pacientes celíacos con otra patología autoinmune asociada (Fig. 4).

Los problemas técnicos asociados a los AEm fueron solventados con la aparición de los ATG por ELISA, que permitieron automatizar las

determinaciones y, aunque con algo menos de especificidad, es el primer método de elección cuando se sospecha de EC. Sin embargo, sustancias que interfieren en la técnica pueden dar lugar en algunos casos a falsos negativos o positivos, por lo que la detección de AEm como segundo método de elección ayuda a confirmar resultados (Fig. 5).

### ASOCIACIÓN CLÍNICA

Estudios de IgA AEm, usando esófago de mono como sustrato, muestran muy alta especificidad (97-100%), y alta sensibilidad (85-98%). Se han visto casos de AEm positivos con mucosa intestinal normal en el momento del diagnóstico y posterior desarrollo de atrofia intestinal. Se considera el método de referencia para la determinación de anticuerpos específicos de EC.



**Figura 4.** Suero de pacientes con Ac anti-endomisio IgA positivo por IFI sobre esófago de mono que presentan además tinciones de otros autoanticuerpos y que son IgA ATG positivos. A) IgA ATG 18 UI/ml. B) IgA ATG 34 UI/ml. C) IgA ATG 88 UI/ml. D) IgA ATG 128 UI/ml.

En estudios multicéntricos se ha encontrado que los marcadores séricos de IgA ATGt dan excelentes resultados, mientras que los test IgA AEm pueden ser incorrectamente evaluados en algunos casos, por personal inexperto en lectura de preparaciones de IFI.

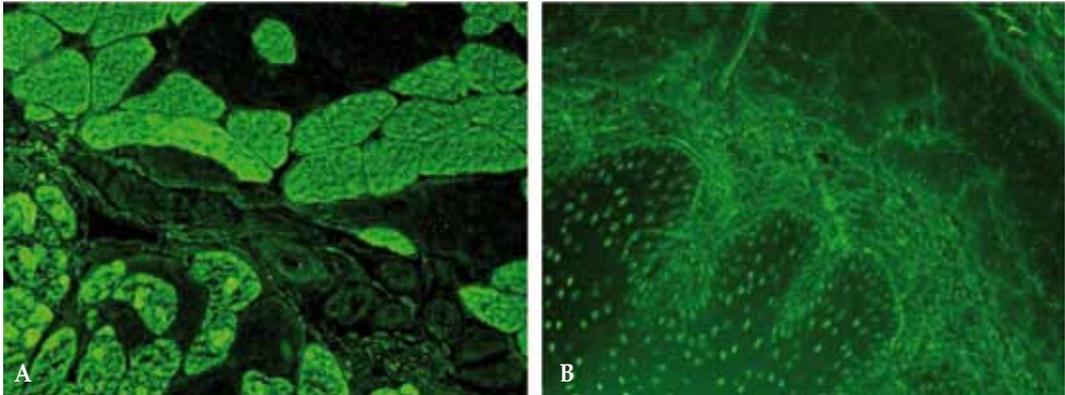
Deficiencia de IgA o terapia inmunosupresiva pueden llevar a falsos resultados negativos. En EC con atrofia vellositaria severa, los IgA AEm se detectan en la mayoría de los casos excepto en los niños con patología silente y en deficientes de IgA.

Aunque la especificidad diagnóstica y el valor predictivo positivo de los IgA AEm en la mayoría de los estudios es > 98-100%, la especificidad de los IgG AEm es mucho más baja. La EC es 5-20 veces más común en pacientes

con deficiencia de IgA, cuando se compara con la población en general. En estos casos la determinación de IgG AEm es una herramienta poderosa en el despistaje de pacientes con EC a pesar de su baja sensibilidad.

Los IgA AEm también se encuentran en enfermedades asociadas con EC (diabetes mellitus, hepatitis autoinmune) así como en grupo de riesgo (familiares en 1<sup>er</sup> grado de pacientes celíacos, síndrome de Down y deficiencia selectiva de IgA) y en estos casos apunta a la presencia de formas silentes o atípicas de enfermedad celíaca.

A lo largo de estos últimos casi 20 años, se han realizado numerosos estudios poblacionales para consensuar qué herramientas de laboratorio son más eficaces en el diagnóstico y seguimiento de la EC.



**Figura 5.** Ac anti-endomisio negativo por IFI sobre esófago de mono x200 que son IgA ATG positivos. A) IgA ATG 26 UI/ml. B) IgA ATG 30 UI/ml.

En el 2012, la ESPGHAN (Husby S y cols.) ha revisado y redefinido los protocolos para el diagnóstico de EC en niños y adolescentes. El marcador serológico de primera elección en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC serían los IgA ATG, si son positivos > 10 veces el límite de normalidad de la técnica, en una nueva extracción de muestra se determinarían los IgA AEm como segundo test. En casos de deficiencia de IgA se determinaría el isotipo IgG.

En niños y adolescentes asintomáticos con riesgo genético alto de padecer EC el marcador serológico de primera elección son los IgA ATG junto con los Ac anti-péptido de gliadina desamidada (APDG) en niños menores de 2 años, si los IgA ATG son positivos < 3 veces el límite de normalidad, en una nueva extracción de muestra se determinarían los AEm para confirmar resultados.

### NUESTRA EXPERIENCIA

En el año 2010, llevamos a cabo un estudio en el laboratorio de Autoinmunidad del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario La Paz. Con ayuda de gastroenterólogos y anatomopatólogos, estudiamos 156 pacientes con un diagnóstico específico: 41 celíacos sin gluten, 44 celíacos con gluten y 71 no celíacos. En la muestra total había 131 pacientes en edad

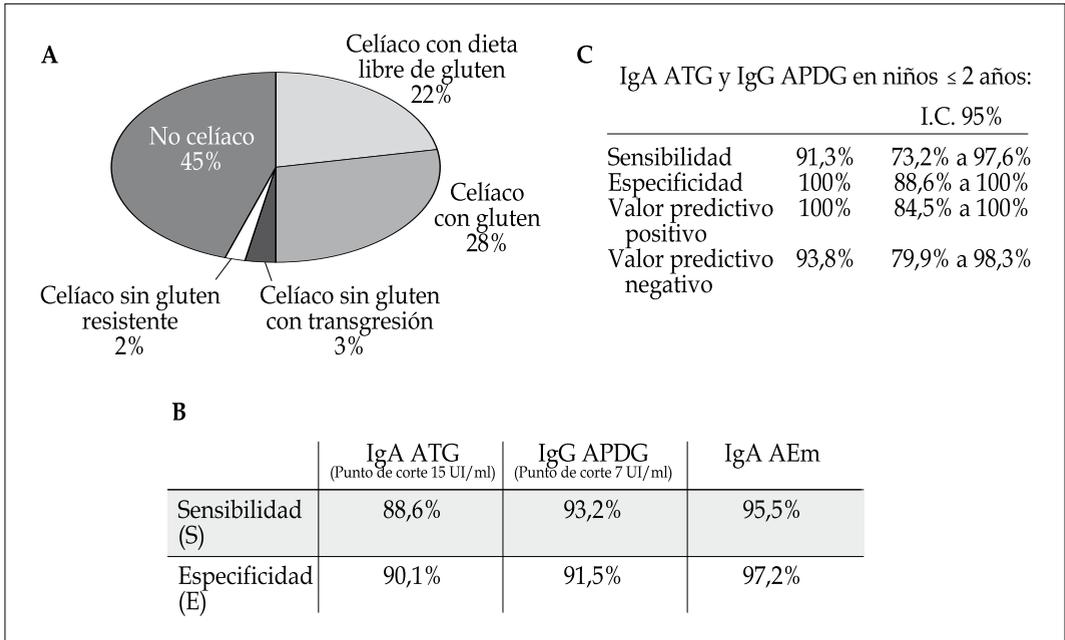
pediátrica (74 eran  $\leq$  de 2 años) y 25 pacientes adultos ( $\geq$ 16 años) (Fig. 6A).

Realizamos la detección de AEm mediante IFI y determinamos los niveles de ATG, anti-gliadina (AG) y anti-péptido de gliadina desamidada (APDG) de isotipo IgA e IgG mediante EliA. Analizamos los resultados obtenidos empleando el programa estadístico SPSS. La validez diagnóstica de los ensayos fue calculada por análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Para la muestra que manejamos, los marcadores que ofrecían mayores diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de individuos estudiados fueron los IgA AEm (la especificidad y sensibilidad de esta técnica fue del 97,2 y 95,5% respectivamente), seguidos de las pruebas diagnósticas IgA ATG y Ac anti-péptido de gliadina desamidada IgG (IgG APDG) (Fig. 6B).

En la población menor o igual a 2 años se obtuvo una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% cuando se analizaron juntos los IgA ATG e IgG APDG. Con estos dos marcadores se detectan los niños que aún no han alcanzado los niveles serológicos normales de IgA (deficiencia fisiológica de IgA) o verdaderamente deficientes de IgA aún sin diagnosticar (Fig. 6C).

En función de los resultados obtenidos en este estudio se aconseja realizar el despistaje



**Figura 6.** Estudio de marcadores de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad celíaca. A) Gráfico representativo de la población estudiada en el laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario La Paz en 2010. B) Cálculo de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas IgA ATG, Ac anti-péptido de gliadina deamidada IgG (IgG APDG) con nuevos puntos de corte, e IgA AEm. C) Estudio a realizar en pacientes menores o iguales a 2 años de edad: el uso de la determinación de IgA ATG en combinación con IgG APDG, mejora significativamente la sensibilidad y especificidad.

inicial de la enfermedad con IgA ATG y en niños menores o iguales a 2 años deberá ir acompañado de la determinación de IgG APDG. Los AEm se utilizarán como técnica confirmatoria en los casos dudosos o en los protocolos recomendados por ESPGHAN.

### Indicaciones para realizar los AEm en el diagnóstico de la EC, según protocolo ESPGHAN

Siempre en una segunda extracción de muestra a:

1. Pacientes con síntomas sugestivos de EC con un resultado positivo de ATG  $> 10$  veces el límite de la normalidad. Si AEm positivo y HLA DQ2/DQ8 positivo, diagnóstico de EC. Si AEm negativo habrá que repetir los resultados para descartar posibles falsos positivos y/o negativos.

2. Pacientes asintomáticos con riesgo genético alto de padecer EC con un valor positivo de ATG  $< 3$  veces el límite de la normalidad de la técnica. Si AEm negativo se recomienda repetir el estudio de marcadores serológicos cada 3-6 meses siguiendo una dieta normal con gluten.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Chorzelsky TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1983; 420: 325-34.
2. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997; 3 : 797-801.
3. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2419-26.

4. Friou GJ. Immunofluorescence and antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1964; 7: 161-6.
5. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 6036-59.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN.* 2012; 54: 136-60
7. Scott H, Brandtzaeg P. Endomysial autoantibodies. En: Peter JB, Schoenfeld Y, eds. *Autoantibodies.* Amsterdam: Elsevier Science; 1996. p. 237-44.



## 9.3 | Utilidad de los marcadores serológicos: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular

*C. Farré Masip*

*Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona).*

### INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de clase IgA (AcTGt-IgA) son los marcadores de elección para la detección serológica de la enfermedad celíaca (EC), de acuerdo con las recomendaciones de la ESPGHAN. Los AcTGt-IgA son una pieza fundamental del engranaje para el diagnóstico de la enfermedad, que se obtiene por una valoración conjunta de la serología, los síntomas clínicos, la lesión inflamatoria intestinal, los factores de riesgo y la predisposición genética.

La ingesta de gluten ocasiona en los pacientes celíacos un espectro de cambios histopatológicos cuyas manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas. El interés por la detección serológica de la EC ha sido creciente dado que el diagnóstico puede ser complicado en pacientes con lesiones leves o con presentaciones clínicas no convencionales. La lesión inflamatoria intestinal varía de forma gradual y reversible con el gluten de la dieta y no siempre hay una correlación entre la intensidad de esta lesión y los síntomas clínicos, que suelen tener diferente expresión en función de la edad del paciente.

Desde finales de los 80, los marcadores serológicos han evolucionado, mejorando sensiblemente la eficiencia de sus resultados. La aparición de los anticuerpos anti-gliadina (AGA-IgA), primeros marcadores de la EC determinados por ELISA, fue providencial, aunque la eficiencia de los marcadores serológicos mejoró sensiblemente con la disponibilidad de

los extraordinarios anticuerpos anti-endomisio (AEm-IgA), analizados por inmunofluorescencia indirecta (IFI). La IFI es una técnica manual, cualitativa y subjetiva, que se utiliza cuando se determinan anticuerpos de los que se desconoce el antígeno. El uso de los AGA-IgA fue desaconsejado el año 2005 por la ESPGHAN.

El año 1997, Dieterich identifica la transglutaminasa tisular (TG2) como el autoantígeno reconocido por los AEm. La purificación de la transglutaminasa y su fijación en una placa de ELISA permite el desarrollo de inmunoanálisis para determinar los AEm de forma automatizada y cuantitativa, bajo el nombre de AcTGt. Con ello, se resuelven las limitaciones técnicas de la IFI de los AEm.

Por otro lado, se describen los anticuerpos contra péptido desamidado de gliadina (AcPDG-IgA) que surgen con el objetivo de mejorar los clásicos AGA-IgA y cuyo antígeno (PDG) emula los péptidos de gluten que actúan en la lámina propia intestinal. Un metaanálisis que incluye 11 estudios con 937 pacientes y 1.328 controles comparando los AcPDG-IgA con los AcTGt-IgA, publicados entre 1998 y 2008, pone de manifiesto el mayor poder discriminatorio y eficiencia diagnóstica de los AcTGt-IgA respecto a los AcPDG-IgA. Según este estudio, los AcTGt de clase IgA tienen un gran poder para confirmar el diagnóstico (LR+) y para excluirlo (LR-). La curva ROC para los AcTGt-IgA presenta un área bajo la curva AUC de 0,988, de acuerdo con su elevada sensibilidad (93%, 91-95) y especificidad (96%, 95-97).

## A QUIÉN Y CUÁNDO SE DETERMINAN LOS AcTGt-IgA

Los AcTGt-IgA son útiles para la detección y el seguimiento serológico de la enfermedad, pudiendo estar presentes en pacientes con una amplia variedad de signos y síntomas.

La solicitud de AcTGt-IgA para la detección serológica de la EC está indicada en aquellos pacientes con los síntomas clásicos de la EC, así como en pacientes considerados de riesgo, entre los que destacamos: pacientes con anemia, hipertransaminasemia leve, talla baja, retraso de crecimiento, pérdida de peso, retraso de la pubertad, amenorrea, náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, fatiga crónica, estreñimiento crónico, aftas recidivantes u osteopenia, que cursan sin causa aparente. También se analizarán de forma sistemática los familiares de primer grado, así como los pacientes con enfermedades que se asocian a la EC como la diabetes tipo 1, el síndrome de Down, tiroiditis autoinmune, síndrome de Turner o síndrome de Willians. No hay recomendaciones sobre la frecuencia del despistaje serológico en las poblaciones de riesgo, siendo una propuesta aceptable la de realizar un control serológico anual restringido a los casos genéticamente predispuestos DQ2 positivos.

La detección serológica de la EC es fiable si el paciente sigue una dieta normal con gluten; la manipulación del gluten de la dieta enmascara la detección serológica.

La respuesta serológica al tratamiento sin gluten es particular para cada paciente, estimándose que el periodo de tiempo necesario para la negativización serológica y la supuesta recuperación de la histología intestinal es de 12 meses, oscilando entre 3 y 48 meses en función del grado de sensibilidad al gluten. De la misma manera, el tiempo de provocación con gluten (unos 15 g diarios en niños) necesario para una respuesta serológica es muy variable, estableciéndose controles cada 3-6 meses si no hay una respuesta clínica clara y siendo la recaída serológica generalmente suficiente para la confirmación diagnóstica.

## AcTGt-IgA: INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS EN PEDIATRÍA Y ADULTOS

La detección de una elevación de los AcTG-IgA es motivo de estudio histológico intestinal o de seguimiento serológico, en función de la sintomatología clínica, del grupo de riesgo y de la concentración de anticuerpo. El estudio histológico intestinal para el diagnóstico de la EC se realiza en pacientes con sospecha clínica y/o alteración relevante de los AcTGt-IgA.

Aunque la caída de los AcTGt-IgA con la DSG se interpreta como una señal de recuperación histológica intestinal, la normalidad serológica no siempre coincide con la normalidad histológica. La sensibilidad de los AcTGt-IgA disminuye en pacientes con alteraciones parciales de la histología intestinal y la negativización de los AcTGt-IgA con la DSG no implica necesariamente la total recuperación de la arquitectura intestinal.

El hallazgo inesperado de una elevación de los AcTGt-IgA en un paciente tratado cuyos anticuerpos previos eran indetectables, es frecuente en adolescentes y se atribuye a transgresiones de la dieta, voluntarias o involuntarias y reconocidas o no.

La EC puede pasar desapercibida de una forma más acusada entre la población adulta, debido a la heterogeneidad de sus signos y síntomas y a la falta de sensibilidad de los marcadores serológicos, dado que la lesión histológica intestinal está atenuada respecto a la de la edad pediátrica. Un interesante estudio de casos consecutivos diagnosticados de EC de todas las edades pone de manifiesto las diferencias entre la enfermedad celíaca del adulto comparada con la de la edad pediátrica, señalando las diferencias clínicas, histológicas y serológicas. La concentración de los AcTGt-IgA está atenuada respecto a la de la población infantil y se requiere una adaptación del *cut-off* o LSN (límite superior de normalidad) para la correcta interpretación de resultados.

Mientras que una lesión intestinal de bajo grado se asocia con una sintomatología clínica

leve, un estudio de búsqueda activa de EC en familiares de pacientes celíacos demuestra que los síntomas clínicos (anemia, dolor o distensión abdominal o alteraciones de la densidad ósea) son tan importantes en pacientes Marsh I como en pacientes Marsh III. Son los resultados de un estudio en familiares de celíacos con un protocolo que propone el estudio de biopsia intestinal a todos los familiares DQ2 positivos de pacientes celíacos, al margen de la serología. De haber adoptado un protocolo basado en un cribado serológico convencional usando los AcTGt-IgA con *cut-off* habitual, se hubieran detectado el 15,6% de los casos con lesión Marsh I y el 84,6% de los casos con lesión Marsh III. Confirmándose la poca sensibilidad de los AcTGt-IgA en celíacos adultos con lesión intestinal de bajo grado, donde la elevación de los AcTGt-IgA puede estar por debajo del *cut-off* establecido.

Con el objetivo de aumentar la sensibilidad de los AcTGt-IgA en la población adulta, se busca un nuevo *cut-off* a la baja, en base a la concentración de AcTGt-IgA por debajo de la cual se encuentran el 98% de los resultados de la población general adulta, resultando un *cut-off* para adultos cuatro veces inferior al pediátrico. Aplicando este nuevo *cut-off* a la búsqueda activa de EC en población laboral, la sensibilidad de los AcTGt-IgA es del 89% en pacientes Marsh I, mientras que la de los AEm-IgA es del 11%, siendo ambos 100% sensibles en pacientes con lesión Marsh III.

### LOS AcTGt EN PACIENTES CON DÉFICIT DE IgA

La EC está asociada al déficit aislado de IgA (DAIgA). El DAIgA (IgA sérica < 10 mg/L) es la inmunodeficiencia primaria más frecuente, afectando al 0,2% de la población general y de curso generalmente asintomático.

Ante el hallazgo inesperado de un déficit sérico de IgA, el laboratorio puede analizar sistemáticamente los AcTGt de clase IgG. Con esta estrategia, se ha diagnosticado el 6,6% (22/330) de los pacientes pediátricos con una deficiencia total, parcial o transitoria de IgA sérica.

Analizando el comportamiento serológico de esta población, se observa que en el 70% de los casos el DAIgA es total, siendo los AcTGt exclusivamente de clase IgG. En cambio, en el 30% restante, el déficit de IgA es parcial o transitorio y coexisten los AcTGt de clase IgA con los de clase IgG en el 80% de los casos.

Es conocido que los anticuerpos de clase IgG tienen una vida media más larga que los IgA, y por tanto, desaparecen más lentamente con la DSG. Así, los AcTGt-IgG siguen positivos tras 2-11 años de DSG en el 75% de los pacientes celíacos con DAIgA, mientras que los AcTGt-IgA negativizan tras 1-4 años de DSG en el 100% de los casos.

### LOS AcTGt-IgA Y EL LABORATORIO CLÍNICO

Para su buen funcionamiento, el laboratorio clínico debe:

1. Participar en programas de Control de Calidad interno y externo.
2. Usar tests de AcTGt-IgA validados frente a la histología intestinal, con una concordancia superior al 95%.
3. Usar tests que tengan definido un *cut-off* establecido por el fabricante y adaptarlo según la experiencia personal o en función de la población estudiada.
4. Expresar los resultados con cifras numéricas, indicando la clase de inmunoglobulina, siendo insuficiente informar "positivo" o "negativo", desperdiciando el potencial informativo de la cifra numérica como punto de partida para monitorizar el seguimiento serológico de la DSG.
5. No malinterpretar un resultado negativo en casos como: pacientes con déficit de IgA, niños de menos de 2 años de edad, pacientes con dieta pobre o exenta de gluten considerando que unas semanas sin gluten invalidan un resultado negativo, y en pacientes con tratamiento inmunosupresor.
6. Usar tests sensibles a concentraciones bajas de AcTGt-IgA, para facilitar: la detección serológica en adultos, cuyo *cut-off* es menor;

La detección de transgresiones dietéticas; o concentraciones bajas en casos en los que se ha manipulado la dieta sin estudio intestinal previo.

7. El laboratorio debe responder a la solicitud de “marcadores serológicos de la EC” con el mejor anticuerpo, evitando la determinación de una batería de anticuerpos e isotipos que no aportan información adicional y que suponen un consumo innecesario de recursos.
8. El análisis de AcTGt-IgA no es de carácter urgente en el laboratorio clínico. La EC se instaura y retrocede de forma gradual y progresiva y, en general, el laboratorio puede responder con un tiempo razonable de 1 a 7 días, en función de la programación de las consultas o las expectativas de los clínicos solicitantes.
9. La concentración de AcTGt-IgA debe ser valorada en su contexto clínico-dietético-histórico, pudiéndose añadir comentarios o contactar con el clínico, si fuera necesario. El registro de esta información en una base de datos puede ser útil para el conocimiento de la enfermedad y la mejora de los protocolos asistenciales.
10. La demanda de AcTGt-IgA se puede controlar desde el laboratorio clínico, frenando o ampliando la solicitud de forma argumentada.

### CONTROVERSIAS EN LA DETECCIÓN Y/O DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA EC

La elevación de los AcTGt-IgA preceden al estudio histológico intestinal en todos los algoritmos diagnósticos de la EC.

Las últimas recomendaciones de la ESPGHAN incorporan, como principal novedad, la posibilidad de diagnosticar la EC sin necesidad de realizar una biopsia intestinal, en niños con clínica compatible y susceptibilidad genética, cuyas concentraciones séricas de AcTGt-IgA sean diez veces superiores al *cut-off* establecido.

La aceptación de este protocolo es controvertida y, entre los opositores, se exponen

argumentos como el interés por conocer la lesión intestinal de partida ante un eventual curso imprevisto de la enfermedad, así como las posibles discordancias entre la serología y la histología. Entre los inconvenientes de tipo técnico, destacan la falta de estudios de transferibilidad de resultados entre tests comerciales, la falta de un patrón universal de calibración y la consideración de que el valor predictivo positivo (VPP) de los AcTGt-IgA depende de la prevalencia de la EC en la población de origen.

Actualmente no se dispone de un patrón universal de calibración para determinar la concentración sérica de AcTGt-IgA. El desconocimiento de las bases etiopatogénicas de la enfermedad y la incapacidad de generar AcTGt-IgA en un modelo animal, hacen que los patrones de calibración sean de origen humano y que cada firma resuelva particularmente la calibración de su inmuno ensayo comercial. Los AcTGt-IgA presentan cifras y unidades diferentes en función del test comercial utilizado.

### AcTGt-IgA: CRITERIOS PARA ELECCIÓN DE UN REACTIVO COMERCIAL

La oferta de test comerciales para determinar los AcTGt-IgA es amplia y variada, ofertándose kits comerciales que varían en función de:

1. La tecnología utilizada (IFI, ELISA, Fluoroenzimoinmunoensayo, Quimioluminiscencia, etc.).
2. El origen de la TGt usada como antígeno (recombinante o purificada de hematíes, la TG de cobaya está en desuso).
3. Si el test determina únicamente AcTGt-IgA o se trata de un test mixto con un antígeno de TGt al que se le han añadido péptidos de gliadina y con conjugados de clase IgA y/o IgG (AcTGt-IgA/IgG, AcTGt/PDG-IgA, AcTGt/PGD-IgA/IgG, AcTGt-IgA enriquecido con péptidos de gliadina). Dadas las diferencias etiopatogénicas y cinéticas entre los AcTGt i los AcPDG, consideramos que el uso de tests mixtos puede confundir la interpretación de resultados.

La elección del test debe ser coherente con las recomendaciones internacionales y con la literatura reciente basada en la evidencia científica. Cada laboratorio debe elegir el test más eficaz en función del contexto asistencial (adultos, niños, solo detección, detección y seguimiento, etc.) con un coste razonable, evitando imposiciones por razones puramente presupuestarias.

El laboratorio debe consensuar con los clínicos cualquier mejora en el protocolo serológico en la EC; en este sentido, un cambio de test o la incorporación de uno nuevo debe estar plenamente justificado, ya que entorpece el seguimiento serológico, requiriendo un tiempo de adaptación y un cambio de valores de referencia.

La concentración de anticuerpos en suero se determina mediante técnicas de inmunoanálisis cuantitativas o cualitativas, manuales o automatizadas en analizadores generalmente conectados *on-line* al sistema informático del laboratorio. Son técnicas de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) con lectura final espectrofotométrica o a las que se han adaptado sistemas de amplificación de señal con fluorescencia o quimioluminiscente para aumentar la sensibilidad.

Técnicamente, para la elección de un test es importante conocer:

1. La naturaleza del antígeno o antígenos del inmunoensayo.
2. El tipo de calibración (con 2, 3 o 6 puntos).
3. Los valores de referencia establecidos por el fabricante (*cut-off* o LSN) y la zona de indeterminación o concentraciones dudosas, si las tiene definidas.
4. La sensibilidad y la especificidad, respecto a la histología y en población general, respectivamente.
5. La imprecisión de la técnica a distintas concentraciones (CV% intraserie e interserie), sobre todo a bajas concentraciones.
6. El límite de linealidad y el de detección, así como las posibles interferencias o limitaciones del test.
7. El tipo de presentación (Ej: test para 50 o test para 500 determinaciones) y la estabilidad de los reactivos deben ser coherentes con la carga asistencial, dado que el laboratorio debe ofrecer un tiempo de respuesta razonable con un coste asumible.
8. Si el test requiere una calibración para cada serie analítica, será conveniente agrupar muestras para reducir costes de calibración; en cambio, si la calibración esta almacenada en la memoria del analizador, se pueden determinar muestras aisladas sin coste adicional. Los controles de calidad deben estar incluidos en cada serie analítica.

La incorporación de un nuevo test debe ir precedida de un estudio de la imprecisión (CV% intra e interserie) y de la transferibilidad de resultados con otro test bien establecido para el mismo anticuerpo, dada la inexistencia de un patrón universal de calibración. Como ya se ha comentado anteriormente, esta es una limitación considerable dado que cada fabricante establece sus propios patrones con unidades arbitrarias.

### AcTGt-IgA: TRANSFERIBILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DISTINTOS TESTS

Los estudios de transferibilidad son útiles y necesarios para conocer la intercambiabilidad de resultados entre los resultados de distintos tests.

Se han comparado las concentraciones de AcTGt-IgA obtenidos por:

- UniCAP h-tTG IgA EliATM (PHADIA; Thermofisher). Fluoroenzimoinmunoensayo; seis calibradores; unidades: U/ml negativo <3; positivo débil 3-10; positivo >10.

Con los obtenidos mediante los tests comerciales:

1. BIOFLASH QUANTA Flash™ h-tTG IgA CLIA (IZASA) (n = 70). Quimioluminiscencia; dos calibradores; unidades: CU; negativo < 20; positivo débil 20-30; positivo > 30.
2. ORGENTEC h-tTG IgA ELISA (PALEX) (n = 48). ELISA; seis calibradores; unidades: U/ml; *Cut-off*: 10 U/ml.

3. ZENIT RA h-tTG IgA CLIA (MENARINI) (n = 66). Quimioluminiscencia; dos calibradores; unidades: UA/ml; positivo > 10 UA/ml.

Las figuras 1, 2 y 3 muestran el test de Passing-Bablok, cuyos resultados demuestran que en ningún caso hay un error constante, dado que en los tres casos la ordenada en el origen (intercept) pasa por el punto 0.00. En cambio, en los tres casos se encuentra un error proporcional, en ninguno de ellos la pendiente (slope) pasa por el 1.0. Este error proporcional es lógico dada la inexistencia de un patrón de calibración y la consecuente arbitrariedad de las concentraciones y unidades de los calibradores. Las ecuaciones que permiten la comparación o transferibilidad entre los resultados de estos tests son:

1. [AcTGt] CLIA Bioflash = 5.69 [AcTGt] EliA UniCAP Phadia.
2. [AcTGt] ELISA Orgentec = 1.242 [AcTGt] EliA UniCAP Phadia.

3. [AcTGt] Zenit RA = 0.633 [AcTGt] EliA UniCAP Phadia.

### AcTGt-IgA: TEST RÁPIDOS "POC" DE CABECERA DEL ENFERMO

Los marcadores de la EC se pueden determinar también mediante tests rápidos (POC, [*point of care*]), también llamados análisis a la cabecera del paciente. Son tests inmunocromatográficos diseñados en formato individual, generalmente disponibles en farmacias, para la detección rápida de AcTGt y/o AcPDG de clase IgA y/o IgG en una gota de sangre obtenida por punción en el dedo. Estos tests, eventualmente ofertados directamente a los usuarios, facilitan un primer acercamiento a la detección de la EC con la comodidad de la inmediatez del resultado, pudiendo efectuarse en la consulta médica o en el domicilio. El mayor inconveniente es que siempre debe ser comprobado con un análisis convencional, dado que si el resultado es positivo se debe confirmar por la

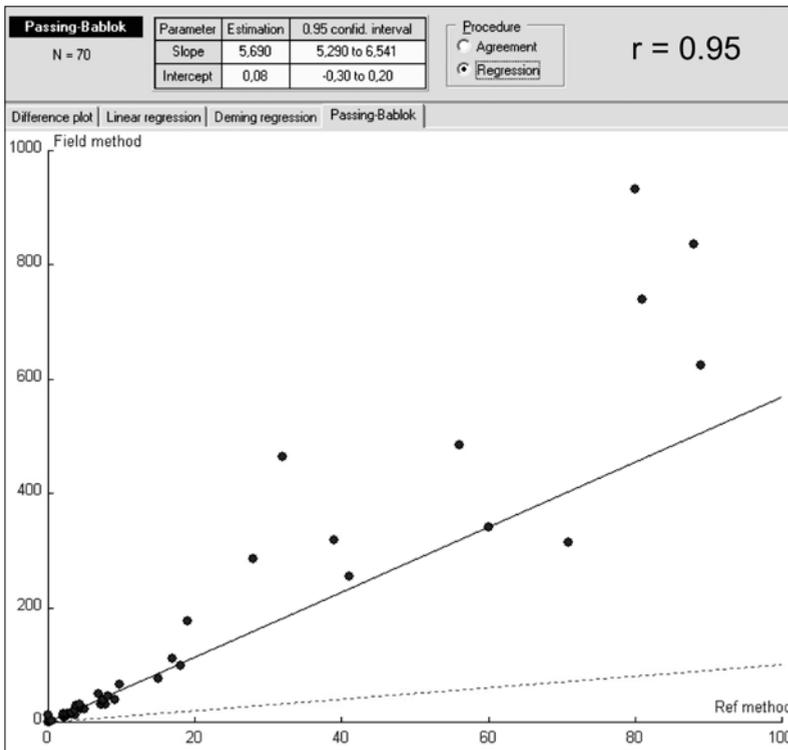


Figura 1. [AcTGt-IgA] Quimioluminiscencia Bioflash® vs Fluoroenzimoinmunoensayo EIA Phadia.

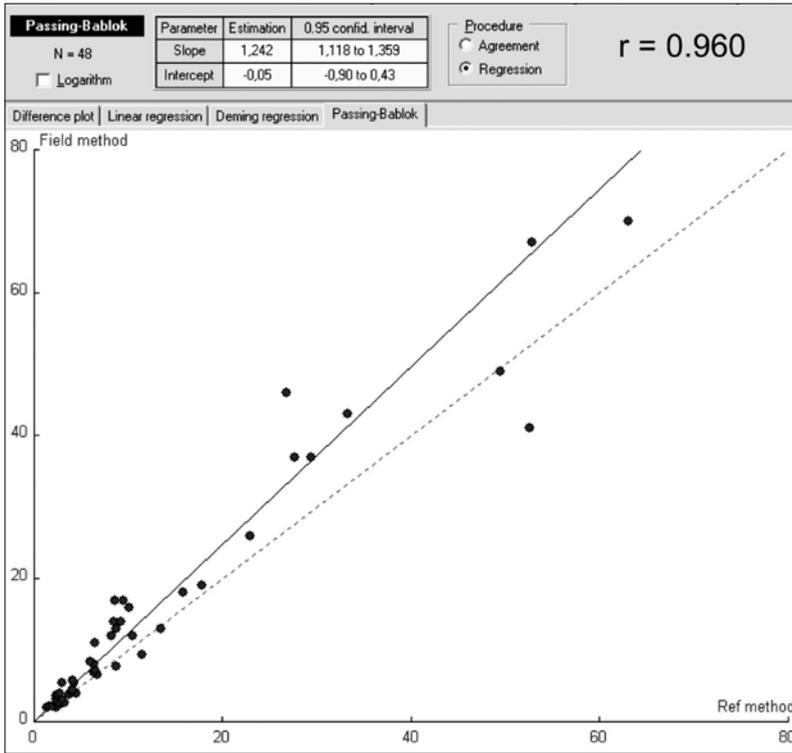


Figura 2. [AcTGt-IgA] ELISA ORGENTEC vs Fluoroenzimoinmunoensayo EIA Phadia.

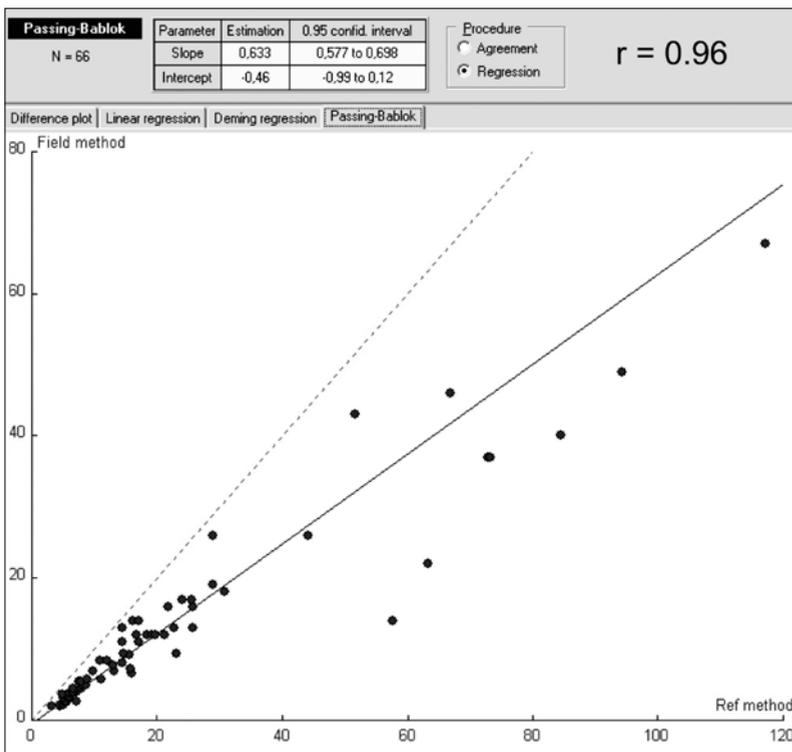


Figura 3. [AcTGt-IgA] Quimioluminiscencia Zenit Menarini vs Fluoroenzimoinmunoensayo EIA Phadia.

vía clásica y si es negativo pero la sospecha clínica persevera, también. Además, son tests que tienen un coste económico elevado y conllevan el riesgo implícito de facilitar un posible autotratamiento que enmascararía un posterior diagnóstico de certeza.

## BIBLIOGRAFÍA

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *JPGN*. 2012; 54: 136-60
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997; 3: 797-801.
- Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31: 73-81.
- Polanco Allúe I, Arranz Leirado M. Protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Instituto de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Comunidad de Madrid; 2006.
- Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernandez M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease-related differences in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2360-5.
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Barcelona Coeliac Disease Study Group. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006; 55: 1739-45.
- Mariné M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Farré C, Cortijo M, Santaolalla R, et al. Impact of mass screening for gluten sensitive enteropathy in a working population. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 1331-8.
- Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento *An Pediatr*. 2012; 76: 261-7.
- Evans KE, Sanders DS. What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? *J Intern Med*. 2011; 269: 572-81.
- Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M. Comment to "High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of coeliac disease". *Dig Liver Dis*. 2012; 44: 885-6.

# 10 | Autoinmunidad y enfermedad celíaca

*M. Molina Arias, E. Martínez-Ojinaga Nodal*

*Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.*

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente se definen las enfermedades autoinmunes como un conjunto de síndromes clínicos caracterizados por activación linfocítica en ausencia de infección u otra causa identificable. Esta activación tiene como consecuencia una respuesta inmunológica anómala dirigida contra antígenos del propio organismo. Aunque en su conjunto afectan a alrededor del 5% de la población, a excepción de algunas enfermedades como la diabetes mellitus (DM), la artritis reumatoide o algunas enfermedades tiroideas, son entidades de escasa frecuencia.

La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica que afecta al intestino delgado y que se produce en algunos sujetos genéticamente predispuestos, una vez expuestos al gluten de la alimentación. Se conocen desde hace tiempo algunos hechos que apuntan a favor de su patogenia de origen autoinmune, como son su dependencia del sistema HLA, el infiltrado linfocítico existente en los órganos diana, la presencia de autoanticuerpos específicos y la existencia de manifestaciones clínicas extradigestivas. Los conocimientos actuales permiten clasificar la EC dentro de las enfermedades autoinmunes, habiéndose determinado la transglutaminasa tisular (tTG) como el autoantígeno contra el cual se dirige la respuesta inmune anómala.

También es bien conocido que numerosas enfermedades autoinmunes se presentan con mayor frecuencia en pacientes celíacos y en sus familiares de primer grado que en la población

general, siendo varios los mecanismos patogénicos que se han relacionado con este aumento de prevalencia de autoinmunidad en la EC.

## PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD EN LA ENFERMEDAD CELÍACA.

Entre un 15-30% de los pacientes con EC presentan una enfermedad autoinmune asociada, cifras claramente superiores a las de la población general, que se sitúan alrededor del 3%. Esta relación está bien establecida para algunas de ellas, como la dermatitis herpetiforme (que será tratada de forma independiente), la DM, la enfermedad tiroidea autoinmune o la hepatitis autoinmune.

Existe, además, una amplia variedad de enfermedades de patogenia inmunológica que se asocian a EC con mayor frecuencia que en la población general: enfermedad de Addison, cirrosis biliar primaria y otras alteraciones hepáticas, neuropatía periférica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune, conectivopatías como el lupus, la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren, alopecia areata, psoriasis, alteraciones hematológicas como la anemia hemolítica autoinmune o la púrpura trombopénica idiopática, la neuropatía periférica autoinmune, el hipoparatiroidismo idiopático, etc.

También se han encontrado autoanticuerpos circulantes en pacientes celíacos y en familiares de primer grado, muchos de ellos con significado clínico no bien aclarado. Además de los anticuerpos anti-endomisio, presentes en casi el 100% de los celíacos que ingieren gluten y hasta

en el 16% de los familiares de primer grado, se han descrito anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), anti-músculo liso, anti-nucleares, anti-mitocondriales, anti-microsomales de hígado y riñón (anti-LKM), anti-células parietales gástricas, anti-microsomales tiroideos, etc. Alrededor de un 25% de los celíacos y un 15% de los familiares presentan, al menos, autoanticuerpos de uno de estos tipos, siendo los más prevalentes los anti-microsomales tiroideos, los anti-células parietales y los anti-nucleares.

### MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

La EC es una enfermedad de mecanismo inmunológico que precisa de una predisposición genética para poder desarrollarse, pero para la que es imprescindible la exposición al gluten, que actúa como desencadenante de la respuesta inmunológica anómala. Los estudios epidemiológicos han demostrado claramente la importancia de los factores genéticos para el desarrollo de enfermedades autoinmunes en sujetos susceptibles.

Muchas de estas enfermedades que se asocian a EC comparten con ella determinadas variantes del complejo mayor de histocompatibilidad HLA. Estas moléculas HLA se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos, con lo que posibilitan el reconocimiento antigénico y la respuesta de los linfocitos T, iniciándose así la respuesta inmune adaptativa.

Es bien conocido el papel de los alelos que codifican para las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8, presentes en casi el 99% de los celíacos, con una gran afinidad por los péptidos del gluten previamente desamidados por la tTG. Existen trabajos que demuestran la existencia de alelos comunes que predisponen al desarrollo de otras enfermedades inmunológicas asociadas, como la DM y la tiroiditis autoinmune. Además, estudios sobre el polimorfismo genético del gen del antígeno asociado a linfocitos T (CTLA-4) parecen indicar que quizás existan otros factores genéticos distintos del HLA que confieran mayor susceptibilidad para padecer

enfermedades autoinmunes. Quizá el conocimiento de otros factores genéticos contribuya a explicar el aumento de la incidencia de enfermedad autoinmune asociada que se ha observado en los celíacos diagnosticados a edades más tardías.

Aunque la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas probablemente esté en relación con la existencia de autoanticuerpos circulantes, llama la atención el hecho de que muchos de estos autoanticuerpos no parezcan depender de la exposición al gluten de la dieta. Uno de los mecanismos que se han propuesto para explicarlo es el del mimetismo molecular, que se sabe que juega un papel importante en la inducción de fenómenos autoinmunes. Se ha demostrado que existe reacción cruzada entre los anticuerpos anti-gliadina y algunos péptidos intestinales, como la calreticulina, por lo que podrían existir fenómenos semejantes con otras proteínas del organismo. También se ha demostrado la existencia, en celíacos no tratados, de anticuerpos que reaccionan contra proteínas homólogas a la VP-7 de rotavirus, lo que permitiría establecer una posible causa de la relación que a veces se observa entre infección y autoinmunidad en estos pacientes. Por otro lado, se ha propuesto que la formación de neoepitopos intestinales debida a la reacción inflamatoria o a la modificación postranslacional enzimática de proteínas virales, bacterianas, endógenas o de la alimentación pueda jugar un papel en la génesis de autoinmunidad secundaria.

Sin embargo, para que se produzcan estos efectos con las proteínas de virus, bacterias o alimentos, parece que sería necesario, además, que se alterase la permeabilidad de la barrera intestinal, foco de investigación en la última década. Las macromoléculas proteicas pueden atravesar la mucosa intestinal a través de dos vías. El 90% lo hace mediante la vía transcelular, que conlleva una degradación lisosómica de la proteína y la producción de péptidos pequeños con poca capacidad inmunogénica. Sin embargo, una pequeña cantidad puede pasar intacta, a través de las células M o de

las uniones estrechas intercelulares. Esta vía se halla en estrecha relación con los mecanismos que posibilitan la tolerancia inmunológica, por lo que las alteraciones en la regulación de las uniones intercelulares pueden jugar un papel en la producción de alergia alimentaria y de fenómenos de autoinmunidad. Investigaciones recientes parecen demostrar la existencia de polimorfismos del gen MYO9B asociados a EC que alterarían la permeabilidad, al igual que las mutaciones de los genes PARD3 y MAGI2 que regulan el paso a través de las uniones intercelulares. Así, el aumento de la permeabilidad intestinal posibilitaría una entrada anómala de antígenos que desencadenaría la respuesta inmune y los fenómenos de autoinmunidad local y a nivel sistémico.

## DIABETES Y ENFERMEDAD CELÍACA

La DM es una enfermedad autoinmune que se produce por la destrucción de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. Esta destrucción es llevada a cabo por linfocitos CD8 específicos que muestran un aumento en la expresión de las moléculas de clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad. De forma secundaria, se producen autoanticuerpos contra diversos componentes del islote pancreático, que pueden detectarse en la fase preclínica de la enfermedad y en los familiares de primer grado de los enfermos.

Se han descrito haplotipos específicos del sistema HLA que confieren un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, compartiendo algunos con la EC, específicamente los que codifican para las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Aunque la asociación de las dos enfermedades se conoce desde la década de los 50 del siglo pasado, en los últimos 10 años se ha triplicado la frecuencia de los pacientes diabéticos que desarrollan EC. La prevalencia de EC en la DM oscila, según se considere el diagnóstico de EC por cribado serológico o biopsia, entre el 3-16%, con unas cifras medias de alrededor del 8%. Este riesgo de asociación es mayor en mujeres y cuando la DM se diagnostica antes de los 4 años de edad.

Al contrario que en la EC, en la DM no es bien conocido cuál es el desencadenante que pone en marcha la respuesta inmunológica anómala, aunque hay pruebas que indican, al igual que en la EC, que proteínas de virus, bacterias o de la alimentación podrían desempeñar un papel. En este sentido, resultan interesantes los datos que atribuyen un papel patogénico a los péptidos del gluten. Se ha comprobado que la estimulación rectal con gluten en pacientes diabéticos produce un aumento de la expresión de linfocitos CD3 y TCR- $\gamma/\delta$  en mucosa rectal. Además, el cultivo *in vitro* de muestras de mucosa duodenal con anticuerpos anti-gliadina produce un aumento de la expresión de moléculas HLA-DR en las criptas de las vellosidades de diabéticos sin EC.

En el 90% de los casos en los que se asocian las dos enfermedades, la DM precede a la EC. Cuando la EC precede a la DM, hay autores que encuentran más riesgo de desarrollar la DM en el primer año de diagnóstico, sobre todo si se produce un retraso en el diagnóstico y en la instauración de la dieta sin gluten. La mayor parte de los estudios encuentran, sin embargo, que el diagnóstico precoz de la EC y la pronta retirada del gluten de la dieta disminuyen de forma importante el riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, entre ellas la DM.

La EC asociada a la DM tiene una serie de peculiaridades desde el punto de vista clínico. Aunque se describe como silente en alrededor de la mitad de los casos, cuando se pregunta al paciente de forma específica solo el 25% son totalmente asintomáticos en el momento del diagnóstico. Se ha descrito un ligero predominio de las formas extradigestivas, con talla baja y anemia ferropénica, presente hasta en el 50% de los casos. También se han comunicado cuadros de pérdida de peso, osteoporosis, diátesis hemorrágica por déficit de vitamina K, retraso del desarrollo, alteración de transaminasas e hipoglucemias de difícil control. Entre las formas digestivas, los síntomas frecuentes son la diarrea (30%) y el dolor abdominal (15%), seguidos de distensión abdominal, estreñimiento y vómitos.

Dada la frecuencia con la que se asocian las dos enfermedades, parece evidente que debe hacerse cribado serológico de EC en todos los pacientes con DM. La mayor parte de los autores recomiendan control anual hasta los cuatro años de vida y, posteriormente, cada dos años los siguientes seis. El estudio genético no servirá para el diagnóstico de EC, aunque la ausencia de alelos que codifiquen para el HLA-DQ2 y HLA-DQ8 descartará virtualmente la posibilidad de desarrollar la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que alrededor del 12% de los pacientes con DM con serología positiva presentan una enfermedad celíaca potencial, situación en la cual no se recomienda el establecimiento de la dieta sin gluten. Por este motivo, parece razonable confirmar el diagnóstico de EC mediante estudio histológico de mucosa duodenal.

Se ha observado que la prevalencia de EC en los familiares de primer grado de diabéticos se sitúa alrededor del 5%, por lo que es aconsejable realizar también cribado serológico de EC. Por último, la mayor parte de autores recomiendan también cribado de diabetes en pacientes diagnosticados de EC, ya sea mediante el control de glucemia en ayunas o mediante controles periódicos de hemoglobina glicosilada.

Aunque la dieta sin gluten no se recomiende para los pacientes con EC potencial, sí está indicada en los casos de diagnóstico confirmado con histología. La dieta mejora el control de las hipoglucemias al mejorar la absorción de nutrientes en intestino delgado, aunque aumenta concomitantemente las necesidades de insulina y parece que puede acarrear un riesgo de desarrollar un síndrome metabólico si no se presta atención al índice glucémico de los alimentos ingeridos. A pesar de que se desconocen los efectos beneficiosos de la dieta sobre la evolución de la DM y sus complicaciones vasculares, algunos autores observan disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada a partir de los 2-3 años de la exclusión del gluten de la alimentación, lo que podría sugerir un efecto beneficioso.

## ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD CELÍACA

El paciente que es diagnosticado de EC puede presentar una afectación nutricional y una malabsorción intestinal que condicione cierto grado de disfunción tiroidea, que generalmente revierte tras la instauración de la dieta sin gluten y la normalización de la arquitectura vellositaria intestinal. Pero, con independencia de este mecanismo, se conoce la existencia de enfermedad tiroidea de mecanismo inmunológico en pacientes celíacos con una prevalencia superior a la de la población general.

La prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos oscila enormemente en función del tipo de población estudiada y del método de cribado seleccionado, situándose entre el 15-40% de los pacientes. Sin embargo, el número de casos con hipotiroidismo clínico es mucho menor.

Alrededor del 15% de los celíacos sin tratamiento producen anticuerpos anti-peroxidasa y, hasta un 50%, anticuerpos anti-tiroglobulina, estimándose unas cifras medias de producción de anticuerpos anti-tiroideos del 25%, sin que haya diferencia entre celíacos tratados y no tratados, lo que apoya el hecho de que estos anticuerpos sean independientes de la exposición al gluten. Se trataría, pues, de dos enfermedades que comparten un mecanismo inmunológico común pero con una evolución clínica independiente.

Aunque puedan demostrarse fenómenos autoinmunes dirigidos contra la glándula en una cuarta parte de los pacientes, la toxicidad de estos anticuerpos parece baja, ya que únicamente se produce un hipotiroidismo clínico en el 12% de los pacientes con tiroiditis autoinmune. Además, se ha observado que la evolución clínica es comparable en celíacos diagnosticados a diferentes edades y que la autoinmunidad frente al tiroides puede desarrollarse años después de iniciado el tratamiento de la EC lo que, una vez más, apoyaría la evolución independiente de la exposición al gluten de la enfermedad tiroidea autoinmune.

En cualquier caso, parece recomendable el cribado periódico de la función tiroidea en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca, sobre todo si han presentado controles positivos previos de autoanticuerpos o han desarrollado alguna otra enfermedad autoinmune asociada. El tratamiento sustitutivo se limitará únicamente a los casos con hipotiroidismo demostrado, dado el escaso valor predictivo de la presencia de los anticuerpos anti-tiroideos.

### **ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD CELÍACA**

Sin considerar la elevación transitoria de transaminasas que puede verse hasta en el 40% de los celíacos al diagnóstico, el hígado puede verse afectado por diversas enfermedades autoinmunes que se asocian a la EC con una prevalencia superior a la de la población general, probablemente en relación con la existencia de haplotipos que confieren una susceptibilidad común para padecer ambos tipos de enfermedades, de forma similar a como ocurre con la DM o la enfermedad tiroidea autoinmune.

Alrededor de un 2% de los celíacos presentan una cirrosis biliar primaria. Además, hasta un 7% de los pacientes con cirrosis biliar son diagnosticados de EC, que cursa sin síntomas en una alta proporción de los casos, por lo que es recomendable hacer cribado serológico periódico en estos pacientes.

Se ha descrito también la coexistencia de EC en el 3% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria y en el 4% de los pacientes con hepatitis autoinmune, siendo esta última la forma de enfermedad hepática de mecanismo autoinmune más frecuente en niños celíacos.

Aunque parece que la alteración hepática sigue una evolución independiente de la exposición al gluten de la alimentación, realmente se desconoce cómo puede afectar a la exclusión o reintroducción del gluten en este tipo de enfermedades.

### **EFEECTO DE LA EXPOSICIÓN AL GLUTEN SOBRE LOS FENÓMENOS AUTOINMUNES**

A día de hoy, persiste la controversia sobre el papel de la exposición al gluten sobre el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes asociadas a la EC y sobre si la dieta estricta sin gluten evita o disminuye el riesgo de padecerlas.

Podría sugerirse que la ingesta de gluten durante los primeros años de la vida modificaría la respuesta inmunológica normal en el organismo inmaduro, lo que explicaría el hallazgo de algunos autores de una prevalencia similar a la de población general en niños diagnosticados antes de los dos años de edad y en los que no se realizó provocación con gluten para confirmar el diagnóstico de EC.

Sin embargo, aunque la evidencia disponible se basa en estudios generalmente retrospectivos y con poco número de pacientes, la mayor parte de los trabajos parecen indicar que no existe un efecto protector claro de la exclusión del gluten sobre el desarrollo de estas enfermedades asociadas.

En este sentido, existen estudios retrospectivos amplios, como el de Ouaka-Kchaou y cols. y Sategna Guidetti y cols., en los que hay una ausencia de relación entre la duración de la exposición al gluten y el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes asociadas. Los autores concluyen, igualmente, que la dieta sin gluten no protege del desarrollo de estas enfermedades. El problema de todos estos trabajos es que la duración real de la exposición al gluten es difícil de precisar con exactitud. Por una parte, tanto la EC como las enfermedades asociadas pueden permanecer largo tiempo sin detectar, por lo que es difícil saber cuánto tiempo han estado los enfermos celíacos sin tratamiento. Por otra parte, es difícil garantizar que los pacientes ya diagnosticados cumplen de manera rigurosa la dieta sin gluten, lo que podría subestimar la exposición real.

El trabajo más significativo a favor del efecto protector del gluten es el realizado por

Ventura y cols., que sugiere que la exposición prolongada al gluten podría jugar un papel importante en la patogenia de las enfermedades autoinmunes asociadas a la EC. Estos autores estratifican los pacientes celíacos según la edad de diagnóstico y comparan la frecuencia de presentación de enfermedades autoinmunes en los tres grupos con un grupo de controles voluntarios y con otro de pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn. Mientras que los diagnosticados antes de los dos años tienen una prevalencia similar a la población general, los grupos de mayor edad presentan una prevalencia mayor de asociación. Igualmente, los pacientes a los que se sometió a provocación con gluten para confirmar el diagnóstico presentaron mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. Los autores afirman que estos datos sugieren de forma convincente que la prevalencia de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca depende de la duración de la exposición al gluten.

Sin embargo, este trabajo adolece de algunas debilidades metodológicas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de valorar sus resultados y conclusiones. Los grupos de comparación no son homogéneos en edad, que es uno de los factores que pueden influir en la prevalencia de enfermedad autoinmune en cada grupo. Además, el grupo control sano está sometido a un sesgo de selección, al tratarse de voluntarios sanos relacionados con la universidad, y el grupo de enfermedad inflamatoria es heterogéneo en cuanto a forma y edad de presentación de la enfermedad de Crohn. Además, aunque los autores aseguran que la exposición al gluten juega un papel esencial, el coeficiente de correlación del modelo de regresión logística empleado es de 0,3, lo que indica que menos del 10% de la variabilidad de la prevalencia de enfermedad autoinmune se debe a variaciones en el tiempo de exposición al gluten. Los datos del trabajo permiten calcular cómo los pacientes con provocación tienen aproximadamente 2,5 veces más riesgo de desarrollar enfermedad autoinmune que los no provocados (OR: 2,59.

con un intervalo de confianza del 95% de 1,04 a 6,43), valor de escasa relevancia para un estudio observacional. Si calculamos la fracción de enfermedad autoinmune atribuible a la provocación con gluten, vemos que es del 59%, con un intervalo de confianza de 1,5% a 83%. Por tanto, parece que se sobreestima el impacto del efecto de la exposición al gluten con los resultados obtenidos, sobre todo teniendo en cuenta que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, del que muy difícilmente se podrían obtener conclusiones firmes sobre causalidad aunque los resultados fuesen más consistentes. Además, los autores se basan en dos supuestos no demostrados: que son equivalentes edad de diagnóstico y tiempo de exposición al gluten, y que en los casos en los que se diagnostica primero la enfermedad autoinmune, la mayor parte de los pacientes padecían ya una EC no diagnosticada previamente.

Vemos, pues, que hay que interpretar con prudencia los resultados de este estudio que, con suma frecuencia, es repetidamente citado en la literatura sobre el tema para defender el papel protector de la dieta sin gluten sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes asociadas.

Es claro que se necesitan estudios prospectivos, multicéntricos y a largo plazo, con unos criterios de selección bien establecidos, para tratar de dilucidar de forma definitiva la influencia de la exposición al gluten sobre la aparición de fenómenos de autoinmunidad asociados a la EC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cassio A, Ricci G, Baronio F, Miniaci A, Bal M, Bigucci B, et al. Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr*. 2010; 156: 292-5.
2. Gorodezky C, Alaez C, Murguía M, Rodríguez A, Balladares S, Vázquez M, et al. HLA and autoimmune diseases: type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmunity Rev*. 2006; 5: 187-94.
3. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifazio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. The BABYDIET Study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1301-5.

4. Ouaka-Kchaou A, Ennaifer R, Elloumi H, Gargouri G, Hefaiiedh R, Kochlef A, et al. Autoimmune diseases in coeliac disease: effect of gluten exposure. *Ther Adv Gastroenterol*. 2008; 1: 169-72.
5. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001; 49: 502-5.
6. Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity Rev*. 2007; 6: 559-65.
7. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk of autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1999; 117: 297-303.
8. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpallo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 437-43.
9. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1165: 195-205.
10. Volta V, Tovoli F, Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5: 479-87.



# 11 | Seguimiento del paciente pediátrico

M.J. Martínez Gómez

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

La reciente revisión de las recomendaciones de la *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC), establece una nueva definición de la misma como una enfermedad sistémica mediada inmunológicamente, provocada por gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles y caracterizada por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos frente a EC, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía.

Según estas recomendaciones, en determinadas circunstancias, tales como: clínica digestiva característica de enfermedad celíaca, anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA por encima de 10 veces el valor normal y HLA de susceptibilidad, el diagnóstico de enfermedad celíaca puede realizarse sin la realización de biopsia intestinal y la confirmación histológica de atrofia vellositaria.

En niños y adolescentes en que no concurren estas características y en aquellos asintomáticos pero con un riesgo aumentado de padecer EC, como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA), enfermedad autoinmune hepática, y en familiares de primer grado de pacientes celíacos, la sospecha diagnóstica debe confirmarse con biopsia intestinal.

## ENFERMEDADES ASOCIADAS Y COMPLICACIONES

Se han descrito numerosas enfermedades asociadas a enfermedad celíaca. Algunas de ellas comparten una misma base inmunopatógena relacionada con el sistema HLA y en otras existe una asociación clínica demostrada (Tabla I).

La prevalencia de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca es mayor que en la población general y se incrementa con la edad al diagnóstico, estando en relación con el tiempo de exposición al gluten.

La prevalencia de enfermedad celíaca en niños con diabetes melitus tipo 1 es de entre 3 a 8%, pudiendo presentarse simultáneamente o ser diagnosticada la enfermedad celíaca tras varios años del debut de la diabetes. La instauración de dieta sin gluten en estos niños se asocia a mejor control metabólico, mejoría del estado nutricional y disminución de los episodios de hipoglucemia.

Hasta un 25% de los pacientes celíacos pueden presentar marcadores de enfermedad tiroidea autoinmune, aunque solamente el 10% presentan hipotiroidismo y en menor medida hipertiroidismo. La alta frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune entre los pacientes con EC, incluso en aquellos que realizan bien la DSG, justifica una evaluación de la función tiroidea al diagnóstico y durante el seguimiento.

Entre los pacientes con hepatopatía autoinmune existe una prevalencia de celíaca cuatro veces superior a la de la población general, en

TABLA I. Enfermedades asociadas más frecuentemente a EC.

Enfermedades autoinmunes	Otras asociaciones
Diabetes mellitus tipo I	Síndrome de Down
Tiroiditis autoinmune	Síndrome de Turner
Dermatitis herpetiforme	Síndrome de Williams
Deficit selectivo de IgA	Cistinuria
Hepatitis autoinmune	Epilepsia con calcificaciones
Artritis reumatoide	Encefalopatía
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Psoriasis, vitiligo, alopecia areata	

probable relación a la susceptibilidad mediada por antígenos HLA, particularmente HLA-DR4 y HLA-DQ2 que, al igual que en el caso de la diabetes, explican esta asociación y hacen recomendable el cribaje de enfermedad hepática autoinmune en pacientes celíacos tanto al diagnóstico como evolutivamente.

Por otra parte, en aquellas enfermedades autoinmunes en las que existe evidencia clara de asociación a enfermedad celíaca, está indicado descartar esta patología periódicamente mediante la realización de marcadores serológicos (anticuerpos anti-gliadina, anti-endomisio y anti-transglutaminasa tisular). Además, en estos casos estaría contraindicada la provocación con gluten.

Se han encontrado deficiencias de micronutrientes presentes en el momento del diagnóstico, tanto en la forma típica de la enfermedad con síndrome de malabsorción como en las formas atípicas y que incluyen bajos niveles de hierro, cobre y zinc séricos. Estos déficits podrían estar implicados en la patogenia de alguna de las alteraciones neurológicas que pueden manifestar los pacientes celíacos.

Entre las complicaciones importantes que pueden ensombrecer la evolución de estos pacientes está la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), presente al debut de la enfermedad, en prácticamente las dos terceras partes de los pacientes, independientemente de la edad. El retraso en el diagnóstico de esta complicación en niños con enfermedad celíaca

puede aumentar el riesgo de osteoporosis en pacientes celíacos adultos, por lo que la realización de controles del metabolismo del calcio y de densitometría ósea debería incluirse entre los controles rutinarios de esta patología.

### SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CELÍACO

Una vez diagnosticada la enfermedad celíaca, el único tratamiento posible en la actualidad es la dieta sin gluten (DSG) de por vida.

El seguimiento clínico y analítico debe realizarse de forma periódica con el objetivo de verificar la adhesión a la dieta, detectar trasgresiones a la misma, valorar posibles alteraciones clínicas, comprobar un crecimiento y desarrollo adecuados y prevenir posibles déficits nutricionales que pueden estar presentes al diagnóstico o bien ser secundarios a la restricción dietética.

Tras el diagnóstico de EC, el niño y su familia deben recibir asesoramiento dietético profesional para la correcta realización de la DSG.

La adhesión estricta a la dieta sin gluten es fundamental para conseguir la recuperación clínica e histológica de la enfermedad; sin embargo, diferentes estudios han informado que el seguimiento estricto de la dieta lo realizan entre un 45 y un 81% de los pacientes y que existe completa falta de adherencia a la misma entre el 6 al 37% de los celíacos, pudiendo ser estas cifras subestimadas, sobre todo durante la adolescencia, ya que en esta edad son renuentes a admitir que no están siguiendo el tratamiento indicado por el médico. La normalidad clínica

por sí sola no es indicativa de la adhesión a la DSG. La evidencia demuestra que tras la recuperación inicial, la ingesta de gluten no provoca en la mayoría de casos manifestaciones digestivas, aunque se produzca positividad de anticuerpos y atrofia vellositaria.

Los pacientes deben ser objeto de seguimiento regular para comprobar la mejoría de los síntomas y la normalización de la determinación de anticuerpos. El tiempo necesario hasta que los títulos de anticuerpos se normalizan depende del nivel inicial, pero en general se consigue en los 6-12 meses posteriores al inicio de la exclusión del gluten de la dieta.

En los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de EC y sigan una dieta sin gluten no es necesario realizar biopsias de intestino delgado durante el seguimiento. Sin embargo, si no hay respuesta clínica y los síntomas persisten, después de una evaluación cuidadosa de la dieta, excluyendo trasgresiones a la misma, pueden ser necesarias nuevas investigaciones, que pueden incluir biopsias adicionales.

La provocación con gluten no se considera necesaria, excepto cuando existen dudas sobre el diagnóstico inicial. En estos casos, la reintroducción de gluten debe ir precedida de tipificación HLA y de estudio histológico de la biopsia intestinal y siempre debe realizarse bajo supervisión médica, preferiblemente por un gastroenterólogo pediátrico. La provocación se desaconseja antes de los cinco años de edad y durante el estirón puberal, excepto en los casos en que la dieta sin gluten se haya iniciado sin criterios diagnósticos claros de EC o cuando el haplotipo HLA no es de susceptibilidad. La ingesta diaria durante la provocación debe contener al menos la cantidad normal de consumo de gluten en niños (aproximadamente 15 g/día). Durante el periodo de sobrecarga se realizarán controles de anticuerpos anti-transglutaminasa de forma periódica hasta dos años después de la reintroducción del gluten en la dieta. Si tras este periodo no hay datos de recaída, se dará por finalizada la prueba de provocación aunque

se mantendrán los controles clínicos para detectar posibles recaídas tardías.

## CONTROLES PERIÓDICOS

Existe poca evidencia de cuál es el método más adecuado de seguimiento y la frecuencia idónea de las revisiones que se deben realizar en estos pacientes. La frecuencia de los controles variará con el momento de la enfermedad. Al principio del tratamiento, si fuera necesario, se harán mensualmente, hasta la desaparición de los síntomas, y posteriormente los pacientes con una respuesta satisfactoria se pueden controlar cada uno o dos años, para verificar el crecimiento, el cumplimiento de la DSG y realizarle una exploración física y un control analítico que incluya despistaje de enfermedades autoinmunes y deficiencias de micronutrientes.

Hasta ahora y en la mayoría de los casos estos controles han sido realizados exclusivamente por los Servicios de Gastroenterología Pediátrica hospitalarios, pero una vez conseguida la normalización clínica y analítica y en ausencia de patología asociada pueden ser controlados por los pediatras de centros de salud en estrecha colaboración con el gastroenterólogo infantil, al que serán remitidos de nuevo en caso de detectar alguna anomalía durante su evolución.

En cada visita hay que insistir, tanto al paciente como a sus familiares, en la necesidad del cumplimiento estricto de la DSG. En este sentido, es de destacar la labor de las asociaciones de celíacos que aportan al paciente información acerca de la EC en todos sus aspectos prácticos, siendo especialmente útil la puesta al día que, periódicamente, ofrecen respecto al contenido en gluten de los alimentos manufacturados, así como de los preparados comerciales sin gluten.

La realización de controles periódicos en pacientes celíacos tras el diagnóstico y la instauración de la DSG persigue los siguientes objetivos:

1. Comprobar la desaparición de los síntomas, el crecimiento y desarrollo adecuado y la normalización analítica.

2. Realizar un control del seguimiento correcto de la DSG por parte del paciente y su familia.
  3. Detectar déficits y carencias nutricionales secundarias a la enfermedad y/o a la dieta de exclusión.
  4. Diagnosticar la posible aparición de otras enfermedades que pueden asociarse a la EC.
- En todas las revisiones se interrogará sobre la presencia de síntomas, la recuperación del apetito y de los hábitos alimentarios y se realizará una exploración cuidadosa, incluyendo antropometría.

Si la evolución clínica es satisfactoria, el primer control analítico y de anticuerpos puede posponerse hasta seis meses después de iniciar la dieta sin gluten.

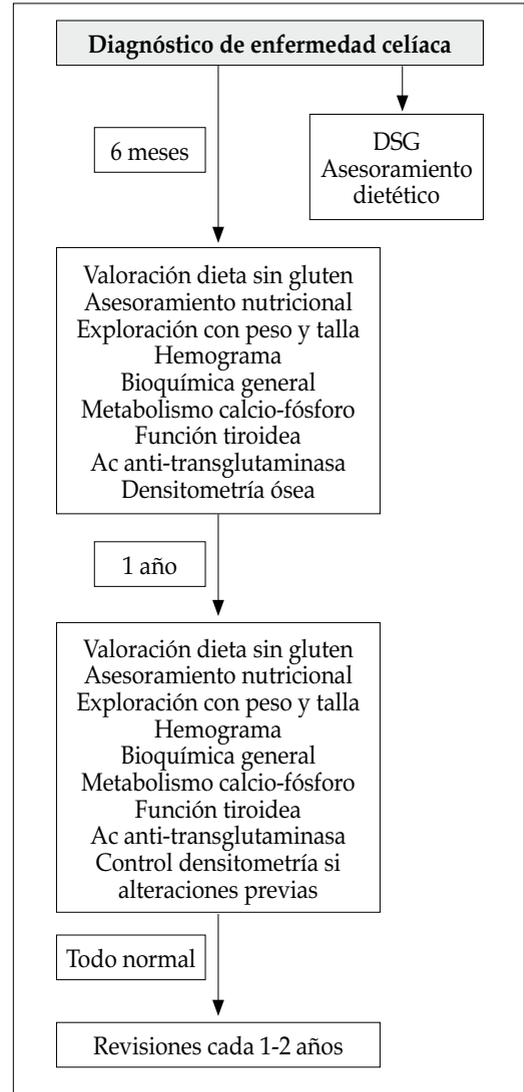
En cada revisión se realizará analítica con hemograma, hierro, ferritina, glucemia basal y bioquímica completa con determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, que pueden detectar trasgresiones a la dieta, por lo que es aconsejable la monitorización de los mismos coincidiendo con la consulta anual.

A estos parámetros habría que añadir el control de la función tiroidea y, en caso de alteración en la determinación de tiroxina (T4) y tirotrópina (TSH), valorar la presencia de anticuerpos anti-tiroideos.

La periodicidad de los controles clínicos y analíticos queda resumida en el algoritmo de seguimiento (Fig. 1).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Botero-López JE, Araya M, Parada A, Mendez M, Pizarro F, Espinosa N, et al. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *JPGN*. 2011; 53: 265-70.
2. Candon S, Mauvais F, Garnier-Lengline H, Chateaunou L, Schmitz J. Monitoring of anti-transglutaminase autoantibodies in pediatric celiac disease using a sensitive radiobinding assay. *JPGN*. 2012; 54: 392-6.
3. Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin JL, Le Bail B, Kalach N, Michaud L, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? *JPGN*. 2011; 52: 729-33.



**Figura 1.** Algoritmo de seguimiento de enfermedad celíaca.

4. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober B. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *JPGN*. 2003; 37: 67-71.
5. Egner W, Shrimpton A, Sargur R, Patel D, Swallow K. ESPGHAN Guidance on Coeliac Disease 2012: Multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *JPGN*. 2012; 55: 733-5.
6. Guideline for the diagnosis and treatment of Celiac Disease in children: Recommendations of the North

- American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2005; 40: 1-19.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo S, Mearin ML, Phillips A, Shamir A, et al, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*. 2012; 54: 136-60.
  8. Maggiore G, Caprai S. The liver in celiac disease. *JPGN*. 2003; 37: 117-9.
  9. Oderda G, Rapa A, Zavallone A, Strigini A, Bona A. Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease. *JPGN*. 2002; 35: 704-5.
  10. Turner J, Pellerin G, Mager D. Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis. *JPGN*. 2009; 49: 589-93.



## 12 | Transición del paciente celíaco: desde el pediatra al gastroenterólogo de adultos

C. Camarero Salces<sup>1</sup>, B. Roldán Martín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Los niños experimentan múltiples transiciones en su camino hacia la edad adulta, de las cuales algunas son determinadas por el desarrollo físico y otras por el medio en el que viven, influenciado por el programa educativo o el sistema sanitario. El cambio más trascendental es, en cualquier caso, la transición de la dependencia (familiar y social) a la autonomía en todos los aspectos de la vida.

El paciente con enfermedad celíaca (EC), cuando crece, tiene que asumir su autocuidado, autoabastecerse de alimentos sin gluten y organizar su dieta. La ingesta de gluten es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones y el seguimiento regular de los pacientes, niños y adultos, tiene un efecto positivo sobre el cumplimiento estricto de la dieta sin gluten (DSG). Se ha demostrado que, a veces, los pacientes celíacos asintomáticos tienen algún grado de lesión en la mucosa intestinal y que esto podría favorecer el desarrollo de complicaciones. El seguimiento de los pacientes celíacos reforzando las ventajas de la DSG y el control clínico y serológico está justificado con el objetivo de observar e informar sobre los factores de riesgo que pueden causar complicaciones o empeorar la evolución.

Los individuos evolucionan gradualmente desde la infancia hasta la edad adulta pero el cambio de especialista suele ser brusco y, en muchos casos, en pacientes con una larga evolución de la enfermedad y con experiencia en la DSG. No existen estudios que establezcan cómo

realizar la transición de los pacientes celíacos desde el especialista pediátrico al médico de adultos, aunque son conocidas las diferencias en la atención proporcionada por ambos profesionales. Por lo tanto, es necesario responder a la pregunta sobre si resulta suficiente adaptarse a las directrices sanitarias en población sana y proceder al cambio de médico sin necesidad de realizar una transición en los controles médicos específicos y periódicos o bien establecer la conveniencia de coordinar el cambio en la atención médica del paciente celíaco para garantizar la adhesión a la DSG. Tampoco existen evidencias sobre quién debe sustituir al pediatra en el cuidado de los pacientes celíacos o si esta labor corresponde al gastroenterólogo o al médico de Atención Primaria. En cualquier caso, quien asuma esta función tendrá que conocer en profundidad la enfermedad celíaca y las características psicosociales de estos pacientes.

El cuidado de la EC en los pacientes pediátricos requiere de la participación de la familia con el fin de tener éxito. Los niños pequeños no tienen la capacidad cognitiva para el cuidado de la EC y los adolescentes no poseen a menudo la madurez emocional para controlar su dieta. Durante la infancia siguen controles periódicos de salud encaminados a asegurar el cumplimiento de la dieta para garantizar un desarrollo físico e intelectual adecuados. Las visitas al especialista pediátrico son integrales, participando el médico, los familiares o tutores y el paciente y, cuando es necesario

también interviene el dietista. En la consulta de adultos, la atención se centra en el paciente de funcionamiento autónomo individual, que puede ser informado o aconsejado, pero del que se espera que tome sus propias decisiones sobre el manejo de la enfermedad. Las visitas de los adultos tienden a ser sustancialmente más cortas y se centran en los problemas médicos. En consecuencia, parece razonable la necesidad de preparar al paciente pediátrico para realizar este cambio en el seguimiento de su enfermedad.

Durante la adolescencia ocurren múltiples cambios físicos, sociales y emocionales a los que el adolescente debe adaptarse para, progresivamente, instalarse en la vida adulta. Durante esta etapa de desarrollo, hay una necesidad de participación de la familia en el cuidado de la EC con el fin de reducir el riesgo de deterioro en el cumplimiento de la DSG que, a menudo, acompaña a la adolescencia. Parece razonable que, una vez superados estos cambios, se haga la transición de los cuidados del especialista pediátrico al médico de adultos. Los pediatras, trabajando en colaboración con el paciente y la familia, deben preparar al adolescente en desarrollo para la próxima transición, comenzando por lo menos un año antes de realizar el cambio de médico. La preparación debe incluir una transferencia gradual de la responsabilidad de su cuidado desde la familia al adolescente. El pediatra tiene que transmitirle la importancia de la DSG y el riesgo de su incumplimiento a corto y largo plazo y debe proporcionar un informe sobre el diagnóstico y la evolución para él y para el médico que continuará su atención.

No existen unos límites establecidos sobre cuál es la duración de la adolescencia, etapa definida por la Organización Mundial de la Salud como el período de vida comprendido entre los 10 y 19 años de edad. Además, recientemente se ha comenzado a hablar de una etapa en el ciclo de la vida denominada "adulthood emergente", típicamente marcada por la finalización de la etapa escolar. En contraste con las opiniones de la

psicología evolutiva tradicional, el pensamiento contemporáneo establece que la edad adulta joven no aparece inmediatamente después de la adolescencia, sino que comienza cuando los jóvenes están entre los 20 y 30 años y que el grado de desarrollo entre las edades de 18 y 30 años se define por un período llamado "edad adulta temprana". Los médicos responsables del cuidado del celíaco deben estar familiarizados con los cambios psicológicos propios de cada edad y apoyar a los pacientes.

Las tendencias culturales en América sugieren que los jóvenes en la década de los 20-30 años demoran asumir roles adultos con respecto al matrimonio, la crianza de los hijos y el trabajo, en comparación con los adultos jóvenes de generaciones anteriores. JJ Arnett opina que el período posadolescente se subdivide en una fase inicial correspondiente a los años inmediatamente posteriores a la escuela secundaria (18-24 años) y una fase posterior, cuando se asumen los roles adultos más tradicionales (25-30 años). Durante la primera fase de la adultez emergente, la persona puede estar en transición geográfica, económica y emocionalmente lejos de la casa paterna. Sus prioridades académicas, económicas y sociales a menudo compiten con el cuidado de su enfermedad. La mayoría no creen haber conseguido las habilidades necesarias para ser independientes y aceptar determinadas responsabilidades por sí mismos. Por lo tanto, puede ser poco realista esperar que la persona con EC en la primera fase de la adultez se ocupe de su cuidado. Por el contrario, en otros jóvenes, esta primera fase se caracteriza por sentimientos de invulnerabilidad y una tendencia a rechazar el control de los adultos, lo que puede limitar aún más la receptividad a las recomendaciones para el tratamiento de la EC. Durante la segunda fase de la adultez emergente, de los 25 a 30 años de edad, el individuo tiene a menudo el sentido de identidad y la madurez del adulto y asume relaciones íntimas estables o empleos a tiempo completo. Es en esta fase cuando él comienza a hacer planes sobre su vida futura y cuando

reconoce de forma creciente la importancia de cumplir su tratamiento.

Hasta ahora no se ha establecido si los pacientes celíacos deben ser tratados por el gastroenterólogo de adultos o por el médico de familia. En el estudio de Kurppa y cols. en Finlandia, no se observaron diferencias en el cumplimiento de la DSG entre los pacientes adultos seguidos en el hospital y aquellos tratados en la medicina primaria. Esto es importante porque en el futuro probablemente no se podrá realizar el seguimiento en los hospitales de los pacientes celíacos dada la alta prevalencia de la enfermedad. Las observaciones descritas por Kurppa y cols. en población adulta no son extensibles a los pacientes pediátricos ya que solo el 5% de los niños celíacos son atendidos en los centros de medicina primaria de ese país. En un estudio reciente, los niños controlados por los centros de medicina primaria tuvieron un peor cumplimiento de la dieta que los controlados por los especialistas pediátricos. La guía clínica finlandesa del cuidado del paciente celíaco recomienda que los niños sean atendidos por los especialistas pediátricos y los adultos por el médico general. En España, no existe un posicionamiento sobre cómo realizar la transición de la atención al paciente celíaco ni sobre el

nivel de atención sanitaria al que corresponde hacerlo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arnett JJ. Emerging adulthood. The winding road from the late teens through the twenties. Oxford, UK: Oxford University Press; 2004.
2. Bardella MT, Velio P, Cesana BM, et al. Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology*. 2007; 50: 465-7.
3. Gaudet S. Emerging adulthood: a new stage in the life course. Implications for Policy Development. Discussion Paper. 2007. Disponible en: [http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collection\\_2008/policyresearch/PH4-41-2007E.pdf](http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collection_2008/policyresearch/PH4-41-2007E.pdf).
4. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1042-66.
5. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, et al. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 1237-45.
6. Kurppa K, Lauronen O, Collin P, et al. Factors associated with dietary adherence in celiac disease: a nationwide study. *Digestion*. 2012; 86: 309-14.
7. Mozer-Glassberg Y, Zevit N, Rosenbach Y, et al. Follow-up of children with celiac disease –lost in translation? *Digestion*. 2011; 83: 283-7.
8. WHO. 10 facts on adolescent health. 2010. Disponible en: [http://www.who.int/features/factfiles/adolescent\\_health/en/index.html](http://www.who.int/features/factfiles/adolescent_health/en/index.html).



# 13 | Seguimiento del paciente celíaco adulto

*M.E. Lauret Braña, I. Pérez Martínez, L. Rodrigo Sáez*

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).  
Universidad de Oviedo.*

## INTRODUCCIÓN

El carácter crónico de la enfermedad celíaca (EC) justifica que todos los pacientes adultos que la presentan sean incluidos tras su diagnóstico en un programa de seguimiento periódico, que debe mantenerse durante toda la vida.

En la actualidad, no existe un consenso específico acerca de quién y cómo se ha de realizar el seguimiento en pacientes adultos con esta enfermedad. Por ello, en la práctica clínica habitual se suele llevar a cabo siguiendo las recomendaciones basadas en opiniones de expertos o en protocolos locales.

La naturaleza sistémica de la EC aconseja que su abordaje sea realizado de forma multidisciplinar, incluyendo no solo la participación del gastroenterólogo, sino también, y en función de la forma de presentación, a otros especialistas implicados en el manejo de las distintas manifestaciones clínicas, complicaciones o patologías asociadas (endocrinólogo, neurólogo, dermatólogo, hematólogo u otros).

La mayoría de los protocolos de seguimiento incluyen, desde el momento del diagnóstico y en las sucesivas revisiones, la visita conjunta con un especialista en nutrición/dietista. Sin embargo, no es infrecuente que en algunos centros no se disponga de este tipo de personal con experiencia en el manejo de la dieta sin gluten (DSG). Además, no existen estudios que demuestren que la visita con un dietista y un médico gastroenterólogo sea mejor, en términos de adherencia a la dieta, que la visita realizada con uno u otro, siempre y cuando se trabaje en

un centro y con un personal especializado en el manejo de la EC. En todo caso, la consulta con el gastroenterólogo es necesaria, inicialmente durante todo el proceso diagnóstico de la enfermedad, y posteriormente para la monitorización y adecuada interpretación de los resultados de las pruebas solicitadas durante el seguimiento, así como para la identificación y correcto manejo de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

## OBJETIVOS

Los objetivos principales del seguimiento a largo plazo del paciente celíaco adulto incluyen:

- La confirmación del diagnóstico mediante la evaluación de la respuesta a una DSG estricta.
- La monitorización del grado de adherencia a las recomendaciones dietéticas, reforzando en cada visita la importancia de su cumplimiento.
- La educación sobre la enfermedad y medidas de soporte.
- La detección precoz de enfermedades asociadas y/o complicaciones.

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La adherencia a la DSG conlleva la gradual desaparición de los síntomas de la enfermedad en un plazo de 2 semanas a 6 meses y la negativización serológica, en un plazo variable comprendido entre 3 y 12 meses. Algunas manifestaciones de la enfermedad como la osteoporosis o la neuropatía periférica, pueden

presentar solo una respuesta parcial a la DSG. Otras como la ataxia, en ocasiones no mejoran a pesar de un cumplimiento estricto.

A diferencia de los niños en los que la recuperación histológica suele ser completa y precoz tras la exclusión del gluten, cuando la enfermedad se diagnostica en la edad adulta, la resolución del daño mucoso es un hecho menos frecuente y tardío a pesar de una adherencia estricta a la dieta (se estima en un 34% a los 2 años y un 66% a los 5 años tras el inicio de la dieta).

## RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO

En el momento actual, no existe un protocolo único de seguimiento de la EC del adulto, existiendo diferentes algoritmos que varían tanto en la periodicidad de las primeras visitas como en el tipo de estudios recomendados.

Se ha propuesto que durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad se incluya una primera visita a los 3-6 meses, seguida de otra con un intervalo semestral. Posteriormente, en aquellos pacientes con buena respuesta clínica y serológica, las visitas pueden tener una periodicidad anual. Por el contrario, en los casos con clínica persistente y/o inadecuado descenso de los títulos de anticuerpos, se recomienda acortar el intervalo de seguimiento (3-6 meses) con una vigilancia más estrecha (Fig. 1).

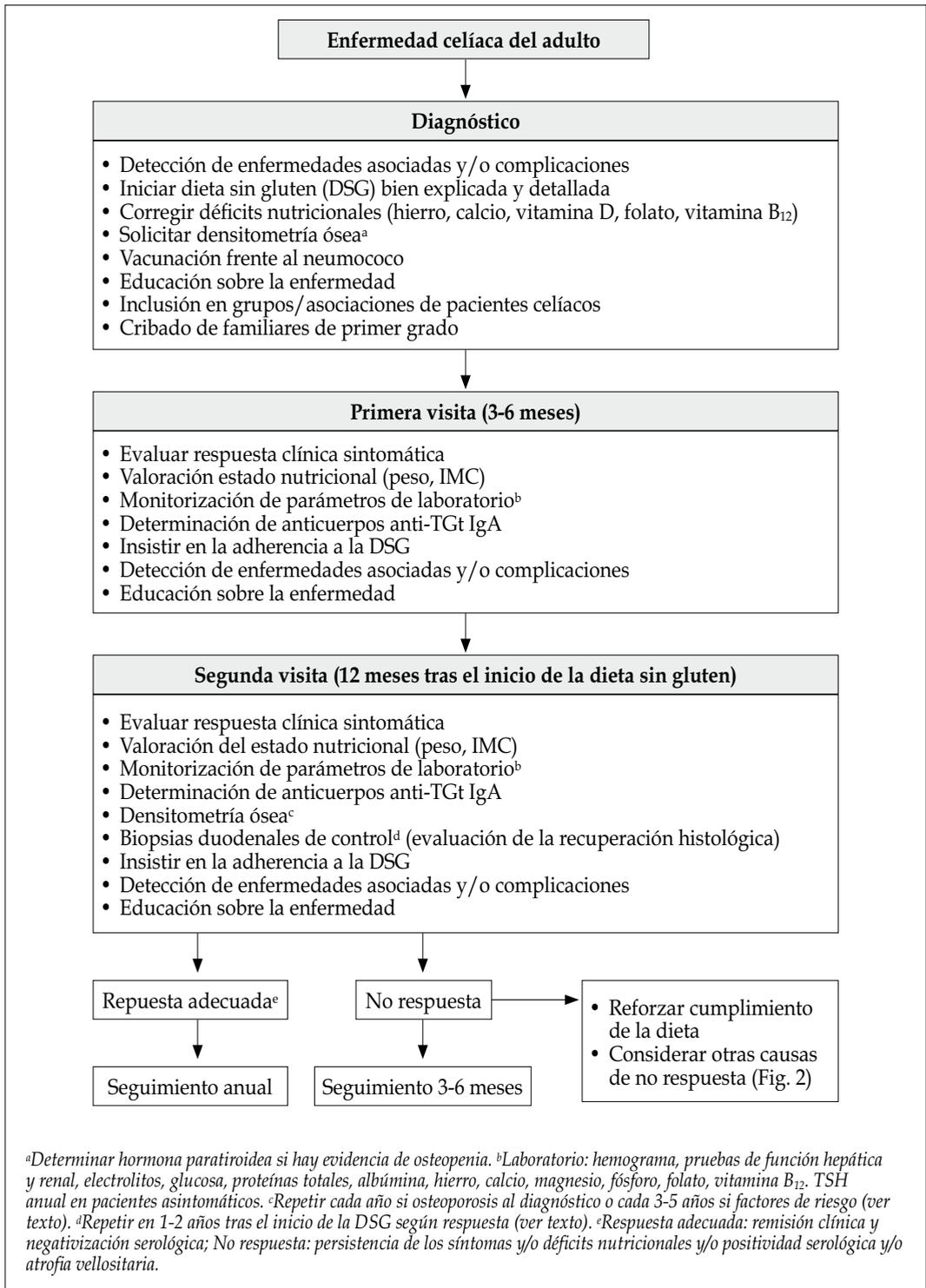
En la evaluación de la **respuesta clínica** a la DSG, se ha de comprobar la mejoría o desaparición de los síntomas y/o signos de la enfermedad, así como la corrección del estado nutricional del paciente, o si por el contrario durante el intervalo entre visitas sucesivas han aparecido cambios o persiste la sintomatología.

En la monitorización de la **respuesta serológica**, la práctica habitual es la medición de los títulos de anticuerpos específicos. En general, la persistencia o recurrencia de la positividad del anticuerpo anti-transglutaminasa (anti-TGt), se interpreta como un indicador de bajo cumplimiento de la dieta. Sin embargo, se han

señalado algunas limitaciones de los estudios serológicos como marcadores indirectos de la adherencia y respuesta al tratamiento dietético:

- La determinación seriada de los anticuerpos específicos solamente se ha demostrado útil si los títulos estaban elevados antes de la instauración de la dieta.
- Se recomienda que estas determinaciones se realicen en el mismo centro, para minimizar las variaciones entre distintos laboratorios, e interpretar de forma correcta las pequeñas fluctuaciones que pueden existir en los títulos obtenidos en muestras repetidas.
- Aunque la sensibilidad del estudio serológico es alta para un consumo habitual de gluten, es mucho más baja cuando se trata de detectar pequeñas transgresiones dietéticas ocasionales. A este respecto, se ha señalado que la determinación seriada de anticuerpos sería más útil para predecir la no adherencia, y no tanto para confirmar la estricta adherencia.
- En la población adulta con adherencia a la dieta, una elevada proporción de pacientes siguen presentando daño histológico a pesar de la negativización serológica.
- En pacientes con otras enfermedades autoinmunes asociadas (diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmune), los anticuerpos anti-TGt pueden permanecer elevados, a pesar del cumplimiento de la dieta.
- La ausencia de anticuerpos en el suero de pacientes sintomáticos a pesar de una estricta adherencia a la DSG es una característica de la enfermedad celíaca refractaria.

El único método disponible para valorar la **recuperación de la mucosa intestinal** es mediante la repetición de una nueva endoscopia digestiva alta, con tomas de biopsias duodenales. En la actualidad, no existe un consenso sobre la necesidad y el momento adecuado de realizar biopsias de control durante el seguimiento de un paciente diagnosticado en la edad adulta. En la práctica habitual, la repetición de la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias se reserva para aquellos casos sin respuesta



**Figura 1.** Algoritmo de seguimiento en el paciente celíaco adulto.

clínica o reaparición de los síntomas, a pesar de una estricta adherencia a la DSG.

Sin embargo, dado que en el celíaco adulto se ha descrito que el daño mucoso mantenido (fundamentalmente, confirmado por la persistencia de linfocitosis intraepitelial) es un hecho frecuente, a pesar del cumplimiento estricto de la dieta, y de la ausencia de síntomas y la negativización serológica, algunos autores sugieren la toma de biopsias de control como mínimo un año después de iniciada la dieta, para identificar aquellos casos con ausencia de normalización histológica.

Las consecuencias a largo plazo y cuál sería la estrategia futura a seguir en los pacientes con leve daño mucoso persistente, permanecen aún sin aclarar, por lo que en la práctica asistencial habitual no se recomienda realizar biopsias de control en los pacientes con serología basal positiva en los que se ha conseguido la remisión clínica y la negativización de los anticuerpos durante el seguimiento.

Por el contrario, la repetición de la biopsia podría ser de utilidad en aquellos pacientes diagnosticados de EC, con serología basal negativa e histología con atrofia vellositaria intestinal antes de la instauración de la dieta (10-20% de los enfermos). En caso de optar por la realización de biopsias de control y si el resultado es la normalización histológica, no sería necesario su repetición, salvo que se produjese un cambio clínico durante el seguimiento. Si la mejoría fuera incompleta, se sugiere nueva toma de muestras en 1-2 años, o en ausencia de recuperación mucosa en un intervalo menor cada 6-12 meses.

La cápsula endoscópica es una técnica de imagen que permite visualizar lesiones mucosas sugestivas de atrofia intestinal, determinar la extensión de la enteropatía y detectar cambios sugestivos de respuesta a la DSG. Pese a que una de sus limitaciones es la imposibilidad de obtener biopsias durante el procedimiento, su utilidad ha sido demostrada en el estudio de los pacientes sin respuesta a la dieta y/o con sospecha de complicaciones intestinales.

Sin embargo, aunque en casos seleccionados podría ser una alternativa a la realización de la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias de control, su uso no ha sido evaluado de forma sistemática como método de seguimiento clínico.

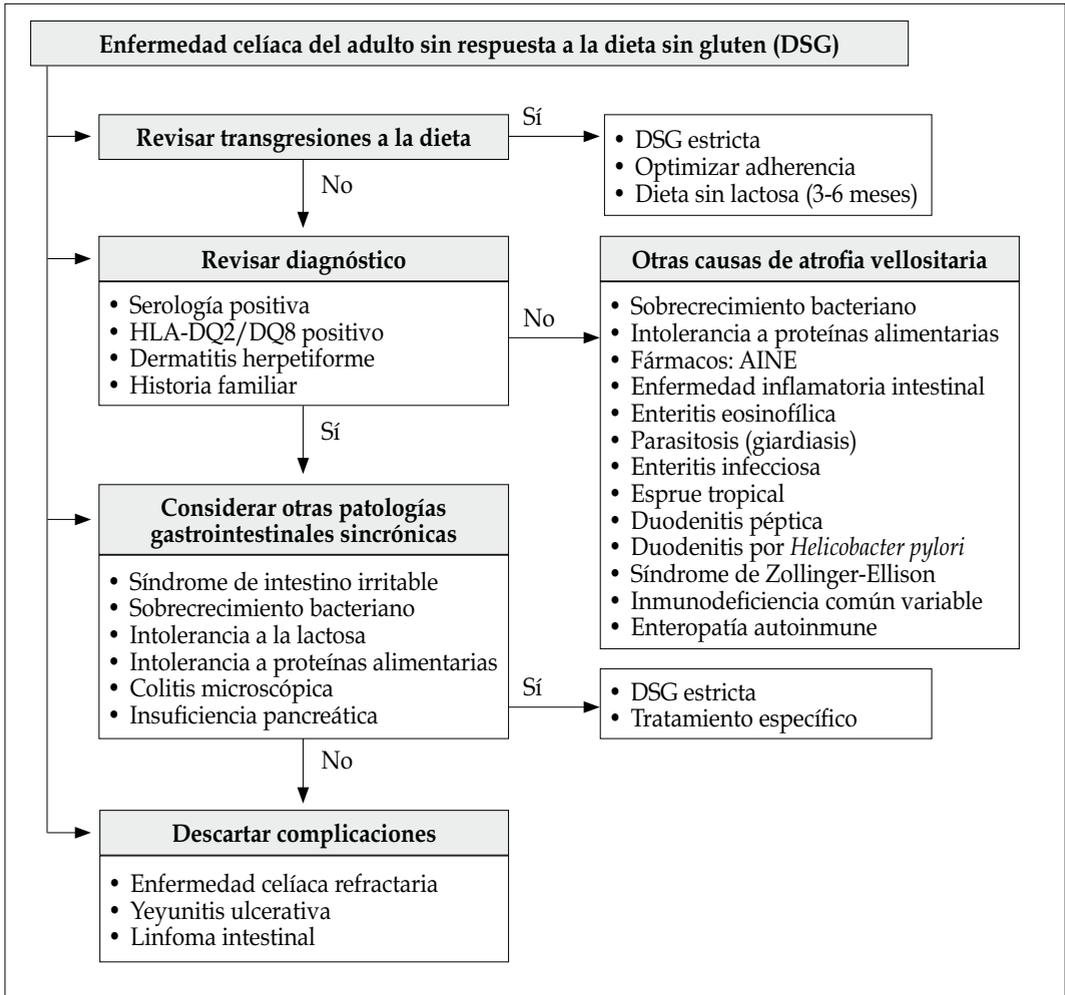
La DSG se considera segura y efectiva, pero su mantenimiento de por vida puede tener implicaciones psicológicas y sociales. Los adultos con EC se plantean con frecuencia dudas sobre cómo ello va a influir en sus relaciones sociales y calidad de vida. Una adecuada **educación sobre la enfermedad y soporte durante el seguimiento** son importantes para facilitar la adaptación a la nueva dieta y mantener la adherencia al tratamiento. La inclusión de los pacientes en grupos o asociaciones locales de EC, contribuye a promover un mejor conocimiento de la enfermedad y un mejor cumplimiento de la DSG, además de ampliar las posibilidades de integración social con intercambio de información con otros individuos con la misma patología.

A pesar de la DSG, hasta un 5% de los pacientes celíacos se comportan como **no respondedores**, con persistencia de los síntomas y/o serología positiva y/o atrofia vellositaria. La causa más frecuente suele ser el incumplimiento de la dieta y/o la ingestión inadvertida de gluten. En esta situación, también se debe descartar (Fig. 2):

- a) La posibilidad de un error diagnóstico, especialmente en aquellos pacientes con serología basal negativa, o en casos con falso positivo serológico o histológico.
- b) La existencia de otras patologías gastrointestinales sincrónicas.
- c) Otras causas más raras, como el desarrollo de formas refractarias de la enfermedad, la yeyunitis ulcerativa o el linfoma intestinal.

## COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La EC es una patología sistémica, por lo que las posibles **complicaciones** asociadas son numerosas, siendo las más destacadas la



**Figura 2.** Algoritmo de manejo del paciente con sospecha diagnóstica de enfermedad celíaca, sin respuesta a la dieta sin gluten.

anemia, las alteraciones del metabolismo óseo, los problemas de fertilidad, los trastornos neurológicos y el desarrollo de tumores (Tabla I).

– La **anemia** se detecta hasta en el 60-80% de pacientes adultos con EC. Aunque la ferropenia se reconoce como la causa principal, otros déficits como el de folato o la vitamina B<sub>12</sub> pueden contribuir a su desarrollo. En ocasiones, esta se puede presentar en forma de anemia de trastornos crónicos, como expresión del proceso inflamatorio sistémico de base.

– Las **alteraciones en el metabolismo óseo** se pueden manifestar en forma de osteopenia, osteoporosis, dolores óseos o fracturas. La pérdida de masa ósea se puede detectar hasta en un 66% de los pacientes adultos con EC. La edad avanzada al diagnóstico, el bajo peso corporal y las mujeres en fase posmenopáusica, son factores de riesgo para su desarrollo. El mecanismo patogénico es multifactorial y se encuentran implicados tanto el hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D, como

**TABLA I. Principales complicaciones de la enfermedad celíaca del adulto.**

- Anemia ferropénica
- Cefaleas, ataxia, neuropatía periférica
- Hipertransaminasemia
- Hipoesplenismo
- Infertilidad, amenorrea, problemas obstétricos
- Insuficiencia pancreática exocrina
- Miopatía, parestias, tetania
- Osteopenia/osteoporosis
- Tumores (linfoma no-Hodgkin, linfoma del células T asociado a enteropatía, adenocarcinoma intestinal, carcinoma orofaríngeo, carcinoma esofágico)
- Yeyunitis ulcerativa
- Enfermedad celíaca refractaria

la malabsorción intestinal del calcio. Además de los correspondientes suplementos para estas carencias (calcio, 1.000 mg/día en pacientes jóvenes y 1.200-1.500 mg/día en mujeres posmenopáusicas y hombres  $\geq$  55 años, junto con suplementos de vitamina D, 800-1.000 U/día), se recomienda la realización regular de ejercicio físico, el abandono del hábito tabáquico y evitar el consumo de alcohol. En el caso de que se haya desarrollado la osteoporosis, debe instaurarse un tratamiento farmacológico.

Para la detección de estas complicaciones, la mayoría de los protocolos de seguimiento incluyen la realización de una densitometría ósea basal. No existe consenso sobre la periodicidad con la que hay que repetir dicha exploración, aunque se ha sugerido que puede ser anual tras el inicio de la DSG si se detecta osteoporosis, o cada 3-5 años si existen dos o más factores de riesgo (menopausia, edad  $\geq$  55 años en hombres, índice de masa corporal [IMC]  $<$  20, persistencia de los síntomas o mala adherencia a la dieta).

- La **infertilidad**, problemas menstruales y un riesgo incrementado de trastornos gestacionales (abortos recurrentes, retardo del crecimiento intrauterino o niños de bajo

peso al nacer) son consecuencias de la EC no tratada, con una buena respuesta clínica tras la instauración de la DSG.

- La **ataxia y la neuropatía periférica** son las dos principales complicaciones neurológicas que se describen en los celíacos adultos y ambas pueden presentar una respuesta parcial a la DSG. Además, estas patologías pueden contribuir al incremento de riesgo de lesiones óseas por presentar frecuentes caídas en pacientes que, en muchos casos, ya tienen una mayor predisposición a las fracturas por tener una baja masa ósea.
- El **hipoesplenismo** es uno de los trastornos hematológicos que en ocasiones aparece asociado a la EC. Por dicho motivo, algunos planes de seguimiento recomiendan la vacunación frente al neumococo en el momento del diagnóstico.
- La **yeyunitis ulcerativa** es una rara, pero grave, complicación de la EC, que aparece en pacientes de mediana edad con síntomas de pérdida de peso, fatiga, diarrea y fiebre, a pesar de una DSG estricta. Con frecuencia, la sospecha diagnóstica se establece cuando la EC se manifiesta de forma refractaria, con ausencia de respuesta al tratamiento inicial con glucocorticoides. En la enteroscopia o cápsula endoscópica, se describen la presencia de múltiples ulceraciones, asociadas frecuentemente con estenosis intestinales que pueden ocasionar obstrucción. Otras formas de presentación son la hemorragia o la perforación intestinal. En general el pronóstico es malo, con un tercio de los pacientes que fallecen por complicaciones. Solo si el tramo intestinal afectado está localizado y puede ser reseado, es cuando el pronóstico de estos enfermos mejora.
- Los resultados de los estudios poblacionales sobre el riesgo de **mortalidad** en la EC son dispares. En general, la mayoría registran un incremento de las tasas de mortalidad y del riesgo de malignización, fundamentalmente a expensas de una mayor probabilidad de desarrollar tumores, como el lin-

foma no Hodgkin, el linfoma de células T intestinal, o el adenocarcinoma de intestino delgado. Sin embargo, en algunos trabajos recientes, se ha descrito que este incremento del riesgo en pacientes adultos celíacos es inferior al anteriormente descrito.

- El **linfoma intestinal** ocurre con mayor frecuencia en pacientes adultos diagnosticados de EC con edades avanzadas, entre los 50-80 años de edad, y se manifiesta clínicamente de forma similar a la descrita para la yeyunitis ulcerativa. La presencia de fiebre, hepatoesplenomegalia, ascitis y masa abdominal, orientan al diagnóstico. Otras formas de presentación son la perforación, sangrado u obstrucción intestinal. Los estudios de imagen (enterografía por tomografía computarizada o resonancia magnética), cápsula endoscópica y enteroscopia confirman el diagnóstico. El tratamiento en formas iniciales se basa en la quimioterapia, si bien la supervivencia a los 5 años, es aproximadamente del 10%. La DSG tiene un cierto efecto protector frente al desarrollo de estos tumores, por lo que aunque el riesgo de malignización es bajo, es importante insistir en el cumplimiento de la dieta estricta durante el seguimiento.
- También se ha descrito un aumento de la incidencia de **otros tumores digestivos**, tales como carcinomas orofaríngeos y esofágicos. En la actualidad, no se han establecido unas claras estrategias de cribado de tumores malignos en la EC, por lo que se recomienda vigilancia periódica durante el seguimiento para detectar cambios en la clínica gastrointestinal, aparición de síntomas/signos de alarma, o el desarrollo de formas refractarias al tratamiento.

En general, se ha descrito que **las patologías autoinmunes** son 3-10 veces más prevalentes entre los pacientes con el diagnóstico de EC y que hasta un 25% de aquellos que padecen un trastorno autoinmune y tienen un antecedente familiar de EC, desarrollarán la enteropatía durante el seguimiento. Se con-

sidera que este incremento del riesgo podría estar en relación con la edad al diagnóstico y el tiempo de exposición al gluten.

- **La diabetes mellitus tipo 1 y las enfermedades tiroideas** son las manifestaciones autoinmunes más comúnmente asociadas, habiéndose descrito diferencias de presentación según la edad al diagnóstico de la EC, con una mayor prevalencia de la diabetes mellitus cuando esta se manifiesta en la edad pediátrica y de los trastornos tiroideos (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) cuando se detecta en la edad adulta. Por este motivo, el estudio de la función tiroidea debe realizarse en todos los pacientes en el momento del diagnóstico y repetirse durante el seguimiento en cada revisión, o al menos una vez al año en pacientes asintomáticos.
- **Las enfermedades hepáticas colestásicas autoinmunes** son también más frecuentes en pacientes celíacos que en la población general. Al contrario que la hipertransaminasemia aislada, que presenta una buena respuesta a la DSG estricta, los trastornos hepáticos colestásicos no suelen mejorar solamente con las recomendaciones dietéticas. Las determinaciones de las pruebas de función hepática durante el seguimiento permitirán conocer la evolución de estos parámetros y establecer el tratamiento oportuno.
- **La dermatitis herpetiforme** es la manifestación cutánea más característica de la EC. Aunque la DSG estricta contribuye a la resolución de las lesiones, la mejoría suele ser tardía (entre 6-12 meses), por lo que puede ser necesario el tratamiento inicial combinado con dapsona, para conseguir una respuesta más rápida.

## ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA

Como se mostró previamente, la ingesta continuada y generalmente inadvertida de gluten es la principal causa de ausencia de respuesta a la DSG. Una vez que se han descartado las principales causas de no respuesta (Fig. 2), el

diagnóstico de la enfermedad celíaca refractaria (ECR) es principalmente de exclusión. Descrita por primera vez por Travis y cols. en 1979, ha sido definida en los últimos años, como la persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica, que no responde a la DSG. Se manifiesta de forma infrecuente, en menos del 5% de los pacientes con EC.

### Clasificación

En función de las características de la población de linfocitos intraepiteliales (LIEs) en las biopsias duodenales, se distinguen dos tipos diferentes de ECR:

- **ECR tipo I:** la población de LIEs duodenales presenta un fenotipo normal y el reordenamiento de los genes del receptor de la célula T (TCR) se observa que es policlonal.
- **ECR tipo II:** el fenotipo de LIEs duodenales se encuentra más alterado, tratándose de una población aberrante. Han perdido marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR), conservando el CD-103, y siendo el reordenamiento oligoclonal o monoclonal. También se denomina "linfoma críptico intestinal de células T".

### Manifestaciones clínicas

La pérdida de peso y esteatorrea son manifestaciones comunes a los dos tipos de ECR; si bien, el tipo I suele afectar a personas más jóvenes, asociarse con enfermedades autoinmunes y con un mejor pronóstico. El tipo II suele afectar a personas con edad más avanzada y acompañarse de malabsorción grave y pérdida de peso importante.

### Diagnóstico

Con la endoscopia convencional, se puede observar la presencia de atrofia de pliegues y ulceraciones. En la mayoría de los casos es necesaria la utilización de la cápsula endoscópica y/o la enteroscopia de doble balón, para poder visualizar trayectos distales y descartar otras causas asociadas como la yeyunitis ulcerativa. Otras técnicas de imagen como la tomografía

computarizada, pueden ser de ayuda para descartar la presencia de tumores intestinales, tales como el linfoma. En la anatomía patológica se observa atrofia vellositaria; pero para categorizar las poblaciones linfocitarias y cuantificar la "población aberrante" es necesaria la realización de citometría de flujo en biopsias duodenales.

### Tratamiento

Dado que los pacientes a menudo presentan signos de malnutrición grave y pérdida de peso importante, el pilar inicial del tratamiento debe ser un soporte nutricional adecuado, ya sea en forma de nutrición enteral o parenteral si fuese necesario. También es necesario corregir alteraciones hidroelectrolíticas y déficits vitamínicos junto a una DSG.

- En la **ECR tipo I**, los glucocorticoides tipo prednisona (1 mg/kg de peso), prednisona, o la budesonida a dosis altas, han mostrado buenos resultados en la obtención de la remisión clínica, no así en la mejoría histológica, siendo además frecuente la presencia de recaídas tras la suspensión de los mismos. En estos casos, se utilizarían los inmunosupresores, siendo la azatioprina (AZA) la más empleada. Sin embargo, dada la escasez de series publicadas y el pequeño número de pacientes estudiados, aún no está bien establecido ni la dosis, ni la duración del tratamiento con AZA. También existen buenos resultados con otros fármacos inmunosupresores, tales como la ciclosporina, el tacrolimus y el infliximab. Este último ha sido el más estudiado, indicándose su utilización en caso de intolerancia o falta de respuesta a la AZA.
- En la **ECR tipo II**, no existe un tratamiento único. Al tratarse de una forma más agresiva, el enfoque terapéutico debe ser distinto. Así se han utilizado distintos agentes como los antagonistas de la interleuquina-15, el trasplante autólogo de médula ósea y el alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52), con resultados variables.

## Evolución y pronóstico

Se trata de una entidad con mal pronóstico, presentando una supervivencia menor del 5% a los 5 años del diagnóstico. Actualmente no existen unas directrices marcadas, de cómo se debe hacer el seguimiento. Parece razonable realizar un control clínico estricto (cada 3-6 meses), así como toma de biopsias para estudio inmunohistoquímico y citometría de flujo hasta que se resuelva la refractariedad, y siempre sospechar neoplasia ante la presencia de síntomas de alarma y/o deterioro clínico.

## CRIBADO FAMILIAR Y GRUPOS DE RIESGO

La probabilidad de padecer una EC, aumenta en determinados grupos de riesgo (Tabla II). Estos incluyen:

### 1. Familiares de primer grado

La prevalencia en este grupo oscila entre el 5-15% (15-30%, si son HLA-DQ2 positivos). Algunos de estos pacientes pueden permanecer asintomáticos, pero cuando se investiga la presencia de síntomas, es frecuente encontrar astenia, flatulencia o ferropenia, incluso en las formas histológicamente leves. La sensibilidad de los anticuerpos anti-TGt baja notablemente, en especial cuando se estudian pacientes que no presentan atrofia vellositaria, o que la tienen en grado leve, como sucede habitualmente en adultos.

En este sentido, en un estudio llevado a cabo por la Dra. Esteve y cols., en el que se realizó además de la serología el estudio genético para el diagnóstico de la enteropatía sensible al gluten (ESG), en un grupo de riesgo reconocido (familiares de primer grado), se demostró que con dicha estrategia (estudio genético seguido de biopsia intestinal en los casos positivos) se detectaban hasta tres veces más pacientes con ESG que los que se diagnosticaban empleando únicamente la serología.

Por lo tanto, la utilización del tipaje de haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 ayuda a identificar individuos de grupos de riesgo susceptibles

**TABLA II. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca.**

- Familiares de primer grado
- Síndromes de Down y Turner
- Déficit selectivo de IgA
- Enfermedades endocrinas
  - Diabetes mellitus tipo I
  - Tiroiditis autoinmune
  - Síndrome de Addison
- Enfermedades neurológicas
  - Ataxia cerebelosa
  - Epilepsia
  - Polineuropatía
  - Esclerosis múltiple
- Enfermedades hepáticas
  - Cirrosis biliar primaria
  - Hepatitis autoinmune
- Enfermedades reumáticas
  - Artritis reumatoide
  - Síndrome de Sjögren
- Enfermedades cardíacas
  - Miocardiopatía dilatada
  - Pericarditis autoinmune
- Enfermedades dermatológicas
  - Dermatitis herpetiforme
  - Psoriasis
  - Vitiligo
  - Alopecia areata
- Otras
  - Anemia ferropénica
  - Osteoporosis

de presentar la enfermedad, y por tanto tributarios de realizar una biopsia duodenal. Esta conclusión se basa no solo en los resultados de estudios realizados en nuestro medio, sino también en otras áreas geográficas, y que confirman que alrededor del 90% de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 positivos.

### 2. Enfermedades asociadas

Suelen preceder a la EC, aunque también pueden manifestarse simultáneamente, o incluso aparecer después del diagnóstico.

## CONCLUSIONES

Los pacientes celíacos requieren un seguimiento médico de por vida. Las recomendaciones actuales están basadas en opiniones de

expertos, pero existe suficiente evidencia para asegurar que la adherencia estricta a la DSG produce un impacto no solo en el pronóstico a corto plazo, sino también en la prevención de la aparición y desarrollo de complicaciones asociadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1981-2002.
2. British Society of Gastroenterology guidance on coeliac disease 2010. The management of adults with coeliac disease. Disponible en: <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidance/small-bowel-nutrition/bsg-guidance-on-coeliac-disease-2010.html>
3. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of celiac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*. 2006; 82: 705-12.
4. Haines ML, Anderson RP. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1042-66.
5. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 315-30.
6. Joint BAPEN and British Society of Gastroenterology Symposium on 'Coeliac disease: basics and controversies'. Dietitians are better than clinicians in following up celiac disease. *Proc Nutr Soc*. 2009; 68: 249-51.
7. Polanco I y Grupo de trabajo sobre Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
8. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1412-20.
9. Vahedi K, Mascart F, Mary JV, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1079-87.
10. Vivas S, Ruiz de Morales JM. Enfermedad celíaca refractaria. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 31: 310-6.

# 14 | Calidad de vida y enfermedad celíaca

V. Varea Calderón<sup>1</sup>, M.Á. Cabañero Pisa<sup>2</sup>, Á. de La Rosa López<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital San Juan De Dios, Barcelona. Unidad de Gastroenterología Infantil. Institut Dexeus, Barcelona. Profesor Asociado de Pediatría de la U.B. <sup>2</sup>Pediatra del Centro de Salud Illes Columbretes, de Castellón. Investigador Asociado del Centro Superior de Investigación de Salud Pública de la Comunitat Valenciana. <sup>3</sup>Área de Psicología Clínica. Centro Médico Castelldefels. Profesora Asociada del Centro Internacional de Formación Específica-Academia.

## INTRODUCCIÓN

El avance de la medicina ha ocasionado un incremento de la supervivencia en diferentes enfermedades crónicas, lo que frecuentemente implica tratamientos más agresivos, hospitalizaciones largas o repetidas, tratamientos dolorosos y falta de certeza sobre el futuro. El pediatra ha de estar familiarizado con el manejo de enfermedades crónicas. Hasta el 16% de las visitas realizadas en una consulta general, implican a niños afectados de alguna patología crónica. La mejoría de los síntomas y el aumento de la supervivencia ya no son marcadores suficientes para valorar la evolución de una enfermedad. Médicos y pacientes están preparados para aceptar que la afectación de la calidad de vida es inevitable durante las fases iniciales del tratamiento, pero se sienten más molestos si esto continúa durante más tiempo. Muchos niños tienen dificultades en su vida social y familiar asociadas directamente con el tratamiento, así como dificultades en el aprendizaje, la progresión académica y para encontrar un trabajo cuando sean adultos. Por lo tanto, es importante determinar en qué medida un tratamiento, o la misma enfermedad, comprometen la calidad de vida del paciente. Existe la necesidad de utilizar nuevas formas de medir la evolución de una enfermedad de una forma más completa.

En los últimos años se ha producido un aumento progresivo del interés por conocer

la calidad de vida en relación con la salud, a fin de comprender mejor la forma en que una enfermedad interfiere con la vida cotidiana de la persona. Cada vez son más frecuentes los trabajos que intentan conocer la percepción del paciente sobre su enfermedad, las repercusiones del tratamiento y sus preferencias en diferentes situaciones, por ejemplo, evalúan la calidad de vida en los afectos del trastorno de hiperactividad por déficit de atención, niños con antecedente de ingreso en cuidados intensivos neonatales, alergias alimentarias, adolescentes con sobrepeso y obesos, afectos de otitis media recurrente vacunados contra el neumococo, en escolares que han sobrevivido a un cáncer y en niños afectados de dolor abdominal funcional. Algunos, también evalúan la calidad de vida de los padres de los enfermos.

## CALIDAD DE VIDA: DEFINICIÓN, APLICACIONES Y MEDICIÓN

Es difícil definir el concepto de calidad de vida, puesto que engloba factores de la propia persona y de las circunstancias que influyen sobre ella, así como aspectos médicos y no médicos. Cada individuo tiene su propia perspectiva sobre su calidad de vida, que depende de su estilo de vida en un momento dado, experiencias pasadas, esperanzas de futuro, sueños y ambiciones. Es necesario llegar a un acuerdo en su definición operativa en lo que respecta al

campo de la salud, para poder aplicar este concepto de una forma práctica. La Organización Mundial de la Salud, en 1948, define la salud como aquel estado de completo bienestar físico, mental y social, que no es únicamente la ausencia de enfermedad. El disfrute del mayor estado de salud posible es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, creencia política ni condición económica o social. La Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida como una percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en el que vive y en relación con sus metas, expectativas, modelos y preocupaciones. Es un concepto amplio, influenciado de forma compleja por la salud física de la persona, el estado psicológico, las creencias personales, las relaciones sociales y su relación con el entorno. Es una percepción personal que denota la forma en la que una persona siente su estado de salud y los aspectos no médicos de su vida. Iguales estados de salud de forma objetiva pueden dar lugar a diferentes percepciones de calidad de vida. Estos puntos de vista serán diferentes en los niños y adolescentes respecto a los adultos y, además, cambian a medida que el niño se desarrolla.

La calidad de vida está influenciada por muchos factores y estas consideraciones hay que tenerlas en cuenta. Cuando intentamos medir el impacto de la enfermedad, nos centramos en las repercusiones de la salud sobre la calidad de vida, lo que se ha denominado calidad de vida asociada con la salud. La medición de la calidad de vida de forma objetiva nos permitirá identificar aquellas áreas en las que existen problemas, aplicar intervenciones apropiadas y distribuir los recursos adecuados para mejorar la calidad de vida de esos pacientes. Los estudios de calidad de vida se pueden realizar en diferentes momentos. Antes y después de aplicar una intervención dirigida a mejorar la calidad de vida para comprobar su efectividad, antes y después de aplicar un tratamiento, para objetivar su repercusión, a

corto o largo plazo, y también para valorar la eficacia de tratamientos paliativos. Es útil para comparar opciones de tratamientos. En caso de que varios tratamientos tengan resultados iguales en cuanto a curación o supervivencia, su repercusión sobre la calidad de vida puede ser un factor que nos ayude a decidir cual de ellos vamos a utilizar. Una opción terapéutica que aumente poco la supervivencia puede, en cambio, mejorar mucho la calidad de vida. Será, por tanto, una medida adicional a incorporar en la realización de ensayos que comparen diferentes tratamientos. En consecuencia, será también otro factor a tener en cuenta en la toma de decisiones clínicas junto con la experiencia clínica del profesional, el conocimiento científico sobre el tema, el estado clínico, las circunstancias, las preferencias y las características de los pacientes.

Para poder llevar a la práctica estos conceptos teóricos, el primer paso es crear un instrumento que nos permita medir y entender la perspectiva de la calidad de vida de las personas. Casi siempre, la medición se realiza mediante un cuestionario. Será una medida multidimensional, ya que hay que determinar la percepción individual del impacto de los diferentes aspectos médicos, sociales, físicos y mentales, a los que se denomina dominios. Las mediciones pueden ser genéricas o específicas. Las mediciones genéricas valoran un conjunto de dominios y dimensiones aplicable ampliamente a diferentes condiciones o poblaciones. Las medidas específicas contienen dominios y dimensiones diseñadas para ser válidas solo para una condición o población específica.

La medición de la calidad de vida ha de valorar la propia perspectiva del individuo, por lo que, al trabajar con niños y adolescentes, hay que crear medidas que tengan en cuenta los cambios que tienen lugar en el ámbito físico, emocional y social durante el desarrollo y en la capacidad para entender los conceptos que se están investigando. El tipo de impacto que produce una enfermedad o tratamiento varía según la edad. Según el niño crece y madura,

se modifica su concepto de salud y enfermedad. Aparece una visión más específica de los síntomas y enfermedades, y están más pendientes de las implicaciones psicológicas, emocionales y sociales de la enfermedad. El proceso de la propia enfermedad implica un aprendizaje en el niño, lo que hace variar su concepto sobre ella, que puede ser más sofisticado y maduro que el de sus padres. En algunas circunstancias, como niños muy enfermos, demasiado pequeños o con dificultades importantes del aprendizaje, estos no pueden responder directamente y habrá que valorar las respuestas de sus familiares. Se sabe que las respuestas de los padres se correlacionan poco con las percepciones de los niños a los que están representando. Los niños y los adolescentes entienden la salud, las causas de la enfermedad y la actuación de los tratamientos de forma diferente. Por tanto, siempre que se pueda, habrá que evaluar directamente la opinión del niño. Hay contextos en los que los padres van a poder aportar opiniones apropiadas, como el impacto sobre la familia, la relación con los hermanos y la progresión en los estudios. En cambio, su visión será menos apropiada al relatar la experiencia sobre los síntomas, las relaciones con los amigos y las preocupaciones sobre el futuro. Estos factores representan una dificultad añadida en el desarrollo de instrumentos útiles para valorar la calidad de vida del niño y adolescente enfermo. Sin embargo, cada vez se dispone de más experiencia y conocimientos acerca del comportamiento de los instrumentos en este rango de edad y el número de cuestionarios diseñados específicamente para ellos está en aumento.

Todo este complicado proceso que conduce a la creación de los instrumentos de valoración de la calidad de vida es fruto de la dificultad de traducir a medidas objetivas conceptos subjetivos, lo que tiene además sus limitaciones. Es un tema que hay que afrontar y el desarrollo de estos instrumentos, con sus limitaciones actuales, nos permitirá acumular experiencia para desarrollar otras formas de medida nuevas y mejores.

## CALIDAD DE VIDA DEL CELÍACO

Una vez diagnosticada la enfermedad celíaca, el paciente ha de seguir una dieta exenta de gluten de por vida. Cualquier alimento que contenga mínimas cantidades de trigo, cebada, centeno, espelta, kamut, triticale e incluso avena, ha de ser excluido y sustituido por aquellos preparados a base de almidón sin gluten o cereales que no lo contengan. Además, estos alimentos han de ser preparados de forma separada respecto a aquellos otros que contienen gluten, para evitar que se contaminen.

Pero, ¿cómo influye la realización de esta difícil dieta en la calidad de vida del celíaco? Muchos alimentos contienen gluten. Hay que emplear utensilios diferentes en la cocina de casa, para evitar que los alimentos se contaminen con gluten de forma indirecta, a través de utensilios contaminados y al prepararlos. Las superficies donde se manipulan estos alimentos han de ser diferentes, es conveniente que ocupen un espacio diferenciado en la despensa, los aceites deben ser limpios para evitar que puedan tener restos de harinas y han de tener sus propias mermeladas, mantequillas, patés, cremas de cacao... para evitar que pueda haber en ellas restos de pan o galletas con gluten. Para llevar a cabo una correcta dieta, hay que saber cómo hacerla y, además de conocer toda esta información, actualizarla e incluso ampliarla, cuanto más mejor, para así tener mayores posibilidades que satisfagan diferentes gustos en distintas situaciones, que permitan disfrutar. ¿Cómo es posible llegar a conocer todos los aspectos teóricos y prácticos para manejarse en el día a día? Además, esta información ha de ser fiable, ya que la ingestión de gluten por error tiene consecuencias importantes. Un estudio reciente analiza la transparencia y la exactitud de la información sobre enfermedad celíaca expuesta en 63 páginas web. El 66% de ellas tienen una puntuación menor del 50% en cuanto a exactitud de la información, sobre todo debido a información incompleta, pero en el 16% es además incorrecta. La información es poder y, en este caso, es

poder realizar una dieta correcta y poder tener opciones para realizarla en todas las diferentes circunstancias de la vida habitual, sin que ello suponga interferencias y limitaciones. En nuestro entorno, además de la información que proporcionan los profesionales médicos, realizan en este sentido una tarea importantísima las asociaciones de celíacos, que ponen al alcance del celíaco toda la información práctica que este necesita. No es suficiente un listado teórico de alimentos prohibidos y permitidos. Hay que saber qué marcas, qué establecimientos, cómo prepararlos, qué hacer en determinadas situaciones y estar al día de los cambios en estas recomendaciones.

Hay que comprobar los componentes de los alimentos en sus etiquetas. Pero la legislación sobre el etiquetado permite en muchos países una descripción incompleta de los componentes de los alimentos. El gluten puede aparecer en fuentes insospechadas, como aglutinante en productos farmacéuticos, pastelería, aromas y salsas, o como complemento proteínico en productos cárnicos. Diversos ingredientes que aparecen en las etiquetas pueden indicar la posible presencia de gluten: aditivo cereal, almidón, almidón alimenticio modificado, cereal, emulsionante, esencia estabilizante, estabilizador, proteína vegetal, proteína vegetal hidrolizada, saponificante... y, muchas veces, no quedará más remedio que solicitar información directamente al fabricante. Hay pocas empresas que se dediquen a fabricar productos sin gluten, de forma que son escasos, caros y hay que adquirirlos en lugares muy concretos. El sabor de los productos alternativos al pan, las galletas y las pastas de trigo es distinto. La Academia Americana de Pediatría propone que, en caso de que exista una patología que implique una modificación en la dieta y el consumo de una alimentación especial, esta debería ser subvencionada, puesto que acostumbra a ser más cara. En una revista de pediatría para padres podemos leer que: "La Asociación Española de Pediatría solicita a las autoridades sanitarias que se tomen medidas de apoyo económico

a los padres con hijos afectados de enfermedad celíaca, ya que su alimentación (exenta de gluten) es significativamente más cara que la del resto de los niños". El gluten está presente no solo en productos alimenticios, sino también en otros productos que ingerimos. La prescripción de medicamentos ha de ser cuidadosa y evitar aquellos que contengan gluten, que es de declaración obligatoria desde 1989. Es necesario mantener esta precaución en complementos dietéticos y plantas medicinales, que no se rigen por esta ley de declaración obligatoria, y contactar con el laboratorio fabricante en caso necesario. Hasta hace poco tiempo, a los celíacos les era difícil comulgar. Recientemente, la Conferencia Episcopal les ha reconocido la posibilidad de comulgar solo con vino y que haya en las iglesias un cáliz distinto al del sacerdote para tal fin, dado que en este último siempre se mezclan con el vino algunos fragmentos de la hostia consagrada.

¿Qué sucede cuando el celíaco quiere salir a comer o realiza un viaje a un país donde es complicado que le entiendan? Hay ocasiones en las que puede ser difícil cumplir una dieta y evitar de esta forma el riesgo que implica la ingesta de gluten para estas personas. Por ejemplo, un adolescente celíaco no puede tomarse alegremente una pizza con sus amigos. En un estudio realizado en Gran Bretaña acerca del conocimiento sobre la enfermedad celíaca de cocineros y población general y sobre el hábito de comer fuera de casa en celíacos adultos y población general, se observó que pocos cocineros conocían la enfermedad celíaca, en comparación con la población general (17% frente al 44,2% respectivamente,  $p < 0,0001$ ) y que los celíacos salen a comer menos frecuentemente a casa de sus amigos o establecimientos de comida rápida, pero comen con la misma frecuencia que la población general en restaurantes.

Los niños celíacos encuentran dificultades para poder quedarse a comer en su escuela, por la imposibilidad de seguir una dieta sin gluten en el comedor ya por falta de información o por miedo del personal responsa-

ble. Muchos padres y adolescentes afectados de enfermedades crónicas son reticentes a comunicarlo en los lugares de estudio a los profesores y compañeros de la escuela por temor a ser etiquetados y marginados pero deben ser orientados en cómo compartir esta información. Es necesario dar instrucciones en la escuela en cuanto a la dieta a seguir, la forma de manipular y preparar los alimentos y las opciones a considerar en celebraciones y aniversarios para que el niño celíaco no se sienta discriminado. En la actualidad, todos los niños tienen derecho a la enseñanza, pero no a comer en la escuela, ya que este no es un servicio obligatorio. En muchas ocasiones, el niño celíaco no se puede quedar a comer en la escuela como el resto de sus compañeros, porque no tiene acceso a una dieta sin gluten por falta de información y temor del personal implicado. Es necesario que los responsables de la cocina de la escuela sepan lo que se ha de tener en cuenta para manipular alimentos y utensilios y los responsables pedagógicos han de conocer y entender al celíaco para evitar aquellas situaciones que supongan una discriminación pasiva.

Todas estas circunstancias han hecho surgir el progresivo interés por conocer la calidad de vida del celíaco. La calidad de vida del celíaco adulto ha sido evaluada en diversos trabajos, según los cuales mejora tras un año de dieta sin gluten, a expensas de una mejoría de sus síntomas. En los celíacos realmente asintomáticos, esta mejoría inicial no se produce, lo que apoya esta explicación. Sin embargo, a pesar de los beneficios ya demostrados que comporta la realización de la dieta sin gluten en la salud y en la prevención de complicaciones, en la evolución a largo plazo su calidad de vida empeora, debido a la limitación que supone la realización de esta dieta en su vida habitual. Esto conduce consecuentemente al no cumplimiento del tratamiento lo que, además, implica la aparición de complicaciones y la reaparición de la sintomatología y, a su vez, una repercusión en su calidad de vida por estos motivos.

Aún falta mucho por avanzar. Es necesario saber cuáles son las áreas concretas que se ven afectadas y qué factores influyen en potenciar o disminuir estas repercusiones, por lo que hay que desarrollar cuestionarios específicos que no pasen por alto aspectos que no serán detectados por cuestionarios de tipo general. Estas consideraciones nos permitirán detectar los problemas concretos con los que se encuentran los niños y adolescentes celíacos y sus padres, así como los factores que intervienen en ellos, lo que permitirá poner en marcha las medidas adecuadas para evitarlos.

En el marco de la Pediatría, se han realizado algunos estudios específicos sobre la calidad de vida del celíaco. Koopman expone los resultados preliminares de un estudio basado en una población de 203 niños celíacos con una media de edad de 9 años. Los niños celíacos entre 8 y 11 años de edad presentan una calidad de vida similar a los otros niños sanos, mientras que los adolescentes refieren una calidad de vida peor, sobre todo en los dominios social y familiar, lo que tal vez podría ser explicado por las circunstancias particulares ligadas a la época puberal. Kolsteren, en la continuación del mismo trabajo, compara las respuestas a un cuestionario general de calidad de vida holandés de un grupo de 133 celíacos entre 8 y 16 años con un grupo control y con las respuestas emitidas por sus padres. Los resultados en el rango de edad entre 8 y 11 años son en su mayoría similares, excepto para la satisfacción con la función motora y social que, aunque es alta, es un poco menor en los celíacos respecto al grupo control de forma significativa. La puntuación en la función motora, las emociones positivas y las preocupaciones es menor comparada con la opinión de sus padres y las chicas refieren una mejor función familiar que los chicos. En el rango de la adolescencia, compara 41 celíacos entre 12 y 16 años con 41 niños no celíacos entre 11 y 12 años. No se encuentran diferencias significativas respecto al grupo control, las respuestas son bastante diferentes respecto a las de sus padres y las chicas

refieren más síntomas físicos que los chicos. De forma complementaria al cuestionario, se utilizaron otras 6 preguntas para evaluar problemas con la dieta en el grupo de celíacos. La puntuación obtenida fue de 70 y 73 sobre 100, en chicos y padres, respectivamente. Las conclusiones de este trabajo hay que considerarlas con precaución ya que abarca niños entre 8 y 16 años, lo que incluye población adolescente pero su análisis está enfocado únicamente hacia la población infantil y sus resultados son contradictorios.

Rashid evalúa el cumplimiento de la dieta y los problemas con la misma a través de un cuestionario que fue enviado a todos los miembros de la asociación canadiense de celíacos. Este interesante trabajo está enfocado al análisis de la situación en el núcleo familiar y sus repercusiones en el funcionamiento familiar. Las preguntas fueron diseñadas en este sentido y el cuestionario debía ser respondido por un único miembro de los familiares afectos que residieran en el domicilio. Al analizar los resultados obtenidos en el grupo de 168 menores de 16 años, objetivan que el 13% experimenta interferencias con su vida social, el 23% se sienten enfadados por tener que seguir una dieta, el 54% evita los restaurantes, el 15% evita los viajes, el 28% piensa que es difícil encontrar tiendas que comercialicen productos sin gluten y el 27% piensa que es difícil determinar mediante el etiquetado la ausencia de gluten en los alimentos. El 95% refiere seguir una dieta estricta. Llama la atención el amplio seguimiento de la dieta, resultado que puede ser debido a que la edad media de los encuestados fue de 9 años (rango entre 2 y 15 años) y el cuestionario era rellenado por los padres. Un hijo con una enfermedad crónica requiere un esfuerzo añadido para los padres, ya que sus requerimientos y restricciones del estilo de vida suponen una dependencia aumentada de la familia y cuidadores y tienden a sobreprotegerlos. Habrá familias capaces de afrontar esta situación mientras que otras se verán superadas. En el caso de los adolescentes, pueden ser excluidos

de su grupo de amigos, sobre todo de aquellos que rechazan los problemas médicos o que lo etiquetan de muy diferente. A pesar de que el adolescente inicia su autonomía, no hay que considerar a la familia como una sobrecarga añadida a la situación sino como una fuente de ayuda ya que ellos acompañan y observan cómo se siente y se comporta diariamente su hijo. El correcto funcionamiento familiar mejora el bienestar emocional y psicosocial del adolescente y unas mejores relaciones adaptativas familiares se correlacionan con una mejor adaptación psicológica a la situación. Se ha observado que las madres tienden a centrarse en los problemas del día a día y pueden presentar síntomas depresivos, mientras que los padres se concentran en los problemas a largo plazo y tienden a presentar más síntomas de estrés, pero no experimentan más problemas de matrimonio. Sentimientos como culpabilidad, enfado, injusticia, depresión o desamparo, forman parte de la reacción normal de los padres cuando conocen la enfermedad crónica de su hijo. Se pueden reactivar durante los conflictos que pueden surgir en la adolescencia y ser necesaria la realización de una terapia familiar. Además del soporte psicológico, se les ha de proporcionar información continua, precisa y actualizada sobre la evolución de la enfermedad y el tratamiento. No hay que olvidarse de los hermanos en todo este proceso ya que ellos también pueden tener preguntas importantes y experimentar reacciones psicológicas en relación con la enfermedad de su hermano, sobre todo en momentos de crisis o de novedades. Habrá situaciones en las que podrán colaborar y otras en las que ellos mismos necesitarán soporte psicológico.

Nuestro grupo practicó un estudio sobre la calidad de vida de los adolescentes celíacos mediante un cuestionario específico (cuestionario sobre aspectos psicológicos y dietéticos de la enfermedad celíaca, C.A.P.Y.D.E.C<sup>®</sup>) que fue enviado por correo a 396 adolescentes afectados de enfermedad celíaca. En el grupo estudiado, observamos que la enfermedad celíaca

produce una afectación de la calidad de vida. En dicha afectación interviene la dificultad en la realización de la dieta. El saber que es celíaco tiene muy preocupado al 8% y el 17% no quiere pensar en ello. Al 47% no le preocupa mucho y al 26% le da igual. En cuanto a la propia impresión de afectación de la calidad de vida, el 10% opina que la enfermedad celíaca supone una afectación profunda, al 43% le afecta ligeramente y al 47% no le afecta. Realizamos preguntas que evaluaban el funcionamiento social y sus costumbres. En general, suelen pasar el tiempo libre con sus amigos y practican deporte de forma habitual. Presentan conductas de riesgo, como el consumo de alcohol, tabaco y drogas en menor medida que el resto de adolescentes. No pueden disfrutar las salidas con sus amigos y las fiestas en las mismas condiciones (14,8% y 16,5% no comen nada en estas situaciones) y les molesta hablar del tema (72%). El 21% ha reconocido que se ha saltado la dieta a conciencia cuando sale con los amigos, habiendo comprobado que en general hay un buen conocimiento de la enfermedad por parte del adolescente y de las consecuencias que implica la ingesta del gluten. Un 34,7% de los encuestados se queda a comer en el colegio o lugar de trabajo. El 22,2% ha sufrido burlas en el colegio o lugar de trabajo cuando han sabido que era celíaco y un 27% ha tenido algún problema con la dieta cuando ha ido de colonias. Parece, por tanto, que ser celíaco implica situaciones y comentarios no agradables en este marco del desarrollo de las relaciones sociales. Un 20% de los entrevistados prefiere no dar explicaciones a los camareros o personal de los restaurantes cuando van a comer fuera, tal vez para evitar estas valoraciones desagradables lo que, a pesar de realizar una correcta elección de los alimentos, puede llevar a la ingesta inadvertida de gluten por contaminación en su preparación o manipulación. Tras el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de la dieta, las costumbres aparte de la dieta de los adolescentes de nuestro trabajo han cambiado en el 11,1% y también su vida

en general en el 22%, en aspectos que se ven limitados e implican a la dieta de forma directa o indirecta. Por lo tanto, la calidad de vida del adolescente celíaco se ve afectada por la enfermedad. Esta afectación está condicionada, fundamentalmente, por las implicaciones prácticas que supone la necesidad de realizar una dieta exenta de gluten de forma constante y de por vida. Los adolescentes conocen bien la dieta a seguir y las consecuencias que puede acarrear la falta de realización de la misma, pero el nivel de información y su cumplimiento no implican una mejor calidad de vida y transgreden la dieta en el entorno de amigos. No observamos asociación entre el cumplimiento de la dieta o la calidad de vida con el tipo de relación familiar o su nivel económico y de estudios ni con la presencia de más individuos afectos en el entorno familiar o de amigos de los adolescentes estudiados. Comprobamos que el cumplimiento es mayor de forma significativa en aquellos individuos que presentaban una forma clínica sintomática en el momento del diagnóstico y muestra una tendencia a ser mayor en los diagnosticados mediante biopsia intestinal. La edad en el momento del diagnóstico y el tiempo transcurrido desde entonces no influyen en la calidad de vida o el cumplimiento de la dieta de este grupo de adolescentes y tampoco lo hacen la edad ni el sexo de los individuos estudiados.

Por tanto, precisamente la realización de la dieta es un factor fundamental que de forma directa e indirecta da lugar a una afectación de la calidad de vida. Niños y adolescentes que siguen la dieta sin gluten presentan una afectación de la calidad de vida a expensas de interferencias en su vida social, se sienten enfadados por tener que realizar una dieta, les dificulta el hábito de salir a comer fuera y de viajar y tienen dificultades para encontrar productos sin gluten. En nuestro trabajo, observamos que el adolescente celíaco sabe cómo ha de ser su dieta, pero esto no es suficiente para mejorar su calidad de vida. Las circunstancias existentes, por tanto, impiden que el

adolescente pueda aplicar este conocimiento sin que suponga una afectación en sus relaciones sociales. Es necesario analizar e incidir sobre los elementos que rodean e influyen sobre el adolescente en estas circunstancias, como son los amigos, los locales en los que se reúnen, el personal que trabaja en estos locales y los responsables que establecen el funcionamiento de los mismos y las leyes que regulan todo este marco. La industria de la alimentación debería incrementar la presencia de alimentos sin gluten en restaurantes y supermercados y el etiquetado debería expresar de forma clara la presencia de gluten en los alimentos. Por supuesto, es necesario revisar si el conocimiento que se transmite al adolescente le permite tener opciones que se adapten a sus requerimientos sociales, pero también es igualmente necesario transmitir este conocimiento a la sociedad que interacciona con el adolescente en estas situaciones e incorporar los reglamentos adecuados para que este conocimiento se pueda llevar a la práctica. Los medios de comunicación, que se demuestran en nuestro trabajo escasamente importantes como fuente de información para los celíacos y son tan importantes como vehículo de canalización de información a la sociedad, deberían ser implicados e implicarse en estas estrategias para, como mínimo, transmitir la información necesaria de cara a dar a conocer la enfermedad de una forma más generalizada entre la población. Otro dato importante es que un mejor conocimiento de la enfermedad no se relaciona con un mayor cumplimiento de la dieta, lo que demuestra, una vez más, que el adolescente no encuentra otra solución más que la transgresión dietética para resolver diferentes situaciones en el entorno de amigos. Lo hacen además a conciencia, puesto que poseen un conocimiento adecuado de la dieta a seguir y de las consecuencias de la enfermedad. El 48,5% de los encuestados en nuestro estudio, piensa que por una vez que se salte la dieta no pasa nada, aunque el 72% reconoce saber que el incumplimiento de la dieta puede acarrear complicaciones a la larga. El alto conocimien-

to demostrado acerca de la enfermedad y sus consecuencias, choca con las circunstancias que influyen la puesta en práctica de la dieta en el entorno de los amigos y hay adolescentes que no siguen la dieta en esta situación. Esta situación es, además, nueva para el adolescente ya que, durante las fases previas de su vida, la realización de la dieta en el entorno familiar había seguido unas reglas conocidas y controladas por la misma familia. Ahora, en esta nueva etapa, el seguimiento de la dieta va a depender únicamente del adolescente, que deberá armarse de recursos que le permitan afrontar todas estas circunstancias novedosas a las que se ve expuesto. Estos recursos se ven desbordados por las circunstancias, dando lugar a la transgresión. Nuestros resultados contrastan con la conclusión de trabajos anteriores realizados en adolescentes, en los que se observa que a mayor información hay un mayor seguimiento de la dieta, así como en estudios realizados en adultos. En cambio Kumar, al evaluar 102 celíacos entre 12 y 20 años, comprueba que la mayoría tiene un buen conocimiento de la enfermedad, pero escogen por sí mismos su dieta. Los que siguen la dieta de forma estricta no suelen encontrar problemas en ello, pero los que no la siguen opinan que es difícil de seguir por razones prácticas o sociales.

Los adolescentes que presentan una alteración en su calidad de vida y dificultades en la realización de la dieta deberían ser detectados con la finalidad de analizar el problema, sus factores y dar una solución que permita el seguimiento de la dieta de cara a evitar los efectos secundarios de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cabañero MA, Sánchez-Solis M, Varea V, De la Rosa MA. Calidad de vida de los adolescentes afectados de enfermedad celíaca. Disponible en: [http://www.tesisenred.net/TDR-0305110-152511/index\\_cs.html](http://www.tesisenred.net/TDR-0305110-152511/index_cs.html)
2. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child.* 2001; 84: 205-11.
3. Greco L, Mayer M, Ciccarelli G, Troncone R, Auricchio S. Compliance to a gluten-free diet in ado-

- lescents, or "what do 300 coeliac adolescents eat every day?" *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 29: 305-10.
4. Kokkonen J, Viitanen A, Simila S. Coping with a coeliac diet after adolescence. *Helv Paediatr Acta.* 1989; 43: 261-5.
  5. Kolsteren MM, Koopman HM, Schalekamp G, Mearin ML. Health-related quality of life in children with coeliac disease. *J Pediatr.* 2001; 138: 593-5.
  6. Koopman HM, Kolsteren MM, Schalekamp G, Mearin ML. Health-related quality of life of children with coeliac disease. En: Lohiniemi S, Collin P, Maki M, eds. *Changing features of coeliac disease.* Tampere: The Finnish Coeliac Society; 1998. p. 117-117.
  7. Kumar PJ, Walker-Smith J, Milla P, Harris G, Colyer J, Halliday R. The teenage coeliac: follow up study of 102 patients. *Arch Dis Child.* 1988; 63: 916-20.
  8. Ljungman G, Myrdal U. Compliance in teenagers with coeliac disease – a Swedish follow-up study. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 235-8.
  9. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in canadian children. *Pediatrics.* 2005; 116: e754-9.
  10. Sdepanian VL, de Morais MB, Fagundes-Neto U. Celiac disease: evaluation of compliance to gluten-free diet and knowledge of disease in patients registered at the Brazilian Celiac Association (ACA). *Arq Gastroenterol.* 2001; 38: 232-9.



# 15 | Nuevos campos de investigación en la enfermedad celíaca

*J.C. Vitoria Cormenzana<sup>1</sup>, J.R. Bilbao Catalá<sup>2</sup>,  
I. Irastorza Terradillos<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco/EHU. Hospital Universitario Cruces. <sup>2</sup>Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal. Universidad del País Vasco-UPV/EHU.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) ha sido objeto de la atención de los investigadores desde hace muchísimos años y lo ha sido tanto en el terreno de la investigación clínica como en el de la investigación básica. Los nuevos campos de investigación de esta enfermedad abarcan también ambos territorios que trataremos de sintetizar a lo largo de este capítulo.

## NUEVOS CAMPOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Recientemente la ESPGHAN, a la vista de los nuevos conocimientos, ha establecido unas nuevas guías diagnósticas. Lo primero que ha hecho es definir de nuevo la enfermedad: la EC es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de: manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA-DQ2 ó DQ8 y enteropatía.

Con esta nueva definición, la lesión histológica ha dejado de ser el patrón "oro" del diagnóstico pasando a serlo el médico experto en EC, que conoce bien la sintomatología, la inmunología, la genética y la anatomía patológica, lo que le permite emitir un juicio diagnóstico correcto. El nuevo algoritmo diagnóstico,

que ha sido propuesto para evitar la biopsia intestinal en algunas situaciones concretas, requiere una validación con estudios prospectivos especialmente en lo que se refiere al punto de corte de los niveles de anticuerpos anti-transglutaminasa. Desde el punto de vista clínico, estos estudios prospectivos de validación de los nuevos algoritmos diagnósticos, constituyen un nuevo campo de investigación donde se podrían explorar incluso nuevas propuestas de marcadores serológicos que contribuyesen a mejorar la idoneidad del diagnóstico.

La historia natural de la EC todavía no es bien conocida y es muy variable entre los diferentes pacientes. La mayoría de los datos longitudinales existentes en la actualidad sugieren la siguiente secuencia de acontecimientos: en primer lugar, la aparición de los "anticuerpos propios de la EC"; en segundo lugar, el desarrollo de la lesión intestinal (enteropatía); y, finalmente, la aparición de los síntomas clínicos y el desarrollo de complicaciones si la enfermedad no es diagnosticada y tratada. Todos estos acontecimientos no ocurren siempre necesariamente. La duración de cada fase puede variar desde semanas hasta años. La EC potencial se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos "celíacos" en el suero, en pacientes con una mucosa intestinal normal en la biopsia. Con el tiempo, en un subgrupo de estos pacientes, se desarrollará un daño intestinal evidente.

En contraste con las teorías anteriores que postulaban que los cambios inmunológicos y de la mucosa intestinal se suelen desarrollar en los primeros años de vida (poco después de la exposición al gluten en el destete), estudios a largo plazo más recientes indican que la seroconversión a la autoinmunidad celíaca puede ocurrir en cualquier momento de la vida. Esta observación sugiere que la susceptibilidad genética y la ingestión de gluten, son condiciones necesarias pero no suficientes, para la pérdida de tolerancia al gluten y el desarrollo de la enfermedad celíaca.

La pérdida de la tolerancia al gluten parece ser reversible en algunos pacientes. En un estudio finlandés de seguimiento, el 49% de los niños con genética de riesgo para la EC, tenían una seroconversión de pruebas positivas a pruebas negativas para anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular, a pesar de la continua exposición al gluten. Se han descrito casos bien documentados en adultos, con una EC diagnosticada en la infancia que más tarde han reintroducido gluten en su dieta, pero han continuado teniendo pruebas serológicas negativas y una arquitectura vellositaria normal. Los pacientes con hallazgos serológicos que se negativizan con el tiempo, a pesar de tomar gluten en su dieta, deben ser seguidos, ya que el estado serológico y el daño intestinal pueden variar a lo largo de la vida. La historia natural de la EC es un motivo muy importante de investigación clínica de la enfermedad, que requiere seguimientos a largo plazo de los pacientes, ya que nuevos conocimientos podrían en el futuro conducir a nuevas actitudes terapéuticas en algunos casos concretos.

La dieta estricta sin gluten a lo largo de toda la vida es el único tratamiento efectivo de la EC ya que al eliminar el gluten de la dieta, se elimina el desencadenante de la actividad de las células T. No obstante, el gluten es ampliamente utilizado por la industria alimentaria ya que posee propiedades muy interesantes para ella. Es una fuente barata de proteínas disponible en grandes cantidades. Aunque, quizás lo

más importante es que proporciona viscosidad, elasticidad y que tiene la capacidad de retener el gas liberado durante la fermentación, lo que es fundamental para la producción de pan y otros alimentos de alto valor culinario. Debido a este uso generalizado, muchos productos alimenticios, que no están de forma natural asociados con el trigo, la cebada o el centeno, pueden contener gluten. En ocasiones esto se hace a propósito, pero muy frecuentemente se trata solo de una contaminación accidental. La dieta estricta sin gluten constituye, por tanto, un problema no solo para los celíacos, sino también para los médicos.

En la actualidad hay muchas empresas que ofrecen una gama de productos "sin gluten" que garantizan contener menos de 20 mg de gluten por kg de producto alimenticio (20 ppm). Es decir, que estos alimentos pueden contener trazas de gluten y, por tanto, tendríamos que plantearnos si estas cantidades pueden ser perjudiciales para los pacientes. Este tema es de gran importancia ya que frecuentemente vemos pacientes, sobre todo adolescentes y adultos, que dicen cumplir adecuadamente la dieta, y que presentan autoinmunidad para la EC (definida como el aumento de los anticuerpos anti-transglutaminasa al menos en dos ocasiones) e incluso en algunos casos no se produce la recuperación íntegra de la mucosa. La explicación más lógica para este problema es que las células T del intestino delgado estén estimuladas por trazas de gluten presente en los alimentos. No obstante, también podría ser relevante el grado de tolerancia individual al gluten.

Existe un estudio, realizado en diversos países europeos, que investiga si las cantidades de gluten presentes en los productos disponibles en el mercado podrían ser las responsables de estas observaciones. Los resultados confirman que la mayor parte de estos productos alimenticios son, de hecho, "sin gluten", según la reglamentación internacional actualmente aceptada. Los autores realizan una evaluación para calcular el riesgo de un evento adverso sobre la base del gluten presente en los alimentos

“sin gluten” disponibles en el mercado europeo. Concluyen que el riesgo es mínimo, 18 de 10.000 (0,18%) pacientes en Europa se verían afectados por el consumo de los productos nominalmente sin gluten.

Aunque esta cifra no es despreciable, no explica el elevado número de pacientes en los que los marcadores serológicos continúan elevados y aquellos en que la curación mucosa no se produce completamente a pesar de realizar una estricta dieta sin gluten. Los autores piensan que el gluten debe provenir de otro lugar y sugieren que las transgresiones voluntarias y los alimentos consumidos fuera de la familia, junto con los alimentos que de forma natural no contienen gluten y que pueden estar contaminados, serían los responsables de esta situación. Este problema todavía no está resuelto ya que la técnica que se utiliza en este estudio, para detectar el gluten de los alimentos, no es lo suficientemente idónea (R5 ELISA sandwich). Esta técnica puede no detectar pequeños fragmentos de gluten y es específico para gliadinas y, por lo tanto, no detecta las gluteninas, una segunda clase de proteínas del gluten que puede estimular las células T. Las técnicas actuales de detección de gluten pueden subestimar el gluten real contenido de los alimentos. Sería deseable continuar con la investigación en este campo que desde el punto de vista clínico es tan determinante a la hora de cumplimentar correctamente el tratamiento. Son necesarios mejores métodos para determinar el contenido real de gluten en los alimentos.

Las numerosas transgresiones voluntarias, sobre todo en la adolescencia, y la difícil detección de alimentos con trazas de gluten han hecho que se planteen alternativas al tratamiento dietético clásico, de forma que puedan actuar en combinación con la dieta exenta de gluten y así mejorar la calidad de vida de los pacientes celíacos.

Se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas alternativas a la dieta sin gluten y en el futuro se podrían desarrollar más en base a los conocimientos actuales de la patogénia de la en-

fermedad. No obstante, esto se ve obstaculizado por la falta de un modelo animal adecuado para la enfermedad celíaca, donde poder comprobar de una manera fiable la eficacia de estas.

Las nuevas estrategias terapéuticas deberán ir encaminadas a cambiar el gluten tóxico de los cereales por otro no tóxico de origen transgénico, en lo que ya se está trabajando, o a cambiar la respuesta del organismo al gluten. Respecto a esto último, se podrían dar varios enfoques. Por un lado, utilizar los medicamentos específicos ya existentes, que podrían encontrar nuevas indicaciones en el tratamiento de la EC y, por otro, investigar nuevos fármacos, en algunos de los cuales ya se ha avanzado en su estudio y están empezando los ensayos clínicos.

La mayor parte de los péptidos tóxicos del gluten son muy resistentes a la proteólisis porque las endoproteasas gástricas y pancreáticas, así como los enzimas del reborde en cepillo, son incapaces de escindirlos. Basados en esta observación, se ha propuesto un tratamiento potencial con proteasas exógenas que podrían acelerar la detoxicación del gluten, mediante su hidrólisis ya que cuando los péptidos del gluten son hidrolizados, pierden la capacidad de estimular el sistema inmune intestinal y dañar el intestino. Están siendo probadas dos glutenasas en ensayos clínicos en fase II (ALV003 y AN-PEP), y muestran algunos resultados esperanzadores, aunque la cantidad exacta de gluten que puede ser neutralizado por una dosis del fármaco tiene que ser investigada. También se han probado polímeros capaces de secuestrar el gluten como una posible estrategia alternativa para bloquear sus efectos tóxicos en el intestino delgado. Uno de estos polímeros, el P(HEMA-co-SS), ha demostrado en experimentos tanto *in vitro* como *in vivo*, que se puede unir a péptidos del gluten y reducir su toxicidad.

Otra posible estrategia terapéutica para el tratamiento de la EC es reducir la permeabilidad intestinal, permeabilidad que, por otra parte, está aumentada en los pacientes con EC. La zonulina es una proteína que participa en las uniones estrechas entre las células de la pared

del tracto digestivo. Está sobreexpresada en el intestino de pacientes con EC en comparación con los controles sanos, y se ha demostrado que sus niveles en suero se correlacionan con la permeabilidad intestinal aumentada. ALBA Therapeutics está desarrollando un antagonista de los receptores de zonulina, AT-1001 (lorazatide), que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II. La permeabilidad intestinal inducida por la ingesta de gluten también se podría reducir por la inhibición selectiva de RhoA o ROCK (Rho-cinasa), dos moléculas conocidas que son relevantes en la regulación de la estructura de las uniones estrechas interenterocitarias.

Otra táctica sería la utilización de inhibidores de la TG2, dado el papel patogénico de esta enzima en la EC. Es posible que en un futuro próximo se investiguen algunos de estos inhibidores.

Inducir la tolerancia al gluten en pacientes con EC mediante la desensibilización basada en péptidos, sería otra posible alternativa de tratamiento, de forma similar a lo que ha sido propuesto para los trastornos alérgicos. De acuerdo con esta estrategia, está siendo estudiada una vacuna (Nexvax2) que utiliza tres péptidos del gluten con el objetivo de inducir una respuesta "tolerogénica" en los pacientes celíacos con HLA DQ2. Hasta ahora ha demostrado su eficacia en ratones transgénicos para HLA DQ2 con células T sensibles al gluten. No obstante, los resultados son preliminares y hubo algunos efectos secundarios gastrointestinales relacionados con el gluten. Además, una bacteria genéticamente modificada, *Lactococcus lactis*, se ha probado en un modelo de ratón transgénico, y se ha propuesto como un sistema alternativo para inducir respuestas tolerogénicas al gluten.

Basados en la teoría higienista, investigadores de la Universidad Príncipe de Adelaida en Brisbane, Australia, postulan que el parásito *Necator americanus* puede inhibir la respuesta inmune Th1 contra el gluten en los individuos celíacos mediante la inducción de una respuesta Th2. Los autores han completado un estudio en

fase II que han publicado en forma de *abstract*. Los resultados son muy preliminares y aunque parece tener algún efecto beneficioso, no obtienen diferencias significativas con el grupo control.

Otro posible enfoque terapéutico para el tratamiento de la EC que se debería investigar es evitar la presentación de gluten por el bloqueo de HLA, aunque su eficacia parece ser algo limitada debido a la baja afinidad células T sensibles al gluten antes de desamidación de este.

Una diana terapéutica prometedoras para el tratamiento de la EC es la IL-15, una citoquina altamente expresada en el intestino de pacientes con EC, en el que actúa como un mediador clave de la respuesta inmune innata inducida por gluten. Se ha visto que el bloqueo de la IL-15 mediante anticuerpos monoclonales puede revertir el daño intestinal en los ratones que sobreexpresan esta citoquina en las células epiteliales intestinales. Estos anticuerpos monoclonales ya se están ensayando en artritis reumatoide y psoriasis. Otra citoquina involucrada en la respuesta proinflamatoria del intestino en la EC es el IFN-gamma, cuyos efectos pueden prevenirse mediante el uso de fontolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IFN-gamma que ha sido probado en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino y que podría ser utilizado en el futuro para el tratamiento de EC.

Finalmente, los antagonistas de los receptores NKG2D, que se sabe juegan un papel crucial en la citotoxicidad de las células epiteliales intestinales, han sido propuestos como una potencial diana terapéutica en pacientes con EC.

En el desarrollo de todos estos posibles fármacos, para el tratamiento no dietético de la EC, se requiere un seguimiento preciso de su eficacia clínica y de los efectos adversos.

En resumen, los tratamientos alternativos a la dieta sin gluten están en su mayoría en fase de desarrollo y todavía faltan años para poder disponer de ellos. Algunos (por ejemplo, glutenasas) podrían permitir el consumo ocasional de productos que contienen gluten. Otras estrategias más ambiciosas intentan restablecer

permanentemente la condición de tolerancia inmunológica al gluten (por ejemplo, las “vacunas” basadas en péptidos). Por último, otras terapias están destinadas a pacientes que son refractarios a la dieta sin gluten (por ejemplo, anti-IL-15), en este último caso, los beneficios potenciales deberían superar el riesgo.

Como las alternativas terapéuticas a la dieta sin gluten aún no están disponibles, son necesarias estrategias de prevención para reducir el riesgo de desarrollar EC. Varios estudios epidemiológicos sugieren que el momento de la primera introducción del gluten en la dieta y el patrón de la lactancia materna (LM) durante la primera infancia pueden jugar un papel crucial en el desarrollo futuro de la EC en individuos susceptibles. No está claro cuáles son los factores que confieren esta protección a la LM. Posiblemente, moléculas inmunomoduladoras y factores de crecimiento presentes en la leche materna, pueden mejorar la tolerancia oral al gluten. Asimismo, la LM protege de infecciones gastrointestinales, que pueden inducir un ambiente proinflamatorio en el intestino. El momento de introducción del gluten en la dieta puede ser crucial para el futuro desarrollo de la EC. Se ha propuesto la existencia de un periodo de ventana óptimo para la introducción del gluten en la dieta del lactante, entre el cuarto y séptimo mes de vida y se recomienda continuar con la LM durante este periodo ya que puede colaborar a obtener respuestas tolerogénicas a los antígenos orales. Se ha diseñado un proyecto europeo, “Prevent CD”, que pretende evaluar si la tolerancia al gluten puede ser inducida por la introducción gradual de pequeñas cantidades de gluten en la infancia temprana, preferiblemente durante la lactancia materna. Esta estrategia también podría ayudar a la prevención de otros trastornos autoinmunes.

No todos los individuos genéticamente susceptibles a la EC y expuestos al gluten desarrollan la enfermedad, hay otros factores ambientales adicionales que intervienen en su desarrollo. Se ha propuesto que las infecciones

gastrointestinales y la microbiota intestinal pueden jugar un papel relevante en su patogenia. Se ha visto una correlación entre las infecciones por rotavirus y el riesgo de desarrollar autoinmunidad para la EC. La contribución de las infecciones virales a la patogenia de la EC viene también apoyada por estudios epidemiológicos que han observado una incidencia estacional de esta enfermedad. Esto podría explicarse por la similitud de uno o más péptidos de la gliadina y algunos superantígenos virales. Por otro lado, las citoquinas que se liberan durante las infecciones intestinales pueden contribuir a la inducción de una respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal y a una activación de la TG2 cuyo papel es fundamental en la patogénesis de la EC. También se ha observado que existen diferencias en la microbiota intestinal entre los pacientes con EC y los grupos control y es conocido que se ha implicado a esta en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias del intestino. No obstante, todavía está por definir el papel de la microbiota en la patogénesis de la EC.

De acuerdo con estas observaciones, se ha propuesto que la prevención de infecciones intestinales durante la primera infancia mediante tácticas de vacunación o la manipulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, podrían representar nuevas estrategias para prevenir la aparición de la enfermedad.

## NUEVOS CAMPOS DE INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Hasta el año 2007, nuestro conocimiento sobre la susceptibilidad genética a la enfermedad celíaca estaba limitado a la fuerte implicación de los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8, junto con alguna otra débil asociación de genes candidato relacionados con la respuesta inmune o la integridad de la barrera intestinal (*CTLA4*, *MYO9B*...). En los últimos años, la disponibilidad de técnicas de genotipado masivo y la colaboración entre grupos de investigación internacionales ha hecho posible abordar dos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y el más reciente proyecto del *Immuno-*

*chip*, que han supuesto el genotipado de cientos de miles de polimorfismos de un nucleótido (SNPs) en más de 15.000 pacientes celíacos y 15.000 controles recogidos en siete regiones geográficas. Cada uno de estos estudios ha ido confirmando los hallazgos de los anteriores y en la actualidad, además del HLA, son 39 las regiones genómicas asociadas con el riesgo genético a desarrollar enfermedad celíaca, y en todas ellas se encuentran genes relacionados con la respuesta inmune. Las variantes asociadas tienen una frecuencia alélica superior al 5%; es decir, no se trata de mutaciones raras, sino de variantes frecuentes en la población general, lo que confirma el carácter poligénico de la susceptibilidad y refuerza la hipótesis de que estas patologías han acompañado a la humanidad durante su evolución. El proyecto *ImmunoChip*, con una enorme densidad de marcadores repartidos en 183 regiones ricas en genes del sistema inmune, ha permitido realizar un mapeo fino (*fine-mapping*) de las mismas, en busca de los SNPs causales, y 29 de las señales de asociación se localizan en torno a un único gen. No obstante, muy pocos marcadores se localizan en regiones codificantes de los genes (que provocan cambios en la proteína codificada), sino que se encuentran en zonas intergénicas de función hasta ahora desconocida, además de en lugares de inicio de transcripción o en regiones no traducidas del mRNA (Fig. 1).

Aparte de las asociaciones con SNPs, se han comenzado a explorar otros tipos de variabilidad genética, incluyendo la variación en el número de copias de ciertos genes de la respuesta inmune, como las defensinas o los receptores *Toll like*, y los primeros resultados publicados parecen indicar que también podrían participar en la susceptibilidad.

A pesar de estos enormes éxitos en la localización de los marcadores de riesgo, los mecanismos genético-moleculares que subyacen a esta enfermedad aún no se han explicado completamente. Los GWAS y estudios posteriores han comenzado a desentrañar la contribución de la Genética a la patogénesis de la enferme-

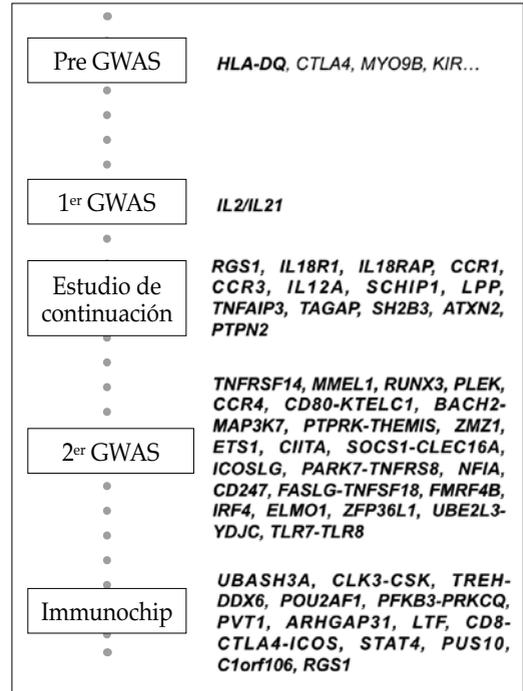


Figura 1.

dad celíaca. Como era de esperar, aunque las enfermedades de etiología inmune muestran amplias diferencias en cuanto al número de *loci* implicados, el efecto de cada uno de estos y los factores ambientales implicados, es cierto que existe un marcado solapamiento entre este tipo de patologías. Este solapamiento debe implicar la participación de rutas biológicas comunes y sugiere que las estrategias para su tratamiento también podrían ser compartidas. No obstante, la interpretación de los estudios de asociación debe realizarse con cautela ya que no existen datos experimentales sobre la función de estos polimorfismos. Lejos de la idea simplista de su efecto sobre los genes más próximos, es muy probable que afecten a la regulación de la expresión de genes situados en otras regiones del genoma, a la estructura de la cromatina o a la metilación del DNA. La comprensión de estos mecanismos epigenéticos abre nuevas vías de investigación, y es de esperar que consigan identificar las alteraciones funcionales que fi-

nalmente provocan la aparición de enfermedades autoinmunes. Un objetivo práctico de estas investigaciones es la inclusión de estas variantes patogénicas en algoritmos de predicción de riesgo que permitan un diagnóstico de individuos con una alta predisposición genética antes de la aparición de los síntomas, lo que redundará en una mejora en su calidad de vida y en una disminución de los costes sanitarios. Además se abrirán las puertas a nuevas dianas terapéuticas para la propia EC y para otras enfermedades de etiología autoinmune.

La investigación en la enfermedad celíaca continúa y parece ser una historia interminable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010; 42: 530-8.
2. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2419-26.
3. Fernandez-Jimenez N, Castellanos-Rubio A, Plaza-Izurieta L, et al. Analysis of beta-defensin and toll-like receptor gene copy number variation in celiac disease. *Human Immunology*. 2010; 71: 833-6.
4. Gibert A, Kruizinga AG, Neuhold S, Houben GF, Canela MA, Fasano A, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97: 109-16.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60.
6. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S, et al. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 567-80.
7. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56: 1379-86.
8. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 320-5.
9. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011; 43: 1193-201.
10. Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78: 1-5.



# 16 | Prevención primaria de la enfermedad celíaca

G. Castillejo de Villasante<sup>1</sup>, E. Martínez-Ojinaga Nodal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitari de Sant Joan de Reus.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso autoinmune y multisistémico, que ocurre en individuos genéticamente predispuestos, y consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten. La posibilidad de poder prevenir su desarrollo es una de las vías de investigación más importantes en la actualidad, dado que el impacto sobre el sistema sanitario sería considerable.

Es una enfermedad multifactorial en la que se han podido identificar un factor externo, el gluten, y un factor genético, el HLA-DQ2, críticos y necesarios para el desarrollo de la misma.

Los conocimientos adquiridos hasta el momento a través de estudios retrospectivos plantean la hipótesis de si existe una asociación directa entre el desarrollo de EC, el periodo de lactancia materna y la edad de introducción del gluten, así como en qué medida podría prevenirse el desarrollo de la enfermedad mediante modelos dietéticos adecuados en el primer año de vida.

## EPIDEMIA SUECA

El porqué se desarrolla la enfermedad en ciertos individuos predispuestos genéticamente y en otros no, obliga a plantearse la necesidad de que intervengan otros factores ambientales.

Un ejemplo claro es representado por la conocida "epidemia sueca". Entre los años 1984 y 1996, Suecia experimentó un pico súbito epidémico de EC en los niños menores de 2 años, con una incidencia 4 veces mayor a la esperada. Al verse afectados fundamentalmente los meno-

res de 2 años, se comenzó a sospechar que las prácticas y recomendaciones en la alimentación temprana podían estar implicadas en dicho aumento de incidencia. A principios de los años 80 entraron en vigor nuevas recomendaciones dietéticas a nivel nacional de ese país, que suponían la introducción de gluten de los 4 a los 6 meses, edad que coincide en muchas ocasiones con la interrupción de la lactancia materna. Al mismo tiempo, se incrementó el contenido en gluten de las bebidas malteadas y los cereales, en parte para disminuir el contenido proteico de las formulas lácteas.

El cese de la epidemia fue precedido de unas nuevas recomendaciones alimentarias que consistieron en introducir el gluten de forma gradual, entre los 4 y 6 meses, preferiblemente mientras se continúa la lactancia materna, así como disminuir el contenido en gluten de los alimentos infantiles.

Todo ello condujo a que en Suecia aparecieran dos cohortes de pacientes, que difieren en cuanto a su modelo de alimentación temprana: pre y postepidémica (1993 y 1997). Analizando los casos de EC en niños de 12 años nacidos en 1993 (durante la epidemia), se ha visto que la prevalencia de la enfermedad es de casi el 3%, y de ellos dos tercios se han diagnosticado por encima de los 2 años de edad, siendo la mayoría casos oligosintomáticos y silentes. Esto lleva a pensar que probablemente la disminución en la incidencia de EC en el periodo postepidémico en niños menores de 2 años se deba a un retraso en el desarrollo de la clínica, más que

a una verdadera disminución de la incidencia, aunque en los demás rangos de edad entre las 2 cohortes la incidencia acumulada sigue siendo significativamente menor en los niños nacidos en los años posteriores. Todavía queda por analizar la incidencia a los 12 años en la cohorte postepidémica para clarificar los resultados. Tampoco estos resultados se pueden atribuir totalmente a los cambios en los hábitos alimentarios, puesto que se ha observado un segundo pico entre los años 2000 y 2003 en menores de 2 años, pendiente de valorar evolutivamente.

## LACTANCIA MATERNA

Desde los años 50 se especula con la posibilidad de que la lactancia materna tenga un efecto protector para el desarrollo de la EC. Aparte del efecto beneficioso global de la lactancia materna sobre la enfermedad, las investigaciones se han centrado en factores más específicos tales como la duración de la lactancia y si la introducción del gluten se produjo durante la misma. Sin embargo, no se ha podido determinar si la lactancia materna confiere una protección de por vida o solo retrasa la aparición de la enfermedad.

Las bases sobre las que se promulga un efecto protector de la lactancia materna en el desarrollo de EC no son claramente conocidas. Una posible explicación es que la leche materna por sí misma tiene un efecto protector contra las infecciones gastrointestinales, que conllevan un aumento en la permeabilidad intestinal que permitiría al gluten alcanzar la lámina propia y estimular el inicio de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. La leche materna contiene anticuerpos de clase IgA que pueden disminuir la respuesta inmune contra el gluten mediante la aglutinación del antígeno a inmunocomplejos en la mucosa intestinal. Además posee propiedades inmunomoduladoras, como se ha demostrado experimentalmente por la supresión de la respuesta T-específica en linfocitos periféricos estimulados con fitohemaglutinina, OKT3 y aloantígenos. Cualquiera que sea el mecanismo, a la lactancia materna se

la considera el factor ambiental más importante en el desarrollo de la EC.

Las dos revisiones sistemáticas más recientes de la literatura, publicadas en 2012, coinciden en que no existe evidencia suficiente para afirmar que la lactancia materna exclusiva reduzca el riesgo de EC o retrase la aparición de los síntomas, en comparación con las fórmulas artificiales o con lactancia mixta. El resultado del metaanálisis de 4 de los 6 estudios disponibles hasta 2004 (la mayoría estudios observacionales y retrospectivos) indicaba que los niños alimentados con leche materna mientras se introdujo el gluten tenían una reducción del riesgo de desarrollar EC de un 52% comparados con los que no estaban lactando cuando se introdujo el gluten. Sin embargo, este estudio tiene un sesgo de rellamada reconocido.

Tampoco se confirma la asociación, tras revisar 11 estudios, con la duración de la lactancia materna, existiendo estudios que afirman que a mayor duración más efecto protector; sin embargo, a menor duración no se asocia más riesgo.

En cuanto a la lactancia materna en el momento de introducir el gluten, el metaanálisis de los 5 estudios disponibles, entre ellos el de Norris y cols. (que merece mención aparte) aporta como resultado una reducción del riesgo de al menos un 50% (OR 0,48; CI 95% 0,40-0,59) entre los que introdujeron el gluten durante la lactancia.

## Cantidad de gluten

La dosis de antígeno ingerido (gluten) puede determinar si se desarrolla o no la tolerancia oral. Se conoce que los niños que reciben lactancia materna suelen consumir menores cantidades de gluten, favoreciendo el desarrollo de tolerancia oral ante la introducción de pequeñas cantidades de un nuevo antígeno. Solo existe un estudio disponible (Ivarsson, 2002) que analiza la cantidad de gluten recibida, mostrando un exceso de riesgo (OR 1,5; CI 95% 1,1-2,1) en aquellos menores de 2 años que lo introdujeron en cantidades mayores. Se ha demostrado en animales un "modelo cuantitativo" para el

desarrollo de EC, en la que dependería de la interacción entre en HLA-DQ y el número de péptidos capaces de desarrollar una respuesta estimuladora para los linfocitos T.

### Edad de introducción del gluten

Norris y cols. realizaron un estudio prospectivo entre 1.560 pacientes con riesgo genético de desarrollar EC (diabéticos y parientes en primer grado de enfermos celíacos, en el que se introdujo el gluten a diferentes edades, 3 y 7 meses). Concluyen que el riesgo de desarrollar EC si se introduce antes de los 3 meses es 5 veces mayor (HR 5,17, CI 95% 1,44-18,57) y después de los 7 meses es casi el doble (HR 1,87, CI 95% 0,97-3,60). Este estudio tan importante por lo demás, tiene como principal limitación el pequeño número de enfermos en comparación con la cohorte estudiada (50/1.560) de los cuales solo 25 se diagnostican mediante biopsia (el resto solo presentan elevación de anticuerpos).

Pero sirvió de base para seguir desarrollando la teoría de la "ventana inmunológica", aquel periodo en el que se considera que se puede alcanzar la tolerancia oral a nuevos alimentos. Se ha confirmado recientemente que la introducción de alimentos potencialmente alergénicos en el periodo ventana se sitúa entre las 17 y las 26 semanas de vida (4 a 7 meses y medio) y que esta pauta de alimentación disminuye el riesgo de futuras alergias e intolerancias, preferiblemente si se continúa la lactancia en este periodo.

Con los datos disponibles, finalmente el Comité de Alimentación complementaria de la ESPGHAN en 2008 publicó sus recomendaciones de no introducir el gluten antes de los 4 y no más tarde de los 6 meses para reducir el riesgo de EC. Sin embargo, insiste en la importancia de que se introduzca preferiblemente mientras se está lactando. Estas recomendaciones probablemente se actualizarán según el resultado de los estudios actualmente en marcha.

En conclusión, la evidencia científica hasta la fecha es pobre, lo que no significa que la lactancia materna no tenga un efecto beneficio-

so para prevenir la EC. Existe unanimidad en afirmar que el mantenimiento de la lactancia materna en el momento de introducir el gluten es la variable más significativa para reducir el riesgo. También se considera un factor importante el momento de introducirlo, objetivando mayor riesgo si se hace antes de los 4 o después de los 7 meses de edad. Es más que recomendable su introducción de manera gradual.

### MICROBIOTA

La barrera intestinal está formada por factores inmunológicos y no inmunológicos. Estos últimos incluyen movilidad intestinal, producción de moco, microorganismos anaeróbicos, secreción ácida de estómago, secreción de diversos enzimas digestivos procedentes del páncreas, bilis... Estos factores se hallan desde el nacimiento en todos los organismos y no son específicos.

Los factores inmunológicos incluyen el tejido linfóide del intestino, que contiene células inmunocompetentes como los linfocitos B, T y macrófagos. Este sistema es específico de cada huésped y varía según los estímulos que vaya recibiendo durante su vida.

Al nacer, el organismo entra en contacto con multitud de microorganismos procedentes del entorno y antígenos proteicos procedentes de la dieta. El sistema inmune de la mucosa responde a estos estímulos, reconociendo a muchos de ellos como aceptables y aprendiendo a tolerarlos como ocurre con las proteínas alimentarias.

Se ha sugerido que los probióticos pueden tener un rol importante en la inducción de tolerancia oral, ya que serían capaces de regular la composición de la microflora intestinal, modulando la respuesta innata para favorecer o no la inflamación (efecto antiinflamatorio o proinflamatorio). Esto ofrecería la posibilidad de influenciar el desarrollo de la inmunidad local y sistémica para poder ser utilizados en el tratamiento y prevención de enfermedades, como la EC.

Además, parece existir una relación entre los genes HLA-DQ y el proceso de coloniza-

ción de la microbiota del intestino en edades precoces de la vida, lo que también puede repercutir en el riesgo futuro de desarrollar EC. Los lactantes con alto riesgo genético de desarrollar EC tienen un aumento de prevalencia de *B. bulgatus* y una reducida prevalencia de *Bacteroides sp*, cuya prevalencia es elevada en lactantes con bajo riesgo genético y niños que son alimentados al pecho. Esto sugiere que tanto el tipo de alimentación como el fenotipo HLA-DQ influyen en el proceso de colonización de las especies de *Bacteroides* en lactantes a edad precoz y, posiblemente, el riesgo de EC.

## INFECCIONES

Se sugirió por parte de Ivarsson y cols., una variación estacional en el riesgo de desarrollar EC. Los niños que nacen en verano tienen mayor riesgo de desarrollar EC que los que nacen en invierno (RR = 1,4, 95% IC =1,2-1,7), lo que podría reflejar la exposición estacional a diferentes gérmenes, tanto para la madre gestante como para el neonato. También el beikost (con la supresión de LM y la introducción de gluten como dos factores importantes) se introducirá en épocas diferentes con diferentes gérmenes circulantes, según el mes de nacimiento del niño (los niños nacidos en verano iniciarían beikost en invierno, cuando existe más riesgo de infecciones).

Recientemente, el mismo grupo sueco ha publicado un estudio en el que se sugiere que tener varias infecciones en la primera época de la vida aumenta el riesgo de EC posterior: los niños que tuvieron 3 o más infecciones antes de los 6 meses de edad tenían un riesgo aumentado de iniciar una EC antes de los 2 años de edad (OR 1,4, 95% CI 1,0-1,9). Además, encontraron un efecto sinérgico entre infecciones precoces e ingesta diaria de gluten, más pronunciado en los niños que abandonaron la lactancia materna antes de la introducción de gluten.

En cuanto al tipo de infección, los virus serían los principales candidatos, destacando el adenovirus y el rotavirus. Las infecciones gastrointestinales podrían favorecer el aumento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo

la entrada de antígenos y/o conduciendo al sistema inmune hacia una respuesta de tipo Th1, típica de la EC. Evitar estas infecciones intestinales podría ser beneficioso, como en el caso del rotavirus, para el que disponemos de una vacuna (infecciones repetidas por rotavirus suponen un mayor riesgo de autoinmunidad específica de EC (ratio 3,76 si  $\geq 2$  infecciones comparado contra no infecciones)

La vacunación contra el rotavirus podría tener un papel importante en la prevención primaria de la EC, pero falta explorar el potencial preventivo de esta inmunización.

## PARTO

El parto por cesárea se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EC (1,8 más riesgo), no ocurriendo lo mismo en otros procesos como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa u otros cuadros gastrointestinales.

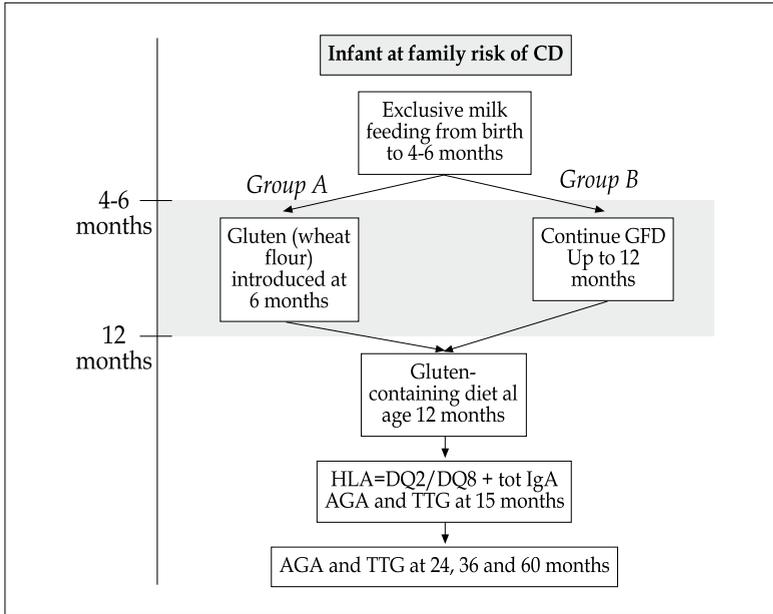
La cesárea se relaciona con una exposición diferente a los gérmenes y una microflora alterada. Esto podría afectar a la capacidad de respuesta antimicrobiana del huésped, con un giro de la regulación inmune hacia una respuesta Th1, un ambiente proinflamatorio y un aumento de la permeabilidad intestinal.

En un estudio de seguimiento realizado por los mismos autores, exponen la hipótesis de por qué las cesáreas tienen más riesgo de desarrollar la EC: el ambiente estéril protegido de la mucosa intestinal del feto se expone a diferentes ligandos microbianos y diferente colonización bacteriana cuando nace por cesárea, con posibles consecuencias a nivel de la función epitelial de barrera y su sistema inmune.

## ESTUDIOS EN MARCHA

Actualmente, existen tres estudios que pretenden dilucidar los factores que contribuyen más significativamente a desarrollar la EC y a hallar modos de prevenirla.

Los tres son estudios prospectivos, con intervención nutricional, en poblaciones de riesgo de EC (todas las familias tienen al menos un familiar de primer grado afecto).



**Figura 1.** Italian baby-study on weaning and celiac disease risk. Esquema de intervención.

### Italian baby-study on weaning and celiac disease risk

Estudio italiano multicéntrico, abierto, intervencional. Este estudio está casi finalizado. Se inició en el año 2006 y fue coordinado por el Prof. Carlo Catassi (Università Politecnica delle Marche, Ancona) (Fig. 1).

En este estudio, los investigadores proporcionaron a un grupo de lactantes una dieta con gluten a partir de los 6 meses de edad y al grupo restante no se le introdujo el gluten hasta los 12 meses. Se reclutaron 729 niños –387 en el primer grupo con gluten y 332 en el segundo sin gluten– hasta los 12 meses.

De acuerdo con resultados preliminares, el 10% de niños en cada grupo desarrolló EC demostrada con biopsia a la edad de 5 años.

Además, en un estudio publicado recientemente, han visto que la prevalencia de EC potencial y el porcentaje de anticuerpos relacionados con la EC transitorios son altos en lactantes con riesgo familiar de EC. En los niños asintomáticos con serología positiva, la decisión de realizar una biopsia intestinal debe ser precedida por un periodo de al menos 3-12 meses, durante el cual se repetirá la serología varias veces.

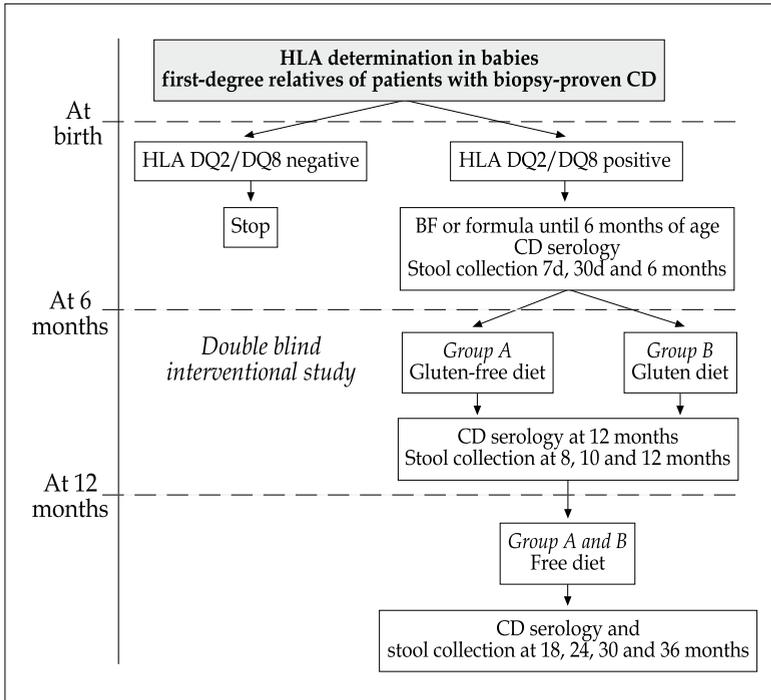
### The Celiac Disease Infant Nutrition Consortium (CDINC)

Estudio americano multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, intervencional.

En este estudio, coordinado por el Prof. Alessio Fassano (University of Maryland), en el que está previsto que participen alrededor de 1.000 niños, se inició en abril de 2008 y finalizará en 2017.

El gluten (entre 3-5 g/día) se introduce, en el grupo de niños con intervención (grupo B), desde los 6 hasta los 12 meses. El resto de niños (grupo A) recibirán dieta sin gluten hasta los 12 meses. A partir de los 12 meses, ambos grupos seguirán una dieta libre (con gluten) normal para la edad. El seguimiento se prevé hasta los 2 años. (Fig. 2).

Hasta ahora los investigadores tienen datos completos de 16 niños, incluyendo la microbiota de 5 de ellos. Estos resultados preliminares muestran una diferencia interesante entre los que son HLA-DQ2/8 positivos y los negativos: existe un déficit o ausencia total hasta los 24 meses de edad de miembros de la familia *Bacteroidetes* en la microbiota gastrointestinal de los niños DQ2/8 positivos. Alguna de estas



**Figura 2.** The celiac disease infant nutrition consortium (CDINC). Esquema de intervención.

bacterias, como *Bacteroides fragilis*, poseen un rol importante en la salud del sistema inmune, con capacidad de proteger ante el inicio de enfermedades autoinmunes como la EC. Esta cepa es predominante en los niños sin predisposición genética para la EC. En este pequeño grupo de 16 niños, ha aparecido un caso de EC y otro de DM1, ambos en el grupo B (gluten introducido a los 6 meses).

Estos autores han identificado metabolitos que eran detectables meses antes del inicio de la enfermedad autoinmune y especulan como un método potencial de prevención de la EC en lactantes genéticamente predisuestos, la manipulación de la microflora intestinal.

### Prevention of Celiac Disease (PREVENTCD Study)

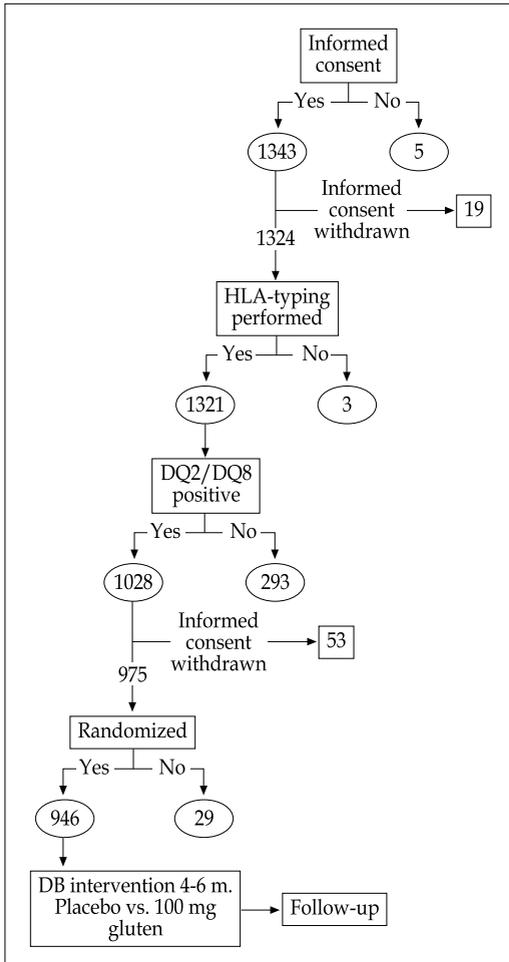
A principios del 2007 se inició un estudio europeo multicéntrico financiado por la Unión Europea (PREVENTCD, FP6-Food-036383). La coordinadora del mismo es la Dra. Luisa Mearin (Leiden University).

Es un estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, con intervención dietética, donde los recién nacidos que eran HLA-DQ2-8 positivos, fueron separados en dos grupos, un grupo de inducción de tolerancia al gluten y un grupo control. (Fig 3).

En el grupo de inducción, a los 4 meses se introdujeron 100 mg de gluten, preferentemente mientras el bebé tomaba lactancia materna, para promover la tolerancia al gluten. A los 6 meses, tanto en el grupo control (que no había ingerido nada de gluten), como el de inducción, se introdujo el gluten en pequeñas cantidades hasta los 10 meses, momento en el que podían consumir el gluten libremente.

La teoría es que pequeñas cantidades de una sustancia, administradas gradualmente, durante un teórico periodo "ventana", provocan que el sistema inmune aprenda a no reaccionar contra esta sustancia en el futuro.

Los niños inicialmente iban a ser controlados durante 3 años, pero para poder seguir estudiando la evolución, se acordó realizar se-



**Figura 3.** Prevention of celiac disease (PREVENT CD Study). Esquema de intervención.

guimiento de todos los niños al menos hasta los 8 años.

Si entre el grupo de intervención (100 mg de gluten entre los 4-6 meses), los casos de EC se reducen un 50%, la estrategia de intervención se consideraría efectiva.

Los códigos de los niños siguen cerrados, es decir, se mantiene el doble ciego, hasta julio de 2013, momento en que todos los niños habrán cumplido los 3 años de edad (la edad media en estos momentos es de 4,1 años).

Resultados preliminares nos muestran que hasta el momento, se han confirmado 62 casos

de EC (59 con biopsia y 3 con los recientes criterios sin biopsia según la ESPGHAN). En el 68% de los casos, el diagnóstico se realizó en niños por debajo de los 3 años de edad.

La prueba de la anti-transglutaminasa tipo 2 (TTG2) mostró un elevado valor predictivo en todos nuestros casos, siendo positiva en el 100% de los niños que fueron diagnosticados de EC, incluso por debajo de los 2 años de edad.

La incidencia acumulada de EC en nuestra cohorte es del 5,7% a los 3 años y del 10,2% a los 4 años.

No hemos observado relación entre la aparición de EC y quién es el caso índice en la familia, la edad gestacional, peso al nacimiento, ingesta de calostro ni duración de la lactancia materna.

Existen diferencias significativas en cuanto al sexo (más casos en niñas) y también en cuanto al tipo de genética (incidencia acumulada a los 4 años en homocigotos del 36,5% y del 18,2% en heterocigotos DQ2 y haplotipo DQ8).

Al igual que en otras cohortes, ha habido casos de niños con autoinmunidad (TTG y/o AGA IgA) transitoria. Los anticuerpos inespecíficos (anti-gliadina) aparecen más precozmente que los específicos (anti-transglutaminasa), pero hemos observado un patrón diferente de anticuerpos entre los niños con y sin enfermedad celíaca. Así, los niños que presentaron una respuesta precoz a los AGA/DPG tuvieron menos riesgo de enfermedad celíaca. Se trataría quizás de una respuesta protectora frente a la enfermedad, que debemos ver si se mantiene en el futuro.

Esperamos disponer de más datos una vez que podamos eliminar el doble ciego próximamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Myleus A, Ivarsson A, Webb C, et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-yr-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49: 170-6.
2. Szajewska H, Chmielewska A, Piescik-Lech M, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 607-18.

3. Henriksson C, Boström AM, Wiklund IE. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evid Based Med*. 2012 Aug 17 (En prensa).
4. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005; 293: 2343-51.
5. Sansotta N, Piacentini GL, Mazzei F, et al. Timing of introduction of solid food and risk of allergic disease development: understanding the evidence. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Dec 31 (En prensa).
6. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatrics*. 2012; 12: 194
7. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al: Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-40.
8. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*. 2010; 125: e1433-40.
9. Lionetti E, Castellaneta S, Pulvirenti A, et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth. *J. Pediatr* 2012; 161: 908-14.
10. Sellitto M, Bai G, Serena G, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One*. 2012; 7: e33387.

# 17 | La dieta sin gluten

*M.C. Calvo Romero*

*Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario de Valladolid.*

## LA DIETA SIN GLUTEN

Una vez que se ha diagnosticado la enfermedad celíaca (EC), el único tratamiento existente en la actualidad consiste en mantener una dieta estricta sin gluten y mantenida toda la vida, lo que permite la normalización de los síntomas a partir de las dos semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años. Está demostrado que la ingestión incluso de muy pequeñas cantidades de forma continuada puede dañar las vellosidades intestinales o provocar otros trastornos y alteraciones no deseables, incluso en ausencia de síntomas.

La dieta libre de gluten debe aportar todos los nutrientes necesarios para el paciente según su edad, según la etapa evolutiva de la enfermedad y según la situación de gravedad.

## ¿QUÉ ES EL GLUTEN?

El gluten es una fracción de las proteínas de los granos de cereal. Estas proteínas, refiriéndonos al trigo, están presentes en el endosperma de este grano, y se pueden clasificar en 4 fracciones de acuerdo a su solubilidad: albúminas (solubles en agua), globulinas (solución salina), gliadinas (solubles en alcohol) y gluteninas (solubles en ácidos, bases, detergentes...).

Las gliadinas y las gluteninas son las denominadas "prolaminas", al igual que sus homólogos del centeno, cebada y avena: secalina, hordeína y avenina, respectivamente.

El término "gluten" es utilizado generalmente para referirnos tanto a las prolaminas

del trigo como a las otras prolaminas contenidas en otros cereales, y tanto unas como otras se caracterizan por un alto contenido en los residuos prolina y glutamina, que contienen fragmentos tóxicos capaces de estimular una respuesta inmune inadecuada con lesión intestinal en la mayoría de los pacientes con enfermedad celíaca. Aunque recientemente se ha puesto en entredicho la toxicidad de la avena, no se dispone de estudios concluyentes al respecto.

El gluten es una proteína barata y de bajo valor nutritivo a pesar de ser la base del pan, probablemente el alimento más antiguo y con más distribución entre todas las culturas. El gluten posee capacidad de elasticidad llamada también "fuerza de la masa" y capacidad de retener aire en la matriz proteica, lo que lo hace idóneo para la elaboración del pan.

El gluten se obtiene por el lavado continuo de la masa hecha con harina y agua, secándola después a temperaturas no muy elevadas. Entre sus ventajas se encuentran:

- Incrementa la fuerza y la tolerancia de la masa.
- Aumenta la absorción del agua.
- Al mejorar la retención de gas durante la fermentación, aumenta el volumen del pan.
- Refuerza las paredes laterales del pan de molde.
- Aumenta la conservación y la esponjosidad del pan de molde.
- Aumenta la resistencia del pan de molde, consiguiendo que no se desmigüe.

## ¿CÓMO SE PUEDE REALIZAR UNA DIETA SIN GLUTEN?

Eliminando de la dieta cualquier producto que lleve como ingrediente: trigo, avena, cebada, centeno, espelta, kamut y triticale (cereal obtenido por cruce de trigo y centeno), así como todos sus derivados: almidón, harina, panes, pastas alimenticias, etc.

El Codex Alimentario establece como límite máximo de contenido en gluten, para que los productos considerados sin gluten, la cifra de 20 ppm y 200 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo. Esta normativa está actualmente en revisión, ya que se desconoce la cantidad máxima de gluten que puede consumir un paciente celíaco sin perjuicio para su salud.

La cantidad mínima de gluten necesaria para inducir la aparición de síntomas no está aún del todo clara. Catassi, en 2007, publica cómo la ingesta de unas dosis de gluten menores de 50 mg diarios no inducen cambios significativos en la mucosa intestinal, pero 50 mg o más de gluten/día sí lo logran a pesar de comprobar una variabilidad individual en esta respuesta.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que las cantidades seguras se encuentran entre 10 y 50 ppm. Más seguro sería menos de 10 ppm o, mejor aún, 0 ppm, lo que conllevaría a una escasa disponibilidad de alimentos libres de gluten.

La principal dificultad para alcanzar alimentos con cifras tan seguras está en la complejidad para detectar el gluten de forma rutinaria, especialmente en los alimentos elaborados, lo que hace que dichos productos puedan llegar a tener precios elevados. En la actualidad se dispone de métodos inmunológicos y no inmunológicos (espectrometría de masas), de detección de gluten de alta sensibilidad, que permiten detectar gliadina a partir de 2 ppm.

Para facilitar su realización y reconocer los alimentos libres de gluten, es preciso ver el etiquetado de todos los alimentos industriales, en el cual solo pueden figurar como aptos para

celíacos aquellos en los que el contenido en gluten no supere 10 mg por kilo.

Es preciso advertir que en este etiquetado puede aparecer la presencia de una serie de ingredientes que contienen o pueden contener gluten: gluten, cereales, harina, almidones modificados (E-1404, E-1410, E-1412, E-1413, E-1414, E-1420, E-1422, E1440, E-1442, E-1450), amiláceos, fécula, fibra, espesantes, sémola, proteína, proteína vegetal, hidrolizado de proteína, malta, extracto de malta, levadura, extracto de levadura, especias y aromas.

Además de la etiqueta, estos productos han de llevar su logotipo: la espiga barrada para todos los países europeos. En España es la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) quien controla el buen uso de este logotipo. Esta Federación es, también, la responsable de la Marca de Garantía 'Controlado por FACE'.

Una de las funciones de FACE es confeccionar anualmente una Lista de Alimentos aptos para Celíaco en las que se recogen marcas y productos, de aquellos fabricantes que han comunicado a FACE la ausencia de gluten en los mismos (conforme a los requisitos exigidos por FACE) para facilitar su elección al consumidor, pero siempre con carácter informativo. La responsabilidad final de esta información será siempre del fabricante que suministra la relación de sus productos aptos para celíacos.

Asimismo, FACE ha editado una guía denominada *Cómo ofrecer una dieta sin gluten en los comedores escolares* en la que se ofrecen recomendaciones para elaborar menús que atiendan las necesidades de los niños celíacos, estando disponible en: [www.celíacos.org](http://www.celíacos.org).

También es importante el conocer el hecho de que algunos productos farmacéuticos utilizan gluten, harinas, almidones u otros derivados para la preparación de sus excipientes. En España, la normativa farmacéutica exige que las especialidades farmacéuticas de uso humano en las que se utilicen como excipientes gluten, harinas, almidones u otros derivados de los anteriores, que procedan de trigo, triticale,

avena, cebada o centeno, deben indicar en su material de acondicionamiento y en el epígrafe "composición" su presencia y la cantidad.

Respecto a la ingesta de avena por parte del paciente celíaco, mencionar que aunque hay trabajos que ponen en entredicho la toxicidad de este cereal, en la actualidad no hay unanimidad en considerar la avena como una proteína segura, por lo que la recomendación más generalizada es el desaconsejar su consumo.

Y, por último, comentar dos trabajos que se han publicado en este mismo año, 2013, en el *American Journal of Clinical Nutrition*, que concluyen que los productos sin gluten comercializados en varios países de Europa, entre los que se encuentra España, son seguros, y las pequeñas cantidades residuales que pueden tener como consecuencia de su elaboración solamente supondría un riesgo que no superaría al 0,18% de los pacientes celíacos.

## **VENTAJAS DE REALIZAR UNA DIETA SIN GLUTEN**

Como se ha mencionado anteriormente, al eliminar el gluten de la dieta va a desaparecer la sintomatología, más o menos de forma inmediata, posteriormente se van a normalizar las alteraciones serológicas y, por último, se va a recuperar la lesión de la mucosa intestinal, que en los adultos puede demorarse hasta 2 años o más.

Numerosos estudios publicados concluyen que el desarrollo de enfermedades autoinmunes en pacientes celíacos se incrementa al aumentar el tiempo de exposición al gluten y cuanto mayor sea la edad al diagnóstico, por ello el realizar una dieta estricta de gluten de forma permanente podría en cierto modo disminuir la incidencia de dichas patologías.

Otro hecho fundamental para apoyar la realización de una dieta estricta sin gluten es el prevenir problemas que se han evidenciado, especialmente en la edad adulta, como son osteopenia y/u osteoporosis, abortos de repetición, retrasos de crecimiento fetal intrauterino, infertilidad masculina y un elevado riesgo de neoplasias en el tracto digestivo, principalmen-

te. Todas estas complicaciones son, la mayoría de veces, reversibles al instaurar la dieta exenta de gluten.

Como hemos mencionado, en el celíaco adulto que ingiere gluten está demostrada una mayor posibilidad de padecer enfermedades malignas, linfomas no Hodgkin y linfomas intestinales, que la población general. En pacientes celíacos diagnosticados de adultos, después de llevar más de 5 años con dieta sin gluten se ha visto que el riesgo de desarrollar enfermedades malignas es el mismo que el de la población general. En los pacientes que hacen transgresiones se observa el incremento de cáncer intestinal (linfomas, carcinomas). De ahí que la dieta sin gluten deba llevarse durante toda la vida.

Más recientemente se ha demostrado que celíacos que ingieren gluten presentan un mayor número de alteraciones cromosómicas que la población control, tanto niños como adultos y que dichas alteraciones se equiparaban tras un periodo de dieta sin gluten, lo que lleva a la conclusión de que la presencia de aberraciones cromosómicas en el individuo celíaco no es un fenómeno constitucional, sino un fenómeno inducido y reversible, probablemente secundario a una situación de inflamación intestinal crónica. Todo ello explicaría el mayor riesgo de enfermedades neoplásicas, fundamentalmente intestinales, que presenta el paciente celíaco no tratado o con ingesta de gluten.

## **DIFICULTADES PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA DIETA**

Aunque por lo anteriormente dicho, pueda parecer sencillo el realizar esta dieta, en la práctica puede llegar a ser un reto tanto para el paciente, como para el médico o el dietista que la pauta, ya que se van a encontrar con los siguientes problemas:

- Posible falta de veracidad de los etiquetados de productos de fabricación industrial.
- Posible contaminación industrial con harina de trigo de los alimentos que por naturaleza no contienen gluten.

- Dificultad para comer fuera de casa en comedores colectivos, tanto a nivel escolar como laboral. En restaurantes tener mucha precaución con los menús y en aviones las siglas que identifican a los menús sin gluten son GFML (*gluten free meal*).
- Elevado precio de los productos especiales industriales "sin gluten". La condición de enfermo celíaco no da lugar a ningún tipo de deducción o desgravación y tampoco existe en la actualidad ninguna subvención o ayuda individual para la compra de alimentos especiales sin gluten. En el último informe sobre precios de los productos sin gluten elaborado por FACE en el 2012 muestra que en una dieta de entre 2.000 y 3.000 calorías, una familia debe afrontar un gasto extra de 1.525,18 euros al año, y como ejemplo se puede reseñar el producto que encabeza la clasificación de las diferencias más significativas es el pan rallado para celíacos, cuyo precio por kilo es de 12,35 euros, mientras que el pan rallado normal tiene un coste de 1,29 euros/kilo. A pesar de ello, una buena noticia al respecto es que el Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas, a través de la Dirección General de Tributos, ha contestado a la consulta que FACE realizó para conseguir la bajada del IVA al 4% en el pan y la harina sin gluten, que desde septiembre del 2012 tributaba al 10%.
- El gluten que pueden llevar algunos medicamentos en el excipiente.

Por todo ello, es imprescindible un adecuado asesoramiento por parte de los expertos a todos los pacientes y familiares.

## ADHERENCIA

La adherencia a la dieta sin gluten es la clave del éxito en el tratamiento y la prevención de complicaciones pero no pocas veces el paciente puede sentirse privado de productos apetecibles, lo que hace que realice transgresiones.

La dieta libre de gluten impacta en todas las actividades que implican la alimentación, por lo que es difícil de mantener durante toda la

vida y algunos autores han demostrado cómo la adherencia estricta a esta dieta no va más allá del 42,5%.

A pesar de ello, según nuestra experiencia el cumplimiento suele ser ejemplar en la infancia ya que los niños aceptan de buen grado dicha dieta, lógicamente dependen de los padres que asumen dicha responsabilidad. Los problemas suelen aparecer en la adolescencia y son frecuentes las transgresiones, dado que el paciente se puede encontrar bien y sin síntomas aunque ingiera cantidades de gluten. Algunos autores han demostrado que los adolescentes celíacos que ingieren gluten tienen peor calidad de vida que los adolescentes que cumplen la dieta.

## POTENCIALES PROBLEMAS DE LA DIETA SIN GLUTEN

El principal efecto secundario descrito asociado a la dieta exenta de gluten es la aparición de estreñimiento por eliminar de la dieta algunos productos elaborados a partir de cereales con gluten que son ricos en fibra (pan, galletas, productos de bollería y repostería, cereales para el desayuno, salvado, etc.). La mejor manera de corregirlo es recomendar un mayor consumo de frutas, verduras y legumbres.

Otro efecto poco deseable es la potencial situación de hiperlipemia, sobrepeso u obesidad, ocasionada de consumo de productos sin gluten de fabricación industrial, en los que para mejorar su presentación y su palatabilidad tienen un mayor contenido en grasas.

Algunos autores hablan de un déficit de vitaminas y oligoelementos en los pacientes con dieta sin gluten, basándose en el hecho de que muchos granos de cereal están enriquecidos con vitaminas y nutrientes (hierro, calcio, tiamina, riboflavina, ácido fólico, niacina, folatos), que no los ingerirían en su dieta; sin embargo, recientemente se ha demostrado que los déficit nutricionales encontrados en estos pacientes son inherentes a una mala planificación individual de la dieta, y no de la exclusión del gluten. Ahondando en este hecho, otros autores demuestran cómo estudiando el estado nutricio-

nal de pacientes celíacos mayores de 12 años y a los familiares directos que conviven con ellos no solo no presentan un riesgo nutricional, sino que más bien siguen la tendencia a sobrepeso/obesidad de la población actual.

## RESUMEN

Con todo ello podemos concluir que, en la actualidad, la dieta sin gluten puede ser muy variada, deliciosa, equilibrada y segura y una buena norma sería basar esta dieta en alimentos naturales, que no contengan gluten, reservando el consumo de productos manufacturados denominados "sin gluten" para casos y situaciones concretas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bravo F, Muñoz MP. Adherencia e impacto de la dieta sin gluten en niños con enfermedad celíaca. *Rev Chil Pediatr.* 2011; 82: 191-7.
2. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebocontrolled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 160-6.
3. Collin P, Maki M, Kaukinen K. Safe gluten threshold for patients with celiac disease: some patients are more tolerant than others. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 260-1.
4. Gibert A, Kruizinga AG, Neuhold S, Houben GF, Canela MA, Fasano A, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 109-1.
5. Holmes GKT. Celiac disease and malignancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 20-4.
6. Kolacek S, Jadresin O, Petrovic I, Misak Z, Sonicki Z, Westerby Booth I. Gluten-free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 177-80.
7. Polanco I, Larrauri J. Does transient gluten intolerance exist? En: Kumar PJ, WalkerSimyh JA (Eds). *Coeliac disease: one hundred years.* Middlesex: Ledds University Press; 1990. p. 226-30.
8. Ruiz-Díaz A, Polanco I. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca. *Pediatrka.* 2002; 22: 311-9.
9. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Wolf-Dietrich H, et al. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 555-61.
10. West J, Logan R, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with caeliac disease: population based cohorte study. *BMJ.* 2004; 329: 716-9.



# 18 | Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca

*F. Sánchez-Valverde Visus, S. Zarikian Denis, V. Etayo Etayo*

*Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

## INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista del tratamiento, la enfermedad celíaca (EC) ha presentado pocas variaciones desde que se descubrió que el agente ambiental implicado en la reacción inflamatoria del intestino era el GLUTEN. En este sentido, la dieta sin gluten (DSG) ha sido, es y seguirá siendo un tratamiento totalmente razonable y efectivo en la EC. Sin embargo la DSG, en contraposición a su efectividad, resulta en exceso penalizante por su alerta constante y su persistencia en el tiempo, originando en ocasiones problemas de adhesión al régimen. Esta dieta exige una disciplina de vigía excesiva y los pacientes con EC desean saber si ellos pueden solucionar su problema con alguna “pastillita” o con alguna vacuna como el resto de los enfermos crónicos. En definitiva, poder cumplir con lo prescrito con una pastilla al día o en todo caso someterse a un régimen de mañana-tarde-noche.

Por otra parte, existen los problemas de la posible contaminación con gluten de cualquier alimento (dado que la nuestra es una sociedad en la que culturalmente el trigo está muy presente), así como que la dieta es bastante más cara que una dieta normal y además en algunos casos, sobre todo en adultos, la respuesta a la DSG no es satisfactoria. Los propios enfermos con EC a la hora de sus preferencias responden en cuanto a las alternativas terapéuticas en un futuro que se inclinan por la vacuna, por su carácter más definitivo, y con menos intensidad por el tratamiento enzimático o el anti-zonulina. Los pacientes con EC, al igual que muchas

enfermedades crónicas digestivas son grandes consumidores de medicina alternativa.

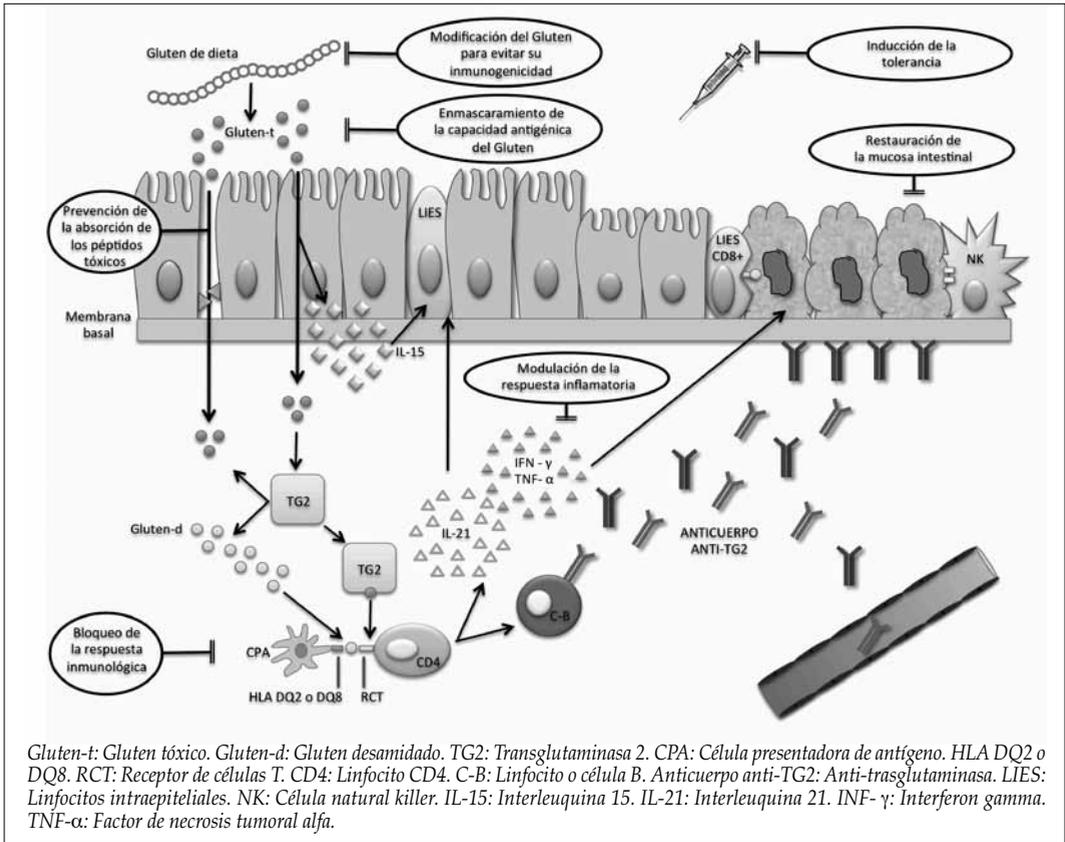
El área de desarrollo en la búsqueda de nuevos tratamientos de la EC se basa en el descubrimiento de los diversos mecanismos implicados en la etiopatogenia de la EC: la alteración en la permeabilidad de la mucosa, los procesos autoinmunes y la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal que están permitiendo en los últimos tiempos plantear alternativas terapéuticas relacionadas con dicho conocimiento. Por otra parte, en relación con el agente ambiental desencadenante de la respuesta autoinmune diversas investigaciones están avanzando en la consecución de harinas de trigo sin capacidad inmunogénica para los EC.

## ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

En base al conocimiento actual de la etiopatogenia de la EC (Fig. 1), las posibles alternativas de tratamiento en desarrollo o por desarrollar serían las siguientes:

### 1. Modificación del gluten para evitar su inmunogenicidad

En el momento actual el único tratamiento efectivo de la EC es la DSG. Pero, como ya se ha comentado, a largo plazo este tratamiento presenta diversos grados de dificultad y penalización social por lo que hay pacientes que no llevan bien la dieta. En una serie de 101 pacientes con EC diagnosticados en la edad pediátrica (edad media 2,5 años) se pudo comprobar que después de una media de 15 años con DSG, un



**Figura 1.** Etiopatogénesis de la EC y posibles alternativas de tratamiento.

9% no cumplían la dieta y un 19% eran transgresores habituales. Estas cifras son superiores cuando el diagnóstico se realiza en edad adulta y la adhesión a la DSG es más baja.

La búsqueda de una harina de trigo en que la gliadina pierda su inmunogenicidad para los EC mediante manipulación genética de su estructura antigénica se viene haciendo desde hace varios años. No es tarea fácil ya que dicha estructura está asociada a las características de panificación del producto final. La introducción generalizada del consumo de trigo en la historia del desarrollo del hombre es relativamente reciente. En un principio había dos especies de trigo, uno tetraploide *Triticum turgidum* (AABB) y otro diploide *Triticum tauschii* (DD), y a partir de ambos se desarrolló el hexaploide *Triticum aestivum* (AABBDD), que es el que se usa ahora

masivamente en la industria del pan de trigo. Se ha demostrado que las alfa-gliadinas tóxicas para la EC se codifican por el genoma DD y no en las especies AA y BB. Se han realizado modificaciones genéticas para conseguir trigos con baja cantidad de alfa-gliadinas y beta-gliadinas que han demostrado su falta de toxicidad en EC pero también su capacidad de aglutinación y panificación es peor.

## 2. Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten

En esta opción terapéutica se ingiere el gluten y se trata de que antes de que llegue a la mucosa intestinal tenga disminuida o anulada la capacidad antigénica de los péptidos tóxicos de gliadina. La prevención de la formación del péptidos 33-mer y otros posibles péptidos tóxi-

cos sería el primer paso para evitar el inicio del proceso inmunológico en la mucosa intestinal.

### 2.1. Detoxificación mediante bacterias probióticas

#### *Lactobacilos*

Se han realizado algunas investigaciones añadiendo *Lactobacilos* a la masa fermentada de la harina de trigo, y al parecer estos organismos tienen capacidad para lisar las uniones prolina-glutamina que están muy presentes en los péptidos derivados del gluten disminuyendo la inmunotoxicidad de dichos epítomos. Es necesario comprobar la palatabilidad y la capacidad de cocción de estos productos ya que se trata de estudios en fase muy preliminar.

#### VSL#3

El VSL#3 es un prebiótico formado por la mezcla de tres tipos o especies de bacterias, incluyendo entre ellas bifidobacterias (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* y *Bifidobacterium breve*), lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp., *Lactobacillus bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*) y *Streptococcus salivarius* subsp., *Thermophiles*. La eficacia de este producto está ligada a que durante el procesamiento de las harinas de trigo es capaz de disminuir la toxicidad de las gliadinas

### 2.2. Hidrólisis de péptidos tóxicos de la gliadina. Tratamiento enzimático

#### *Prolyl endopeptidasas (PEPs)*

Están presentes en mucosa intestinal, pero son producidas también por algún hongo como el *Aspergillus niger*, que es con el que hay más experiencia pero otros microorganismos tienen también PEPs (*Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas caps*). Estos enzimas proteolíticos tienen predisposición a romper o digerir polipéptidos ricos en prolina en pequeños péptidos que posteriormente serán absorbidos por la mucosa intestinal. La eficiencia de estos enzimas aumenta mucho con la presencia de gluten con lo cual es necesario ingerir a la vez el gluten y el

enzima. Se han realizado diversos estudios preliminares barajando esta hipótesis y aunque parece confirmarse el efecto positivo, es necesario establecer la cantidad de enzimas proteolíticos a ingerir y el tiempo adecuado para su ingesta en relación con la ingestión del alimento.

#### ALV003

El ALV003 es una mezcla de dos glutenasas que ha demostrado su eficacia en mitigar la reacción inmune de la mucosa intestinal y el daño celular probado mediante biopsias intestinales en un estudio en fase II. Aunque no ha mostrado un efecto directo sobre los síntomas clásicos de EC, sí parece mejorar los síntomas mínimos abdominales en el grupo estudio comparado con el grupo placebo.

#### Otros enzimas potenciales

Se han descrito otros enzimas con capacidad proteolítica que se están investigando por su capacidad para detoxificar el gluten como los implicados en la germinación de los cereales de la familia *Triticeae* y enzimas del género *Rothia* aislados en la placa dental y que degradan el gluten aunque todavía están sin identificar.

### 2.3. Fijación del gluten con poliméricos.

#### *Polímero sintético (poly) (hydroxyethylmethacrylateco-styrene sulfonate)*

Estos polímeros sintéticos originan en unión con la gliadina una superestructura estable en las condiciones ambientales del estómago e intestino que evita la acción de los enzimas favorecedores de la absorción de los péptidos tóxicos de gliadina. Esta puede ser una buena alternativa por su bajo coste, pocos efectos secundarios y permite la alternativa de ser ingerido ocasionalmente cuando no dispongamos de garantía de que se este ingiriendo alimentos sin gluten.

### 3. Prevención de la absorción de los péptidos tóxicos de la gliadina

#### *Larazotida*

La larazotida es un hexapéptido sintético derivado de una toxina de la *Zonula ocludens* del

vibrio cólera y se utiliza para evitar la apertura de las "tight junctions" de las células epiteliales del intestino delgado. Estudios en fase I sugieren un efecto protector de barrera y reduce la producción de citoquinas así como la sintomatología de individuos con EC sometidos a dieta sin gluten. Otros estudios en fase II han demostrado la eficacia de esta droga en la disminución de los anticuerpos de la EC y de la sintomatología. Esta droga influye en la absorción paracelular de gluten y no en la transcelular por lo que es necesario combinarla con otras drogas.

#### 4. Bloqueadores de respuesta inmunológica

##### *Bloqueo de la presentación del antígeno*

###### *Inhibición de la transglutaminasa tisular*

Hay diversos tipos de transglutaminasas en el cuerpo humano (8 tipos) entre las cuales la Tg2 es la más presente en intestino. En la patogenia de la EC, los péptidos tóxicos se introducen en las células T unidos al HLA Dq2 / Dq8. La actuación de la transglutaminasa sobre los restos de glutamina de los epitopos transformándolos en glutamato aumenta la afinidad por el HLA. La tTG2 tiene un efecto pro inflamatorio claro en la lámina propia aumentando la presencia de epitopos inmunoreactivos. Existen 2 tipos fundamentales de inhibidores de la tTG2: reversibles e irreversibles. Los inhibidores irreversibles forman un enlace covalente estable con esta enzima y esto previene la desamidación de la gliadina. Parecen más interesantes los inhibidores reversibles, entre los cuales tenemos la cistamina, los moduladores del acoplamiento aldehído de la tTG y los derivados del cinamoyl triazol.

En general la experiencia *in vitro* con este tipo de terapias han demostrado muchos efectos secundarios por una falta de especificidad sobre la tTG2 y además este método no inhibe la respuesta inmune innata.

##### *Bloqueadores del reclutamiento de linfocitos*

###### *Integrina $\alpha_4 \beta_7$ y MAdCam-1*

Los linfocitos T expresan la integrina  $\alpha_4 \beta_7$  la cual se une a la adhesina mucosa favorecedora

de la adhesión (MAdCAM-1) que permite la migración de los linfocitos a la mucosa intestinal. El natalizumab que es un anti- $\alpha_4$  y que se está ensayando en enfermedad de Crohn puede ser útil, pero sus efectos secundarios son muy elevados para plantear este tratamiento como práctico.

##### *Inhibidores de la unión CCL25-CCR9*

En la patogenia de la EC, el alojamiento específico de los péptidos tóxicos del gluten en las células T efectoras en la mucosa del intestino delgado está guiado por quimiocina CCL25 y su receptor CCR9. Dado que la activación de células T se considera como una de las piedras angulares en patogenia de la enfermedad celíaca, la obstrucción de la unión CCL25-CCR9 a través de la inhibición de los receptores específicos implicados parece ser una alternativa terapéutica en el futuro. Por ahora solo se ha estudiado en modelos animales de enfermedad de Crohn.

##### *CXCL10 - CXCR3*

CXCL10 y CXCR3 son otra pareja quimiocina-receptor implicada en la captación de los linfocitos en presencia de péptidos de gliadina y que puede abrir nuevas vías terapéuticas.

##### *Antagonistas del receptor específico NKG2D*

Las moléculas MICA interactúan con los péptidos tóxicos de gliadina y el receptor-activador NKG2D para activar los linfocitos *natural killer* (NK) que conduce a atrofia de las vellosidades. Por este motivo, los antagonistas NKG2D y los anticuerpos anti-NKG2D, se han propuesto como agentes terapéuticos en EC.

##### *Bloqueante de la unión HLA-DQ con las células T*

Esta es una estrategia terapéutica que se ha utilizado asimismo para tratar diabetes mellitus y artritis reumatoide, aunque sin mucho éxito debido a la dificultad técnica. Al sustituir la secuencia de aminoácidos el epitopo disminuye su capacidad de activar la cascada pro-inflamatoria.

## 5. Modulación de respuesta inflamatoria

El tratamiento con citoquinas, viene utilizándose en enfermedad inflamatoria intestinal desde hace un tiempo. Su rol en la EC clásica respondedora a DSG parece escaso dados sus efectos secundarios. Sin embargo, en el caso de EC refractaria es necesario contemplar esta posibilidad terapéutica.

### *Antiinflamatorios*

En caso de EC refractaria se han utilizado corticoides por vía general y budesonida. Asimismo, se ha descrito el uso de mesalazina aunque hay que recordar que la mayoría de estas formulaciones están preparadas para liberarse en colon y la inflamación en la EC afecta a intestino delgado.

### *Anticitoquinas*

La modulación de la producción de citoquinas se ha evaluado para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, aunque sus efectos secundarios pueden ser severos. La acción proinflamatoria de la (IL-15) y antiinflamatoria de la interleuquina-10 (IL-10) puede estar relacionada con los fenómenos de la tolerancia inmune y autoinmunidad. Hay diversos trabajos en fase experimental con anti-interferón-gamma TNF alfa, anti-IL-15 e IL-10.

## 6. Inducción de la tolerancia

En teoría, una enfermedad autoinmune en la cual se ha detectado los péptidos responsables de la reacción antigénica es susceptible del tratamiento modelo "vacunas". En el caso de la EC se han identificado varios de estos péptidos, pero parece que pueda haber otros subtipos que también estén implicados en la reacción autoinmune.

### *Anticuerpos anti-gliadina de clara de huevo*

Las ventajas de una inmunoterapia pasiva (por vía oral) son el bajo coste, facilidad de administración y accesibilidad a fenómenos inmunes en tracto digestivo. Los anticuerpos anti-gliadina de clara de huevo son fáciles de

obtener (Ig Y) y efectivos en la producción de inmunidad pasiva. Los preparados de Ig Y han demostrado resistencia a las condiciones del estómago y su efectividad en la neutralización de la gliadina y su absorción. Por ahora se dispone solo de resultados *in vitro*.

### *Vacuna para recuperar la tolerancia oral a la gliadina*

Se ha propuesto que la enteropatía autoinmune en la EC esta ocasionada por una pérdida de la inducción a la tolerancia oral al gluten. Se ha determinado los epitopos de la gliadina reconocidos por el 90% de los pacientes con EC. Se ha realizado un estudio en Fase I con una mezcla de gliadinas tóxicas modificadas  $\alpha$ - y  $\omega$ -gliadinas y B-hordeina.

### *Inoculación con Necator americanus*

La inoculación intradérmica de anquilostomas humanos (*Necator americanus*) se ha utilizado también para modular la respuesta inmune al gluten. Parece que por sí misma no consigue evitar una dieta sin gluten aunque parece influir en la patología en la reacciones inmunes a nivel de la mucosa intestinal.

## 7. Restauración de la mucosa intestinal mediante R-Spondina-1

La R-Spondina-1 es un mitógeno intestinal que estimula el crecimiento de células de la cripta, acelera la regeneración de la mucosa y restaura la arquitectura intestinal en modelos de ratón de colitis. Este agente todavía no se ha probado en seres humanos para ser considerado como un agente terapéutico en EC pero se dispone de algún estudio en fase preclínica.

## 8. Otras alternativas terapéuticas

Se han descrito otras alternativas de tratamiento que están siendo estudiadas en el contexto de otras enfermedades (fundamentalmente de tipo autoinmune, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y otras) cuyos resultados pudieran ser aplicables en EC. Entre estos tratamientos tenemos los anti-CD3:

visilizumab, teplizumab, otelixizumab; y anti-CD20: rituximab, tositumab, ibritumomab. Se trata de anticuerpos monoclonales actualmente en fase de investigación y, en cualquier caso, presentan muchos efectos secundarios y esto desaconseja su uso masivo, reservándose su uso para situaciones especiales (EC refractaria, etc.)

La inhibición de Rho y Rho-Kinasa, tratamiento utilizado para lesión axonal en lesión neurológica puede también tener aplicaciones en EC, aunque sus efectos secundarios lo desaconsejan, su mecanismo de actuación parece interesante para futuros planes terapéuticos en la EC.

## CONCLUSIONES

El estado actual de la investigación en la mayoría de las alternativas terapéuticas está en fase preclínica e incluso alguna de las posibilidades barajadas se encuentra en fase de hipótesis de trabajo sin desarrollar (teoría).

Una de las dificultades principales en el desarrollo de estas investigaciones es establecer un sistema más práctico para definir la eficacia en los resultados. La biopsia intestinal es demasiado invasiva, los marcadores serológicos son muy específicos pero poco sensibles y los marcadores de permeabilidad intestinal: xilosa, lactulosa, manitol, muy sensibles pero poco específicos. Por otra parte, algunos tratamientos producen claros efectos secundarios que desaconsejan su práctica generalizada. En la Tabla I podemos observar un resumen de las diversas alternativas terapéuticas que se están investigando en el momento actual.

La búsqueda de un medicamento específico que aúne todas las ventajas de cada una de las opciones barajadas será posiblemente la búsqueda de la "piedra filosofal" en el tratamiento de la EC. Hemos de recordar que el proceso autoinmune e inflamatorio se desencadena a pulsos cada vez que aparece gluten en la luz intestinal del paciente con EC y el medicamento ideal sería aquel que se tomase

en regímenes cómodos y que su efecto fuese de máxima duración. En este sentido, no es de extrañar que a los pacientes con EC lo que mejor les ha sonado hasta ahora es la posibilidad de una vacuna. Sin embargo, a veces lo que mejor suena no es lo que perdura en su efectividad. Actualmente estamos en los albores de este campo de la EC y es de esperar que en los próximos años se avance hacia alternativas prácticas en el tratamiento de la EC que al menos ofrezcan a los pacientes la posibilidad de elección entre ellas y la DSG.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lindfors K, Lähdeaho ML, Kalliokoski S, Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. Future treatment strategies for celiac disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2012; 16: 665-75.
2. Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35: 768-81.
3. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011; 269: 604-13.
4. Lerner A. New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: 144-7.
5. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1912-33.
6. Bethune MT, Khosla C. Oral enzyme therapy for celiac sprue. *Methods Enzymol*. 2012; 502: 241-71.
7. Tye-Din JA, Anderson RP, Ffrench RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M, et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol*. 2010; 134: 289-95.
8. Pinier M, Verdu EF, Nasser-Eddine M, David CS, Vézina A, Rivard N, et al. Polymeric binders suppress gliadina induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology*. 2009; 136: 288-98.
9. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, et al. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease – a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One*. 2011; 6: e17366.
10. Kjellev S, Haase C, Lundsgaard D, Ursø B, Tornehave D, Markholst H. Inhibition of NKG2D receptor function by antibody therapy attenuates transfer-induced colitis in SCID mice. *Eur J Immunol*. 2007; 37: 1397-406.

TABLA I. Nuevas estrategias terapéuticas en enfermedad celíaca.

Patogenia	Estrategia	Terapia	Tipo	Lugar de acción	Situación actual	Comentarios
Toxicidad gluten	Modificación del gluten para evitar su inmunogenicidad	- Harina de trigo con modificación génica	Dieta	Luz intestinal	En proceso Fase I-II	Problemas con panificación
	Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten	- Detoxicación mediante bacterias probióticas - Lactobacilos - VSL#3	Dieta	Luz intestinal	Descubrimiento (Hipótesis)	Se mantiene características de panificación
	Fijación del gluten con poliméricos	- Polímero sintético (poly) ( hydroxyethylmethacrylateco- styrene sulfonate	Dieta	Luz intestinal	Fase I	Barato y de fácil aplicación
Toxicidad péptidos específicos	Hidrólisis de péptidos tóxicos de la gliadina	- Prolyl endopeptidasas - ALV003 (glutenasas) - Otros enzimas potenciales: <i>Triticene</i> y género <i>Roithia</i>	Enzimático	Luz intestinal	Fase II Fase II Hipótesis	Necesidad de cubrir todos los péptidos tóxicos
Aumento de la permeabilidad intestinal	Prevención de la absorción de los péptidos tóxicos de la gliadina	- Larazotida	Péptido	Mucosa intestinal	Fase II b. Ensayo clínico	Necesidad de darlo con otros medicamentos
Alteración de la respuesta inmunológica	Bloqueo de la presentación del antígeno - Inhibición de la trasglutaminasa tisular	- Inhibidores reversibles: cistamina, moduladores del acoplamiento aldehído de la tIG y derivados del cinamoyl triazol.	Péptido	Lámina propia	Preclínicos	No hay estudios en humanos
	Bloqueo de la presentación del antígeno	- Inhibidores Integrina $\alpha 4 \beta 7$ y MAAdCam-1; Natalizumab	Molécula	Lámina propia	Preclínicos	
	- Bloqueadores del reclutamiento de linfocitos	- Inhibidores de la unión CCL25-CCR9 - Inhibidores de la unión CXCL10-CXCR3				
	Bloqueo de la activación de los linfocitos NK	- Antagonistas del receptor específico NKG2D	Molécula	Lámina propia	Preclínicos	
	Interferencia en la unión entre HLA-DQ y linfocitos T	- Bloqueante de la unión HLA-DQ con las células T.	Molécula	Lámina propia	Preclínicos	.../...

TABLA I. (Continuación) Nuevas estrategias terapéuticas en enfermedad celíaca.

Patogenia	Estrategia	Terapia	Tipo	Lugar de acción	Situación actual	Comentarios
Activación de la cascada proinflamatoria	Antiinflamatorios generales	- Corticoides genéricos - Budesonida - Mesalazina	Droga	Vía general y local	Hipótesis	Aplicables en EC refractaria
	Anticitocinas	- Anti-TNF- $\alpha$ - Anti-TNF- $\gamma$ - Anti-IL-15 - IL-10	Moléculas	Lámina propia	Preclínicos	Estudios en enfermedad de Crohn y otras
Alteración de la inmunidad adaptativa	Inducción a la tolerancia	- Acs Ig A de clara de huevo - Vacuna - <i>Necator americanus</i>	Varios	Luz intestinal	Hipótesis Fase I Fase II	Gran aplicabilidad
Daño (apoptosis) de la mucosa intestinal	Restauración de mucosa	- R-respondina		Lámina propia	Fase II b. Ensayo clínico (para enfermedad de Crohn)	
Otras	- Inhibición de Rho y Rho-Kinasa - Anti-CD3 - Anti-CD 20	- Fasumil, BA-10 - Visilizumab, Teplizumab, otelixizumab - Rituximab, tositumab, ibritumomab	Molécula, anticuerpos mono-clonales		Fase 1, II, III	Estudios en otras enfermedades

# 19 | Sensibilidad al gluten no celíaca

*M. García Alonso, M.J. Pérez-Grueso Macías, O. Lo Iacono*

*Sección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Tajo. Aranjuez (Madrid).*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la definición de la enfermedad celíaca (EC) ha sido objeto de una profunda revisión. Ha sido definido un espectro cada vez más amplio de presentaciones clínicas e histológicas, sobre todo gracias a los estudios de genética e inmunología, que han permitido una más precisa caracterización de esta condición. La EC, antes considerada una enteropatía sensible al gluten, es hoy definida como un proceso inmune sistémico mediado por alteraciones producidas por gluten y prolaminas afines en individuos genéticamente susceptibles. El denominador común de todos los pacientes con EC es la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas en relación con la ingesta de gluten, presencia de autoanticuerpos específicos [anti-transglutaminasa tisular 2 (tTG)/anti-endomisio (EMA)], haplotipos HLA-DQ2 y/o DQ8 y diferentes grados de enteropatía, que van desde la infiltración linfocítica del epitelio hasta la atrofia de las vellosidades de la mucosa intestinal.

Sin embargo, el gluten puede inducir otras condiciones patológicas, como alergia al trigo, que es una enfermedad mediada por inmunoglobulinas IgE, bien caracterizada desde el punto de vista inmunológico y clínico, y que no tiene ninguna relación con la EC. Recientemente, ha sido definida otra entidad, la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), que presenta clara relación y superposición, todavía mal definidas, con la EC. Actualmente, distintos trastornos morfológicos, inmunológicos y fun-

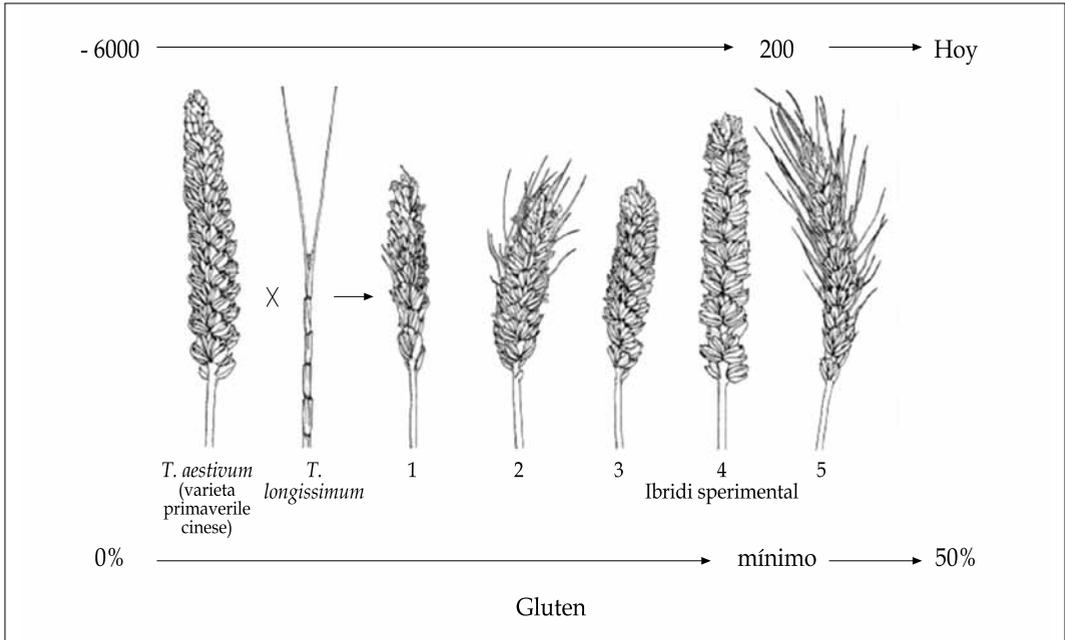
cionales han sido considerados en el espectro de SGNC, condición en la cual se pierde uno o más de los criterios clave que definen la EC (enteropatía asociada a unos haplotipos HLA y a la presencia de tTG), pero que responde a la dieta sin gluten.

La SGNC es considerada actualmente el trastorno más común relacionado con el gluten, aunque su prevalencia exacta es todavía desconocida.

En este capítulo revisaremos cuándo y por qué el gluten entra a formar parte de la dieta humana, así como el progresivo reconocimiento del gluten como agente patógeno. Definidos brevemente los criterios diagnósticos de la EC, comentaremos detenidamente la actual definición de SGNC y la necesidad de estudios para determinar su prevalencia real, las características clínico-patológicas y la consecuente necesidad de biomarcadores serológicos que puedan ayudar a definir y reconocer esta condición tan frecuente en la práctica clínica.

## EL GLUTEN EN LA DIETA HUMANA

Es solo en los últimos 10.000 años que los humanos se han expuesto al trigo. El trigo fue inicialmente cultivado en las fértiles regiones del Asia sud-occidental donde se produjo el desarrollo de la agricultura, que duró aproximadamente desde el año 9000 al 4000 aC. Por lo tanto, se podría considerar que el trigo y, consecuentemente, el gluten, son una introducción relativamente novedosa para la dieta del hombre.



**Figura 1.** Aumento del contenido en gluten en relación con la evolución genética del trigo.

En 1941, la falta de alimento básico y la necesidad de aumentar la producción agrícola motivaron la fundación de la Sociedad de Nutrición, cuyo objetivo principal era proporcionar un lugar de encuentro común para los trabajadores en los diversos campos de la nutrición. Uno de los primeros compromisos fue incrementar la producción de trigo. Este objetivo se alcanzó al final del siglo XX, cuando se consiguió aumentar 5 veces la producción de trigo mundial. Para alcanzar este resultado, y para conseguir harinas de mejor calidad, fue necesario cruzar distintos tipos de trigo hasta conseguir el trigo actual, que presenta un genoma de más de 150.000 genes, cuando al inicio del siglo XX presentaba un genoma de 10.000 genes. Este proceso se asocia al incremento del gluten antes presente en cantidad mínima y ahora constituyendo el 50% del producto (Fig. 1). El gluten (pobre en lisina y metionina) no tiene elevado valor biológico-nutricional pero confiere elasticidad y capacidad de cohesión a la masa de los productos alimentarios básicos, como el pan y la pasta.

## LA ENFERMEDAD CELÍACA

La primera descripción de la EC se atribuye a Samuel Gee en 1988, pero antes en 1950 Dicke, en su tesis doctoral, basada en la significativa reducción del diagnóstico *de novo* de EC coincidiendo con la falta de harina durante la II Guerra Mundial, relaciona la ingesta del gluten con la enfermedad. En 1970, otros autores demostraron que la alfa-gliadina era el principal componente nocivo del gluten y que el efecto desaparecía con su eliminación.

En el siglo pasado, la EC fue considerada infrecuente, con una incidencia estimada en el Reino Unido en 1950 de 1 cada 8.000 habitantes. Sin embargo, en la última década se calcula que la EC afecta al 1% de todos los adultos. La presentación en la edad adulta es actualmente más frecuente que en la pediátrica (9:1). Raramente se presenta con síntomas sugestivos de malabsorción, siendo más frecuente los síntomas gastrointestinales superponibles a los síntomas del síndrome de intestino irritable.

El retraso en el diagnóstico de EC es común. La duración de los síntomas hasta el diagnósti-

co es de 4,5 a 9 años. Además, por cada paciente adulto diagnosticado, se calcula que, aproximadamente ocho casos están todavía sin detectar. Estas evidencias han dado lugar al dicho “*si busca la EC, la diagnosticará*”. La detección inicial de los individuos con EC se puede realizar utilizando cualquiera/ambos anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa tisular (TTG). El valor predictivo positivo de estas pruebas serológicas es superior al 90%. Sin embargo, la biopsia duodenal con la demostración de atrofia vellositaria, se considera todavía obligatoria. En los últimos años ha adquirido un papel cada vez más relevante el diagnóstico genético, identificando el HLA DQ2/DQ8, el cual se presenta en la mayoría de los sujetos celíacos.

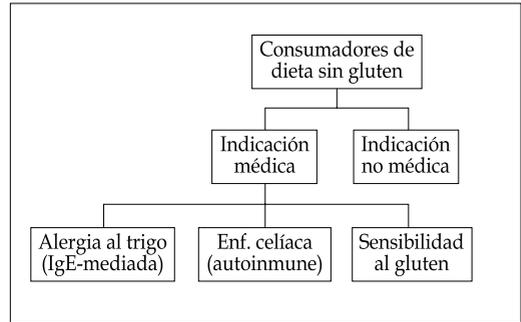
La piedra angular del tratamiento de la EC es el cumplimiento durante toda la vida de una estricta dieta sin gluten (DSG). En la mayoría de los pacientes, una dieta sin gluten conduce a la remisión clínica e histológica, la normalización de la tasa estandarizada de mortalidad, la reducción a largo plazo de complicaciones (p.ej. anemia, osteoporosis) y una mejora del bienestar psicológico y de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

El cumplimiento de una dieta sin gluten puede ser problemático, sobre todo al principio, por la falta de educación, las restricciones sociales, el limitado apoyo médico (médicos y dietistas), y en muchos casos por la falta de motivación del paciente dada la ausencia de síntomas en el momento del diagnóstico.

## EL ESPECTRO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON GLUTEN

Hasta hace poco, los términos sensibilidad al gluten y EC eran utilizados como sinónimos en la literatura.

El gluten, hasta hace poco, se había relacionado solo con EC y alergia al trigo. Por ello, en los pacientes con síntomas gastrointestinales y con valores normales de tTG e IgE, se descartaba esta etiología, sin sospechar que dichos síntomas pudieran estar en relación o ser inducidos por el gluten. Sin embargo, estudios



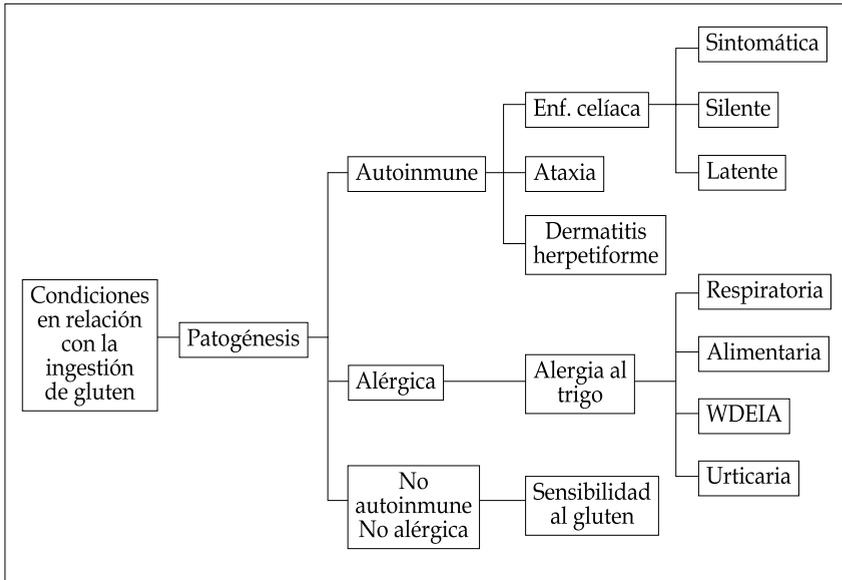
**Figura 2.** Consumidores de dieta sin gluten. No hay datos ciertos, pero es muy probable que el número de consumidores por “auto-indicación” sea el mayoritario.

recientes han demostrado que el gluten induce síntomas gastrointestinales sin tener relación con el diagnóstico de EC o alergia al trigo.

Kaukinen y cols., en un estudio publicado hace más de 10 años, valoró 94 adultos con síntomas abdominales en relación con la ingesta de cereales. En esta cohorte solo el 9% fue diagnosticado de EC, el 8% de EC latente y el 20% de alergia al gluten. El restante 63% de los sujetos del estudio no pudieron ser clasificados como EC o como alergia, pero presentaban síntomas en relación con la ingesta de gluten y clínicamente se beneficiaron de una dieta sin gluten.

Por otro lado, el mercado de los productos “sin-gluten” ha crecido progresivamente desde el 2004, alcanzando un volumen de 1.600 millones de dólares en 2010 y en este año 2012 la previsión es que pueda superar los 2.600 millones. Este incremento es ampliamente superior al que correspondería según el número de pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca, y se debe, en su mayor parte, a sujetos que se “autodiagnostican” como intolerantes al gluten (p.ej. pacientes con SII) y que excluyendo este de la dieta, refieren beneficio sintomático y una mejor calidad de vida (Fig. 2).

Con estas evidencias y considerando que el gluten puede inducir distintas situaciones clínicas en relación con la diferente respuesta del sistema inmune a la gliadina, que actúa de desencadenante, un grupo de expertos se



**Figura 3.** Condiciones en relación con la ingestión de gluten. (WDEIA: *wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis*).

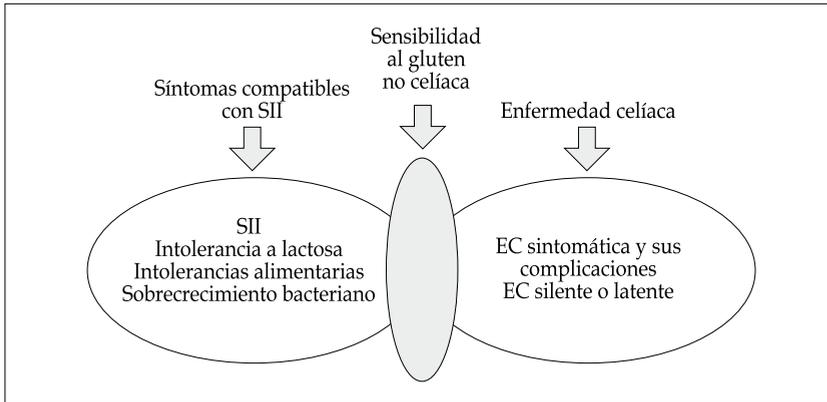
reunió en Londres en febrero de 2011 y revisó sistemáticamente el espectro de los trastornos relacionados con el gluten, proponiendo unas nuevas nomenclaturas para llenar los vacíos de las clasificaciones actuales.

En esta clasificación se identifican tres condiciones inducidas por el gluten: EC, alergia al trigo y sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), una forma de intolerancia al gluten que no satisface los criterios diagnósticos para EC, ni los de la alergia al trigo (Fig. 3).

La diversidad de estas condiciones inducidas por gluten indica que el sistema inmunitario responde a la gliadina de diferentes maneras, que en el caso de la SGNC es actualmente poco conocida y constituye un área de investigación muy prometedora para los próximos años. En la EC, existe un aumento de la permeabilidad del intestino delgado, lo que permite el paso aberrante de antígenos y la activación de una respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, que se manifiesta en el daño del intestino delgado y la producción de autoanticuerpos anti-transglutaminasa (tTG). Por el contrario, los pacientes con SGNC no presentan alteración de la permeabilidad intestinal. Se ha propuesto que por esto y por la

falta de los marcadores genéticos relacionados con el HLA DQ2 o DQ8, en estos pacientes pueda ocurrir que solo se active la respuesta inmune innata. Como resultado final, la respuesta inflamatoria del intestino no ocurre y no se producen las manifestaciones en relación con los anticuerpos anti-tTG y anti-endomisio. La SGNC es un término genérico y puede incluir una amplia gama de síntomas, tanto intestinales (p.ej. dolor abdominal, hinchazón, diarrea, etc.) como síntomas extraintestinales, entre ellos dolor de cabeza y migrañas, letargo y cansancio, déficit de atención y síndrome de hiperactividad, el autismo y la esquizofrenia, trastornos musculares, así como dolor óseo y articular. Verdu y cols. definen la SGNC como “una o más de las manifestaciones sintomáticas e inmunológicas que pueden estar presentes, tanto en la EC como en el síndrome del intestino irritable (SII)”, y por ello la define en el título de su trabajo como “tierra de nadie” entre esas dos condiciones (Fig. 4).

En el último año han sido publicados varios estudios que sugieren que los pacientes pueden sufrir síntomas del SII en relación con la ingesta de gluten, en ausencia de EC. En el estudio de Kaukinen y cols., que hemos citado anterior-



**Figura 4.** Los síntomas de los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca se solapan con los síntomas característicos de SII y de la EC.

mente, se observó que los síntomas referidos en relación con la ingesta de cereales eran: hinchazón (83%), diarrea (63%) y malestar abdominal (34%), síntomas totalmente en consonancia con los criterios de Roma para el diagnóstico de SII. De aquellos sujetos en quienes se excluyó una EC, los anticuerpos anti-gliadina estaban presentes en el 40%. Esto apoya la hipótesis de una estrecha relación entre la SGNC y el SII, y sugiere que, en individuos susceptibles al gluten, se produce una respuesta inmune que se manifiesta con la producción de anticuerpos anti-gliadina.

Wahnschaffe y cols. han sugerido que los niveles séricos de anticuerpos asociados a EC y el patrón HLA DQ2 o DQ8 pueden ser predictivos de la respuesta a una dieta sin gluten en los pacientes diagnosticados de SII con tendencia a la diarrea. Estos autores investigaron 41 pacientes con estas características que aceptaron participar en un ensayo de 6 meses de duración de dieta sin gluten. La positividad para los anticuerpos IgG anti-gliadina o anti-tTG y el HLA DQ2 resultaron como factores independientes en relación con la respuesta a la dieta sin gluten.

Un reciente estudio realizado por un grupo australiano añade otros elementos al debate. Biesiekierski y cols. han realizado un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y re-exposición en un grupo de 34 pacientes con SII que cumplían los criterios de Roma III. Los pacientes fueron reclutados a través de

un anuncio en un periódico local, por estar tomando una dieta sin gluten autoimpuesta por malestar gastrointestinal y con respuesta sintomática. La EC fue excluida en base a la ausencia del patrón HLA DQ2/DQ8 o en base a una biopsia duodenal normal (realizada después de la estimulación con gluten) en presencia de un patrón HLA positivo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, según una lista en poder de un observador independiente, a dieta con gluten o con placebo. Después de 6 semanas de estudio, las puntuaciones de gravedad del dolor, la insatisfacción con la consistencia de las heces y el cansancio fueron significativamente mayores en el grupo que consumía gluten en la dieta en comparación con el grupo placebo. A pesar de esto, no se han evidenciado datos de inflamación intestinal o daños en relación con la ingesta de gluten (medidos mediante lactoferrina fecal y con test de permeabilidad intestinal). Por lo tanto, estos pacientes no pueden ser diagnosticados de EC latente. Este estudio ha sido el primero en demostrar que la SGNC puede causar SII.

En la misma línea, otro estudio publicado por Carroccio y cols. ha analizado retrospectivamente una amplia cohorte de 920 pacientes diagnosticados de SII, según los criterios de Roma II y que cumplían criterios para el diagnóstico de "sensibilidad al gluten". Todos los pacientes han mantenido en las primeras 4 semanas de estudio una dieta de eliminación

excluyendo trigo, leche de vaca y sus derivados, huevos, tomates y chocolate. Después de este periodo, se ha realizado de forma aleatorizada y doble ciego una prueba de re-exposición al gluten: 276 (30%) presentaron recidiva sintomática. Por último, en este grupo con sensibilidad al gluten se realizaron otras 4 semanas de dieta de eliminación y sucesivamente, de forma aleatorizada y doble ciego, se ha valorado la reintroducción de las proteínas de la leche de vaca: solo 70 pacientes se mantuvieron asintomáticos y fueron definidos solo como sensibles al gluten (grupo 1); al contrario, los restantes 206 que presentaron recidiva sintomática fueron definidos como sensibles a múltiples alimentos incluyendo el gluten (grupo 2). Comparando estos dos grupos con un grupo control constituido por 50 pacientes con SII y 100 celíacos, han podido observar que los pacientes con sensibilidad al gluten presentaban una mayor frecuencia de positividad para anti-gliadina (IgG e IgA), y para el haplotipo DQ2 o DQ8; y, en la biopsia una elevada frecuencia de linfocitosis duodenal sobre todo en los sujetos DQ2/DQ8 positivos, asociada con un infiltrado eosinofílico, definido como la característica histológica más significativa y presente también en las biopsias de colon (todos los pacientes habían sido sometido a estudio endoscópico para descartar patología orgánica). La conclusión más significativa del estudio es la definición de dos posibles grupos de sujetos, uno con sensibilidad al gluten con características muy similares a la EC y otros con sensibilidad al gluten y otros alimentos con características similares a las observadas en la alergia alimentaria.

En conclusión, el término sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) se refiere a una o más manifestaciones inmunológicas, morfológicas o sintomáticas que se presentan por la ingesta de gluten en personas en las cuales ha sido excluida la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. A diferencia de la EC, la SGNC puede mostrar signos de una activa respuesta inmune innata, pero sin la enteropatía, elevaciones de

tTG, EMA y sin el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal. No está claro en este momento qué componentes del trigo pueden desencadenar los síntomas en las personas con SGNC y si algunas subpoblaciones de pacientes con SGNC pueden presentar mínimos cambios morfológicos intestinales. No hay actualmente ningún biomarcador serológico que pueda contribuir al diagnóstico.

## FINANCIACIÓN

Proyecto FIS PI11/01557 (IP: MGA) del ISCIII, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 508-14.
2. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1898-906.
3. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1731-43.
4. Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M, et al. Intolerance to cereals is not specific for celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 942-6.
5. Koning F. Celiac disease: quantity matters. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 541-9.
6. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62: 43-52.
7. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10: 13.
8. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med.* 2011; 269: 582-90.
9. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1587-94.
10. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 680-5.

## 20 | Microbiota intestinal, probióticos y enfermedad celíaca

Y. Sanz Herranz, M. Laparra Llopis, M. Olivares Sevilla

Ecología Microbiana y Nutrición. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia, España.

### MICROBIOTA INTESTINAL EN INDIVIDUOS CON GENOTIPO DE RIESGO DE SUFRIR EC

El proceso de colonización intestinal constituye el principal modo de exposición del recién nacido a los antígenos ambientales e influye de forma decisiva en la maduración del sistema inmunitario, por lo que se considera determinante del riesgo de sufrir enfermedades relacionadas. Diversos estudios sugieren que alteraciones en el proceso de colonización se asocian a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a los alérgenos ambientales en edades tempranas y posteriores de la vida. Entre los factores ambientales implicados en este proceso, los más investigados han sido el tipo de parto, la ingesta de antibióticos y el tipo de lactancia. En particular, la lactancia materna favorece el predominio de bifidobacterias en el intestino del lactante en los primeros estadios de la vida, mientras que la lactancia artificial favorece la colonización de una microbiota más heterogénea y más parecida a la de la población adulta. Asimismo, la lactancia materna parece reducir la incidencia de la EC especialmente si se mantiene durante la introducción del gluten en la dieta. Estudios recientes, en los que se ha analizado comparativamente la microbiota de muestras de heces de adultos y niños con diferente grado de parentesco (e.g. gemelos), han permitido concluir que el genotipo también condiciona la composición de la microbiota intestinal y que aquellos individuos que presentan un mismo

genotipo también poseen una microbiota con mayor grado de similitud. La susceptibilidad genética a padecer la EC viene determinada por los alelos específicos HLA-DQ de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que codifican los heterodímeros HLA-DQ2 o HLA-DQ8 que intervienen en la presentación de antígenos, y que están presentes en el 95% de los individuos celíacos. A fin de avanzar en el conocimiento de los factores genéticos y ambientales que pueden influir en el proceso de colonización de la microbiota y en el riesgo de desarrollar la EC, recientemente se ha realizado un estudio prospectivo en una cohorte de recién nacidos y lactantes con riesgo de sufrir la EC por sus antecedentes familiares que ha demostrado que tanto el tipo de lactancia como el genotipo HLA-DQ influyen en el proceso de colonización de la microbiota intestinal en los primeros meses de vida. En niños con un alto riesgo de sufrir la enfermedad se ha observado una reducción en el número de *Bifidobacterium* spp. y de la especie *B. longum*; aunque la lactancia materna atenuó las diferencias relacionadas con el genotipo favoreciendo la colonización por especies del género *Bifidobacterium*. Además, se observó un incremento del número de *Staphylococcus* spp. en individuos con mayor riesgo genético, tanto en aquellos que recibían lactancia materna como artificial. Asimismo, se detectó un aumento en el grupo *B. fragilis* en niños de alto riesgo genético de sufrir EC en comparación con los de bajo riesgo, pero al ana-

lizar conjuntamente esta variable con el tipo de lactancia se observó que estas diferencias solo se mantenían en niños alimentados con fórmula pero no en niños que recibían lactancia materna. Estos resultados indican que alteraciones en la colonización de *Staphylococcus* spp. pueden ser dependientes del genotipo HLA-DQ, mientras que las del grupo *B. fragilis* puede ser debidas fundamentalmente al tipo de lactancia. En un subgrupo de esta cohorte también se evaluó la colonización por especies del género *Bacteroides* mediante técnicas moleculares (DGGE) y se demostró que la diversidad en especies era mayor en los niños alimentados con lactancia artificial que en los niños alimentados con lactancia materna. El análisis de prevalencia de especies en función del tipo de lactancia demostró que la microbiota intestinal de los niños alimentados con lactancia artificial se caracterizaba por una mayor prevalencia de la especie *B. intestinalis* y la de los alimentados con lactancia materna por una mayor de *B. uniformis*. Por otro lado, el análisis en función del genotipo demostró mayor diversidad en especies en los niños con bajo riesgo que en los de alto riesgo; además, se detectó mayor prevalencia de la especie *B. vulgatus* en los niños con alto riesgo y de *B. uniformis* en los niños con bajo riesgo genético de desarrollar la EC. Teniendo en cuenta conjuntamente las dos variables (tipo de lactancia y riesgo genético), se concluyó que la prevalencia de la especie *B. uniformis* caracterizaba la microbiota intestinal de los niños de bajo riesgo y estaba además favorecida por la lactancia materna. Globalmente, se concluyó que la lactancia materna atenuaba las diferencias de la microbiota relacionadas con el genotipo, lo que podría explicar en parte el efecto protector que se le ha atribuido a la lactancia materna frente al desarrollo de la EC en otros estudios epidemiológicos. Los estudios que relacionan factores genéticos con el desarrollo de patologías de base inmunológica son limitados; no obstante, se han constatado relaciones entre enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad de Crohn) y polimorfismos en genes (e.g. *CARD15/NOD2*)

que podrían contribuir a una respuesta inflamatoria anómala a la propia microbiota comensal; asimismo, las enfermedades atópicas se han relacionado con alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y con factores genéticos relacionados (e.g. *TLR4* and *CD14* genes), aunque estas asociaciones son más controvertidas. El avance en el conocimiento de las interacciones entre la microbiota intestinal y el genotipo y, especialmente, las relacionadas con genes que determinan el riesgo de desarrollar determinadas patologías contribuirá al conocimiento de su etiología y a desarrollar estrategias de intervención en el ecosistema intestinal más eficaces con fines preventivos.

#### MICROBIOTA INTESTINAL EN INDIVIDUOS CON ENFERMEDAD CELÍACA

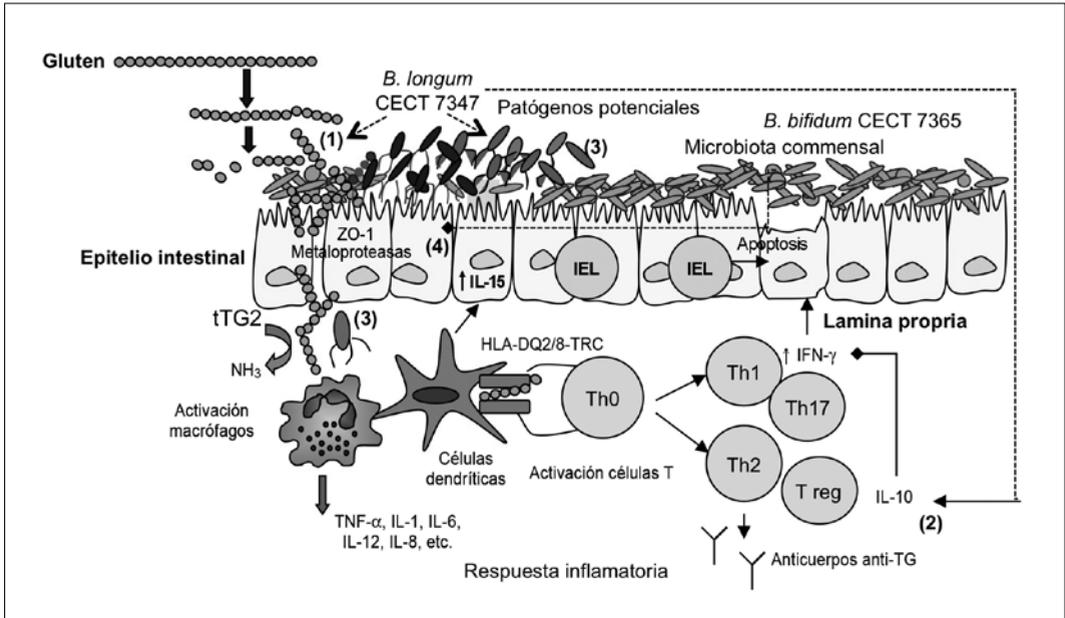
El desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal se está investigando como un nuevo factor que podría contribuir a la patogénesis de la EC. En este sentido, diversos estudios han descrito alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en biopsias y heces de niños y adultos celíacos en comparación con la de controles utilizando diversas metodologías moleculares y basadas en cultivo. El análisis microbiológico de biopsias duodenales por técnicas de hibridación *in situ* y citometría de flujo demostró que la relación entre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas en pacientes celíacos, en el momento del diagnóstico y tras el tratamiento con una dieta exenta de gluten durante al menos 2 años, era inferior a la detectada en individuos control, así como la relación entre bacterias potencialmente beneficiosas (*Bifidobacterium* + *Lactobacillus*) y potencialmente perjudiciales (*E. coli* + *Bacteroides*). Análisis realizados por PCR a tiempo real, han demostrado que el número de *Bacteroides* spp. de la microbiota duodenal y fecal de individuos con enfermedad celíaca, antes y tras el seguimiento de una dieta exenta de gluten, era superior a los detectados en individuos control. Las concentraciones de *Bifidobacterium* spp. y

*B. longum* en heces y biopsias de pacientes celíacos fueron inferiores a las de controles, aunque en biopsias las diferencias fueron estadísticamente significativas solo entre pacientes en el momento del diagnóstico y controles. El número de *E. coli* y *Staphylococcus* spp. también fue superior en pacientes no tratados en comparación con controles, pero sus concentraciones se normalizaron tras el seguimiento de una dieta exenta de gluten. Estudios realizados con aislados de diversos grupos microbianos en medios de cultivo selectivos e identificados posteriormente por técnicas moleculares han puesto de manifiesto tendencias similares. El análisis de los grupos filogenéticos y la prevalencia de genes que codifican factores de virulencia en enterobacterias aisladas de heces de niños celíacos y sanos también han mostrado diferencias significativas entre individuos celíacos y sanos. El análisis de los grupos filogenéticos (A, B, C y D) a los que pertenecían los aislados de *E. coli* demostró que mientras en el grupo control no había diferencias en su proporción, en los dos grupos de niños celíacos los aislados comensales (A y B1) pertenecían, principalmente, al grupo filogenético A. En la distribución de los clones virulentos, representados por los grupos filogenéticos B2 y D, también se observaron diferencias entre los dos grupos de niños celíacos, siendo los aislados del grupo B2 los más frecuentes en casos de pacientes con EC activa, al igual que se ha detectado en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa, y los del grupo D eran más frecuentes en pacientes con EC tratada con dieta sin gluten. Además, los clones de *E. coli* de los grupos filogenéticos virulentos (B2 y D) de niños con EC en fase activa (en el momento del diagnóstico) y no activa (tras el seguimiento de una dieta exenta de gluten) presentaron una mayor carga de genes que codifican factores de virulencia (la fimbria P, la cápsula K5 y la hemolisina) que aquellos aislados del grupo control. Estos resultados sugieren que la microbiota entérica de pacientes celíacos tiene un mayor potencial patogénico que la de sanos, lo que podría favorecer el desarrollo o

agravar los síntomas de la enfermedad tal como se ha demostrado mediante ensayos *in vitro* y en animales de experimentación. El análisis de aislados del género *Staphylococcus* en medio de cultivo selectivo también ha puesto de manifiesto que los niños celíacos, tratados y sin tratar con dieta exenta de gluten, presentaban una mayor abundancia de la especie *Staphylococcus epidermidis* con genes de resistencia a metilicina, que es uno de los principales patógenos implicados en infecciones nosocomiales. En los estudios más recientes, el análisis de aislados del género *Bacteroides* ha permitido detectar un incremento de la especie *B. fragilis*, productora de metaloproteasas e implicada en infecciones oportunistas, en pacientes celíacos tratados y no tratados con dieta exenta de gluten, en comparación con sanos. Estos resultados demuestran la existencia de desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal de sujetos celíacos en comparación con individuos controles, caracterizados por el predominio de bacterias con mayor potencial patogénico; además, el hecho de que estas alteraciones no se restablezcan totalmente tras el seguimiento de una dieta exenta de gluten sugiere que estas no son solo una consecuencia secundaria del proceso inflamatorio asociado a la fase activa de la enfermedad y que podrían jugar un papel más relevante en su etiopatogénesis.

## PROBIÓTICOS Y ENFERMEDAD CELÍACA

La relación establecida entre la microbiota intestinal y la EC en los estudios observacionales realizados en humanos descritos con anterioridad ha constituido la base para proponer el uso de probióticos como posible estrategia para mejorar el estado de salud de individuos celíacos, así como para reducir el riesgo de sufrir esta enfermedad. Entre los mecanismos por los que bacterias probióticas específicas, evaluadas en estudios *in vitro* y en modelos animales, podrían contribuir a reducir la severidad con que se presenta la EC y favorecer la recuperación de los pacientes diagnóstica-



**Figura 1.** Mecanismos de acción de bifidobacterias en la patogénesis de la EC demostradas *in vitro* y en modelos animales. (1) Capacidad para degradar péptidos del gluten reduciendo su toxicidad; (2) y (3) reducción de la producción de citoquinas inflamatorias (IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) inducidas por los péptidos del gluten y el aumento de potenciales bacterias patógenas en la microbiota del celíaco y aumento de la síntesis de la citoquina anti-inflamatoria IL-10; (3) normalización de la expresión de factores que regulan la permeabilidad intestinal (ZO-1) y el daño tisular (inhibidor de metaloproteasas TIMP-1).

dos, se incluyen sus efectos inmunomoduladores y anti-inflamatorios, su capacidad para hidrolizar y reducir la toxicidad de péptidos derivados del gluten (gliadinas), y su capacidad para mejorar las propiedades barrera del epitelio intestinal (Fig. 1). Estudios realizados *in vitro* pusieron de manifiesto que dos bifidobacterias (*Bifidobacterium longum* CECT 7347 y *Bifidobacterium bifidum* CECT 7365) ejercen un efecto positivo favoreciendo la producción de IL-10 e inhibiendo la de IFN- $\gamma$  inducida por la microbiota de individuos celíacos en células mononucleares aisladas de sangre periférica. Estudios realizados en un modelo animal de asas intestinales demostraron que la cepa *B. bifidum* CECT 7365 promovía la proliferación de células "goblet" productoras de mucus, cuya proporción se reduce al aumentar la secreción de IFN- $\gamma$  en la EC. Además, la administración de esta bifidobacteria redujo los efectos adver-

sos provocados por el IFN- $\gamma$  en la expresión de la proteína ZO-1, implicada en la alteración de la permeabilidad intestinal característica de la EC; esta cepa también indujo una mayor producción de un inhibidor de metaloproteasas (TIMP-1), pudiendo contribuir así a reducir el daño tisular causado por el IFN- $\gamma$ . Estudios realizados *in vitro* también han demostrado que la cepa *B. longum* CECT 7347 es capaz de aumentar el grado de digestión de las gliadinas, dando lugar a la aparición de péptidos con un menor potencial inflamatorio que los generados durante el proceso de digestión gastrointestinal. Un estudio realizado con la cepa *B. longum* CECT 7347 en ratas lactantes sensibilizadas con IFN- $\gamma$  por vía intraperitoneal y a las que se administró gliadinas oralmente para reproducir la enteropatía también ha demostrado que esta bifidobacteria reduce la proporción de células CD4+ y CD4+Foxp3+ (células T reguladoras) a

nivel sistémico y la producción de TNF- $\alpha$  en el intestino delgado y, por el contrario, aumentó la producción de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 en el intestino delgado, en comparación con el grupo placebo. La inducción de IL-10 puede ser un mecanismo clave por el que la cepa *B. longum* CECT 7347 podría reducir el proceso inflamatorio característico de la EC, ya que esta citoquina reduce la producción de la principal citoquina inflamatoria implicada en esta patología (IFN- $\gamma$ ). En la actualidad se ha terminado un estudio aleatorio doble-ciego y controlado por placebo en sujetos celíacos recién diagnosticados que aportará evidencia directa sobre el efecto de la cepa *B. longum* CECT 7347 en la EC.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha financiado con los proyectos AGL2011-25169 y Consolider Fun-C-Food CSD2007-00063 del Ministerio de Economía y Competitividad español. M. Laparra disfruta de un contrato del programa JAE-doc del CSIC y M. Olivares una beca del programa JAE-predoc del CSIC.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. Bifidobacterium longum CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. PLoS One. 2012; 7: e30744.
2. Cinova J, De Palma G, Stepankova R, Kofronova O, Kverka M, Sanz Y, et al. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: study in germ-free rats. PLoS One. 2011; 6: e16169.
3. Olivares M, Laparra MJ, Sanz Y. Host genotype, intestinal microbiota and inflammatory disorders. Br J Nutr. 2013; 109: S76–S80.
4. Palma GD, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. PLoS One. 2012; 7: e30791.
5. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. PLoS Biol. 2007; 5: e177.
6. Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against coeliac disease in childhood—epidemiological evidence. Adv Exp Med Biol. 2002; 503: 115-23.
7. Sánchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, et al. Influence of environmental and genetic factors linked to coeliac disease risk on infant gut colonization by Bacteroides species. Appl Environ Microbiol. 2011; 77: 5316-23.
8. Sánchez E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal Staphylococcus spp. and virulent features associated with coeliac disease. J Clin Pathol. 2012; 65: 830-4.
9. Sánchez E, Laparra JM, Sanz Y. Discerning the role of Bacteroides fragilis in coeliac disease pathogenesis. Appl Environ Microbiol. 2012; 78: 6507-15.
10. Sanz Y, De Pama G, Laparra M. Unraveling the ties between coeliac disease and intestinal microbiota. Int Rev Immunol. 2011; 30: 207-18.



ISBN 978-84-15351-77-1



9 7884 15 35177 1