

Mesa Redonda: Novedades en enfermedad celíaca

Conceptos actuales en enfermedad celíaca

C. CALVO ROMERO

Gastroenterología Infantil. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

En enero de 2012, la ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) publica los nuevos criterios para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC), aplicando criterios basados en la evidencia y nos da una nueva y completa definición de dicha enfermedad: “Es un trastorno sistémico inmune provocado por el gluten y sus prolaminas en individuos genéticamente susceptibles y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas, presencia de *Ac* específicos, de los haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 y enteropatía”⁽¹⁾.

Por primera vez se considera la enteropatía como un elemento más del diagnóstico pero no como un criterio indispensable, como pasaba en la definición clásica. En la actualidad el concepto de EC se ha ampliado, incluyendo los pacientes en los que la enfermedad puede expresarse no sólo como enteropatía, sino también como lesión a nivel de la piel (dermatitis herpetiforme), de la mucosa oral (estomatitis de repetición), de las articulaciones (algunas artritis) o del riñón (algunos tipos de nefritis)⁽²⁾.

La etiología es multifactorial, en la que intervienen factores genéticos y ambientales, lo que explica la heterogeneidad tanto en la expresión clínica como histológica de la enfermedad.

Los factores ambientales demostrados como desencadenantes son: el gluten, infecciones, la flora intestinal, la lactancia materna y el momento de introducción del gluten.

El principal factor exógeno implicado es el gluten, pero también podrían intervenir otros factores desencadenantes y protectores aún por identificar, que explicarían las discordancias entre gemelos monocigotos o hermanos con igual HLA. La predisposición genética se manifiesta por una mayor frecuencia de casos en familias, donde el riesgo es

de 20-30 veces mayor que en la población general, y una concordancia del 75% entre los gemelos monocigotos. 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.

La presencia de factores infecciones como agente desencadenante de la EC se hace evidente al haber encontrado en celíacos no tratados la existencia de anticuerpos que reaccionan frente a proteínas homólogas a la VP-7 de rotavirus⁽³⁾. Para que se produzcan estos efectos con las proteínas de los virus, bacterias o alimentos, parece que sería necesario que se alterase la permeabilidad de la barrera intestinal. También el adenovirus con serotipo 12 es de interés particular porque una de sus proteínas (E1b) tiene una secuencia de aminoácidos muy parecida a la de un péptido del gluten con actividad antigénica⁽⁴⁾. A pesar de todo, las pruebas experimentales están muy lejos de ser concluyentes.

La lactancia materna puede proteger frente a la aparición de EC, tanto por sus factores inmunomoduladores como por el hecho de que por la leche pasan pequeñas cantidades de gluten que pueden inducir a la tolerancia oral. Las últimas investigaciones se centran 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^(5,6).

El desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal se está investigando como un nuevo factor que podría

© 2013 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

contribuir a la patogénesis de la EC. En análisis microbiológico de biopsias duodenales se ha demostrado 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. También se ha demostrado cómo la prevalencia de genes que codifican factores de virulencia en enterobacterias aisladas de heces de niños celíacos y sanos muestran diferencias significativas, y además, estas alteraciones no se restablecen totalmente tras el seguimiento de una dieta exenta de gluten, sugiriendo que no son sólo 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⁽⁷⁾.

En cuanto a los factores genéticos, es ya bien conocido como la EC no se puede desarrollar 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. Podemos, pues, decir que la presencia de HLA-DQ2 ó HLA-DQ8 es necesaria, pero no concluyente para desarrollar la enfermedad celíaca, ya que entre un 20-30% de la población porta el heterodímero HLA-DQ2⁽⁸⁾.

Hoy conocemos cómo en la etiopatogenia de la EC el elemento central de la patógena es la pérdida de tolerancia al gluten de la dieta, con *activación de los linfocitos T reactivos al gluten* de la lámina propia de la mucosa. Los acontecimientos relevantes que intervienen en la inmunopatogenia se pueden agrupar en procesos que ocurren antes, durante o después de la activación de estas células: procesamiento y selección de péptidos de unión a la molécula HLA-DQ2, activación de linfocitos T CD4+ específicos de gluten en la lámina propia con producción de citocinas proinflamatorias, en particular interferón γ , y por último, mecanismos de transformación de la mucosa (pérdida de vellosidades, hiperplasia de criptas, infiltración linfocitaria)⁽⁹⁾.

La prevalencia obtenida de datos a partir de diferentes estudios de despistaje realizados en población sana asintomática viene a ser, según los últimos trabajos de 1:100, estando el rango entre 0,5-1,26% y conociendo cómo por cada caso diagnosticado hay 5-10 casos sin diagnosticar^(10,11).

La incidencia publicada es de 1:1.000 RN vivos, pero en el estudio multicéntrico REPAC, promovido por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) recogiendo los nuevos casos de EC menores de 15 años diagnosticados desde el 1 de junio del 2006 al 31 de mayo del 2007, la cifra obtenida es de casi 8:1.000⁽¹²⁾.

En cuanto a la clínica, junto a las formas clásicas de presentación, fundamentalmente en el niño de 1 a 3 años, en las que predomina la sintomatología digestiva y la afectación nutricional, existen formas de menor expresividad clínica: son las formas pauci o monosintomáticas, también denominadas *atípicas*. En la actualidad, la forma de presentación ha cambiado de tal forma que algunos autores como Garampazzi⁽¹³⁾, nos muestra cómo durante el periodo 1987-1990 el porcentaje de diagnósticos de EC con presentaciones típicas era del 75 frente a un 25% de presentaciones atípicas; en las décadas siguientes cambian las cifras, siendo las últimas estudiadas, en el periodo 2001-2006, de un 45% de presentaciones típicas frente a un 55% atípicas. En la consulta diaria, tenemos la misma experiencia, pudiendo destacar cómo el dolor abdominal, de características poco específicas, es el síntoma más frecuente.

Las manifestaciones extra-digestivas son las formas de presentación más comunes por lo que resulta importante que los médicos de todas las especialidades las conozcan bien para poder realizar un correcto diagnóstico y tratamiento. Entre estas manifestaciones cabe destacar: ferropenia, osteoporosis, trastornos neurológicos, convulsiones, algún tipo de artritis y ataxia⁽¹⁴⁾.

Ante una clínica sospechosa de EC hay que realizar un estudio serológico que en niños y adolescentes presenta una sensibilidad muy elevada, próxima al 100%, especialmente en aquellos con atrofia vellositaria. Los marcadores de elección son los anticuerpos antitransglutaminasa (tTG2) verificados por los anticuerpos antiendomiso (EMA). Más recientemente se han comenzado a utilizar los anticuerpos frente a péptidos deaminados de la gualina (APDG), que constituyen los epitopes, específicos antigénicos de la molécula de gliadina lo que les confiere una mayor sensibilidad. En niños menores de 2 años, si combinamos la determinación de tTG2 IgA y APDG IgG obtenemos una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%⁽¹⁵⁾.

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. Debe ser muy variada, 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. En cualquier caso, está demostrado 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^(16,17).

Se han descrito algunos potenciales problemas que tiene el realizar una dieta exenta de 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 por el 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.

Y, por último, gracias al mejor conocimiento de la etiopatogenia y de los posibles factores desencadenantes de la EC, se está trabajando en poder realizar una prevención activa de dicha enfermedad, existiendo en la actualidad tres estudios prospectivos, con intervención nutricional, en poblaciones de riesgo, de los que aún no tenemos ningún dato, o a lo más datos preliminares, aunque de alguno de ellos conoceremos en fechas próximas los primeros hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

- 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. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-160.
- Polanco I. Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47(Suppl 1): S3-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sanz Herranz Y, Laparra Llopis M, Olivares Sevilla M. Microbiota intestinal, probióticos y enfermedad celíaca. En: Polanco I, ed. *Enfermedad Celíaca. Presente y futuro.* Madrid: Ergon; 2013. p. 141-5.
- Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut.* 2007; 56: 1054-9.
- Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol.* 2005; 2: 416-22.
- Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty 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.
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 6036-59.
- SEGHNP Working Group on Celiac Disease. Prospective study on the incidence of celiac disease in spanish children (REPAC study). 43rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Estambul, Junio 2010.
- Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 611-4.
- Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8: 383-9.
- Alvarez Doforno R, Alba-Domínguez M, Polanco Allué I. Utilidad de los marcadores serológicos: Anticuerpos antiendomisio. En: Polanco I, ed. *Enfermedad Celíaca. Presente y futuro.* Madrid: Ergon; 2013. p. 51-7.
- Gibert A, Krusinga 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.
- Koning F, Mol M, Mearin ML. The million-dollar question: is "gluten-free" food safe for patients with celiac disease? *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 3-4.