



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Nutrición 2010

Enfermedad celíaca: bases moleculares y clínicas

Dr. Eduardo Cerda Contreras

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México D.F.

La enfermedad celíaca (EC), también conocida como enteropatía sensible al gluten, esprue celíaco o esprue no tropical, es una enfermedad autoinmune caracterizada por daño a la mucosa intestinal y absorción deficiente de nutrimentos debido a que individuos genéticamente susceptibles ingieren gluten y otras proteínas relacionadas.^{1,2} Actualmente se considera a la EC como la alteración inflamatoria crónica más común del tubo digestivo.

La epidemiología ha cambiado en forma notoria en los últimos años como consecuencia de la introducción y disponibilidad de mejores pruebas diagnósticas, así como de un mayor índice de sospecha. Estos avances han llevado a la identificación de enfermos con formas poco sintomáticas o atípicas que en la actualidad representan la mayor parte de los casos.³ La prevalencia en distintas poblaciones de Europa y Sudamérica se sitúa entre el 0.5% y 1%.^{4,5} En México se llevaron a cabo dos estudios de seroprevalencia; el primero, que incluyó a 350 universitarios, encontró que ésta era de 0.72%,⁴ mientras que el segundo, con una población de 1 009 donadores de sangre, mostró que la prevalencia era de 2.6%.⁵ Estos resultados indican que la EC, previamente considerada una afección infrecuente en nuestro país, tiene una prevalencia similar a la descrita en otras poblaciones.

■ Patogenia

La EC tiene componentes genéticos, ambientales e inmunológicos. Genéticamente se considera una enfermedad poligénica, con participación principal

del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA por su sigla en inglés, antígeno leucocitario humano), así como de otros genes no pertenecientes al HLA, todavía no bien identificados.⁶ Se estima que el HLA constituye el 50% del efecto genético.⁷ La susceptibilidad genética se sospechó inicialmente por la alta prevalencia en familiares (5% a 15%), la concordancia en gemelos monocigóticos (~75%) y en individuos HLA-idénticos (~30%).²

El HLA de clase II está compuesto por los genes HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP; se sabe que la variante HLA-DQ2 (codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02) se encuentra presente en 95% de los sujetos con EC, mientras que la mayoría de los negativos para este marcador expresan HLA-DQ8 (codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302).^{6,8} Sin embargo, se han realizado estudios en Chile, Estados Unidos (Nueva York) y México (datos no publicados) en los que la prevalencia del HLA-DQ8 es mayor al 40%.^{9,10,11} Estos marcadores se encuentran presentes en 25% a 35% de la población general (incluido México),¹² mientras que la prevalencia de la EC no rebasa 5% en ninguna población.¹³ De esta forma, se puede afirmar que la presencia de los alelos HLA (cualquiera de los dos mencionados) es *necesaria* pero no *suficiente* para el desarrollo de EC y tiene, por tanto, implicación diagnóstica y como método de escrutinio.

Los factores ambientales e inmunológicos actúan activando el sistema inmune adaptativo e innato (vía HLA) mediante péptidos derivados del

gluten. El endospermo de los granos de trigo contiene (entre otras sustancias) gliadina y glutenina, que dan lugar a la proteína conocida como gluten, factor ambiental desencadenante de esta enfermedad. Sustancias similares como la hordeína en la cebada, la secalina en el centeno y probablemente la avenina en la avena son también capaces de activar al sistema inmunológico.⁸ El mecanismo por el cual se logra la activación del sistema inmune adquirido implica el paso por vía intercelular o transcelular de péptidos derivados del gluten (a-gliadina 33-mer) hacia la lámina propia del intestino delgado donde se ponen en contacto con la transglutaminasa 2 o transglutaminasa tisular; posteriormente, estos péptidos son tomados por células presentadoras de antígenos, que los exponen a los linfocitos CD4 mediante heterodímeros de HLA-DQ2 o HLA-DQ8. La transglutaminasa tisular juega un papel muy importante en la respuesta inmunológica, ya que al desaminar a los residuos de glutamina del gluten permite una mayor afinidad del HLA por éste. La estimulación de las células CD4 deriva en una respuesta Th1, mediada por interferón- γ con activación de linfocitos citotóxicos, macrófagos y células del estroma que dañan la mucosa de manera directa o mediante la liberación de enzimas como metaloproteinasas de la matriz, conduciendo a pérdida de las vellosidades intestinales e hiperplasia epitelial de las criptas. Paralelamente, las células CD4 estimulan a los linfocitos B para formar anticuerpos (Ig A e Ig G) contra el gluten y la transglutaminasa tisular.^{6,8} Como vía alterna, ocurre la activación del sistema inmune innato por otros péptidos derivados del gluten (a-gliadina p31-p49) que estimulan la expresión de interleucina-15, proteínas de choque térmico y otras moléculas en los enterocitos, que llevan a activación de los linfocitos intraepiteliales (incluyendo células NK) con el subsecuente daño a la mucosa.

■ Manifestaciones clínicas y clasificación de la enfermedad celíaca

La EC da lugar a absorción intestinal deficiente, con grados variables de afección dependiendo de la extensión del compromiso intestinal, siendo característicamente mayor en los segmentos proximales. Es frecuente la deficiencia de hierro y folatos, y menos común la de vitamina B₁₂, debido a

que el íleon terminal no suele verse comprometido en esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas clásicas de la EC son: Astenia, adinamia, diarrea, absorción deficiente de nutrimentos, distensión abdominal y pérdida de peso, aunque cabe señalar que un porcentaje importante de pacientes presenta sobrepeso. Algunos enfermos sólo manifiestan datos de dispepsia (8%), síndrome de intestino irritable de predominio de diarrea o mixto (por lo menos 5% tiene criterios de Roma II). En un porcentaje cada vez mayor sólo se identifican manifestaciones extraintestinales: Anemia ferropénica (8%), osteoporosis (7%), trastornos neurológicos (neuropatía periférica sensitiva, ataxia cerebelosa, convulsiones), infertilidad, abortos recurrentes, estatura baja, defectos en el esmalte dental, ansiedad, depresión e incluso trastornos psicóticos.^{3,15} La elevación de transaminasas se ha observado hasta en 47% de los sujetos, con concentraciones de ALT mayores a las de AST, las cuales suelen normalizarse después de excluir el gluten de la dieta. Además, en 30% de los pacientes, la EC se asocia con otras enfermedades autoinmunes como dermatitis herpetiforme (más del 80% de estos sujetos cursa con EC), diabetes mellitus tipo 1 (5%), enfermedad tiroidea autoinmune, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, colitis microscópica (10%) y deficiencia de Ig A (2% a 10%), así como con síndromes genéticos como Turner, Down y Williams.^{16,17} La búsqueda de EC se recomienda en todos estos casos y en los familiares de primer grado dada su alta prevalencia. También se ha observado alta frecuencia de algunas neoplasias, especialmente linfoma de células T asociado a enteropatía.^{2,3,14}

Con base en la sintomatología, se reconocen varios fenotipos de EC:¹⁴

1. **EC clásica:** Se caracteriza por síntomas gastrointestinales y deficiente absorción intestinal; representa la mitad de los casos. El diagnóstico se establece con serología positiva y atrofia de vellosidades en la biopsia.
2. **EC con síntomas atípicos:** Los síntomas gastrointestinales están ausentes o son mínimos; predominan las manifestaciones extraintestinales (neuropsiquiátricas, osteoporosis y ferropenia). Probablemente sea la forma de presentación más común en la actualidad.

3. **EC silenciosa:** Se presenta en individuos asintomáticos pero con serología positiva y atrofia de vellosidades en la biopsia.
4. **EC latente:** Contrario a la EC silenciosa, los pacientes presentan serología positiva pero sin atrofia de vellosidades. Se considera a este estado como el riesgo de desarrollar EC clínica o histológica.
5. **EC refractaria:** Persisten los síntomas y la inflamación o atrofia intestinal a pesar de la dieta sin gluten. Es una forma infrecuente de EC que constituye un reto diagnóstico y terapéutico.

■ Diagnóstico

El diagnóstico de la EC requiere que el médico tenga presente el espectro clínico de la enfermedad, especialmente si se considera la alta prevalencia de formas atípicas. No existe una sola prueba que permita establecer el diagnóstico, por lo que deben tomarse en cuenta, además de las manifestaciones, la serología y el estudio histopatológico. Con estos tres parámetros es posible clasificar a la EC de acuerdo a los tipos previamente descritos (clásica, con síntomas atípicos, silenciosa, latente). Sin embargo, incluso con esta evaluación no es infrecuente que exista duda sobre el diagnóstico y se realicen pruebas genéticas o bien se justifique un ensayo terapéutico con una dieta libre de gluten. Esta última maniobra es controvertida.

Los estudios serológicos iniciales se basaban en la medición de anticuerpos dirigidos contra la gliadina. Actualmente esta prueba no se considera apropiada ya que aunque su sensibilidad es adecuada, su especificidad es limitada por lo que se utilizan otras pruebas con mejor rendimiento diagnóstico que identifican anticuerpos Ig A contra el endomisio (autoantígeno específico de los anticuerpos contra el endomisio) o la transglutaminasa tisular (TGt). Los anticuerpos anti-endomisio tipo Ig A tienen una sensibilidad de 90% a 96% y una especificidad cercana al 100% en adultos. Para los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo Ig A, las cifras correspondientes son 90% a 98% y 95% a 99%. Sin embargo, hay que mencionar que los pacientes con formas leves de la enfermedad con deficiencia de Ig A y sometidos a una dieta sin gluten por lo menos tres a seis meses, pueden tener estas pruebas negativas.²⁰⁻²²

Las alteraciones histológicas de la mucosa intestinal en la EC se caracterizan por aplanamiento con atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas, así como infiltración de la lámina propia por linfocitos y células plasmáticas. Un hallazgo característico, presente incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales, es el incremento en el número de linfocitos intraepiteliales. Se debe considerar que las causas de aplanamiento de vellosidades y de infiltración por linfocitos intraepiteliales son múltiples y forman parte del diagnóstico diferencial: Enteropatía autoinmune, enteritis post-infecciosa, sobrepoblación bacteriana y esprue tropical, entre otras.^{2,13, 15,19}

Por otra parte, la expresión indispensable de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 ha abierto la posibilidad de contar con otra herramienta de diagnóstico útil en casos difíciles, como aquellos con serología negativa y hallazgos histológicos inespecíficos y alta sospecha de EC, donde la ausencia de estos marcadores genéticos excluye a la EC como causa de los síntomas, esto es, tienen alta sensibilidad y valor predictivo negativo.²³ Las principales limitantes del uso de pruebas de genotipificación son su elevado costo, escasa disponibilidad y baja especificidad (16% y 24% de la población sana en México es portadora de los alelos DQ2 y DQ8, respectivamente).¹²

Actualmente, muchos autores consideran suficiente para sustentar el diagnóstico de EC la presencia de síntomas sugerentes aunados a pruebas serológicas positivas, siendo la biopsia innecesaria en esos casos, si bien aporta datos sobre gravedad y extensión además de ayudar en el diagnóstico diferencial. Nuevamente, se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico.

■ Tratamiento

Debido a que la EC no tratada tiene consecuencias y complicaciones que pueden llegar a ser graves, incluyendo fracturas patológicas, linfoma intestinal, neoplasias epiteliales (laringe, esófago) y EC refractaria,^{2,3,14} es indispensable un tratamiento oportuno y eficaz. Además, diversos estudios han demostrado un aumento en la mortalidad a largo plazo de los pacientes no tratados.²⁴

El tratamiento de la EC se basa en una dieta permanentemente libre de gluten que elimine el antígeno que desencadena la activación del sistema inmunológico y el subsecuente proceso de

lesión a la mucosa intestinal. Hasta el momento la dieta es el único tratamiento disponible y efectivo; si se lleva en forma adecuada, 70% de los pacientes mejoran de forma importante en las primeras dos semanas, aunque los anticuerpos se negativizan entre seis y 12 meses después de iniciada la dieta sin gluten. La histología, sin embargo, puede tomar hasta dos años en normalizarse, e incluso en algunos pacientes persiste una actividad inflamatoria mínima.²⁵ Además de la dieta, se debe evaluar y mejorar el estado nutricional de los pacientes así como las deficiencias vitamínicas. Muchos pacientes requieren, además, apoyo psicológico, y siempre es conveniente que se integren a grupos de enfermos celíacos para compartir sus experiencias y sentirse apoyados.

Actualmente se encuentran en investigación y desarrollo diferentes tratamientos y avances tecnológicos de alimentos para modificar de forma química (suplementos orales enzimáticos como endoproteasas), genética (variantes genéticas de trigo) o inmunológica (inhibidores de la transglutaminasa tisular, antagonistas de HLA-DQ2) tanto el gluten de la dieta como la respuesta inmune a este compuesto proteínico.²⁵ Estos novedosos y prometedores aspectos serán tratados en el siguiente artículo.

Referencias

- Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S10-8.
- Chand N, Mihás AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:3-14.
- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128:S74-8.
- Valcarce-Leon JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M, et al. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 7):S96.
- Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:697-700.
- Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:516-25.
- Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest* 2006;116:2226-36.
- Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:408-16.
- Araya M, Mondragón A, Pérez-Bravo F, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:381-6.
- Pérez-Bravo F, Araya M, Mondragón A, et al. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999;60:262-7.
- Johnson TC, Diamond B, Nemeo L, et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:888-94.
- Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol* 2008;45:1171-8.
- Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6585-93.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128:S1-9.
- Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S19-24.
- Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican Mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:460-5.
- Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1454-60.
- Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6585-93.
- Remes-Troche JM, Adames K, Castillo-Rodal AI, et al. Intraepithelial gamma-delta+ lymphocytes: a comparative study between celiac disease, small intestinal bacterial overgrowth, and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:671-6.
- Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128:S25-32.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:383-91.
- Devendra D, Yu L, Eisenbarth GS. Endocrine autoantibodies. *Clin Lab Med* 2004;24:275-303.
- Kapitany A, Toth L, Tumpek J, et al. Diagnostic significance of HLA-DQ typing in patients with previous celiac disease diagnosis based on histology alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1395-402.
- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.
- Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108:661-672.