



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



INTESTINO DELGADO Y COLON

## Enfermedad celíaca e intolerancia al gluten no celíaca

R. H. Raña-Garibay

*Servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México*

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 23 de junio de 2016

### Introducción

En el espectro de las enfermedades relacionadas con el gluten, se encuentran la alergia al gluten (AG) mediada por IgE en contra de péptidos del gluten y liberación de histamina; la enfermedad celíaca (EC), producida por reacción autoinmune en individuos genéticamente susceptibles; y la intolerancia al gluten no celíaca (IGNC), cuya etiología no es muy clara. Sapone y cols.<sup>1</sup> determinaron la respuesta inmune adaptativa (RIA) y la respuesta inmune innata (RII) por la expresión de IgE en la mucosa duodenal de sujetos con IGNC, para determinar si comparten AG, EC e IGNC la misma etiopatogenia. Analizaron la expresión de genes para el cambio de clase, de subclases IgE e IgG por la transcripción de línea germinal (TLG) y la activación de deaminasa inducida por citidina (ADIC) para establecer la regulación de inflamación inducida por IgE en la mucosa intestinal de 7 controles sanos, 13 pacientes con EC activa, ocho con IGNC activa y cuatro con AG. Encontraron que los niveles de TLG y la expresión de mRNA de IL-4, IL-5 e IL-13 fueron significativamente más bajos en IGNC que en AG ( $p = 0.009$  y  $p = 0.05$ ), mientras que la expresión de IgG (1, 3, 4) e IgM fueron similares en todos los grupos. Finalmente, los niveles de ADIC fueron significativamente más bajos en IGNC en comparación con AG ( $p = 0.04$ ). Concluyen que la IGNC es generada por la activación de la

respuesta inmune innata a diferencia de la EC y la AG (RIA). Sin embargo, el trabajo de Giuffridal y cols.<sup>2</sup> no apoya dichos resultados. Ellos analizan, específicamente, las citocinas y las quimiocinas de RII en mucosa duodenal de pacientes con IGNC ( $n = 14$ ), EC no tratada ( $n = 9$ ) y controles ( $n = 12$ ). De los 14 sujetos con IGNC, 11 se incluyeron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de gluten vs. placebo, de los que se registraron los síntomas intestinales/extraintestinales. Las citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento de RII y RIA no difirieron entre IGNC y controles, pero fueron significativamente más altos en EC sin tratamiento vs. IGNC y controles. No hubo diferencia significativa entre la RII, la RIA y la respuesta clínica al gluten o placebo. Concluyen que la RII y la RIA no parecen estar implicadas en la IGNC.

Carroccio<sup>3</sup> investigó la presencia de enfermedad autoinmune (EAI) como marcador de autoinmunidad en la génesis de la IGNC. Un total de 131 pacientes con IGNC fueron pareados en edad y sexo con dos cortes de controles, uno de ellos compuesto por pacientes de EC y otro por SII. Se le aplicó una encuesta para registro de cualquier EAI y se midieron los niveles de ANA. Un 29% de los sujetos con IGNC presentaron una EAI (tiroiditis de Hashimoto [ $n = 29$ ], psoriasis [ $n = 4$ ], DM tipo 1 [ $n = 4$ ], enfermedades mixtas de tejido conectivo [ $n = 1$ ] y espondilitis anquilosante [ $n = 1$ ]). En EC hubo un 21% sin diferencia significativa y un 4% en SII.

Correspondencia de Autor: Eugenio Sue No. 355, 6to piso, Polanco, Miguel Hidalgo, Ciudad de México. C. P. 11550. Teléfono: (55) 5545-1003. Correo electrónico: rhrgh1959@gmail.com (R. H. Raña Garibay)

En cuanto a ANA, fueron positivos (1:80) el 46% de los pacientes con IGNC, el 24% de aquellos con EC ( $p = 0.0001$ ) y el 2% con SII ( $p = 0.0001$ ). Encontraron asociación entre la positividad de ANA, la presencia de HLA-DQ2/Q8 y la presencia de linfocitos en duodeno. Los autores concluyen que hay una fuerte tendencia de autoinmunidad en pacientes con IGNC por ANA+ y presencia de EAI. Sin embargo, a pesar de los resultados, los estudios no esclarecen la etiopatogenia de la IGNC, aunque la tendencia del fenómeno autoinmune es real.

### Etiología de la enfermedad celíaca

Aunque en la enfermedad celíaca (EC) la etiología autoinmune está bien demostrada, la historia natural de la autoinmunidad de novo es poco clara. Choung y cols.<sup>4</sup> investigaron la presencia de EC en sujetos sin diagnóstico de EC sometidos a una dieta con gluten durante varios años. Compararon los sueros de dos poblaciones (16,947 sujetos de 50 años o más y otra de 30,730 con edades de 18-50 años); de éstos, 47,677 habían sido examinados para EC. En 9,433 sujetos se obtuvo una segunda muestra años después de la primera, con el fin de reanalizarla. En ambos sueros se analizó para transglutaminasa tisular IgA (tTGA). Aquellos con cifras de tTGA > 2.0 mg/mL fueron analizados con anticuerpos endomisiales (EMA). La autoinmunidad se confirmó por tTGA > 2.0 y EMA positivos. Encontraron que, para la población de Olmsted, MN, la tasa estimada de autoinmunidad en EC fue del 1.0%. Sin embargo, la tasa de autoinmunidad de novo fue de 0.10 (IC 95%, 0.05-0.18) por 1,000 personas/año (0.10% por intervalos de 10 años), demostrando que la seroconversión de EC en la etapa adulta es muy rara.

### Tratamiento de la enfermedad celíaca

El tratamiento de la EC es la dieta libre de gluten (DLG), pero para los pacientes es muy difícil seguirla con total apego, por lo que se presentaron alternativas de tratamiento. Goel y cols.<sup>5</sup> presentaron tres trabajos sobre su experiencia con Nexvax2®, una fórmula de tres péptidos con epítopes reconocidos por células T CD4+ reactivas al gluten. El primer trabajo se diseñó para demostrar que la administración intradérmica de Nexvax2 era segura y confirmar el mecanismo de acción sobre las células T CD4+ reactivas a gluten. Usaron células T CD4+, TCR  $\alpha\beta$  en sangre y en lámina propia duodenal de 82 pacientes con EC HLA-DQ2.5+ en DLG. Se administraron dosis de 60-300  $\mu\text{g}$  y se registraron los síntomas gastrointestinales (SGI), así como los niveles de citocinas producidas durante la activación de células T CD4+. Los péptidos fueron detectables 10 minutos y 4 horas después de la administración de Nexvax2. Los niveles de IL-2 y otras citocinas se elevaron a las 4 horas y los síntomas (náuseas, vómitos y dolor abdominal) se presentaron a las 2 horas. Los pacientes que tenían dieta con gluten un mes antes tuvieron niveles cinco veces más altos de IL-2 y SGI más severos. Los autores concluyeron que después de la administración de Nexvax2 hay activación de la memoria de células T CD4+ en presencia de gluten y reproducción de los síntomas de la EC. El segundo trabajo de este grupo<sup>6</sup> se diseñó para medir la seguridad, tolerabilidad y efectividad del Nexvax2 en 59 pacientes

HLA-DQ2.5+. De éstos, 43 habían tenido reto con gluten (RG) y 25 tenían respuesta a Nexvax2 (detectada por IFN- $\gamma$  en sangre periférica), los cuales fueron asignados a DLG y distribuidos dos a uno a Nexvax2 (150  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$ ) o placebo, dos veces/semana en los días 1-53, reiniciando el RG al día 54. Otra cohorte de sujetos ( $n = 16$ ) tenía biopsia duodenal durante el RG. Debido a los efectos secundarios en el primer día, se suspendió la dosis de 300  $\mu\text{g}$ . La CMax de Nexvax2 se detectó a las 0.5-1.1 horas, sin haber diferencia entre la primera y la última dosis. Las cifras (dosis dependiente) de IL-2 se detectaron a las 2-6 horas. Los SGI del primer día disminuyeron para el día 8 y no hubo diferencias entre Nexvax2 y placebo, al igual que en las citocinas y los síntomas entre Nexvax2 y placebo. Después del RG hubo mayor reactividad de células T específicas a los péptidos de Nexvax2 en el grupo placebo que en el grupo de prueba. Las biopsias duodenales y la serología de EC no cambiaron. Debido a que Nexvax2 parece inhibir la respuesta de las células T a los epítopes específicos, los autores crearon un tercer protocolo<sup>7</sup> para valorar los efectos terapéuticos como inmunoterapia específica a epítopes (ESIT) del Nexvax2. Para ello reclutaron a 77 sujetos con EC, HLA-DQ2.5+ para llevar a cabo un reto de gluten aleatorizado, doble ciego, cruzado por 3 días. Aquellos que expresaron INF- $\gamma$  específicamente para Nexvax2 ( $n = 37$ ) fueron aleatorizados dos a uno para recibir Nexvax2 o placebo, una dosis a la semana por 3 semanas. Se dividieron las dosis de Nexvax2 en cuatro cohortes, 60  $\mu\text{g}$ , 90  $\mu\text{g}$ , 150  $\mu\text{g}$ . A la cuarta cohorte se le administraron 150  $\mu\text{g}$  y se tomaron biopsias duodenales antes y postratamiento. La CMax de los péptidos de Nexvax2 se detectaron en 0.5-1.1 horas, sin diferencias entre la primera y la última dosis. Sin embargo, las cifras (dosis dependiente) de IL-2 se detectaron a las 2-6 horas. Los SGI se incrementaron el primer día, pero fueron disminuyendo en las dosis subsecuentes. Para el día ocho no había diferencias entre Nexvax2 y el grupo con placebo. En la tercera dosis, los niveles de citocinas fueron diferentes con respecto a la primera, mientras que IL-2 y otras citocinas disminuyeron o estaban ausentes; la IL-10 se mantuvo elevada. No hubo diferencia en las biopsias duodenales. En cuanto al RG, en el grupo placebo se activaron las células T específicas a los epítopes de Nexvax2, mientras que en el grupo de prueba no. Parece ser que Nexvax2 es capaz de inhibir la respuesta de las células T específicas, aunque se requieren, probablemente, dosis por tiempos más prolongados.

### Enfermedad celíaca refractaria

La enfermedad celíaca refractaria (ECR) se define como la persistencia de SGI, malabsorción y atrofia de las vellosidades por más de 12 meses, a pesar de una DLG. Cuando existe la presencia de reacomodo clonal del receptor de células T (TCR) y un inmunofenotipo anormal de células intraepiteliales carentes de marcadores de superficie en las biopsias, se denomina ECR tipo II. La ausencia de estos biomarcadores se denominan ECR tipo I.

Muchos tratamientos han sido probados para el control de ECR. El grupo de Mukemar y cols.<sup>8</sup> revisó los resultados del uso de una cápsula abierta de budesonida por sospecha de ECR. Incluyeron un total de 74 pacientes (67% mujeres). El

20% tenía positivos tTG IgA y la mitad había fallado con el uso de inmunosupresores comunes. Antes del tratamiento tenían un promedio de seis evacuaciones diarias. Las biopsias de la mayoría eran Marsh 3A y 3B, y el 20% eran ECR tipo II. El 27% tenía colitis microscópica, el 27% sobrecrecimiento bacteriano, el 4% intolerancia a la lactosa y el 3% insuficiencia pancreática. Se perdieron 20 pacientes al seguimiento. De los 54 pacientes restantes, el 90% tuvo resolución de los SGI (68% completa, 22% parcial), mejoraron el número de evacuaciones/día de seis a dos. Un paciente murió en el seguimiento. Los autores concluyen que esta modalidad de tratamiento es eficaz y una promesa para el tratamiento de ECR.

## Conclusiones

La etiología de la IGNC parece ser un fenómeno autoinmune o por lo menos asociado con EAI. En los casos de EC refractaria, el tratamiento con budesonida administrada fuera de la cápsula parece ser efectivo. La inmunoterapia dirigida a epítopes constituye una alternativa terapéutica prometedora para el manejo de la EC, lo cual puede hacer innecesaria la DLG en un futuro.

## Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Sapone A, Casolaro V, Senger S, et al. Epsilon germ line and regulators of IgE-dependent inflammation are upregulated in the duodenal mucosa of atopic but not in non-celiac gluten sensitivity patients: A preliminary report. Sesión de carteles presentada en UEGW; 2015, octubre 15-19. Viena, Austria; P0566.
2. Giuffrida P, Salvatore C, Vanoli A, et al. Innate and adaptive cytokines and chemokines in the duodenal mucosa of subjects with non-celiac gluten sensitivity versus celiac disease. Sesión de carteles presentada en UEGW; 2015, octubre 15-19. Viena, Austria; P1213.
3. Carroccio A, D'Alcamo A, Soresi M. Risk of autoimmune disease and frequency of serum ANA positivity in non-celiac wheat sensitivity. Sesión de carteles presentada en UEGW; 2015, octubre 15-19. Viena, Austria; P0576.
4. Choung RS, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, et al. De novo celiac autoimmunity and natural history of celiac autoimmunity in adults: A population-based study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Su1029.
5. Goel G, Mayassi T, Qiao S-W, et al. A single intradermal (ID) injection of Nexvax2®, a peptide composition with dominant epitopes for gluten-reactive CD4+ T cells, activates T cells and triggers acute gastrointestinal symptoms in HLA-DQ2.5+ people with celiac disease (CeD). Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa1396.
6. Goel G, Kim T, Daveson AJ. Efficacy, safety, tolerability, and immunological effects of Nexvax2, a peptide-based therapeutic vaccine, administered by intra-dermal (ID) injection twice-weekly for 8-weeks in HLA-DQ2.5+ celiac disease (CeD). Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; 846.
7. Goel G, Andrews JM, Krause R. Nexvax2®, a peptide-based antigen-specific immunotherapy, administered intra-dermally three-times over 15-days attenuates responsiveness to immune-dominant gluten peptides in HLA-DQ2.5+ people with celiac disease (CeD). Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Sa 1395.
8. Mukemar S, Sharma A, Rubio-Tapia A, et al. Open capsule budesonide for refractory celiac disease: A single center study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA; Mo1275.