

Las esofagogastroenteritis eosinofílicas dentro del espectro de las alergias alimentarias

P. Sánchez-Fayos Calabuig, M. J. Martín Relloso, J. C. Porres Cubero
Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

En condiciones normales el sistema inmune del tubo digestivo es capaz de montar un plan de tolerancia eficaz frente a los alimentos que diariamente ingieren los seres humanos. Sin embargo, a veces fracasa este plan de tolerancia y en los escalones finales de esta disreacción inmunológica suelen participar, junto a las células protagonistas de dicho sistema, otros elementos celulares, residentes habituales de la mucosa digestiva, como son los granulocitos eosinófilos. Éste es el caso, entre otras, de las llamadas gastroenteritis eosinofílicas (EGE-Eos). Los autores resumen el espectro de opciones patogénicas de estas intolerancias alimentarias inmunológicas que oscila entre aquellas en que «todo» depende de una IgE específica (anafilaxias alimentarias GI) y aquellas otras en que «nada» depende de esta reagina (esprue celiaco). Una posición intermedia ocuparían las EGE-Eos en las que parecen solaparse reacciones inmunes de carácter celular, junto a un cierto papel de la IgE. Estos caminos patogénicos se cruzan con frecuencia en una maraña de acontecimientos celulares y moleculares que «ni una imagen ni tampoco mil palabras» logran desenredar.

Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Relloso MJ, Porres Cubero JC. Las esofagogastroenteritis eosinofílicas dentro del espectro de las alergias alimentarias. *Rev Clin Esp.* 2006;206(5):236-8.

Eosinophilic esophagogastroenteritis within the spectrum of food allergies

Under normal conditions, the digestive tube immune system is capable of establishing an effective plan of tolerance to food that is eaten daily by the human beings. However, this tolerance plan sometimes fails and in the final steps of this immunological dysreaction, other cellular elements, usual residents of the digestive mucous, such as eosinophil granulocytes, generally participate, together with the main cells of this system. This is the case, among others, of the so-called EGE-Eos. The authors summarize the spectrum of pathogenic options of these immunological food intolerances that range from those in which «all» depend on a specific IgE (GI food anaphylaxis) and those others in which «nothing» depends on this reagin (celiac sprue). An intermediate position would be occupied by the EGE-Eos in which there seems to be overlapping of immune reactions of cellular character together with a certain role of the IgE. These pathogenic pathways frequently cross a tangle of cellular and molecular events that cannot be untangled with either an image or one thousand words.

Con las denominaciones de esofagitis, gastritis o enteritis eosinofílicas se ha incluido desde hace años a un conjunto de situaciones clínicas, aparentemente primarias, caracterizadas por una inflamación crónica de algún tramo del tubo digestivo en la que destaca una acusada infiltración de leucocitos eosinófilos maduros^{1,2-6}. Esto, claro está, en ausencia de las circunstancias etiológicas que se acompañan de grados variables de eosinofilia del tracto digestivo (infecciones parasitarias, ciertas neoplasias locales, claras reacciones alérgicas a alimentos mediadas por inmunoglobulina [IgE], vasculitis, síndrome hipereosinófilo, etc.)^{1,7}. Existe evidencia creciente que dichas esofagogastroenteritis eosinofílicas (EGE-Eo) son procesos que se rea-

lizan, desde una cierta base genética, a través de un mecanismo inmunológico desencadenado por proteínas alimentarias, pocas veces identificables. Es decir, las EGE-Eos caerían dentro del «cajón de sastre» de las llamadas alergias alimentarias^{8,9}.

Como consecuencia de los avances en el conocimiento de las reacciones inmunológicas adversas a determinados alimentos se ha intentado colocar a las EGE-Eos en el centro de un espectro de opciones patogénicas (fig. 1) que iría desde las anafilaxias alimentarias gastrointestinales, mediadas exclusivamente por IgE en un extremo, hasta procesos de hipersensibilidad a ciertas proteínas del gluten mediados por mecanismos independientes de la IgE (tal como ocurre en el esprue celiaco) en el otro extremo^{1,8}. Son hechos bien conocidos de este espectro el papel que juegan ciertos factores de predisposición genética y la participación de los granulocitos eosinófilos en el componente inflamatorio de los procesos que lo integran.

1) El desarrollo de la respuesta inmunológica mediada por IgE es un acontecimiento complejo que cae

Correspondencia: P. Sánchez-Fayos.
Servicio de Aparato Digestivo.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.
Correo electrónico: palomasanchezfayos@wanadoo.es
Aceptado para su publicación el 21 de octubre de 2005.

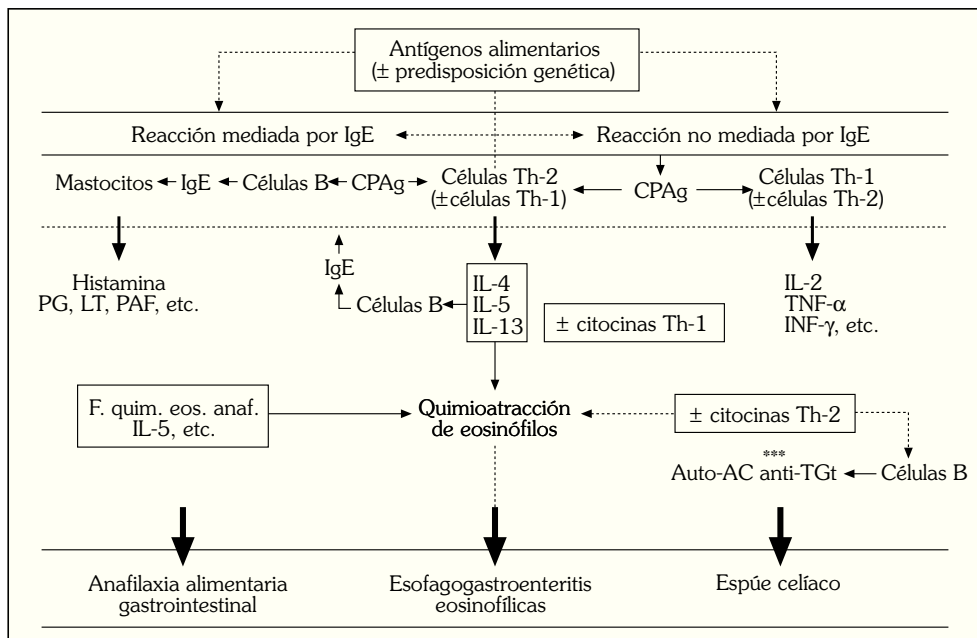


Fig. 1. Espectro de opciones patogénicas de las alergias alimentarias. CPAG: células presentadoras de antígeno; IgE: inmunoglobulina E; PG: prostaglandina; LT: leucotrienos; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; INF- γ : interferón gamma; PAF: factor activador plaquetario; F. quim. eos. anaf.: factor quimiotáctico eosinófilo anafiláctico; auto-AC: autoanticuerpo; anti-TGt: enzima transglutaminasa tisular.

dentro de las reacciones alérgicas tipo I de la clasificación de Coombs y Gell^{10,11}.

A continuación intentaremos resumir los aspectos biológicos de estas opciones patogénicas. Una «primera señal» se origina cuando las células presentadoras de antígeno (CPAg) de la mucosa digestiva ofertan pequeños fragmentos de péptidos antigénicos alimentarios (epítomos) a las células T vecinas, lo que conduce a la proliferación de estos linfocitos CD4+ y con ello a cierta liberación de citocinas, fundamentalmente de tipo Th-2. Pero lo más importante de este modelo patogénico es la «segunda señal» (a la que ayudan aquellas citocinas) que procede de la presentación de aquellos epítomos a las células B vecinas, portadoras de receptores específicos para los mismos. A través de un mecanismo oscuro esta señal provoca una vuelta en el «conmutador isotípico» de estos linfocitos B (plasmocitos) que pasan a fabricar y segregar una IgE Ag-específica. Esta reagina se une por su segmento Fab al epítipo alérgico y por su segmento Fc a los receptores de alta afinidad situados en la membrana celular de los mastocitos mucosos, provocando su degranulación (fig. 1). De esta manera se produce la liberación explosiva de numerosas moléculas bioactivas, entre las que destacan la histamina, diversas prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT), PAF, interleucina (IL)-5 y algún factor quimiotáctico de los eosinófilos. Todas estas moléculas no sólo son responsables de la sintomatología aguda y precoz de esta reacción, sino también de la inflamación local y de la atracción al foco inflamatorio de abundantes eosinófilos que, a su vez, participan activamente en este proceso^{8,11,12}.

2) El segundo modelo de este espectro de opciones patogénicas lo ocuparían en una posición central las llamadas EGE-Eos (fig. 1). Todos los cuadros que integran esta compleja entidad (o al menos la mayoría de ellos) parecen ser reacciones alérgicas alimentarias, y a veces frente a aeroalergenos, mediadas pre-

ferentemente por células T-CD4+ de la subvariedad funcional Th-2 y, por tanto, secretores de IL-4, IL-5 e IL-13. Algunas de estas citocinas, como la IL-4 e IL-13, activan la producción de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). A su vez la IL-4 atrae a los mastocitos al foco inflamatorio y la IL-4 e IL-5 facilitan también la llegada masiva de eosinófilos al segmento del tracto digestivo donde se realiza preferentemente aquella reacción^{1,5,13}. La infiltración eosinofílica y su subsiguiente degranulación y liberación de moléculas bioactivas provoca inflamación, citotoxicidad y por tanto lesión de la pared del tracto digestivo.

Sin embargo, y a semejanza de lo que ocurren el modelo patogénico anterior, los pacientes afectados de EGE-Eos presentan frecuentemente niveles elevados de IgE sérica global y a veces exhiben IgE específica frente a algún grupo de alimentos. No obstante, muy raras veces la ingestión de estos alimentos «sospechosos» provocan reacciones clínicas anafilácticas y su exclusión de la dieta no siempre arroja resultados coherentes con el hallazgo analítico de presunta culpabilidad. El papel regulador sobre la síntesis de IgE que ejercen la IL-4 e IL-13 podrían explicar este hecho que de alguna manera solapa este modelo patogénico con el anterior al apuntar algún tipo de colaboración de la IgE en su desarrollo^{2,4,6,9}.

3) El tercer modelo de reacción inmunológica adversa frente a un alimento podría estar representado por el espúe celíaco (fig. 1). Ésta es una enteropatía crónica por anormal sensibilidad a ciertas proteínas del gluten (gliadinas del trigo, secalinas del centeno, etc.) que surge en una pequeña proporción de sujetos que lucen ciertos haplotipos dentro de los Ag de clase II del complejo de histocompatibilidad mayor (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) y que en su forma más agresiva produce un cuadro histopatológico de inflamación del intestino delgado, con aplanamiento vellositario, que se traduce por diarrea, esteatorrea y malabsorción¹⁴⁻¹⁶.

En la disreacción inmunológica de estos pacientes frente a ciertas proteínas del gluten para nada interviene la IgE. A semejanza con lo que ocurre en el modelo anterior, el componente inflamatorio que precede y acompaña a la lesión vellositaria está protagonizado por linfocitos T, aunque en este caso predomina la subvariedad Th-1 con secreción dominante de citocinas proinflamatorias (IL-2, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interferón gamma [INF-g], etc.) que lesionaría el epitelio intestinal y su entorno por acción directa y/o a través de la liberación desde la matriz extracelular de diversas metaloproteinasas.

Sin embargo, el hecho más llamativo fue el descubrimiento en el año 1997 de la existencia, prácticamente constante en estos pacientes, de un autoanticuerpo (auto-AC) de tipo IgG o IgA, dirigido contra el enzima transglutaminasa tisular (TGt)¹⁷⁻²⁰. Éste es un enzima ubicuitario localizado en el endomisio perimuscular que participa en labores de ensamblaje y reparación tisular gracias a la deamidación ejercida sobre sustratos moleculares ricos en glutamina. También se ha involucrado a la TGt en la regeneración del epitelio intestinal a través de su acción activadora sobre el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).

Dado que la gliadina y las otras proteínas enterotóxicas para los celíacos son muy ricas en glutamina, todas ellas se comportan como buenos sustratos para este enzima tras la llegada a la lámina propia intestinal de péptidos del gluten resistentes a la acción proteolítica de los enzimas digestivos. La formación de complejos moleculares «TGt-gliadina» solas o asociadas a otras proteínas podrían generar «neoepítomos» de la molécula del enzima, con un potencial inmunoestimulador incrementado. Estos «neoepítomos» acoplados a las moléculas DQ2 o DQ8 serían ofertados por las CPAg a los linfocitos CD4+ vecinos, dotados de receptores para el gluten, lo que originaría una activación y expansión proliferativa de los mismos que, en gran parte, tomaría el camino de la sublínea Th-1, con liberación de las citocinas proinflamatorias anteriormente comentadas. En menor cuantía aquella activación tomaría el camino de la sublínea Th-2, con secreción de citocinas inmunoestimuladores (IL-4, IL-5 e IL-13, etc.) que facilitarían la reacción inmunológica humoral y también la atracción de eosinófilos al foco inflamatorio intestinal.

De todas maneras hay que reconocer que hoy por hoy desconocemos si esta interpretación de la gestación del auto-AC anti-TGt es algo más que una mera especulación y, sobre todo, si este auto-AC desempeña algún papel patogénico fundamental en la realización de un proceso, como el espúe celíaco, que a decir verdad no se comporta como una enfermedad autoinmune convencional. Sin embargo, lo que sí sabemos es que este «perfil autoinmune humoral» que se apunta en este proceso marca una clara diferencia con los modelos patogénicos anteriormente comentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11-28.
2. Guajardo JR, Rothenberg ME: Eosinophilic esophagitis, gastroenteritis, gastroenterocolitis and colitis. En: Metcalf DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food Allergy*. 3.ª ed. 2003; p. 217-26.
3. Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59:355-61.
4. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Pediatr Drugs*. 2002; 4: 563-570.
5. Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis. En: *Gastrointestinal and liver disease*. 7.ª ed. Sleisenger and Fordtran's. Sanders Philadelphia (EE.UU.): 2002. p. 1972-8.
6. Bajador E, Pueyo CM. Esófagitis eosinofílica. *Gastroenterología Práctica*. 2004;13:12-9.
7. Weller PF. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994;83: 2759-79.
8. Sampson HA. Food allergy. Part I: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:717-28.
9. Sichere SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114: 1146-50.
10. Vercelli D, Geha R. Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:285-95.
11. Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Advances Pediatr*. 2002;49:299-316.
12. Bochner BS, Schleimer RP. Mast cell, basophils and eosinophils: distinct but overlapping pathways for recruitment. *Immunol Rev*. 2001;179:5-15.
13. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:651-63.
14. Sánchez-Fayos P, Juzgado D, Martín-Relloso MJ, Brotons A, Bosch O, González A, et al. Enfermedad celíaca: perfil epidemiológico, circunstancias etiológicas y aspectos patogénicos de una enteropatía enigmática. *Rev Clin Esp*. 1999;199:54-62.
15. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362:383-91.
16. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:152-61.
17. Dietrich W, Ehnis T, Bayer M, Donner P, Volta U, Rieken EO. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3:797-801.
18. Maki M: Tissue transglutaminase as the autoantigen in celiac disease. *Gut*. 1997; 41: 565-566.
19. Reif S, Lerner A. Tissue transglutaminase –the Key player in celiac disease: a review. *Autoimmunity Review*. 2004;3:40-5.
20. Alaedini A, Geen PHR. Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Int Med*. 2005;142:289-98.