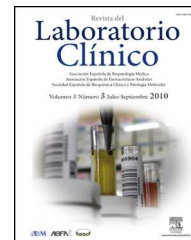




Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



EDITORIAL

Enfermedad celíaca, esofagitis eosinofílica y alergia a cereales: ¿existe alguna conexión? Importancia de los estudios moleculares para su tipificación



Celiac disease, eosinophilic esophagitis and cereal allergies: Is there a connection? Importance of molecular studies for patients classification

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad atópica del esófago cuyo diagnóstico ha ido incrementándose en la última década. Este diagnóstico se realiza por la clínica y los hallazgos histológicos. Hay diversos tratamientos sintomáticos como corticoides, modificadores de los leucotrienos y paliativos como la dilatación mecánica del esófago. Pero el tratamiento etiológico sería fundamental para saber que alérgenos han causado la inflamación eosinofílica de la mucosa esofágica¹⁻³. Esta enfermedad aparece tanto en niños como en adultos de todo el mundo. La inflamación del esófago provoca, aparte de síntomas de atragantamiento grave, un profundo impacto sistémico y emocional para el paciente y sus familias.

Hasta ahora, no existen apenas estudios aleatorizados destinados a conocer las causas reales y las medidas preventivas de la esofagitis eosinofílica¹⁻⁴. La alergia por alimentos se ha incrementado también en la última década, y, actualmente, se estima que afecta a un 2-8% de la población, con una especial incidencia de los alimentos de origen vegetal en pacientes adultos. Sin embargo, los métodos de diagnóstico y tratamiento (potencial inmunoterapia), así como el conocimiento de los mecanismos de sensibilización, desarrollo de síntomas clínicos y reacciones a distintas fuentes alérgicas (varios alimentos y/o pólenes), son en general, inadecuados e incompletos. Aunque la caracterización de los alérgenos más relevantes ha permitido mejorar el manejo clínico y ha contribuido a esclarecer los mecanismos básicos de las reacciones alérgicas, parece justificado aspirar, como etapa posterior, a la disección molecular de estos alérgenos, para establecer las bases estructurales de su alergenicidad y reactividad cruzada.

La enfermedad eosinofílica gastrointestinal en niños se relaciona con alimentos y se resuelve tras la identificación y eliminación del alimento agresor, pero esta identificación

es muy difícil con las técnicas alergológicas actuales y en ocasiones se somete al niño a restricciones dietéticas que entorpecen su crecimiento normal. En adolescentes y adultos el diagnóstico es aún más complejo y su tratamiento requiere además corticoides deglutidos o inhibidores de la bomba de protones⁵⁻¹¹.

El diagnóstico diferencial con el reflujo es además de clínico, basado en diferentes hallazgos histológicos: en el reflujo hay hiperplasia epitelial, células balonizadas, hiperplasia de células basales, elongación papilar, dilatación de espacios intercelulares que representan edema epitelial, congestión vascular e infiltración linfocitaria, de neutrófilos y eosinófilos, inespecíficos. En la esofagitis eosinofílica se asocia una historia de atopia o alergia. El punto de corte diagnóstico es más de 15 eosinófilos por campo. Estos eosinófilos se concentran en la superficie formando microabscesos. También se puede asociar fibrosis densa y productos de degranulación de los eosinófilos⁷.

La esofagitis eosinofílica es, por tanto, una enfermedad inflamatoria emergente, grave, de origen inmunológico y de difícil diagnóstico etiológico. La alergia alimentaria puede ser su base etiológica pero aún no existe una técnica diagnóstica fiable y libre de riesgos^{11,12}.

La enfermedad celíaca es una entidad también en ascenso, tanto por su prevalencia como por las dificultades clínicas que plantea su caracterización, sobre todo en adultos, y por los problemas sociosanitarios que comporta su tratamiento con el establecimiento de una dieta de exclusión del gluten de por vida. La enfermedad celíaca es una intolerancia a las prolaminas de los cereales que contienen gluten de base inmunológica celular en la patogenia de la lesión intestinal, con una exacerbación de las respuestas autoinmunitarias de clase IgA en el componente humoral, y por tanto no de tipo alérgico, con un fuerte componente

genético. En la lesión típica de la mucosa intestinal, con frecuencia aparece un infiltrado de eosinófilos en la lámina propia, junto con linfocitos y plasmáticas. Esta lesión es indistinguible de la que aparece en otras intolerancias alimentarias como la intolerancia a las proteínas de la vaca, y podrían indicar un nexo con la patogenia de la esofagitis eosinofílica. De hecho, un subgrupo de pacientes celíacos puede padecer una alergia concomitante a las proteínas del trigo, que complicaría el tratamiento y variaría el patrón de la presentación clínica. La ingesta episódica, inadvertida o voluntaria, de cereales con gluten en celíacos no es una situación deseable, pero no desencadena clínica aparente en la mayoría de los pacientes, sin embargo, sí que lo haría e incluso sería peligrosa si existe un componente alérgico. Sería importante en este grupo de celíacos, y en los pacientes con esofagitis eosinofílica, realizar un análisis de las proteínas frente a las que se ha perdido la tolerancia inmunológica, para dirigir específicamente la restricción dietética, y si fuese necesario realizar un tratamiento hiposensibilizante específico y seguro⁴⁻¹⁰.

Las técnicas alergológicas de rutina (pruebas de punción o prick tests) y la inmunodetección de IgE tienen un pobre valor predictivo para alérgenos alimentarios en esofagitis eosinofílica⁹.

Los estudios de diagnóstico molecular son escasos, pero se sabe que la esofagitis eosinofílica es originada por una hipersensibilidad causada a un antígeno que provoca una respuesta mixta dependiente de IgE, de una cascada de citoquinas y de factores de crecimiento. Sin embargo, la etiología y el porqué de esta respuesta está aumentando y su incidencia aún está por dilucidar⁸.

La deglución de proteínas de pólenes y endospermo de gramíneas y cereales, y en concreto del trigo, podrían ser algunos de los factores desencadenantes de la respuesta eosinofílica en el esófago. Las pruebas de provocación, sin embargo, pueden resultar peligrosas o incluso estar contraindicadas en este proceso. Las técnicas de provocación con cereales causarían clínica grave en celíacos. Por tanto, la detección de la respuesta IgE frente a los epítomos específicos, a nivel local o sistémico, podría ser determinante para el establecimiento de una terapia dirigida y más eficaz.

Las medidas terapéuticas utilizadas hasta la actualidad en la esofagitis consiguen mejorar la clínica que produce un grave deterioro de la calidad de vida¹¹, pero plantean dificultades económicas a ciertos pacientes que la padecen. Aunque en la celíaca la eliminación del gluten es eficaz, en familias con pocos recursos constituye un problema comprar sustitutos por su elevado precio.

Se han encontrado algunos pacientes celíacos con respuesta alérgica a diferentes proteínas de cereales lo que indica que estos serían susceptibles de recibir una inmunoterapia específica dirigida¹³.

En estudios anatomopatológicos se han visto también lesiones eosinofílicas similares en celíaca y esofagitis. Sería muy importante completar en enfermos celíacos y con esofagitis un análisis molecular de todas las proteínas implicadas para una restricción dietética más dirigida, y si fuese necesario, un tratamiento hiposensibilizante específico y seguro.

La técnica de microarrays está basada en la moderna tecnología de los biochips. Es una plataforma de microanálisis que permite determinar, en el panel actual, hasta 112 componentes alérgicos, nativos y recombinantes de

aeroalérgenos y alimentos, pudiendo obtener un perfil de sensibilización a alimentos del paciente alérgico de una manera más específica y completa^{14,15}. Podría utilizarse para valorar la hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a diferentes alérgenos alimentarios (nativos y recombinantes) en población afectada de esofagitis eosinofílica y enfermedad celíaca e intentar encontrar los epítomos responsables de esta respuesta aberrante.

Por tanto, para concluir podemos decir que la enfermedad celíaca y la alergia al trigo son 2 entidades patogénica y clínicamente distintas, aunque ambas están relacionadas con respuestas de hipersensibilidad a epítomos que también son potencialmente alérgicos. Existen celíacos que pueden sufrir alergia al trigo y a otros alimentos y aeroalérgenos. La esofagitis eosinofílica puede resultar una enfermedad puente entre ambas. Los estudios moleculares pueden ser una herramienta útil en la tipificación de un subgrupo de pacientes celíacos y de pacientes con esofagitis eosinofílica, que podrían beneficiarse de terapias desensibilizantes como tratamiento adyuvante a la dieta sin gluten.

Bibliografía

1. Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;10 Suppl 1:S8.
2. Abonia JP, Rotjemberg ME. Eosinophilic esophagitis: Rapidly advancing insights. *R Med Bull*. 2011;100:59-72.
3. Shahzad G, Mustacchia P, Frieri M. Role of mucosal inflammation in eosinophilic esophagitis: Review of the literature. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4:301-9.
4. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. *ISRN Gastroenterol*. 2011;468073. Epub Nov 25.
5. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: Epidemiology, clinical features and current management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27:515-22.
6. Masterson JC, Furuta GT, Lee JJ. Update on clinical and immunological features of eosinophilic gastrointestinal disease. *Gastroenterol Belg*. 2011;74:323-9.
7. Ensari A. Eosinophilic oesophagitis versus reflux oesophagitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13:426-34.
8. Mulder DJ, Justinich CJ. Understanding eosinophilic esophagitis: The cellular and molecular mechanisms of an emerging disease. *Clin Mol Allergy*. 2010;17:8-16.
9. Kamdar TA, Ditto AM, Bryce PJ. Skin prick testing not reflect the presence of IgE against food allergens in adult eosinophilic esophagitis patients: A case study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:663-71.
10. Gonzalez-Castillo S, Arias A, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis: How should manage the disease? *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:663-71.
11. Vieths S, Scheurer S, Reindl J, Lüttkopf D, Wangorsch A, Kästner M, et al. Optimized allergens extracts and recombinant allergens in diagnostic applications. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:78-82.
12. Guandalini S, Newland C. Differentiating food allergies from food intolerance. *Mucosal Immunol*. 2011;4:139-47.
13. Armentia A, Arranz E, Hernández N, Garrote A, Panzani R, Blanco A. Allergy after inhalation and ingestion of cereals involve different allergens in allergic and celiac disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2008;2:47-57.
14. Deinhofer K, Sevcik H, Balic N, Harwanegg C, Hiller R, Rumpold H, et al. Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods*. 2004;32:249-54.

15. Viera T, Lopes C, Pereira AM, Araújo L, Moreira A, Delgado L. Microarray based IgE detection in poly-sensitized allergic patients with suspected food allergy-an approach in four clinical cases. *Allergol Immunopathol.* 2012;40:172–80.

A. San Miguel^{a,*}, S. Martín-Armentia^b, J.A. Garrote^a
y J. Santos^c

^a *Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España*

^b *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España*

^c *Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: asanmi@saludcastillayleon.es
(A. San Miguel).