



EDITORIAL

Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca: la necesidad de uso de herramientas diagnósticas alternativas. Provocación controlada y nuevos marcadores



Celiac disease and sensitivity to non-celiac gluten: the need for use of alternative diagnostic tools. Controlled provocation and new markers

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía muy prevalente en los niños y adultos, que es secundaria a una respuesta inmune anormal al gluten (fracción proteica soluble en alcohol y presente en el trigo, la cebada y el centeno). El diagnóstico de la EC se ha basado tradicionalmente en la presencia de síntomas clínicos compatibles, una biopsia intestinal con hallazgos típicos (atrofia de vellosidades, elongación de criptas e infiltración linfocitaria del epitelio), y con mejoría clínica tras retirar el gluten de la dieta¹. Se han ido incorporando a la práctica clínica otras herramientas fundamentales en el diagnóstico de la EC como las pruebas serológicas, primero la detección de los anticuerpos anti-gliadina (antipéptidos desaminados de la gliadina –aPDG–), después los antiendomiso (EMA) y por último antitransglutaminasa tisular (aTGt), predominantemente de clase IgA² y la identificación de los alelos de riesgo HLA-DQ2 y DQ8, cuya ausencia hacen muy improbable que el paciente tenga una EC^{1,3}. Estas magnitudes de laboratorio han permitido que en los niños y adolescentes se pueda eliminar la realización de una biopsia de duodeno para el diagnóstico de la enfermedad⁴.

La presentación clínica de la EC en los pacientes adultos puede ser muy variable, incluyendo formas silentes, casos de malabsorción sin manifestaciones clínicas, o situaciones de malabsorción severa con anemia y deficiencia de vitaminas¹. Entre los síntomas que pueden aparecer están la diarrea, la distensión abdominal y la fatiga, pero también síntomas gastrointestinales difusos y estreñimiento. Sin embargo, en muchos casos predominan los síntomas «atípicos», lo que dificulta mucho el diagnóstico médico. Existen casos diagnosticados en los estudios de cribado por ser familiares de pacientes con EC o en individuos con

enfermedades relacionadas, e incluso en otros casos fue un hallazgo en una gastroscopia realizada por otro motivo. En general, la mortalidad es ligeramente superior en los pacientes con EC que presentan formas sintomáticas⁵. La EC refractaria es una entidad especial que se presenta en los pacientes que no responden a la dieta sin gluten⁶. La EC puede asociarse con enfermedades autoinmunes y trastornos del tejido conectivo⁷. Entre los grupos de riesgo de desarrollar la EC debemos considerar los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad hepática autoinmune, cirrosis biliar primaria, síndrome de Down y síndrome de Turner, así como los individuos con familiares directos diagnosticados de EC⁸.

Cuando el paciente ha eliminado el gluten de la dieta en el momento de la biopsia y/o los hallazgos histológicos son dudosos (con lesiones menores, Marsh tipo 1 con linfocitosis intraepitelial, y pruebas serológicas con resultados poco claros) se ha propuesto la prueba de provocación o sobrecarga con gluten con la intención de inducir síntomas o lesiones intestinales más intensas (o que puedan ser detectadas con nuevas técnicas), para poder confirmar o rechazar el diagnóstico⁹, además de realizar la prueba de predisposición genética (HLA). Esto, no es un procedimiento que se emplee de forma habitual en la práctica clínica y por tanto no está protocolizado, por lo que tiene gran interés conocer la respuesta clínica, serológica e histológica a la reintroducción del gluten en la dieta dado que puede ayudar en el diagnóstico diferencial de esta condición. Tras una sobrecarga de gluten de dos semanas, el 75% de los pacientes celíacos pueden presentar criterios diagnósticos compatibles con la EC¹⁰.

Dependiendo de la cantidad de gluten diaria (1 a 7,5 g) utilizada en esta prueba, se ha observado que tres días de sobrecarga es suficiente para que aparezcan las variables biológicas alteradas en los pacientes¹⁰, y permite detectar en la sangre periférica los linfocitos T reactivos frente a tetrámeros DQ2-gliadina¹¹ y un aumento significativo de los linfocitos T específicos de gluten productores de interferón gamma (IFNG), detectados mediante la técnica de Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay^{12,13}. Esta respuesta inmunitaria al gluten aparece en la sangre periférica antes que las alteraciones en la mucosa intestinal, ya que 3 días es un periodo muy corto para que aparezcan los cambios morfológicos, si bien en la biopsia duodenal podrían observarse alteraciones en las poblaciones celulares, o en la producción de citocinas, que puede ser detectado mediante los estudios de expresión del ácido ribonucleico mensajero (IFNG, otros), o en la expresión diferencial del receptor IL-15RA (subunidad alfa de la interleuquina 15)^{9,14,15}. La detección de la atrofia de vellosidades puede comprobarse a los 14 días en el 68% de los pacientes celíacos¹⁰ y la positividad para las pruebas que detectan los anticuerpos IgA anti-TGt y antipeptido desaminado de gliadina puede ser más tardía e incrementarse aunque se interrumpa la provocación con gluten¹⁰.

Existen otras técnicas empleadas con menos frecuencia en la práctica clínica como es la caracterización, con citometría de flujo o inmunohistoquímica, de los linfocitos intraepiteliales (LIE) de la mucosa de duodeno (linfograma duodenal), que en la EC son más abundantes y presentan un patrón característico¹⁶. El aumento mantenido de LIE receptor de células T gamma/delta (TCRGD) en los pacientes con EC es independiente de la ingestión de gluten, y es un dato conocido desde hace años que se ha utilizado como marcador de EC latente¹⁷. Estudios posteriores con citometría de flujo publicados por el grupo de la Dra. Roy del Hospital Ramón y Cajal, Madrid^{18,19} han señalado la importancia del fenotipo de los LIE atendiendo a los porcentajes relativos de LIE CD3+ receptor de células T alfa/beta (TCRAB), TCRGD y LIE CD3-. Estos datos pueden ser de utilidad como prueba de ayuda en el diagnóstico y monitorización de los pacientes, pero además podrían tener un papel en la evaluación de la respuesta a la dieta sin gluten o en el diagnóstico de las complicaciones de la EC.

En la edad infantil, y cada vez más entre los pacientes adultos, es frecuente encontrar casos de alergia a los cereales (AC). La clara relación temporal entre sus síntomas y la ingesta de los cereales puede inducir a la confusión entre EC y AC pero el diagnóstico se basa en la detección de IgE en sangre frente a los cereales y test cutáneos que demuestran una respuesta inmunológica anómala de tipo alérgico²⁰. Tanto en la EC como en la AC el tratamiento consiste en retirar de la dieta los cereales. En los niños la AC suele desaparecer con la edad y por tanto la retirada puede ser solo temporal. En el caso de la EC la dieta sin gluten (DSG) debe ser de por vida.

En los últimos años se ha comprobado, sin embargo, que en una parte de los pacientes con dispepsia funcional o con síndrome de intestino irritable, la DSG puede llevar a una mejoría de los síntomas (en relación con el número de deposiciones, dolor abdominal o consistencia de las heces)^{21,22}. Dado el importante efecto placebo que toda intervención terapéutica tiene en este tipo de pacientes, esta respuesta a la DSG debe confirmarse mediante un ensayo doble ciego

controlado con placebo²³. Se ha comprobado además que la DSG se asocia a una menor permeabilidad intestinal en estos pacientes y que estos cambios se dan con más intensidad en los pacientes que sin ser celíacos son portadores de los alelos DQ2 o DQ8, que confieren susceptibilidad a la EC²².

En la sensibilidad al gluten no celíaca, se producen los siguientes acontecimientos:

1. Los alimentos con gluten inducen la aparición de síntomas digestivos (intra- y extraintestinales) en pacientes no celíacos.
2. Falta una definición precisa de la entidad, y los conocimientos básicos sobre los mecanismos responsables. La sensibilidad al gluten podría requerir la identificación de un mecanismo mediado por el sistema inmune.
3. Los pacientes no celíacos que presentan síntomas dependientes de gluten (o mejor, de trigo) plantean un problema de diagnóstico.
4. El ensayo «aleatorizado, doble ciego, y controlado por placebo» no discrimina entre los distintos mecanismos.
5. Los marcadores de inflamación o de daño intestinal disponibles actualmente (calprotectina fecal, proteína C reactiva, permeabilidad, etc.) no parecen tener la sensibilidad necesaria para detectar los cambios menores en el intestino.
6. Siempre hay que considerar que los alimentos con gluten contienen también lípidos, hidratos de carbono y otros componentes como los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) que podrían afectar al intestino de muy diversas formas.

Por tanto, cada vez hay más datos que confirman la existencia de otras formas de intolerancia a las proteínas de los cereales en los pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos de EC o de AC, aunque la base patogénica está aún por aclarar²⁴. En un trabajo reciente donde se analizan de forma retrospectiva un grupo numeroso de pacientes con intolerancia al trigo no celíacos ni alérgicos se describen dos subgrupos de pacientes: en uno de ellos es más frecuente la presencia de anemia y niveles séricos elevados de anticuerpos antigliadina, además de ser portadores de los alelos que constituyen HLA-DQ2 y DQ8; mientras que en el segundo subgrupo es más frecuente la intolerancia a otros alimentos, junto a los antecedentes de atopia y el hallazgo de abundantes eosinófilos en las biopsias de duodeno y colon²¹.

Por ello, se debe plantear la necesidad de estandarizar y protocolizar nuevas herramientas diagnósticas que nos permitan realizar un apropiado diagnóstico diferencial entre estas diversas entidades que tienen a los alimentos con gluten como factor común en su patogenia.

Bibliografía

1. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ*. 2007;335:558-62.
2. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128 4 Suppl 1:S38-46.
3. Piccini B, Vascotto M, Serracca L, Luddi A, Margollicci MA, Balestri P, et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:248-54.

4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–60.
 5. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Mar;7:158–62.
 6. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010 Feb;9:1412–20.
 7. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut.* 1994 Sep;35:1215–8.
 8. Aggarwal S, Lebwohl B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012 Jan;5:37–47.
 9. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Mulder CJ. Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2001 May;96:1464–9.
 10. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2012; 22.
 11. Brottveit M, Raki M, Bergseng E, Fallang LE, Simonsen B, Lovik A, et al. Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin Tetramer Test. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jul;106:1318–24.
 12. Camarca A, Radano G, di Mase R, Terrone G, Maurano F, Auricchio S, et al. Short wheat challenge is a reproducible in-vivo assay to detect immune response to gluten. *Clin Exp Immunol.* 2012 Aug;169:129–36.
 13. Czerkinsky CC, Nilsson LA, Nygren H, Ouchterlony O, Tarkowski A. A solid-phase enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay for enumeration of specific antibody secreting cells. *J Immunol Methods.* 1983 Dec 16;65(1-2):109–21.
 14. Beitnes AC, Raki M, Brottveit M, Lundin KE, Jahnsen FL, Sollid LM. Rapid accumulation of CD14CD11c dendritic cells in gut mucosa of celiac disease after in vivo gluten challenge. *PLoS ONE.* 2012;7(3.).
 15. Bernardo D, Garrote JA, Allegretti Y, León A, Gómez E, Bermejo JF, et al. Higher constitutive IL15R alpha expression and lower IL-15 response threshold in coeliac disease patients. *Clin Exp Immunol.* 2008 Oct;154:64–73.
 16. Spencer J, MacDonald TT, Diss TC, Walker-Smith JA, Ciclitira PJ, Isaacson PG. Changes in intraepithelial lymphocyte subpopulations in coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine). *Gut.* 1989 Mar;30:339–46.
 17. Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with gamma/delta T cell receptor expression by intra-epithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut.* 1994;35:476–82.
 18. Eiras P, León F, Camarero C, Lombardia M, Roldán E, Bootello A, et al. Intestinal intraepithelial lymphocytes contain a CD3- CD7+ subset expressing natural killer markers and a singular pattern of adhesion molecules. *Scand J Immunol.* 2000;52:1–6.
 19. León F, Roldán E, Sánchez L, Camarero C, Bootello A, Roy G. Human small-intestinal epithelium contains functional natural killer lymphocytes. *Gastroenterology.* 2003;125:345–56.
 20. Skypala I. Adverse food reactions—an emerging issue for adults. *J Am Diet Assoc.* 2011;111:1877–91.
 21. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D’Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1898–906.
 22. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O’Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology.* 2013;144:903-11 e3.
 23. Asero R, Fernández-Rivas M, Knulst AC, Buijzeel-Koomen. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:379–85.
 24. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen FE, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:842–50.
- José Antonio Garrote^a, Ángel San Miguel^{a,*}, Jesús Pachón^b, Rosario Pastor^b y Emilio Rodríguez Barbero^b
^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España
^b Facultad de Nutrición y Dietética, Universidad Isabel I de Castilla, Burgos, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: asanmi@saludcastillayleon.es (Á. San Miguel).