

Progresos en la enfermedad celíaca

J. Sillero E. de Cañete
Consejero-Director del I.E.G.

La enfermedad celíaca (EC), descrita inicialmente por SAMUEL GEE hace algo más de un siglo (1887), ha conocido recientes avances que merecen a nuestro juicio un subrayado. Estos progresos se refieren a facetas clínico-diagnósticas y etio-patogénicas principalmente, aunque también hay algunas novedades terapéuticas.

I. Existe acuerdo general en que la EC está subdiagnosticada (1), y ello porque junto a las formas clásicas con semiología típica de diarrea crónica, distensión abdominal, pérdida de peso y malnutrición generalizada, hay otras subclínicas de expresión oligo- o monosintomática, que comportan aisladamente, p.e., un retraso estaturoponderal, una anemia ferro- o folicopénica, una polineuropatía o una osteopenia (2), etc. Existen incluso muchos casos latentes, con una latencia que puede ser sólo clínica en el sentido de MARSH (3) —es decir, con lesiones mucosas en el delgado discretas pero evocadoras: atrofia villositaria parcial—, e incluso latencia histológica como la que señala FERGUSON (4) —con sólo infiltración intraepitelial de linfocitos como sugerencia— susceptible de manifestarse, por ejemplo, entre parientes de sujetos afectados de EC.

Pues bien: para conocer la magnitud del problema se puede hacer un despistaje poblacional estudiando la presencia de ciertos anticuerpos. Así lo han hecho CATASSI (5) et al. en Italia, investigando entre estudiantes de 11 a 15 años los niveles de anticuerpos antigliadina A (IgG-AGA) y antiendomisiales (IgA-AEA); obtienen positividad en el 0,54% de los 3.351 jóvenes censados, confirmando luego la biopsia de mucosa enteral (que sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico) una histopatología compatible en la totalidad de los casos. El escrutinio de anticuerpos anti-reticulina (ARA) también puede resultar informativo (6), y en un reciente symposium sobre Celiaquía celebrado en Ancona se confirmaron estas previsiones, estimándose ahora para los anticuerpos una sensibilidad del 90% y especificidad superior al 95%, lo que justifica su uso en poblaciones de alto riesgo o con semiología sugerente (7). De acuerdo con HALSTED (7), puede concluirse para la EC una incidencia de 1 entre cada 300 sujetos caucásicos, aunque el porcentaje es netamente inferior en negros y asiáticos. Entre nosotros, por tanto, una enfermedad nada rara.

Cada vez se conoce mejor el gran contingente de procesos que pueden asociarse a la EC, entre los que se incluyen: dermatitis

herpetiforme, nefropatía IgA, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diversas conectivopatías, síndrome de Sjögren, hiposplenismo, trastornos tiroideos de génesis autoinmune y diabetes mellitus insulín dependiente (17).

La frecuencia de DMID se eleva hasta el 5,4% en los pacientes con EC; a su vez, la prevalencia de ésta es alta en los diabéticos tipo 1, hasta 1 caso por cada 38 sujetos, 8 veces superior a la incidencia entre la población general (8). En el Reino Unido, COUNSELL et al. (9) han comprobado altas tasas de coexistencia de tiroidopatía: 10% de hipotiroides y 4% de hipertireoídicos. No sabemos mucho acerca de la génesis del hiposplenismo en este proceso, pero si nos atenemos al test de eliminación de hematíes marcados por el calor (a cuenta del bazo), su tasa puede oscilar entre el 15 y el 40% de todos los pacientes con EC (10). Parece que el paulatino descenso de la función esplénica (que puede ser vicariada por otros parénquimas, particularmente el hepático) tiene menos influencia en la defensa frente a infecciones (especialmente por organismos capsulados) que la pérdida brusca del bazo, por trauma o esplenectomía; no obstante, O'DONOHUE publicó un caso de sepsis neumocócica fulminante (11).

Señalemos para concluir este apartado que un carcinoma gastrointestinal o un linfoma se desarrollan hasta en el 15% de los pacientes con EC (7), y de ello tenemos experiencia personal en dos casos, ambos con linfoma Hodgkin; especialmente esa tasa la ofrecen las celiaquías no tratadas o refractarias, de ahí la importancia de su descubrimiento oportuno y terapia adecuada (12).

II. La fisiopatología de la EC se ha clarificado considerablemente cuando se han ido conociendo hechos, que en forma puntual vamos a resumir:

- La «toxicidad» de la harina de trigo corresponde a un determinado dominio de la gliadina A, concretamente a 19 aminoácidos en posición 31-49 dentro de su estructura molecular (13).

- Estos epitopos tóxicos son procesados por células presentadoras de antígeno que habitualmente contienen el HLA clase II tipo DQ2 (14), y de este modo resultan eficazmente reconocidos por los receptores de linfocitos T4 tipo helper.

- El complejo trimolecular integrado por gliadina-hendidura-receptor, induce en el linfocito de ayuda un RNA mensajero para interleukina 2 y especialmente interferón gamma, con activación por tanto de toda una cadena de citokinas mediadoras (15).

- Se ha demostrado que la alimentación con gluten provoca en la mucosa enteral de estos sujetos un imbalance entre citokinas proinflamatorias (interleukinas 2 y 6, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa) y citokinas anti-flogísticas (interleukinas 4 y 10), con predominio de las pri-

meras (16). De acuerdo con la experiencia de investigadores noruegos (NILSEN et al.) (17), el papel de interferón gamma puede ser decisivo si se atiende al beneficio obtenido in vitro e in vivo con anticuerpos monoclonales contra esta citokina.

- El daño citopático final corresponde en buena parte a la liberación de especies de oxígeno reactivo (15).

Todas estas consideraciones patofisiológicas tendrán a no dudar relevancia como base de futuros ensayos terapéuticos.

III. En lo concerniente a tratamiento, también cabe una referencia a ciertos hechos recientes:

- Por ejemplo, se han publicado ensayos no controlados, en pacientes con EC refractaria a dieta exenta en gluten, a base de ciclosporina A. Uno de ellos es el ofrecido por LONGSTRETCH en Ann. Intern. Med. (16), con resultados favorables.

- El empleo de otro cereal del género *Triticae*—la avena— en lugar del trigo para la alimentación de estos pacientes sigue dando lugar a controversia. Es cierto que la fracción prolaminica de ese cereal—las aveninas— tienen una estructura aminoacídica similar a la de ciertos dominios (III y V) de la gliadina A. Ello no obstante, en un ensayo reciente aparecido en New England (18), JANATUINEN et al. han defendido su buena tolerancia en el paciente celíaco. En todo caso, teniendo en cuenta que la fracción proteica en la avena importa sólo el 10% en forma de avenina en contraste con el 40% para la gliadina de la harina de trigo, la provocación que con gluten se hace sistemáticamente—según criterio de la Sociedad Europea para Gastroenterología y Nutrición Pediátrica— mediante la ingestión de 40 g diarios, debería elevarse en el caso de la harina de avena a 400 g por jornada, cuantía que es pobremente tolerada por la mayoría de individuos incluso normales.

- Es muy interesante el control que se está llevando ahora a cabo de los alimentos «sin gluten» mediante anticuerpos monoclonales murinos dirigidos específicamente contra el epitopo culpable en la gliadina A, certificando así en su caso la carencia absoluta en gluten ofensor (20). De este modo, el Codex Alimentarius editado bajo los auspicios de la OMS, podrá redefinir más certeramente los estándares aceptables para productos sin gluten.

- Se están investigando activamente péptidos análogos a las gliadinas, capaces de enlazarse a HLA-DQ y a su través a linfocitos T4, pero con la potencialidad de inhibir la respuesta citokínica de éstos (21). Se trata de una forma realmente sugestiva de paralizar la reacción inmune alterada que está en la base del proceso.

Al término de este sucinto relato, podemos concluir que sin duda progresan nuestros conocimientos acerca de la EC, y que los más de 100 artículos importantes publicados a su respecto durante el pasado año no lo han sido en vano. ◀

Referencias bibliográficas

1. SHIDRAWI, R.G.; CICLITIRA, P.J.: «Celiac disease». *Curr. Op. Gastroenterol*, 1996. 12:159-163.
2. MC FARLANE, X.A.; BHALLA, A.K.; REEVES, D.E., et al.: «Osteoporosis in treated adult coeliac disease». *Gut*, 1995. 36:710-714.
3. MARSH, M.N.: «Mucosal pathology in gluten sensitivity». In: *Coeliac disease*. Edited by Marsh, M.N. Blackwell Sci. Pub. Oxford, 1992.
4. FERGUSON, A.; ARRANZ, E.; O'MAHONEY, S.: «Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential». *Gut*, 1993. 34:150-151.
5. CATASSI, C.; RATSCH, I.M.; FARIANI, E., et al.: «High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5.280 Italian students screened by antigliadin antibodies». *Acta Paediatr.*, 1995. 84:672-676.
6. MAKI, M.; HUUPONEN, T.; HOLM, K., et al.: «Seroconversion of reticulon antibodies predicts coeliac disease in insulin-dependent diabetes mellitus». *Gut*, 1995. 36:239-242.
7. HALSTED, C.H.: «Las diversas caras de la enfermedad celíaca». *N. Engl. J. Med.*, 1994. 334:1.190-1.191.
8. SATEGNA-GUIDETTI, C.; GROSS, S.; PULTANO, R., et al.: «Celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: screening in adult population». *Dig. Dis. Sci.*, 1994. 39:1.633-1.637.
9. COUNSELL, C.E.; TAHA, A.; RUDDELL, W.S.: «Coeliac disease and autoimmune thyroid disease». *Gut*, 35:844-846.
10. MULLER, A.F.; TOGHILL, P.J.: «Hyposplenism in gastrointestinal disease». *Gut*, 1995. 36:165-167.
11. O'DONOHUE, D.J.: «Fatal pneumococcal septicaemia in coeliac disease». *Postgrad. Med. J.*, 1986. 62:229-230.
12. COLLIN, P.; REUNALA, T.; PUKKALA, E., et al.: «Coeliac disease-associated disorders and survival». *Gut*, 1994. 35:1.215-1.218.
13. SHIDRAWI, R.G.; DAY, P.; PRZEMOSLO, R.T., et al.: «In vitro toxicity of gluten peptides in coeliac disease assessed by organ culture». *Scand. J. Gastroenterol*, 1995. 30:758-763.
14. SHIDRAWI, R.G.; ROSER-BRONSON, S.; WAGNER, A., et al.: «Differential binding of gluten peptides to HLA class II molecules (DQ2) correlated with in vitro and in vivo toxicity in coeliac disease (abstract)». 1995. 108:A916.
15. KONTAHOV, M.; PRZEMOSLO, R.T.; STURGES, R.P., et al.: «Cytokine mRNA expression in the mucosa of treated patients after wheat peptide challenge». *Gut*. 1995. 37:52-57.
16. PRZEMOSLO, R.T.; KONTAHOV, M.; NOBILI, V., et al.: «Raised pro-inflammatory cytokines interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in coeliac disease mucosa detected by immunohistochemistry». *Gut*, 1994. 35:1.398-1.403.
17. NILSEN, E.M.; LUNDIN, K.E.A.; KRAJCI, P., et al.: «Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon-gamma». *Gut*, 1995. 37:766-776.
18. LONGSTRETCH, G.F.: «Successful treatment of refractory sprue with cyclosporine». *Ann. Intern. Med.*, 1993. 119:1.014-1.016.
19. JANATUNEN, E.K.; PIKKARAINEN, P.H.; HEMPPAINEN, T.A., et al.: «A comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease». *N. Engl. J. Med.*, 1995. 533:1.033-1.037.
20. ELLIS, H.J.; DOYLE, A.P.; WIESER, H., et al.: «Specificities of monoclonal antibodies to domain 1 of gliadins». *Scand. J. Gastroenterol.*, 1993. 28:212-216.
21. METZLER, B.; WRAITH, D.: «Inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhalation but not oral administration of the encephalitogenic peptide: influence of MCH binding affinity». *Int. Immunol.*, 1993. 5:1.159.1.165.