

## SIMPOSIO SOBRE LA ENFERMEDAD CELIACA

El Instituto Europeo de Salud celebró el 13 de marzo en Barcelona un simposio sobre enfermedad celíaca (EC), en el que se reunieron expertos de toda Europa y Estados Unidos. Este proyecto de formación médica, dirigido a especialistas en Gastroenterología, contó con científicos de altísimo nivel, que llevan años investigando sobre la EC. El objetivo principal del simposio fue formar a los especialistas para:

- Entender los mecanismos fundamentales de la patogénesis de la EC.
- Diagnosticar las presentaciones atípicas y complicaciones de la EC.
- Conocer el valor del diagnóstico y las limitaciones de los tests serológicos para el diagnóstico y screening de la EC.

A continuación hemos elaborado un resumen de los temas más relevantes que se trataron.

### PATOGÉNESIS DE LA EC. *Dr. Sollid (Noruega)*

La EC se desarrolla como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. El gluten es un factor medioambiental y los genes HLA y otros genes no-HLA son factores genéticos de predisposición. HLA es el factor genético más importante. Se ha descubierto que la mayoría de los celíacos presentan HLA-DQ2 y una minoría HLA-DQ8. Por otro lado también parece que existen otros genes involucrados que se encuentran en los cromosomas 2q33, 5q31-33 y 19p13. Es razonable asumir que el polimorfismo de los genes involucrados en la susceptibilidad influye en la respuesta inmune al gluten.

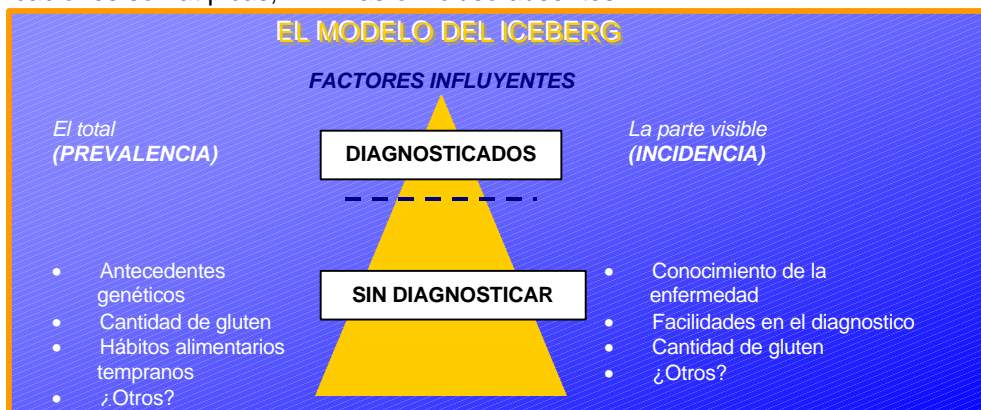
### EPITELIO INTESTINAL Y EC. *Dra. Cerf-Bensussan (Francia)*

Parece que existe un defecto primario en la barrera epitelial que favorece la entrada de los péptidos de gliadina y la estimulación del sistema inmune en los pacientes con EC. Por otro lado los mecanismos inmunológicos que producen alteraciones severas de los linfocitos intraepiteliales favorecen el desarrollo de linfomas.

### EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LA EC. *Dr. Carlos Catassi (Italia)*

En el pasado, la EC se consideraba una enfermedad rara, que afectaba principalmente a individuos de origen europeo, y que debutaba en los primeros años de vida. Sin embargo en las investigaciones más recientes, gracias al desarrollo de herramientas de screening con gran sensibilidad y especificidad, primero los anticuerpos anti-gliadina (AGA) y después los anti-endomisio (EMA) y anti-transglutaminasa (tTG), se descubrió una frecuencia insospechada de formas atípicas o silentes de la EC.

La epidemiología de la EC está claramente representada por el modelo del iceberg. En los países donde una gran parte de la población es de origen caucásico, la prevalencia de la EC es del 0.5-1%. Un número importante de estos casos ha sido correctamente diagnosticado porque tenían las molestias típicas (diarrea crónica, deficiencia de hierro, etc.) o porque eran familiares de celíaco. En países desarrollados, de cada caso diagnosticado, una media de 5 a 10 casos sigue sin ser estarlo (la parte sumergida del iceberg), normalmente porque las complicaciones son atípicas, mínimas o incluso ausentes.



Como tratar el iceberg de la EC es actualmente un tema de debate para la comunidad científica. El mejor acercamiento al iceberg de la EC sin diagnosticar, parece ser un proceso sistémico de búsqueda de casos, centrado en los grupos de alto riesgo, un proceso que minimice los costes y sea apropiado éticamente. Los últimos datos confirman que el mayor

conocimiento sobre el polimorfismo clínico de la EC, unido a la mejora de los tests serológicos, puede destapar de una forma eficaz una gran porción del iceberg sumergido de la EC, realizándose este screening selectivo a través de atención primaria.

#### **DIAGNOSTICO. Dr. Chris J.J. Mulder (Holanda)**

Los pacientes celíacos tienen un mayor riesgo de desarrollar varias complicaciones, como la osteoporosis, enfermedades autoinmunes, y enfermedades malignas, por este motivo el seguimiento de los pacientes celíacos necesita ser de por vida.

Debido al carácter inmunogenético de la enfermedad, no sorprende que se hayan encontrado asociación entre la EC y más de 100 patologías, por ello la **EC debe ser considerada en todos los pacientes con enfermedades autoinmunes.**

El diagnóstico de EC se confirma cuando mejoran en general los síntomas (si los había), la serología (si era anormal), y la histología del intestino delgado, con un año de dieta sin gluten (DSG). Las biopsias deben repetirse según la EAGE (*European Association for Gastroenterology and Endoscopy*), después de un año a DSG en todos los pacientes.

#### **Diagnostico de EC refractaria**

El diagnóstico se basa en una falta de respuesta del paciente a la DSG que no es debida al desarrollo de un linfoma intestinal, esprue colagenoso, yeyunoileítis ulcerativa, enfermedad de Crohn, SIDA, deficiencia de folatos y vitamina B12, sobrecrecimiento bacteriano, giardiasis, u otras enfermedades, que deberán ser excluidas antes de diagnosticar al paciente EC refractaria. Para diagnosticar la EC refractaria se recomienda:

- Evaluación histopatológica de la biopsia del intestino delgado, incluyendo la biopsia actual y las tomadas anteriormente.
- Fenotipaje de linfocitos intraepiteliales; signos de monoclonalidad.
- Tipaje HLA (DQ2 o DQ8).
- Rayos X del intestino delgado para excluir enteropatía asociada a linfoma de células T o carcinoma del intestino delgado.
- Resultados serológicos de los tests de antiendomiso y antitransglutaminasa tisular.
- Examen de las heces para descartar Giardia y otros parásitos.
- Serología - HIV.
- DEXA scan, estudio densitométrico de los huesos para la osteopenia.

La EC refractaria suele ser difícil de tratar, además del soporte nutricional, un gran número de tratamientos inmunosupresores han sido descritos con diferente éxito. Han aparecido fuertes argumentos que sugieren que la EC refractaria es una condición premaligna, por lo que un diagnóstico temprano es crucial.

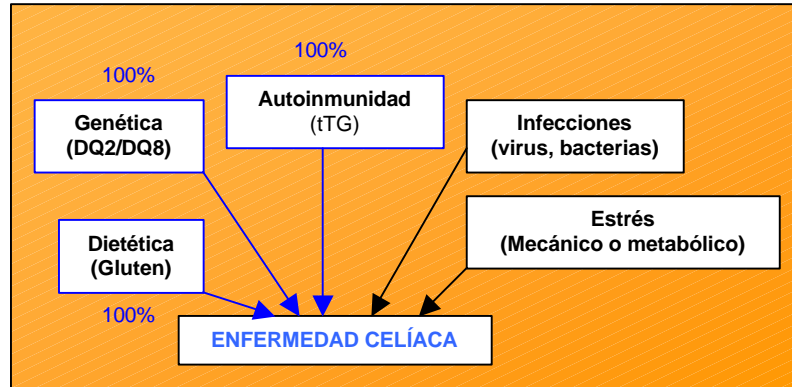
#### **PRESENTACIONES ATÍPICAS DE EC EN ADULTOS. Dr. Christophe Cellier (Francia)**

La mayoría de los casos diagnosticados en pacientes adultos tienen una presentación clínica atípica o son clínicamente silentes. Las presentaciones atípicas se pueden dividir en tres subgrupos:

- **Pacientes con síntomas digestivos mínimos:** Muchos pacientes celíacos adultos presentan episodios de diarrea o flatulencia. Se ha demostrado que hasta un 5% de los pacientes que cumplían con los criterios Rome II para el colon irritable, tenían EC con la típica atrofia vellositaria, por lo que en los pacientes con colon irritable se debería descartar la EC. Otros síntomas que se pueden presentar de forma única son: estomatitis aftosa recurrente, deficiencia de hierro con o sin anemia, deficiencias de folatos o B12, hipertransaminasemia y en algunos casos enfermedades del hígado.
- **Pacientes con presentaciones extraintestinales:** Dermatitis Herpetiforme, baja estatura, artritis, artralgia u osteopenia, han sido descritos como la única manifestación de EC. Otras manifestaciones extraintestinales que cada vez parecen con más frecuencia son: infertilidad, abortos de repetición, alopecia, síndromes psiquiátricos y varias condiciones neurológicas, ataxia, migrañas y epilepsia.
- **Pacientes no sintomáticos detectados con screening:** La EC silente cada vez se diagnostica más por screening en grupos de alto riesgo. Se estima que el riesgo de EC en los familiares de primer grado es de alrededor del 10 %. Las enfermedades autoinmunes se desarrollan más frecuentemente en pacientes con EC y a la inversa, especialmente la diabetes mellitus tipo I y tiroiditis autoinmune.

### SCREENING CON ANTICUERPOS. Dr. Detlef Schuppan (Alemania)

La EC está caracterizada por tres factores patogénicos únicos: el gluten (desencadenante externo), HLA-DQ2/DQ8 (antecedentes genéticos), y una respuesta humoral intestinal autoinmune fuertemente ligada a la transglutaminasa tisular tTG.

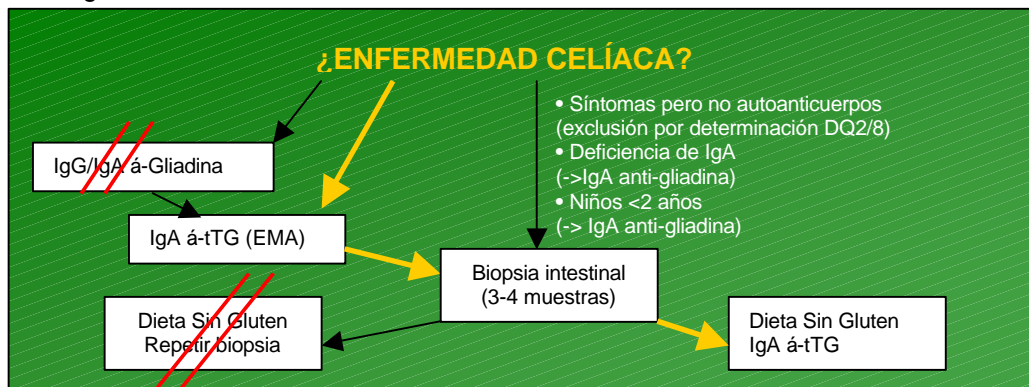


El screening serológico de la EC seguido de la confirmación histológica ha revelado una alta e inesperada prevalencia de la enfermedad, normalmente entre 1/100 y 1/220, en muchas regiones geográficas, tales como Europa, USA, India y Norte de África.

En el screening serológico realizado en población adulta (1000 personas), los anticuerpos IgG anti-gliadina han presentado una sensibilidad del 89% y una especificidad del 66%; los IgA anti-gliadina una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 90 %; los IgA EMA una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 99%; y los IgA anti-tTG una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97%.

Las pruebas genéticas son útiles en casos en los que la serología y la clínica sean ambiguas, pues los pacientes son reacios a la biopsia intestinal, o cuando los pacientes han estado mucho tiempo a DSG y no quieren volver a consumirlo.

Sin duda, se debería hacer un screening con el test anti-tTG (EMA) en las poblaciones de riesgo. Sin embargo, todavía se necesitan más estudios para que el screening se realice en la población general.



Algoritmo para diagnosticar EC en la población de screening o en casos de alto riesgo o en sujetos con sospecha clínica.

### FUTURAS TERAPIAS Y PROFILAXIS. Dr. Frits Koning (Holanda)

La EC es el resultado de la respuesta de las células-T al enlace del HLA-DQ2 con los péptidos del gluten.

Desde que se descubrió que el gluten tenía más afinidad por los aminoácidos cargados negativamente, los estudios se centraron en la identificación de péptidos del gluten que son reconocidos por las células-T del intestino delgado, que responden al gluten en el contexto de las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8. El equipo del Dr. Frits ha identificado y caracterizado una serie de péptidos de gliadina y glutenina que son reconocidos por HLA-DQ2 y -DQ8. La

mayoría de estos péptidos se reconocen mejor cuando los residuos de glutamina son transformados en ácido glutámico. Esta transformación esta mediada por la enzima transglutaminasa tisular (tTG), la cual es expresada en el intestino delgado. Como resultado de la transformación, las cargas negativas son introducidas en los péptidos del gluten, lo que facilita el enlace de estos péptidos con las moléculas de HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Se ha estudiado la especificidad de la enzima tTG, y se ha descubierto que el espacio existente entre la prolina y la glutamina, los dos aminoácidos más abundantes en el gluten, juega un papel muy importante en la especificidad de transformación que tiene la transglutaminasa tisular. Para explicar la especificidad de la tTG se desarrollaron algoritmos que identificaran los péptidos del gluten que estimulan las células-T y se descubrieron por lo menos 50 péptidos.

Todos estos resultados explican la asociación entre la EC y HLA-DQ2/8, ya que la transformación del gluten por la tTG genera péptidos que enlazan con gran afinidad con las moléculas de HLA.

Por otro lado, también existe evidencia de que el riesgo de desarrollar la EC en individuos HLA-DQ2 homocigotos es mayor que en heterocigotos.

Estos descubrimientos podrán utilizarse para desarrollar nuevas estrategias para la prevención e intervención en el desarrollo de la EC, además se podrán buscar modos alternativos de introducir el gluten en la dieta y bloquear la actividad de la tTG o la capacidad de que se enlace el péptido con el HLA-DQ.

**Blanca Esteban**  
**FACE**