

Enfermedad Celíaca

Bioq. Vanesa Chavez
Bioq. María Noel Aguet
Áreas de Inmunología y Proteínas de MANLAB
E-mail: docencia@emanlab.com.ar

(Trabajo presentado y aprobado como Evaluación Final del Curso Anual: Bioquímica de la Patología – Abril - Noviembre 2007 ABA - U.A.J.F.Kennedy.- Directores: Dres. Silvia B. Gonzalez, Raquel Osatinsky y Emilio S. Labal)

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es considerada una enteropatía por intolerancia a las proteínas del gluten solubles en alcohol (gliadina del trigo, secalina del centeno, hordeína de la cebada) que dan lugar a una lesión característica de la mucosa del intestino delgado superior (o proximal), que cursa con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales. Como consecuencia se establece un defecto en la utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales y vitaminas) a nivel del tracto digestivo. Esta sensibilidad al gluten se produce en sujetos genéticamente susceptibles que son portadores del HLA DQ2 o HLA DQ8. Además, se ha visto que la ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como la introducción temprana de cereales en la dieta son factores de riesgo para su desarrollo. ⁽¹⁾

La clínica se caracteriza por diarrea crónica, esteatorrea, desnutrición, retraso del crecimiento, distensión abdominal, signos carenciales, edad ósea menor de dos años de la cronológica, edemas. ^(2,3)

La prevalencia estimada en Argentina es de 1/167 a 1/300 ⁽⁴⁾, debido a las importantes consecuencias que produce dicha enfermedad, surge el interés de evaluar la prevalencia de la misma.

Patogenia

La enfermedad celíaca es inducida por la ingesta de gluten, proteína rica en glutamina y prolina pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano.

El término gliadina se refiere a la fracción del gluten soluble en alcohol, que contiene los componentes tóxicos del mismo. Las moléculas no digeridas de gliadina (péptidos de 33 aa) son resistentes a la degradación por las proteasas gástricas, pancreáticas e intestinales,

permaneciendo en el lumen intestinal luego de la ingesta de gluten. ⁽⁵⁾

Cualquier situación de stress que se acompañe de un aumento de la permeabilidad intestinal favorecerá el pasaje de estos péptidos de gliadina a través de la barrera de células epiteliales del intestino, y la consiguiente interacción con células presentadoras de antígeno presentes en la lámina propia.

La respuesta inmune desencadenada en la enfermedad celíaca provoca una reacción inflamatoria caracterizada por infiltrado inflamatorio y atrofia de las vellosidades.

Esta respuesta es mediada tanto por la inmunidad innata como la adaptativa.

En la última, linfocitos T CD4+ de la lámina propia reconocen los péptidos de gliadina, presentados en el contexto de las moléculas HLAII por células presentadoras de antígeno, esta interacción promueve la activación de los mismos con producción de citoquinas proinflamatorias ⁽⁶⁾, fundamentalmente interferón gamma ⁽⁷⁾, desencadenándose una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores de daño tisular, que llevan a hiperplasia de las criptas y daño en las vellosidades. ⁽⁸⁾

Cabe destacar el papel de la transglutaminasa tisular, enzima que a nivel intestinal deamina los péptidos de gliadina, aumentando su inmunogenicidad. ⁽⁹⁾ La respuesta innata desencadenada por los péptidos de gliadina, se caracteriza por un aumento en la expresión de Interleuquina 15 por los enterocitos, llevando a una activación de linfocitos intraepiteliales, que se vuelven citotóxicos provocando daño en forma directa. ^(10,11)

Formas clínicas de presentación

Además de las formas típicas de EC que aparecen en niños, entre el primer y tercer año de vida, y en el adulto en la tercera y cuarta década, con predominio en ambos casos de sintomatología digestiva y alteraciones nutricionales ⁽¹²⁾, existen formas atípicas cada vez más diagnosticadas. Estas son la EC silente, EC latente y EC potencial. ⁽¹³⁾

EC Silente: se caracteriza por la ausencia de manifestaciones clínicas, a pesar de la existencia de una lesión en las vellosidades, característica de EC.

EC Latente: se produce en aquellos pacientes que llevando una dieta con gluten presentan biopsia intestinal normal, pero que en algún momento han presentado una atrofia subtotal de vellosidades o grado 3b de la clasificación de Marsh.⁽¹⁴⁾

Con respecto a las características clínicas, estos individuos pueden ser sintomáticos o asintomáticos.

EC Potencial: se aplica a un grupo de pacientes que nunca han presentado atrofia de vellosidades característica, pero en los cuales se han detectado otras alteraciones, principalmente inmunológicas, propias de los pacientes celíacos, como ser anticuerpos antiendomiso (EMA) positivos y aumento de linfocitos intraepiteliales.

Diagnóstico

- Inmunoserológico

Anticuerpos antigliadina (AGA): son predominantemente de clase IgA e IgG. Los AGA-IgA tienen una sensibilidad superior al 80% y una especificidad que ronda el 85-90%. Los AGA-IgG aunque poseen una elevada sensibilidad, son poco específicos, dando un porcentaje elevado de falsos positivos.⁽¹⁵⁾ Para algunos autores, a pesar de la dispersión de sus resultados, los AGA-IgA son buenos monitores para controlar el cumplimiento de la dieta, pues los títulos decaen rápidamente.⁽¹⁶⁾

Anticuerpos antiendomiso (EMA): van dirigidos frente a la sustancia interfibrilar del músculo liso (endomiso). Se detectan por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre la porción distal del esófago de mono. Son preferentemente IgA y se relacionan estrechamente con el daño de la mucosa intestinal.⁽¹⁷⁾ En estos momentos, es la técnica indicada para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EC, aún teniendo en cuenta que se observan falsos negativos en pacientes con déficit de IgA.⁽¹⁶⁾ En general, presentan sensibilidad y especificidad superior al 90%.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATGt): la transglutaminasa tisular (TGt) es una enzima que se libera tras un daño tisular. Algunos estudios identifican a la TGt como el antígeno más importante frente al que van dirigidos los anticuerpos antiendomiso.⁽¹⁸⁾ Poseen una sensibilidad y especificidad similares a los EMA, pero igualmente no existe una total concordancia entre los resultados de los ATGt medidos por ELISA y los EMA determinados por IFI.⁽¹⁹⁾

- Marcadores genéticos: tipificación de HLA

El HLA-DQ2 está formado por dos cadenas polipeptídicas a y b que confiere susceptibilidad primaria a la EC⁽²⁰⁾. El HLA-DQ2 une preferentemente péptidos transformados por la transglutaminasa y se los presenta a los linfocitos T CD4+ para que se inicie la respuesta inmune perjudicial.

- Inmunofenotipificación de los linfocitos intraepiteliales (LIE)

El estudio de los marcadores de superficie de los LIE (fenotipificación) se realiza a partir de muestras obtenidas por biopsia y mediante citometría de flujo. El porcentaje de LIE no se altera, o sea que persiste sistemáticamente a pesar del estadio clínico de la enfermedad, del grado de la atrofia y de las condiciones de la dieta⁽²¹⁾. Por lo tanto, nos permite identificar pacientes con EC cuando la biopsia se realice en un momento de dieta libre de gluten y no exista atrofia de las vellosidades.

- Biopsia intestinal

En la actualidad, el diagnóstico definitivo de EC requiere la realización de biopsia yeyunal.⁽²²⁾

Los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN 1970) precisan la realización de tres biopsias intestinales para establecer el diagnóstico definitivo, siendo imprescindible que la primera biopsia se realizara estando el paciente ingiriendo gluten de forma libre.⁽¹⁾

Los criterios ESPGAN de 1990 plantean cambios y señalan que la segunda y tercera biopsia sólo serían necesarias en caso de hallazgos histológicos no concluyentes o en niños pequeños o también cuando la respuesta clínica a la exclusión del gluten es dudosa.⁽¹⁾

Nunca debe excluirse el gluten de la dieta sin biopsia previa.

Clasificación de Marsh⁽¹⁴⁾

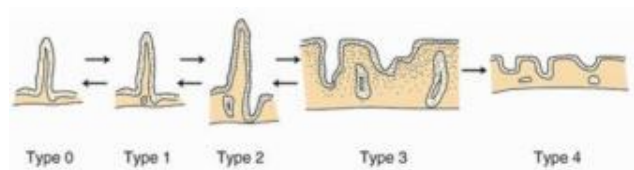
- Tipo 0: Mucosa normal.

- Tipo 1: Lesión infiltrativa: Caracterizada por un aumento de linfocitos intraepiteliales.

- Tipo 2: Lesión hiperplásica: Tipo 1 + Elongación de criptas.

- Tipo 3: Lesión destructiva: Tipo 2 + Atrofia vellositaria- 3a Atrofia vellositaria parcial- 3b Atrofia vellositaria subtotal- 3c Atrofia vellositaria total.

- Tipo 4: Lesión hipoplásica: Atrofia total + Hipoplasia de criptas.



Protocolos Diagnósticos

1. Casos de sospechas clínicas:

- AGA-IgA

- EMA-IgA

- ATGt-IgA

- Cuantificación de IgA, para detectar falsos negativos debido a déficit congénito de IgA.

2. En caso de familiares de primer grado o enfermedades asociadas:

- Marcadores inmunoserológicos y genéticos: HLA-DQ2

3. Protocolo de seguimiento:

- Tanto para periodo de dieta libre de gluten como para periodo de provocación se utilizan los marcadores AGA-IgA, EMA y ATGt.

Tratamiento

Se acepta de forma unánime que el único tratamiento de la EC se apoya en la exclusión permanente del gluten dietético ⁽¹⁾ debido a la presencia de proteínas tóxicas presentes en el mismo.

Caso Clínico

En el trabajo seleccionado, se describe un estudio familiar de la enfermedad celíaca en el que se estudiaron un total de 34 miembros, (hermanos, sobrinos y nietos) de un paciente adulto varón con enfermedad celíaca complicada, con compromiso neurológico que se manifiesta con mioclonías.(Caso Índice)

A todos los individuos se les realizó una historia clínica y examen físico completo, así como un estudio

analítico que incluye hemograma, estudios de coagulación, bioquímica clínica general y enzimas hepáticas, entre otras.

Para el cribado serológico de la enfermedad celíaca se determinaron los anticuerpos anti gliadina IgA, anti endomisio IgA y anti transglutaminasa tisular humana IgA, y estudio genético HLA II. En los pacientes con sospecha clínica, serológica y/o analítica, se realizó una endoscopia digestiva alta con toma de múltiples biopsias duodenales.

A continuación, se resumen las características clínicas de los cuatro pacientes encontrados en la misma familia que supone una afectación familiar del 11.8 % (4 de 34).

DISCUSIÓN:

Con el caso clínico seleccionado quisimos destacar la necesidad de hacer estudios familiares amplios dentro de una misma familia, puesto que el riesgo no sólo se limita a los familiares más próximos, según quedó demostrado en el trabajo donde se detectaron casos de enfermedad entre hermanos y sobrinos del caso índice.

Considerando que dos de los cuatro individuos diagnosticados eran asintomáticos al momento del diagnóstico, es importante enfatizar la necesidad de hacer el estudio serológico a todos los familiares, sin esperar la aparición de síntomas como criterio para su estudio.

Esto permitiría aumentar el número de pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca dentro de un grupo de riesgo ya bien caracterizado, y así permitir la instauración del tratamiento en forma temprana lo cual evitaría la a aparición de las complicaciones de la enfermedad.

Parentesco	Edad/sexo	Clínica	Bioquímica	Serología	HLA	Biop.duodenal	Clasif. Marsh
Caso índice	58/M	Diarreas	Normal	EMA +	DQ2 (+)	Atrofia marcada	Tipo (3)
		Mioclonias		ATGt +			Grado (C)
Hermana	44/F	Diarrea	Ferropenia	EMA +	DQ2 (+)	Atrofia marcada	Tipo (3)
			Hipertransaminasemia	ATGt +			Grado (C)
Sobrino	26/M	Asintomático	Hipertransaminasemia	EMA +	DQ2 (-)	Atrofia leve	Tipo (3)
			Deficit de ácido fólico	ATGt +			Grado (B)
				ATGt +			Grado (A)

REFERENCIAS:

1. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. 2001:47-54
2. Morano J, Renteira MS, Siler R. Tratado de pediatría. 3º Edición. Buenos Aires: Atlante; 2004: Vol. 1:559-60
3. Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB. Nelson – Tratado de pediatría. 16º Edición. México: Mc Craw – Hill Interamericana; 2001:Vol. 1:1277-79.
4. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Maurino E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. Am J Gastroenterology 2001 Sep; Supl 96:2700-2704.
5. ShanL, Molberg, Parrotl, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 2002; 297:2275-9.
6. Sollid LM. Celiac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol 2002; 2:647-55.
7. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease.
8. Mohamed BM, Feighery C, Kelly J, et al. Increased protein expression of matrix metalloproteinases -1, -3 and -9 and TIMP-1 in patients with gluten-sensitive enteropathy. Dig Dis Sci 2006; 51:1862-8.
9. Molberg O, Mc Adam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med 1998; 4:13-7.
10. Mention JJ, Ben Amhed M, Begue B, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. Gastroenterology 2003; 125:730-45.
11. Merese B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TRC independent NKG2D signalling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. Immunity 2004; 21:357-66.
12. Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten sensitive enteropathy. Ped. Clin. N.A. 1996; Vol. 43 (2):355-374.
13. Ferguson A, Arranz E, O'Magibú S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potencial. Gut 1993; 34:150-151.
14. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). Gastroenterology 1992; 102:330-354.
15. Troncone R, Ferguson A. Anti-gliadin antibodies. J. Pediatric Gastroenterology 1991; 12:150-158.
16. Dietrich W, Storch W, Schuppan D. Serum antibodies in celiac disease. Clin Lab 2000; 46:361-364.
17. Chorzelski TP, Beutner AE, Sulej J. IgA antiendomysium antibody: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and celiac disease. 1984; 111:395-402.
18. Dietrich W, Ehnis T, Baur M, Donner P, Volta V, Shuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3:797-801.
19. Ribes-Koninckx c, Llanes S, Calero V et al. Es la transglutaminasa la solución definitiva? VIº Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 1999. Libro de Resúmenes pág 55.
20. Sollid MI, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. Gastroenterology 1993; 105:910-922.
21. García Martín M. Rev. Vox Pediátrica 2003; 11,1:37-42.
22. Polanco I, Martín M, Larrauri J. Relación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con EC. Pediatría 2001; 21:43-54.