

## EXTRA I+D CELIAQUÍA

PUBLIRREPORTAJE

# Estrategias para diagnosticar a los celíacos adultos

Las formas leves de la enfermedad son mucho más frecuentes que en la edad pediátrica, según los investigadores

Diversos estudios realizados en todo el mundo muestran que la enfermedad celíaca –EC– con manifestaciones extraintestinales es mucho más frecuente que la EC con síntomas intestinales. Por otro lado, los casos poco sintomáticos o sin síntomas son frecuentes. Esto hace que el diagnóstico de la enfermedad sea a menudo un reto para el médico. Diferentes estudios epidemiológicos han estimado una prevalencia de un caso por cada 130 a 400 individuos de la población general. El descubrimiento e introducción en la práctica clínica de tests serológicos sensibles y específicos –anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa tisular– ha permitido incrementar el diagnóstico de casos monosintomáticos o asintomáticos en poblaciones de riesgo bien definidas.

El diagnóstico de EC está basado en criterios bien establecidos. El principal requisito es el hallazgo de la lesión de intestino delgado característica en el examen de las biopsias obtenidas de duodeno. El segundo requisito es la respuesta clínica con desaparición de los síntomas con una dieta sin gluten. Por otro lado, la desaparición de los anticuerpos séricos –antiendomisio y anti-transglutaminasa–, si eran positivos en el momento del diagnóstico, en paralelo con la respuesta clínica a la dieta sin

gluten es un argumento definitivo para establecer el diagnóstico de EC.

Los genes que predisponen a presentar EC son en parte conocidos. En las poblaciones europeas de origen caucásico, alrededor del 90% de los pacientes celíacos son portadores del gen HLA-DQ2, mientras que en la población general este gen se encuentra en un 20-30% de sujetos normales. El resto de pacientes celíacos presentan HLA-DQ8 y, únicamente, un porcentaje muy pequeño de pacientes (menos del 1-2%) son HLA-DQ2 y DQ8 negativos o tan sólo presentan un alelo de los dos que conforman el haplotipo HLA-DQ2. Por tanto, la ausencia de tanto HLA-DQ2 como de HLA-DQ8 hace que la probabilidad de presentar EC sea prácticamente nula.

La estrategia más aceptada para investigar la existencia de EC es el cribado de grupos de riesgo reconocidos, mediante un proceso de búsqueda sistemática de la enfermedad en los mismos. Estos grupos de riesgo están formados por los familiares de primer grado de pacientes con EC, aquellos que presentan síntomas típicos y atípicos de la enfermedad y por aquellos que presentan otras enfermedades que se considera que están asociadas a EC. El cribado en estos grupos de riesgo se realiza mediante la determinación de la serología –anticuerpos anti-transglutaminasa tisular–. Los



El Dr. Fernando Fernández-Bañares, uno de los investigadores del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Mutua de Terrassa.

tests serológicos, no obstante, tienen limitaciones para detectar pacientes con EC leve, que es más frecuente en adultos que en niños: la serología es positiva en un 90-100% de los pacientes con lesiones histológicas avanzadas. Es decir, cuando existe una atrofia total o subtotal de las vellosidades intestinales; en un 60-70% cuando la atrofia es parcial; y tan sólo en un 20-30% de las lesiones histológicas leves en pacientes con enteropatía linfocítica sin atrofia.

En este sentido, es necesario poner en marcha otras estrategias diagnósticas para detectar los pacientes con EC leve y serología negativa. En los últimos años, se ha sugerido utilizar el estudio genético HLA-DQ2 y HLA-DQ8 para identificar aquellos individuos de los grupos de riesgo susceptibles de tener la enfermedad. Como ya se ha mencionado con anterioridad la ausencia de tanto HLA-DQ2 co-

mo HLA-DQ8 hace que la probabilidad de presentar EC sea prácticamente nula. Por otro lado, la toma de biopsias en los individuos DQ2/DQ8 positivos pertenecientes a alguno de los grupos de riesgo permite identificar a los pacientes con EC y serología negativa. En este sentido se detectan con mucha frecuencia pacientes con enteropatía linfocítica sin atrofia de vellosidades. Dado que existen otras causas que producen este tipo de inflamación intestinal, es necesario demostrar que la clínica del paciente y la lesión intestinal es dependiente de la ingesta de gluten para diagnosticar una EC. Este tipo de EC puede producir una sintomatología clínica similar a las formas con atrofia vellositaria, a pesar de que la lesión intestinal es más leve. En una unidad especializada en celiacía del adulto, hasta el 80% de los pacientes con EC leve presentan manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad –síntomas intestinales sugestivos de síndrome de intestino irritable o diarrea funcional, distensión abdominal con flatulencia, anemia por déficit de hierro de origen y osteoporosis, entre otros–, de forma similar a aquellos con atrofia intestinal. Por tanto, la identificación de los pacientes con EC dentro de los diferentes grupos de riesgo de la enfermedad, con síntomas típicos o atípicos, se basa en la determinación de la serología de la EC, y si es positiva en la realización de una biopsia duodenal. En caso de que la serología sea negativa, el diagnóstico de EC radica en la valoración de la expresión del genotipo HLA-DQ2 y DQ8, en la biopsia de la mucosa duodenal de los sujetos con estudio genético positivo y en la respuesta clínica e histológica a la dieta sin gluten en los pacientes con lesión intestinal, ya sea leve o avanzada.

Dichas investigaciones, realizadas en el Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Mutua de Terrassa –Universidad de Barcelona– han sido llevadas a cabo por la Dra. María Esteve Comas y el Dr. Fernando Fernández-Bañares.

## Varios científicos analizan procesos de inmunidad al gluten

La enfermedad celíaca se define como una alteración autoinmune de la mucosa del intestino delgado asociada a una intolerancia permanente al gluten en individuos genéticamente susceptibles y con participación de factores ambientales. Afecta a un 2% de la población española y, hasta el momento, el único tratamiento es una dieta libre de gluten. El gluten es una mezcla compleja de polipéptidos presente en cereales como el trigo, la cebada, el centeno y la avena. La enfermedad es provocada por la presencia de los péptidos que se originan en la fragmentación y son tóxicos para los pacientes celíacos.

Los investigadores de la Universidad de Jaén –UJA– dirigidos por la Dra. M<sup>a</sup> Isabel Torres han diseñado un modelo celular in-vitro para determinar el efecto que tienen los péptidos del gluten sobre el intestino, y más concretamente, sobre la función y características fenotípicas de las células epiteliales, las células T y las células dendríticas en la mucosa intestinal de las personas celíacas. Mediante este modelo conocemos las interacciones

entre el gluten y estos tres tipos celulares a nivel de la mucosa intestinal, y su contribución a la homeostasis del intestino. De esta manera, monitorizamos la reacción inmune que se genera en la superficie del intestino por la presencia de los péptidos tóxicos derivados. Los investigadores están analizando los procesos de inmunidad innata y de tolerancia que se suceden como respuesta a la toxicidad de los fragmentos peptídicos del gluten. Siendo una forma efectiva de medir la potencialidad tóxica real de los fragmentos del gluten identificados por las técnicas analíticas de última generación y validarlos como métodos más fiables de control de alimentos aptos para celíacos.

En este modelo in-vitro se analiza la respuesta inmune que se genera tras la administración de los péptidos derivados del gluten, evaluando el grado



El equipo liderado por la Dra. Isabel Torres de la Universidad de Jaén.

de estimulación celular en cultivos mediante la medición de la proliferación celular y de los niveles de producción de citoquinas. Así, se demuestra el grado de inmunoreactividad de las diferentes fracciones peptídicas del gluten.

El grupo de la Universidad de Jaén que dirige la Dra. Torres están determinando en el marco de un proyecto de excelencia, financiado por la Con-

sejería de Economía, Innovación y Ciencia de la Junta de Andalucía con Fondos FEDER de la Unión Europea, la potencial inmunotoxicidad de bebidas y alimentos hidrolizados como cervezas de cebada y cervezas de trigo previamente clasificadas por su contenido de péptidos tóxicos y papi-

llas infantiles hidrolizadas con cereales con y sin gluten alérgico. Los investigadores están identificando péptidos inmunotóxicos en solución de procesos industriales de la industria alimentaria. Están realizando ensayos de neutralización de la inmunotoxicidad de alimentos hidrolizados por anticuerpos antigliadina.

Estudios previos de este grupo de investigación de la UJA han determinado que no todas las variedades de la avena son inocuas para los pacientes celíacos, ya que desencadenan una respuesta inmunológica similar a la de la producida por la gliadina. La falta de control de la avena en los alimentos puede representar un problema para la salud de los celíacos, especialmente para aquellos con mayor sensibilidad a las aveninas. Estos estudios se han realizado en colaboración con la Dra. Sousa de la Universidad de Sevilla y han sido publicados en la prestigiosa revista GUT.