



Revisión

Trastornos relacionados con el gluten y enfermedades desmielinizantes

Carlos Hernández-Lahoz^{a,*} y Luis Rodrigo^b^a Clínica de Neurología, Oviedo, España^b Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Facultad de Medicina de Oviedo, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2012

Aceptado el 5 de julio de 2012

On-line el 19 de septiembre de 2012

Palabras clave:

Enfermedad celíaca
Sensibilidad al gluten
Esclerosis múltiple
Neuromielitis óptica
Dieta sin gluten

Keywords:

Celiac disease
Gluten sensitivity
Multiple sclerosis
Neuromyelitis optica
Gluten-free diet

RESUMEN

Los trastornos relacionados con el gluten forman un espectro de enfermedades inmunomediadas que aparecen a cualquier edad, en sujetos portadores de una susceptibilidad genética, al ingerir o exponerse al contacto con el gluten. Los más frecuentes son la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten. Ambas entidades pueden asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple y la neuromielitis óptica. Los pacientes que tienen un trastorno relacionado con el gluten y a la vez una de esas 2 enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central podrían beneficiarse de la dieta sin gluten para ambos procesos.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Gluten-related disorders and demyelinating diseases

ABSTRACT

Gluten-related disorders are a spectrum of systemic immune mediated conditions that occur at any age in genetically susceptible individuals upon ingesting gluten. Celiac disease and gluten sensitivity are the most important conditions of the spectrum. They may be associated with other autoimmune diseases, such as multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Treatment with a gluten-free diet can provide considerable benefits to the patients having both a gluten-related disorder and one of these 2 demyelinating diseases of the central nervous system.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Espectro de los trastornos relacionados con el gluten

Los alimentos elaborados a partir de la harina de trigo (pan, pasta, bollería y otros productos horneados) forman parte creciente de nuestra dieta. La energía que aportan procede principalmente de los hidratos de carbono que contienen, en forma de almidón. En menor cantidad poseen gluten, el componente proteico de la harina, uno de cuyos péptidos, la alfa-gliadina, tiene propiedades inmunotóxicas. La hordeína de la cebada y la secalina del centeno son otras prolaminas (complejos proteicos ricos en los aminoácidos prolina y glutamina) equivalentes al gluten del trigo¹.

La *enfermedad celíaca* (EC) es la más importante enfermedad autoinmunitaria por intolerancia al gluten. Se caracteriza por una enteropatía crónica del intestino delgado acompañada con frecuencia de manifestaciones sistémicas. Aparece en personas predispuestas y la susceptibilidad genética se asocia con algunas variantes alélicas presentes en la región HLA-II (*human leukocyte*

antigen) del complejo principal de histocompatibilidad, en el brazo corto del cromosoma 6. Es más frecuente en mujeres, como sucede con otras enfermedades autoinmunitarias^{1,2}. El diagnóstico se basa en los anticuerpos específicos que contiene el suero de los pacientes y en la biopsia duodenal¹.

La *sensibilidad al gluten* es una entidad compleja de patogenia autoinmunitaria. Aparece en sujetos adultos que no toleran el gluten y a largo plazo desarrollan diversos síndromes clínicos, muchas veces neurológicos. Las alteraciones intestinales son escasas o inapreciables. La permeabilidad intestinal está menos incrementada que en la EC, donde la mucosa ha perdido la función de barrera intestinal³. La susceptibilidad genética aquí está menos definida que en la EC y los anticuerpos específicos suelen ser negativos. La biopsia duodenal es normal o solo presenta signos inflamatorios. La dieta sin gluten mejora la sintomatología cuando se aplica tempranamente y esa respuesta favorable sirve asimismo de apoyo diagnóstico, *a posteriori*, si se excluyen los efectos placebo (sensación de beneficio tras la exclusión en este caso del gluten) y nocebo (sensación desfavorable que produce la ingesta de una sustancia inerte a la que erróneamente se atribuye un perjuicio)⁴⁻⁶.

También existen reacciones alérgicas frente al gluten, cuyas manifestaciones dependen de la vía de exposición al alérgeno y de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carloshlahoz@gmail.com (C. Hernández-Lahoz).

la respuesta que generan los anticuerpos IgE. La más difundida es la alergia profesional, conocida como asma de los panaderos⁷.

El tratamiento de elección para todos los trastornos relacionados con el gluten es la dieta sin gluten, cuyo mantenimiento debe ser permanente. La dieta sin gluten puede normalizar tanto la clínica como las alteraciones serológicas e histopatológicas características de la EC. En el caso de las alergias, también es necesario excluir al sujeto de la exposición al gluten a través de otras vías de contacto (respiratoria, cutánea). El abandono de la dieta sin gluten es la principal causa de recaídas¹. Sin embargo, hay una minoría de pacientes que, a pesar de seguir una dieta sin gluten estricta y prolongada, presentan una «enfermedad celíaca refractaria», en algunos casos con mala evolución (linfomas intestinales)⁸.

Biomarcadores serológicos relacionados con el gluten

El descubrimiento de anticuerpos reactivos frente al gluten data de 1967. Los anticuerpos anti-gliadina (AGA) fueron los primeros aplicados al diagnóstico de la EC. Su baja especificidad se debe a que están elevados en el 20% de la población sana y en mayor proporción en otras enfermedades inflamatorias intestinales. En 1997, se identificó la enzima intestinal transglutaminasa tisular (TG) como el autoantígeno de la EC, lo que permitió el desarrollo de tests basados en enzimo-inmunoanálisis para la detección de los anticuerpos.

Los autoanticuerpos IgA frente al isotipo 2 de la transglutaminasa tisular de la mucosa intestinal (anti-TG2) han sido, en la práctica clínica, los más empleados para el diagnóstico de EC, por su fácil realización, bajo coste, y sensibilidad y especificidad por encima del 90%. Su elevación en suero se correlaciona con el grado de atrofia vellositaria. Esta determinación ha desplazado a la de anticuerpos IgA antiendomiso, también reactivos a la transglutaminasa tisular isotipo 2 (TG2), con un rendimiento parecido, pero con un mayor coste (requieren preparaciones de esófago de mono) y mayor subjetividad a la hora de interpretar los resultados (por inmunofluorescencia, a través del microscopio).

Un nuevo test de anticuerpos contra una fracción de péptidos deamidados de gliadina (DGP), es más específico que el clásico AGA contra la proteína entera. Los anticuerpos IgG anti-DGP tienen sensibilidad y especificidad similar a los IgA anti-TG2 para la detección de la EC. El laboratorio suele realizar los IgG anti-DGP en casos de sospecha clínica de EC con serología IgA anti-TG2 negativa, o cuando existe una deficiencia de IgA, entre cuyos individuos incide con mayor frecuencia la EC⁹.

Enfermedad celíaca

La forma clásica de la EC, que cursa con diarrea, dolor y distensión abdominales, es típica de los niños y ocasiona malabsorción intestinal y retraso del crecimiento. En los adultos predomina la forma atípica, con clínica digestiva no prominente, pero comunes manifestaciones extraintestinales¹⁰.

La EC es una enfermedad común que afecta al 1% de la población, siendo 2-3 veces más frecuente en mujeres que en varones. Aparece en sujetos con predisposición genética, que codifica el sistema HLA de clase II. El 90% de los pacientes presenta el haplotipo HLA-DQ2 positivo, que codifica los genes DQA1*0501 y DQB1*0201, representados solo en el 30% de los controles sanos. El 5-10% de celíacos con DQ2 negativo suele expresar alelos del haplotipo HLA-DQ8 (DQA1*0301 y DQB1*0302). Estos marcadores genéticos, también presentes en la población general, constituyen una condición necesaria, pero no suficiente, para padecer la EC. La pequeña proporción de pacientes celíacos HLA-DQ2/DQ8 negativos (5-10%) tiene genes de predisposición fuera de la región HLA-II¹¹.

Los péptidos inmunógenos atraviesan el epitelio intestinal sin digestión previa, ya que resisten la acción de las proteasas gastrointestinales. Son deamidados en la lámina propia (submucosa) por la enzima TG2, lo que aumenta su inmunogenicidad y afinidad de depósito sobre las moléculas HLA-DQ2 o DQ8, expresadas en la superficie de las células dendríticas. Estas células presentadoras de antígenos atraen a los linfocitos T (subpoblación CD4+), que tras el contacto resultan activados y pasan a dirigir la respuesta inmunitaria, mediante la producción de citocinas de diverso perfil¹².

La respuesta inflamatoria de perfil T *helper* tipo 1 (Th-1) incluye 3 acciones principales: a) secreción de metaloproteinasas por los fibroblastos, en la lámina propia, que degradan la membrana basal y la matriz extracelular de la barrera epitelial; b) incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE), dotados de citotoxicidad, que provocan la apoptosis de los enterocitos; y c) alteración de la arquitectura y funcionalidad de la mucosa intestinal. Por otro lado, la respuesta de perfil Th-2 genera una expansión clonal de linfocitos B, con transformación en células plasmáticas y producción de anticuerpos IgA e IgG frente a TG2 y gliadina¹² (fig. 1)

Las transglutaminasas son una familia de enzimas dependientes del calcio que configuran en las células estructuras muy estables mediante entrecruzamientos moleculares (*crosslinking*). Participan en procesos inflamatorios que conducen a la fibrosis, la aterosclerosis, la neurodegeneración, la metastatización y la autoinmunidad. TG2 es la más ubicua: se encuentra en el intestino, órganos relacionados y tejido conectivo. Comparte epítomos con el antígeno externo y se convierte en el autoantígeno de la EC. En contacto con los péptidos inmunógenos modifica su conformación molecular y contribuye a la ampliación epitépica, un fenómeno muy característico de las enfermedades autoinmunitarias. También está presente en los astrocitos, donde refuerza la integridad de la barrera hematoencefálica¹³.

Se conocen 9 isoformas de la enzima TG, destacando por su interés los isotipos 2 (intestinal), 3 (epidermal) y 6 (neuronal). Existe una cierta concordancia entre los anticuerpos y las varias patologías relacionadas con el gluten. Para el cribado diagnóstico de la EC se utiliza la determinación de anticuerpos anti-TG2 en

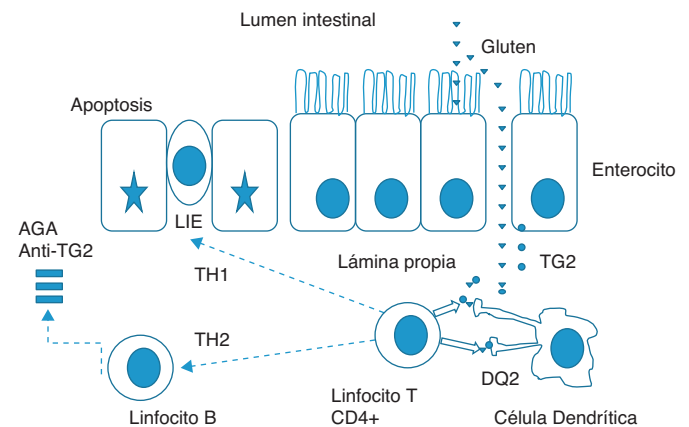


Figura 1. Inmunopatogénesis de la enfermedad celíaca.

Las moléculas de gliadina (gluten) atraviesan la barrera formada por los enterocitos de la mucosa intestinal, cuyas vellosidades dan cara a la luz. En la lámina propia de la submucosa, la gliadina es deamidada por la enzima transglutaminasa tisular isotipo 2 y captada por las moléculas DQ2 de las células dendríticas. Los linfocitos T (subpoblación CD4+), al entrar en contacto con las células dendríticas, resultan activados y mediante la secreción de citocinas ponen en marcha reacciones de perfil Th1, con infiltrados de linfocitos intraepiteliales que provocan la apoptosis de los enterocitos y la atrofia vellositaria, y de perfil Th2, con formación de anticuerpos frente al antígeno externo (gluten) y el autoantígeno (TG2).

AGA: anticuerpos anti gliadina; anti-TG2: autoanticuerpos IgA frente al isotipo 2 de la mucosa intestinal; CD4+: linfocitos CD4; DQ2: haplotipo HLA-DQ2 positivo; LIE: linfocitos intraepiteliales; TG2: transglutaminasa tisular isotipo 2.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3799827>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3799827>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)