

¿Está la enfermedad celiaca realmente asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal?

La enfermedad celiaca (ECe) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son dolencias crónicas gastrointestinales de origen inflamatorio que se desarrollan en respuesta a agentes desencadenantes ambientales en individuos genéticamente predispuestos (1,2). La ECe está focalizada en la mucosa duodenal, donde se desarrolla una intolerancia al gluten de la dieta, procedente del trigo, la cebada, el centeno y algunas variedades de avena (3-5). En cuanto a la EII, se subdivide principalmente en enfermedad de Crohn (EC) y colitis, siendo la colitis ulcerosa (CU) la más estudiada. Mientras que la EC se puede encontrar a lo largo de todo el tracto gastrointestinal –aunque con mayor frecuencia en íleon y colon–, la CU se focaliza en el colon (6-8). A diferencia de la ECe, se desconoce el desencadenante de la EII, pero el desequilibrio de la microbiota intestinal parece tener un papel fundamental en su patogenia (9). En relación a la genética, los individuos con ECe portan las variantes DQ2 o DQ8 del antígeno leucocitario humano (*HLA*, por sus siglas en inglés), que promueven una unión altamente afín de péptidos derivados del gluten (2), mientras que los pacientes con EII pueden portar dos o más variantes (R702W, G908R y/o L1007fs) que provocan la pérdida de función del gen *CARD15* (10,11), codificante del dominio de oligomerización y unión de nucleótidos (NOD) 2, importante en el reconocimiento de péptidos bacterianos y procesos autofágicos (12).

La idea de una posible relación entre la ECe y la EII es un tema recurrente ya que ambas entidades tienen factores en común. Por ejemplo, los genes *HLA* se han asociado con la EII en estudios de asociación del genoma completo (GWAS, locus “IBD3”) (13). Por una parte, la EC se asocia a las variantes DR7 y DRB3*0301, y a la DQ4 en la población japonesa, y negativamente a las variantes DR2 y DR3, mientras que la CU se asocia a las variantes DR2, DR9 y DRB1*0103, siendo DR4 una variante protectora frente a la CU (14). A pesar de que se hayan asociado diversas variantes del *HLA* con la EII, los mecanismos moleculares y los polimorfismos exactos que promueven el desarrollo de la enfermedad, así como el impacto funcional que puedan acarrear, resultan significativamente difíciles de interpretar, en parte debido al desequilibrio del ligamiento entre genotipos (15). Es decir, puesto que la región del ADN codificante de los genes de moléculas presentadoras de antígenos tiende a heredarse de manera no aleatoria, al encontrarse las distintas variantes en un mismo cromosoma, es altamente complejo conocer los efectos reales del gen *HLA* sobre la EII. Además, la implicación del *HLA* en la EII es ambigua, puesto que muchas variantes contribuyen al riesgo de la EC y la CU con afectación colónica, mientras que otras variantes predisponen a la EC ileal pero protegen frente a la CU y viceversa (15). Por tanto, se sabe que el gen *HLA* juega un papel fundamental en la EII, pero solo se puede especular su participación en la respuesta aberrante frente a antígenos bacterianos, incluidos los de bacterias comensales (15).

Por otra parte, los polimorfismos genéticos de *CARD15* u otros genes asociados a la EII, al modificar la producción de defensas antimicrobianas, podrían facilitar la translocación bacteriana en la mucosa (16). Como resultado, se desencadenaría una respuesta inflamatoria y se producirían cambios en las uniones estrechas mediados por citoquinas, como se ha observado en modelos de ratón con *CARD15* silenciado (16). En la ECe, los mecanismos de transporte molecular paracelular y transcelular se encuentran alterados en los familiares de los pacientes, y la heredabilidad de algunos genes indica que el defecto de la barrera intestinal es primario (incrementando la permeabilidad y, con ello, un mayor transporte de gluten) y podría facilitar el inicio y/o mantenimiento de la enfermedad (17). De hecho, algunos genes involucrados en estos mecanismos se asocian tanto con la ECe como con la EII (*DLG5*, *IL18RAP*, *MAGI2*, *MYO9B*, *PARD3*) (16,17). Estas modificaciones, junto con una mucosa predispuesta a la respuesta inflamatoria, podrían favorecer la pérdida de la tolerancia al gluten en los pacientes con EII.

A pesar de que estas hipótesis resultan atractivas, la ECe es una enfermedad altamente prevalente, estimándose que el 1% de la población podría padecerla (17,18). Por lo tanto, no sería imposible la coexistencia de ECe y EII en un mismo individuo por azar. Los estudios poblacionales en diferentes cohortes de pacientes han encontrado una mayor prevalencia de la EII en los pacientes con ECe, siendo aproximadamente 10 veces mayor el riesgo de padecer EII en los pacientes celíacos que en la población general (19,20). Sin embargo, la prevalencia de la ECe en cohortes de pacientes con EII no está clara. En el estudio realizado en un registro de 47.325 pacientes con EII entre la población danesa se encontró que las dolencias relacionadas con el sistema inmunológico eran más frecuentes, incluyendo la ECe, debido posiblemente a un solapamiento de vías de señalización y activación celular (21). Un estudio italiano apoya esta teoría, aunque utilizan una cohorte de pacientes con EC muy reducida (n = 27) (22). En contraposición, un estudio iraní de 206 pacientes con EC y 200 con CU de nuevo diagnóstico, y sin evidencia de otras enfermedades inmunológicas, encontró que la prevalencia de la ECe era similar a la de la población general (23).

En el presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Manceñido y cols. exploran la prevalencia de la ECe en 163 pacientes diagnosticados *de novo* de EII en España (65 se diagnosticaron de EC, 92 de CU y 6 de colitis

indeterminada) (24). De ellos, 6 pacientes (3,68%) mostraron niveles elevados de autoanticuerpos anti-transglutaminasa tisular (AATGt), lo que es característico de la respuesta inflamatoria autoinmune en la ECe. Entre estos pacientes se hallaron 2 que padecían EC (un caso con localización colónica y el otro con localización ileocolónica) y 4 padecían CU (dos de ellos con proctitis ulcerosa y los otros dos con colitis extensa) (24). Además, entre estos afectados con valores serológicos de AATGt positivos también se encuentran los dos únicos pacientes que contaban con antecedentes familiares de ECe. Los análisis posteriores mostraron que 5 de los 6 pacientes con AATGt positivos portaban las variantes genéticas HLA-DQ2 o HLA-DQ8, y que 4 de ellos presentaban una histopatología duodenal compatible con ECe, padeciendo uno de ellos EC y los otros tres CU (2 con proctitis ulcerosa y 1 con colitis extensa) (24). En resumen, el 2,45% de los pacientes diagnosticados de EII *de novo* en esta cohorte de pacientes también padecen ECe.

La novedad del estudio aquí presentado por Manceñido y cols. reside en la escasez de análisis comunicados sobre la prevalencia de la ECe en pacientes con EII (24). Si bien las cifras que aporta el estudio son interesantes, no hay referencias viables para compararlas puesto que se desconoce cuál es la prevalencia real de la ECe en la población española o europea, o la prevalencia de la ECe entre la población con EII genéticamente susceptible. Si se tiene en cuenta que el 34% de los pacientes españoles con EII portan las variantes de riesgo para la ECe del gen *HLA* (25), podrían haberse encontrado hasta 55 individuos con susceptibilidad genética para la ECe en una cohorte de 163 pacientes con EII. Si además estimamos que aproximadamente el 10% de los individuos portadores del HLA-DQ2/DQ8 puedan llegar a desarrollar la enfermedad (18), era esperable el diagnóstico de ECe en 6 pacientes. Por lo tanto, el hallazgo de 4 pacientes con ECe y EII simultáneo en la cohorte de pacientes presentada por Manceñido y cols. era de esperar. La explicación más plausible de la coexistencia de estas dos entidades en algunos individuos podría ser, como sugieren algunos autores, que comparten suficientes rasgos genéticos y patológicos (17). Por todo ello, conviene interpretar cautelosamente los estudios como el aquí presentado y continuar investigando nuevas cohortes de pacientes, idealmente con estudios multicéntricos.

Celia Escudero-Hernández¹, David Bernardo², Eduardo Arranz² y José Antonio Garrote^{2,3}
¹Department of Biomedical and Clinical Sciences (BKV). Linköping University. Linköping, Suecia. ²Laboratorio de Inmunología de las Mucosas. Facultad de Medicina e Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid, España. ³Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid, España

DOI: 10.17235/reed.2019.6779/2019

BIBLIOGRAFÍA

- Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13(4):294-302. DOI: 10.1038/nri3407
- Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol* 2015;27(5):343-52. DOI: 10.1016/j.smim.2015.11.001
- Pelkowski TD, Viera AJ. Celiac disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2014;89(2):99-105.
- Koehler P, Wieser H. Chemistry of Cereal Grains. In: Gobetti M, Gänzle M, editors. *Handbook on Sourdough Biotechnology*: Springer Science and Business Media New York; 2013. pp. 11-45.
- Comino I, Real A, de Lorenzo L, et al. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut* 2011;60(7):915-22. DOI: 10.1136/gut.2010.225268
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11(6):649-70. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
- Gomollon F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;11(1):3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5A-36A. DOI: 10.1155/2005/269076
- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):91-9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91
- Liu JZ, Anderson CA. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(3):373-86. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.009
- Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014;27(4):294-303.
- Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;124(4):993-1000. DOI: 10.1053/gast.2003.50153
- van Heel DA, Fisher SA, Kirby A, et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Genet* 2004;13(7):763-70. DOI: 10.1093/hmg/ddh090
- Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, et al. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45(3):395-401. DOI: 10.1136/gut.45.3.395

15. Ashton JJ, Latham K, Beattie RM, et al. Review article: the genetics of the human leucocyte antigen region in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(8):885-900. DOI: 10.1111/apt.15485
16. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, et al. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers* 2015;3(1-2):e977176. DOI: 10.4161/21688370.2014.977176
17. Festen EA, Szperl AM, Weersma RK, et al. Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps in the pathology and genetics, and their potential drug targets. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009;9(2):199-218. DOI: 10.2174/187153009788452426
18. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6):823-36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
19. Yang A, Chen Y, Scherl E, et al. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(6):528-32. DOI: 10.1097/01.MIB.0000161308.65951.db
20. Leeds JS, Horoldt BS, Sidhu R, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(10):1214-20. DOI: 10.1080/00365520701365112
21. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, et al. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol* 2017;23(33):6137-46. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6137
22. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, et al. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(7):662-6. DOI: 10.1097/01.MIB.0000164195.75207.1e
23. Jandaghi E, Hojatnia M, Vahedi H, et al. Is the Prevalence of Celiac Disease Higher than the General Population in Inflammatory Bowel Disease? *Middle East J Dig Dis* 2015;7(2):82-7.
24. Manceñido N, Pajares R, Salinas S, et al. Asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal de novo y enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;112(1):7-11. DOI: 10.17235/reed.2019.5535/2018
25. Bosca-Watts MM, Minguez M, Planelles D, et al. HLA-DQ: Celiac disease vs inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24(1):96-103. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.96