

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LA PATOLOGÍA ASOCIADA A LA INGESTA DE GLUTEN



TRABAJO DE FIN DE GRADO. CURSO 2016-2017

AUTOR: JAVIER VARONA CASTRILLO
DIRECTOR: EDUARDO ARRANZ SANZ

6º curso Grado en Medicina
Área de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

ÍNDICE

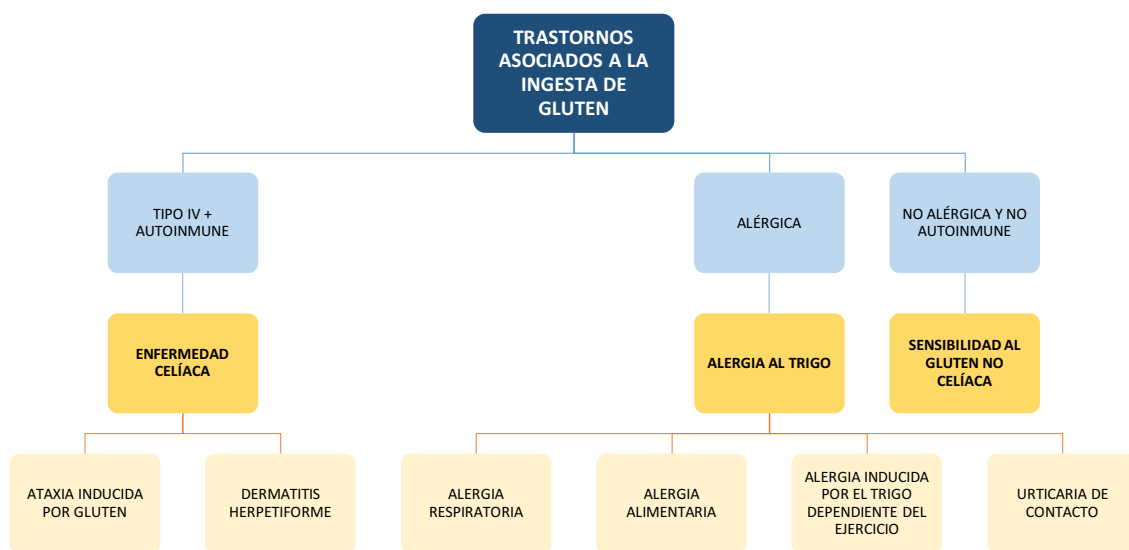
1.-Introducción	1
2.- Objetivos del trabajo	3
2.1Objetivo principal.....	3
2.2Objetivos secundarios	3
3.-Resultados	3
3.1 Alergia al trigo	3
3.2 Enfermedad celíaca	4
Inmunopatología de la enfermedad celíaca	5
Diagnóstico de la enfermedad celiaca	6
Clínica de la enfermedad celiaca	7
Serología de la enfermedad celiaca	9
Genética de la enfermedad celiaca	10
Anatomía patológica de la enfermedad celiaca	12
3.3 Sensibilidad al gluten no celiaca	13
Etiopatogenia de la SGNC	13
Clínica de la SGNC	15
Diagnóstico de la SGNC.....	15
4.- Conclusiones	16
5.- Bibliografía	19
Anexos	

1.INTRODUCCIÓN

El gluten es una proteína presente en el grano de cereales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y algunos de sus híbridos. Debido a sus propiedades es ampliamente utilizado como aditivo por la industria alimentaria, encontrándose en numerosos productos de comida procesada, incluso en algunos que en su receta original no lo contenían. El ser humano lo incorporó a su alimentación hace unos 10000 años con el comienzo de la agricultura¹ y progresivamente ha ido ganando importancia. El incremento de su presencia en la dieta se acusa desde mediados del siglo XX hasta nuestros días. Al llevar poco tiempo evolutivo siendo ingerido por nuestra especie, existe una incapacidad para su completa digestión y los fragmentos proteicos que se forman en el intestino resultan potencialmente tóxicos para el organismo pudiendo desencadenar reacciones adversas. Estos fragmentos derivan de los principales tipos de proteínas que contienen: las gliadinas y las gluteninas. La gliadina es la fracción soluble en alcohol y puede dividirse en α/β , γ y ω . La glutenina es insoluble en alcohol y está formada por polímeros de bajo y alto peso molecular.

La patología asociada a la ingesta de gluten se produce en personas predispuestas que manifiestan un conjunto de síntomas y signos característicos. A la hora de agruparlos nos encontramos con dos enfermedades muy conocidas: la Enfermedad Celíaca y la Alergia al Trigo. En el primer caso se encuentran los pacientes genéticamente predispuestos que al ingerir gluten presentan una enteropatía inflamatoria del intestino delgado que asocia un componente autoinmune y que puede presentar afectación tanto intestinal como extraintestinal. El segundo engloba a los pacientes que desencadenan una reacción inmunológica mediada por anticuerpos tipo IgE frente a las proteínas del trigo y que presenta sintomatología gastrointestinal, cutánea y respiratoria (Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente del trigo, asma ocupacional y urticaria de contacto). Existe además un tercer grupo que incluye a una serie de personas con sintomatología gastrointestinal (muchas veces clasificada como Síndrome del Intestino Irritable, dispepsia o trastorno digestivo funcional) y extraintestinal asociada, que no cumplen con los criterios

diagnósticos de las dos patologías antes mencionadas, pero mejoran al eliminar el gluten de la dieta. Esta condición se denomina “Sensibilidad al Gluten No Celíaca” (SGNC) y se estima que su prevalencia podría ser seis veces mayor que la de la Enfermedad Celíaca². No está del todo claro que sea realmente el gluten el causante de la SGNC, por lo que muchos autores prefieren el término Sensibilidad al Trigo No Celiaca al mencionado anteriormente³. Sin embargo, se engloba dentro de las patologías asociadas a la ingesta de gluten por la mejoría clínica que se produce en los pacientes que comienzan una Dieta Sin Gluten (DSG) y la reaparición de la sintomatología con la reintroducción de esta proteína.



El gluten acapara en la actualidad gran parte de los focos de atención mediáticos cuando se habla de nutrición y dietas. Son muchos los intereses creados a su alrededor y en muchas ocasiones existe un exceso de información, no siempre fiable ni con fines éticos, que satura a la sociedad creándose un ambiente de escepticismo en torno a esta proteína. Muchas personas comienzan una dieta sin gluten sin una prescripción profesional que lo avale, simplemente por la creencia de que son dietas “más sanas” sin tener en cuenta que pueden llegar a convertirse dietas carenciales que conllevan ciertos riesgos si no se siguen de una manera adecuada.

En vista de la importancia del gluten en la sociedad y de la aparición de nuevas patologías en torno a su consumo, se hace necesaria una revisión de la bibliografía publicada hasta la fecha con la que obtener información para

establecer unos criterios claros y fiables que mejoren el diagnóstico diferencial de estos cuadros clínicos y atribuyan al gluten el grado de responsabilidad que realmente merece.

2.OBJETIVO DEL TRABAJO

Se ha realizado una revisión sistemática de los artículos encontrados en PubMed desde 2010 mediante la búsqueda de los términos: Wheat allergy, Celiac disease diagnostic criteria, Gluten related disorder, Non celiac gluten sensitivity y Gluten differential diagnosis. Del total de 590 artículos se han descartado 572 por no ser los términos buscados el tema central, no ser gratuitos para su lectura o no describirse nada relacionado con el diagnóstico de la patología. Se concluyó finalmente un total de 18 artículos.

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Llevar a cabo una revisión sistemática de los artículos más relevantes publicados en los 7 últimos años sobre las enfermedades asociadas a la ingesta de gluten para repasar las principales diferencias diagnósticas entre la alergia al trigo, la enfermedad celiaca y la sensibilidad al gluten no celiaca.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer la situación actual de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca, su relación con el gluten y su posible relación con otros componentes de la dieta.
- Establecer un protocolo para el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan síntomas relacionados con la ingesta de gluten.

3. RESULTADOS

3.1 ALERGIA AL TRIGO

Las enfermedades inmunoalérgicas engloban un grupo de trastornos en los que el sistema inmunitario lleva a cabo una respuesta exagerada frente a

elementos normalmente inocuos para nuestro organismo mediante una respuesta adquirida específica. Se clasifican como reacciones de hipersensibilidad y se dividen, dependiendo del mecanismo involucrado, en: Alergias mediadas por IgE (Hipersensibilidad tipo I) y Alergias por hipersensibilidad retardada (Hipersensibilidad tipo IV)⁴.

La alergia al trigo se engloba dentro de las enfermedades inmunoalérgicas mediadas por anticuerpos de tipo IgE. Se trata de una reacción de hipersensibilidad frente a las proteínas del trigo, especialmente de ω -gliadinas, los inhibidores de la amilasa tripsina (ATI) y otras subunidades de alto peso molecular en la que se encuentra involucrado un mecanismo inmune que implica la activación de los mastocitos. Cada vez que se ingiere trigo se produce una respuesta rápida que produce una sintomatología variada después de minutos u horas. En ella se incluyen la alergia alimentaria clásica, que da lugar a sintomatología gastrointestinal, cutánea y respiratoria, así como otras formas de menor relevancia para este análisis como la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de trigo, el asma ocupacional y la urticaria de contacto.

Para su diagnóstico se emplean pruebas basadas en la detección de IgE específica para el trigo libre en el suero o en la superficie de mastocitos o basófilos (sensibilidad 83%, especificidad 43%)⁵. También pueden realizarse test cutáneos específicos (prick test) (sensibilidad 73%, especificidad 73%)⁵. Una vez hayamos determinado que el paciente está sensibilizado, es conveniente comprobar la reactividad clínica que padece. Para ello se utilizan pruebas de provocación oral doble ciego controladas con placebo. Se trata de una prueba definitiva (gold standard)⁶ que confirma el diagnóstico, aunque no siempre se lleva a cabo por posibles problemas logísticos o riesgo de desencadenar una reacción grave en algunos individuos.

3.2 ENFERMEDAD CELÍACA

En la enfermedad celíaca se produce una pérdida de tolerancia oral al gluten como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Se trata de una enfermedad multiorgánica en la que participa el sistema

inmune y que se desencadena por el contacto del gluten y otras prolaminas con la mucosa intestinal en individuos genéticamente susceptibles.

Aparece en cualquier momento de la vida y su distribución es mundial afectando más a las mujeres que a los hombres (2:1). Su prevalencia se estima en un 1% de la población, aunque al menos el 75% de los celíacos aun no han sido diagnosticados⁷.

INMUNOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Existen dos factores importantes en la patogenia de la enfermedad celiaca: la exposición al gluten y una predisposición genética⁸ relacionada especialmente con el sistema MHC/HLA.

El gluten es una proteína insoluble que está formada por gliadinas (monómeros solubles en alcohol que se pueden dividir en tipos α , γ , ω) y gluteninas (polímeros insolubles en alcohol que se dividen en alto y bajo peso molecular) en el trigo, aunque también podemos encontrar componentes similares en distintas proporciones en la cebada, el centeno y la avena. Estos fragmentos son nocivos para el intestino de un celíaco, habiéndose identificado unos péptidos inmunogénicos, que estimulan a los linfocitos T del intestino o de la sangre periférica de estos pacientes en un mecanismo dependiente de la presencia de moléculas HLA DQ2/DQ8, y unos péptidos tóxicos de acción directa sobre el epitelio, independientes de los linfocitos T y de la restricción por moléculas HLA-DQ2/DQ8⁹.

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patología molecular de esta enfermedad, especialmente con la identificación de los heterodímeros HLA-DQ2 (DQA1*0501,DQB1*0201) y DQ8 (DQA1*0301,DQB1*0302) y su papel en la presentación del gluten a los linfocitos TCD4+ específicos, así como la acción directa de los péptidos tóxicos - antes comentados - sobre el epitelio. Las respuestas de la inmunidad innata y adaptativa llevan a la alteración de la red local de citoquinas y ambas son necesarias para el desarrollo de la inflamación y la lesión intestinal⁹.

- **Inmunidad adaptativa:** Los péptidos inmunogénicos que contiene el

gluten atraviesan el epitelio y son deaminados por la transglutaminasa-2 para ser presentados a los linfocitos T CD4+ de la lámina propia en presencia de HLA DQ2 y DQ8. Estos linfocitos activados promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias, en especial IFN- γ e IL-21, que llevan a una lesión tisular y además hacen que las células B específicas de TG2 sintetizen anticuerpos antitransglutaminasa-2⁹.

- **Inmunidad innata:** La activación de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) por mecanismos de inmunidad innata son menos conocidos. Existen algunos péptidos del gluten que pueden dañar directamente el epitelio al activar estos mecanismos y aumentar la producción de IL-15, responsables de la alteración de la función de barrera epitelial y la apoptosis de los enterocitos. La IL-15 hace que proliferen y se activen los linfocitos intraepiteliales TCD8+ transformándolos en células NK que expresan el marcador NKG2D a través de un mecanismo no del todo conocido. Se produce además un aumento de la expresión de la molécula de estrés MICA en las células del epitelio que sirve de ligando para NKG2D. La activación de las células NK lleva a la destrucción de los enterocitos y al daño epitelial característico de la enfermedad¹⁰.

Podríamos concluir que el daño que tiene lugar en la mucosa intestinal del paciente con enfermedad celíaca representa una suma de activación de linfocitos TCD4+ de la lámina propia mediada por la presencia de moléculas HLA DQ2/DQ8 y de linfocitos TCD8+ intraepiteliales. Tanto la inmunidad adaptativa como la innata contribuyen a iniciar una respuesta Th1 dominada por el IFN- γ y otras citoquinas proinflamatorias, junto a un descenso de citoquinas inmunosupresoras, así como la producción de IL-15 por los enterocitos. Todos estos mecanismos terminan por activar un patrón de daño tisular que se caracteriza por atrofia vellositaria, hiperplasia de criptas y e infiltración celular en epitelio y lámina propia y que conlleva una pérdida de la superficie de absorción en la mucosa del intestino delgado⁹.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Un diagnóstico precoz en la enfermedad celiaca resulta de gran importancia ya que la instauración del tratamiento posibilita que los síntomas y

signos desaparezcan y se prevengan complicaciones a largo plazo. El diagnóstico se basa actualmente en la presencia de al menos 4 de los siguientes 5 criterios (Regla “4 de 5”) o 3 de 4 si no se dispone de los genotipos HLA¹¹:

- **Clínica:** aparición de síntomas típicos.
- **Serología:** Positividad de autoanticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular o tipo 2 a títulos elevados. Se pueden utilizar IgG si hay déficit de IgA. También pueden utilizarse anticuerpos antigliadina deaminada.
- **Anatomía Patológica:** Enteropatía de la biopsia intestinal que incluye desde Marsh-1 hasta Marsh-3
- **Genética:** Portadores de alelos de riesgo HLA-DQ2 o DQ8.
- **Respuesta a la DSG:** clínica, serológica e histológica.

Es necesario destacar que en la ESPGHAN¹² establece que los niños con clara sintomatología celíaca que muestren títulos 10 veces por encima del valor normal para Anticuerpos Antitransglutaminasa tisular y genética de riesgo positiva deben orientar el diagnóstico hacia la enfermedad celíaca sin que sea necesario hacer una biopsia. En el caso de los adultos, se considera que la biopsia siempre será necesaria para confirmar el diagnóstico.

CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Aunque el órgano diana de la respuesta inflamatoria es el intestino, esta enfermedad puede considerarse sistémica, dado que presenta una gran variedad de órganos que pueden verse afectados. La forma de presentación es muy variable. En muchos casos de diagnóstico en el adulto, termina por reconocerse un historial de síntomas relacionados con esta enfermedad que no fueron filiados adecuadamente en la infancia. Sin embargo, la mayor parte de los diagnósticos se realizan en programas de cribado en los que se descubren individuos con atrofia vellositaria completamente asintomáticos. De este modo se ha elaborado una clasificación de la enfermedad dependiendo de sus manifestaciones clínicas^{13,14}:

- **Forma clásica:** incluye diarrea con malabsorción, vómitos,

fluctuaciones en el carácter, falta de apetito, distensión abdominal, dolor abdominal, flatulencias, retraso en el medro y falta de ganancia ponderal. A la larga adquieren un aspecto característico con abdomen prominente y nalgas aplanadas. Esta forma es cada vez menos común debido al diagnóstico temprano.

- **Formas no clásicas:** Las manifestaciones digestivas pueden estar ausentes o tener menor relevancia. Se producen alteraciones del tránsito intestinal, con o sin dolor abdominal de tipo cólico asociado y distensión abdominal. También puede aparecer de forma aislada anemia ferropénica por malabsorción de hierro y folatos. Además puede aparecer retraso en la talla en los niños.
- **Formas silentes:** Presentan lesión en la mucosa intestinal pero sin manifestaciones clínicas. La enfermedad puede mantenerse asintomática durante años, por lo que son pacientes difíciles de diagnosticar. Suelen aparecer en cribados rutinarios al ser diagnosticado algún familiar cercano de esta enfermedad.
- **Forma latente:** Pueden presentar síntomas o no. Se trata de individuos que tras una ingesta de gluten presentan una biopsia normal, pero que años más tarde desarrollan la enfermedad.
- **Forma potencial:** Con una biopsia normal pero con serología y genética de riesgo. Hay riesgo de desarrollar la enfermedad aunque ahora no la padezcan.

Esta variabilidad hace que existan grandes problemas a la hora de reconocer la clínica que establezca un índice de sospecha para esta enfermedad y pone de manifiesto la falta de correlación entre el grado de lesión histológica y las manifestaciones en los pacientes. Por lo tanto es importante distinguir entre¹⁴:

- **Manifestaciones típicas:** En la mayoría de los pacientes sintomáticos aparecen síntomas digestivos, aunque estos no constituyen en muchos casos la clínica predominante. De entre ellos la diarrea, que hace 50 años era muy prevalente, esta

presente en menos de la mitad de los pacientes hoy en día. El síntoma más frecuente en la actualidad es la distensión abdominal, seguida de flatulencias y dolor abdominal. En muchos aparecen síntomas indistinguibles del SII o de la dispepsia funcional (trastornos funcionales digestivos son muy frecuentes). También puede aparecer anemia microcítica (complicación extradigestiva más frecuente) y malabsorción de calcio y vitamina D, que llevan a una pérdida de masa ósea.

- **Manifestaciones atípicas:** Pueden aparecer manifestaciones neurológicas (epilepsia, neuropatía periférica, demencia) o cutáneas (dermatitis herpetiforme o aftas orales). La serología de la enfermedad celiaca puede solicitarse también en casos de infertilidad y abortos de repetición, y debe mostrarse en el diagnóstico diferencial de la miocardiopatía dilatada de causa no aclarada.

Para establecer unos criterios diagnósticos, se valorará la clínica como positiva si la forma de presentación asocia claramente sintomatología típica (mucho más frecuente en edad pediátrica), aunque la mitad de los individuos diagnosticados en programas de cribado se encuentran en forma silente y muchos presentan manifestaciones atípicas.

SEROLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Se trata de una parte fundamental de la maquinaria diagnóstica de la enfermedad celiaca. Se detecta en diferentes formas clínicas en individuos susceptibles que consumen gluten. Los anticuerpos estudiados son los siguientes¹⁵:

- **Anticuerpos Antigliadina IgA (AAG-IgA):** primeros marcadores serológicos en la enfermedad celiaca. Sensibilidad y especificidad 70-80%¹⁵. Se encuentran en desuso.
- **Anticuerpos Antiendomiso (AEm-IgA):** Sensibilidad y especificidad >95%¹⁵. Se determinan por inmunofluorescencia sobre tejidos como esófago distal de mono, cortes de cordón

umbilical humano, de yeyuno o riñón de rata. Es un problema técnico que hace que no sean los más empleados.

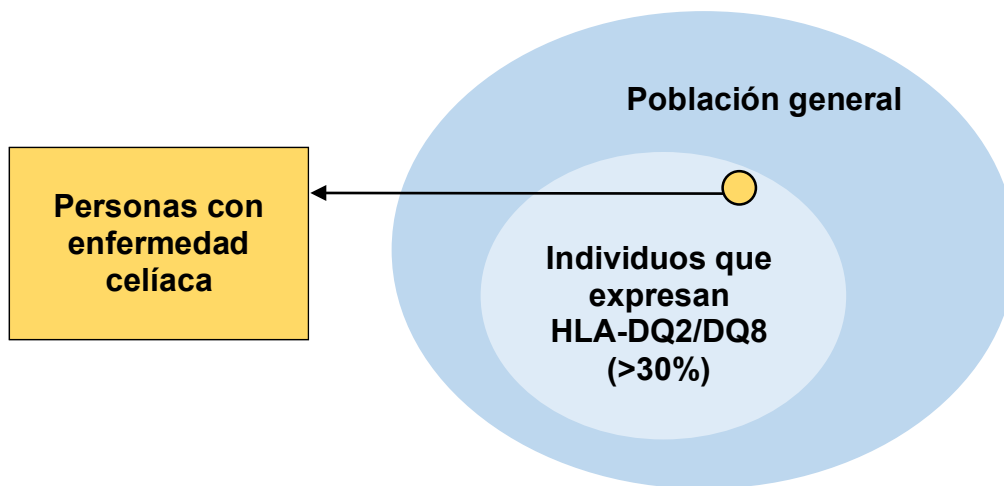
- **Anticuerpos Antitransglutaminasa tisular (ATG-IgA):** Los más utilizados en la actualidad para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Aparecen al ser identificada la transglutaminasa tisular (TG2) como autoantígeno reconocido por los antiendomiso. Es una enzima que modifica los péptidos no digeribles del gluten en la lámina propia del intestino, aumentando la afinidad por las moléculas HLA-DQ2/DQ8, y favoreciendo su presentación a los linfocitos T CD4+. Esto activa la respuesta inflamatoria y humoral y produce autoanticuerpos específicos en enfermos celíacos. Se utilizan en el seguimiento del correcto cumplimiento de la dieta sin gluten. La ESPGHAN establece que títulos 10 veces por encima del valor normal deben orientar el diagnóstico en la edad pediátrica sin necesidad de biopsia, si la clínica es típica¹².
- **Anticuerpos antigliadina deaminada:** Los de clase IgA discriminan mejor que los antigliadina normales en niños.

En casos de déficit selectivo de IgA, determinaremos anticuerpos antitransglutaminasa tisular de tipo IgG o antigliadina deaminada IgG. Si obtuviéramos un resultado negativo en la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA en un paciente con alto grado de sospecha clínica para enfermedad celíaca, haremos una determinación de anticuerpos antiendomiso junto a estudio genético de los alelos de riesgo HLA DQ2/DQ8.

GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Los enfermos celíacos son portadores de una combinación de alelos que codifican para las moléculas HLA. Hace tiempo que se conoce la participación de este sistema en la fisiopatología de la enfermedad. Más de un 90% de pacientes celíacos poseen los alelos que codifican para la molécula HLA-DQ2 (DQA1*0501,DQB1*0201), pero también está presente en cerca de un 30% de la población general. El 6% de celíacos presentan la variante HLA-DQ8 (DQA1*0301,DQB1*0302) sin HLA-DQ2 y el resto presentan un solo alelo del HLA-DQ2¹⁶. La ausencia de los alelos de riesgo HLA que codifican para las

moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 restringe la posibilidad de presentar los péptidos del gluten a los linfocitos T para su activación, lo que hace que el diagnóstico de la enfermedad sea muy poco probable. Por ello, el estudio genético tiene un alto valor predictivo negativo y es muy útil para delimitar la población de riesgo susceptible de evaluación y seguimiento. Es necesario realizar el estudio de marcadores genéticos como primer paso para el cribado de individuos con sospecha de enfermedad celíaca, especialmente en adultos asintomáticos que tengan asociados factores de riesgo para esta enfermedad.



La relación entre HLA y enfermedad celíaca se pone de manifiesto al comprender el papel fundamental que juegan los linfocitos T CD4+ en la patogénesis. Cuando un individuo que expresa moléculas HLA-DQ2 o DQ8 es expuesto a epítomos del gluten, estos son presentados por células presentadoras de antígenos y comienza a estimularse la proliferación de células T CD4+ específicas del gluten. La unión de las moléculas de HLA con el gluten depende de que los péptidos de esta proteína del trigo hayan sido modificados enzimáticamente por la transglutaminasa tisular TG2. Este enzima promueve el cambio selectivo de residuos de glutamina (Q) por ácido glutámico (E) de carga negativa en secuencias determinadas del epítomo de unión a la molécula HLA-DQ. El aumento de la afinidad por las moléculas HLA-DQ2 y -DQ8 favorece, a su vez, la presentación de péptidos inmunogénicos de gluten a los linfocitos T¹⁰.

A pesar de que la presencia de los haplotipos antes mencionados es necesaria para el desarrollo de la enfermedad, existen otros muchos genes

implicados que generalmente están asociados a redes de señalización de la respuesta inmunitaria y sin los que la celiacía no podría aparecer. Esto explica la presencia de los alelos HLA DQ2/DQ8 en la población general y las diferencias que existen entre gemelos en el desarrollo de esta enfermedad.

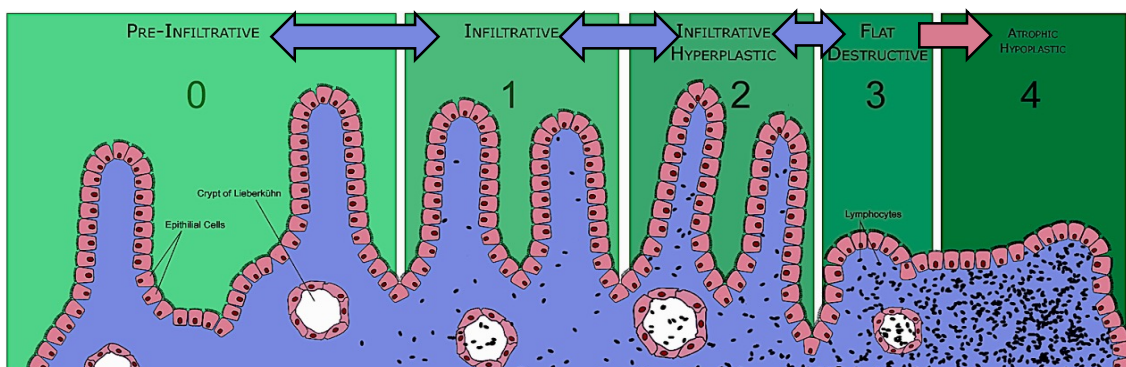
ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

En la enfermedad celíaca se ve afectada habitualmente la mucosa intestinal y se conserva la submucosa y no hay cambios en la muscular propia ni la serosa. La lesión reversible depende de la cantidad de gluten ingerida.

El patrón de daño tisular observado se caracteriza por atrofia vellositaria, hiperplasia de criptas e infiltración celular en epitelio y lamina propia, que conlleva una pérdida de la superficie de absorción. El grosor de la mucosa es normal o solo discretamente reducido. En función del grado de afectación de la mucosa, podemos clasificar la lesión de acuerdo a la clasificación de Marsh (1992), modificada por Oberhauer (1999)¹⁷:

- **MARSH 0:** Mucosa preinfiltrativa. Menos de 25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales.
- **MARSH I:** Vellosidad y arquitectura de cripta normal con ≥ 25 LIE/100 enterocitos.
- **MARSH II:** Vellosidad de arquitectura normal con hiperplasia de cripta y con ≥ 25 LIE/100 enterocitos.
- **MARSH III:**
 - o **MARSH IIIA:** Atrofia parcial de vellosidad con relación cripta/vellosidad $< 3:1$ o $2:1$, hiperplasia de cripta y con ≥ 25 LIE/100 enterocitos.
 - o **MARSH IIIB:** Atrofia de vellosidad subtotal, relación cripta/vellosidad $< 1:1$, hiperplasia de cripta y ≥ 25 LIE/100 enterocitos.
 - o **MARSH IIIC:** Atrofia total de la vellosidad con hiperplasia marcada de la cripta y ≥ 25 LIE/100 enterocitos.
- **MARSH IV:** Hipoplasia con unas pocas criptas y recuento de linfocitos intraepiteliales cercano a lo normal.

Estas lesiones son reversibles hasta la de tipo MARSH IIIC, a partir de la cual se produce una hipoplasia no recuperable.



En conclusión, la prueba utilizada para el diagnóstico histológico es la clasificación de Marsh. Si encontramos una biopsia con Marsh II, III o IV en un paciente en el que hay sospecha clínica de enfermedad celíaca y para el que hemos descartado el déficit de IgA y presenta IgA Antitransglutaminasa tisular por encima del nivel normal, podremos diagnosticar la enfermedad celíaca. Si la graduación es Marsh 1 debemos buscar otras posibles causas de linfocitosis que si son descartadas, nos empujaría a estudiar los marcadores genéticos (alelos HLA-DQ2/DQ8). Si las pruebas genéticas fueran negativas podríamos descartar la celiaquía. Si son positivas se confirma el riesgo de padecer la enfermedad siendo prudente revisar la evolución histológica a los 3 meses.

3.3 SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA

Esta entidad describe a los pacientes en los que se ha descartado con total seguridad la enfermedad celíaca y la alergia al trigo pero dicen tener síntomas gastrointestinales y extraintestinales relacionados con la ingesta de gluten. La prevalencia estimada es en torno a seis veces mayor que la de la enfermedad celíaca². Podría ser la explicación de muchos trastornos funcionales digestivos que a día de hoy carecen de explicación y que suponen una carga para las personas que lo padecen afectando a su calidad de vida. Serían por ejemplo la dispepsia, el síndrome del intestino irritable, las alteraciones del tránsito intestinal, el estreñimiento, etc.

ETIOPATOGENIA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA

Desconocemos el mecanismo exacto por el que se desarrolla y no se ha

demostrado el agente etiológico que desencadena esta patología. Por tanto, el diagnóstico, la caracterización de los pacientes y el tratamiento no pueden ser establecidos si no se conocen con detalle los mecanismos patogénicos.

Aunque se sabe que se desencadena por la ingesta de alimentos con gluten, la causa exacta que produce la sintomatología aun no ha sido identificada. Uno de los posibles agentes podría ser el exceso de componentes fermentables en la dieta (FODMAP: oligo, di y monosacáridos y polioles fermentables)¹⁸. Sin embargo personas con intolerancias a alimentos fermentables no muestran la sintomatología extradigestiva que se observa en algunos pacientes con SGNC y las dietas que excluyen el gluten en muchos pacientes mantienen un contenido normal de FODMAP y los síntomas desaparecen. Se establece como posible sospechoso también a los Inhibidores de la amilasa-tripsina (ATI)¹⁹. Los ATI son activadores de la inmunidad innata (vía TLR4) que podrían producir la clínica digestiva y extradigestiva que se da en esta enfermedad, por lo que también son considerados candidatos potenciales a ocupar el puesto de agente etiológico de la SGNC. Todos estos elementos están contenidos en el trigo en mayor o menor medida, por lo que muchos autores prefieren hablar de “Sensibilidad al trigo no celiaca”.

En cuanto a su mecanismo patogénico se piensa que se debe a una respuesta inmune innata. En la respuesta inmune de la enfermedad celíaca interviene un mecanismo innato en el que se produce activación de IL-15 y una respuesta adaptativa con linfocitos T-CD4+ con restricción por moléculas HLA DQ2/DQ8. En ausencia de HLA compatible, no se desencadena una respuesta inmune adaptativa y por tanto no se produce los cambios que caracterizan la lesión intestinal en la enfermedad celíaca. La explicación podría estar en la puesta en marcha de una reacción no específica como podría ser la activación de una respuesta inmune innata al gluten sugerida por la mayor expresión de receptores TLR tipo 1 y 2, podría ser la responsable de la sintomatología que padecen los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca¹⁸.

La SGNC no presenta alteraciones de la permeabilidad intestinal ni cambios morfológicos en la mucosa duodenal (MARSH 0) ni mecanismos alérgicos o de autoinmunidad en la patogenia

CLÍNICA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA

La clínica puede ser tanto digestiva como extradigestiva y muchas veces puede ser confundida con las demás enfermedades asociadas a la ingesta de gluten. El tiempo desde que se ingiere el gluten hasta que aparecen los síntomas suele ser corto (de horas a días) encontrándose esta latencia entre la presentada en la alergia al trigo y la que aparece en la enfermedad celiaca. Es muy común la aparición de síntomas similares al síndrome del intestino irritable con distensión, dolor abdominal y cambio en la consistencia de las heces que puede ser atribuido a los FODMAPs. En cuanto a los síntomas extraintestinales destacan la cefalea y la migraña, el dolor articular y muscular, el eccema, las parestesias y los cambios de conducta.

DISGNÓSTICO DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA

El diagnóstico de SGNC comienza con la exclusión de la alergia al trigo y de la enfermedad celiaca. Debe plantearse en pacientes que cumplan de manera estricta los siguientes criterios: haber sido descartadas la alergia al trigo y la enfermedad celiaca, no presentar alteraciones de la estructura de la pared intestinal (Marsh 0) ni alteraciones de la permeabilidad de la misma, no presentar mecanismos de inmunidad adaptativa que puedan ser responsables de la patología y tener genética de alelos HLA DQ2/DQ8 negativa.

Al no conocerse su etiopatogenia, no podemos establecer un método diagnóstico específico. El diagnóstico aquí es por exclusión, y debe realizarse un estudio de provocación oral doble ciego controlado por placebo²⁰ que es un método diagnóstico más general, de utilidad para cualquier reacción adversa ante un alimento.

Los pacientes realizarán una valoración inicial de su sintomatología cuando siguen una dieta con gluten mediante la elaboración de cuestionarios como pueden ser los GIQLI²¹ (ANEXO 2) o las escalas numéricas que gradúan de 1 a 10. Establecida la situación basal, pasaríamos a una dieta sin gluten de 2 a 6 semanas y evaluaríamos la evolución del paciente. Terminado este periodo comenzaría la prueba de provocación oral doble ciego con gluten

controlado por placebo. Debemos fijar las cantidades exactas de gluten que administraremos en la prueba. Las características organolépticas de los elementos ingeridos que lleven placebo y los que lleven gluten deben ser las mismas para intentar, junto con la provocación oral doble ciego controlado por placebo, reducir al máximo el efecto nocebo.

Las agendas que podemos plantear para las dietas a seguir son varias. Los criterios de Salerno²² plantean un esquema temporal de 6 semanas de DSG seguidas de reintroducción de gluten alternando con placebo de manera aleatoria durante tres semanas. Existen múltiples opciones válidas, por lo que se debe prestar más atención a la correcta aleatorización, al control estricto con placebo y al mantenimiento del doble ciego que a cuestiones formales menos establecidas. Si en un paciente que durante la DSG ha notado mejoría clínica hay empeoramiento y reaparición de los síntomas iniciales tras la prueba de provocación oral con gluten, podría confirmarse el diagnóstico de SGNC.

El tratamiento de esta patología a día de hoy es, al igual que en la enfermedad celiaca, la restricción de la ingesta de gluten de por vida. Aunque se consigue mejorar la sintomatología, no sabemos cual es el componente exacto que eliminamos y produce la remisión de los síntomas. Algunos estudios avalan la restricción de los FODMAP en la dieta como una terapia que mejora la situación de estos pacientes²³. Los ATI (Inhibidores de la Amilasa Tripsina), que actúan a través de los TLR (activadores de la inmunidad innata no específica de gluten), también han sido planteados como posible desencadenante de la SGNC. Resultará interesante plantear la posibilidad de realizar pruebas de provocación oral también con ATI y FODMAP controlados con placebo²³. Desconocemos aún si existe una cantidad mínima tolerable de trigo en la dieta para estos pacientes y si la sensibilidad se mantiene de por vida o existe alguna posibilidad de volver a tolerar una dieta normal.

4. CONCLUSIONES

La patología asociada a la ingesta de gluten se diagnostica cada vez con más frecuencia en la población y engloba nuevas formas de presentación clínica antes desconocidas. En el momento actual no conocemos con exactitud

muchos de los mecanismos que desencadenan estas entidades ni el agente responsable de algunas de ellas. En la celiaquía queda un largo camino por recorrer para la determinación de todos los factores genéticos implicados (dentro y fuera de la región HLA) y el descubrimiento de un tratamiento alternativo a la DSG. En la sensibilidad al gluten no celiaca, patología cuya investigación y repercusión están en auge, el hecho de no tener asociado un agente causal definitivo no debe hacernos descartarla para el diagnóstico diferencial en las enfermedades asociadas a la ingesta de gluten ya que se consigue una remisión de la enfermedad al iniciar tratamiento con DSG: aunque no sabemos si al eliminar el gluten u otro componente del trigo.

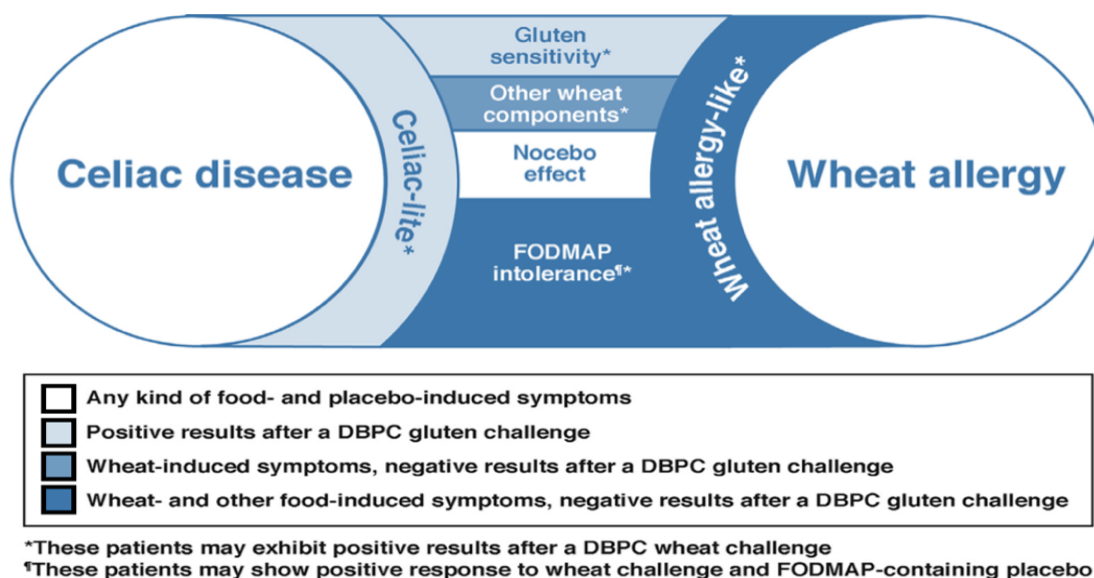
Cuando recibimos un paciente con sospecha de patología asociada a la ingesta de gluten, debemos fijarnos primero en la clínica. Si se establece una sospecha de alergia al trigo, debemos iniciar pruebas serológicas para detectar IgE específica de trigo en suero y un prick test que respalde el diagnóstico. Posteriormente podríamos valorar pruebas de provocación dependiendo de los resultados, ya que son el *gold standard*.

Si sospechamos enfermedad celiaca, primero debemos realizar una determinación serológica de anticuerpos antitransglutaminasa IgA, cuantificando también los niveles de IgA totales para descartar un déficit selectivo de IgA. Dependiendo de los resultados iremos avanzando escalones en la realización de pruebas: una biopsia intestinal determinará el grado de afectación histológica en el paciente (MARS) y el estudio genético permitirá desestimar el diagnóstico de enfermedad celiaca en caso de ser negativo para los alelos de riesgo HLA DQ2 y DQ8. Esta última prueba no se encuentra muchas veces disponible en el medio en el que atendemos al paciente, por ello la realización de las otras será prioritaria a la hora de establecer un algoritmo diagnóstico que pueda ser utilizado por el mayor número de clínicos posible.

Tras revisar la información disponible acerca de la SGNC y repasados la alergia al trigo y la enfermedad celiaca, que poseen unos criterios diagnósticos claros, podemos concluir que el proceso para catalogar a una persona como sensible al gluten no celiaco pasa primero por la exclusión de las otras dos patologías seguido de un riguroso programa dietético de dieta sin gluten en el

que se valore la mejoría clínica del paciente, que finalice con una prueba de sobrecarga oral de gluten doble ciego controlada por placebo que orientará según su resultado la existencia de la patología o su descarte. Los pacientes en los que se vaya a iniciar este estudio deben tener sintomatología compatible, haberse descartado alergia al trigo y enfermedad celíaca, tener serología negativa para la celiaquía, genética negativa para los alelos de riesgo (HLA-DQ2/DQ8), sin alteraciones de la permeabilidad intestinal y sin afectación del epitelio intestinal (Marsh-0).

Los estudios científicos en el futuro deben centrarse en identificar biomarcadores y pruebas diagnósticas específicas para esta última patología que permitan acceder directamente al diagnóstico de SGNC sin necesidad de descartar previamente la celiaquía o la alergia al trigo. Puede que en el futuro se descubra un mayor número de enfermedades asociadas a la ingesta de gluten que obliguen a revisar y actualizar lo expuesto en este trabajo. Quizá el espectro de estas patologías sea más complejo de lo que imaginamos, como se propone en el esquema sobre la hipótesis del “melting pot”²⁴.



Para terminar se ha elaborado un algoritmo con el fin de clasificar a los pacientes de manera precisa y sin vacíos diagnósticos, que facilite el manejo en la práctica clínica habitual de pacientes con sintomatología compatible y que ayude a excluir los casos en los que el gluten no sea responsable de la situación (ANEXO 1).

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Verde PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13
2. Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med* 2012; 156: 309-11.
3. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Álcamo A, Cavatio F, et al. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107(12):1898-906
4. Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergol Int* 2016;65:363–369
5. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Murano A, Werfel T, Hoffman-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76–86.
6. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
7. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036–6059.
8. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234–242.
9. Arranz E. Inmunología de la enfermedad celíaca. ¿Qué debe saber el clínico? *GH continuada*. 2010; 9: 124-6.
10. Arranz E, Garrote J.A. Inmunología de la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33(9):643-651.
11. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010; 123: 691-3.
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-60.

13. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. Gut 1993;34:150-151.

14. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013;62:43-52.

15. Osman Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garri y C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. Gastroenterology 2005; 128: 538-46.

16. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014;63:1210–1228.

17. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999; 11: 1185-94.

18. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernandez-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. Gastroenterol Hepatol 2014;37:362-371.

19. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. Gastroenterology, 2014, Volume 148 , Issue 6, 1195 - 1204

20. Järvinen, K.M., Sicherer, S.H.. Diagnostic oral food challenges: Procedures and biomarkers. J. Immunol. Methods (2012)-11442

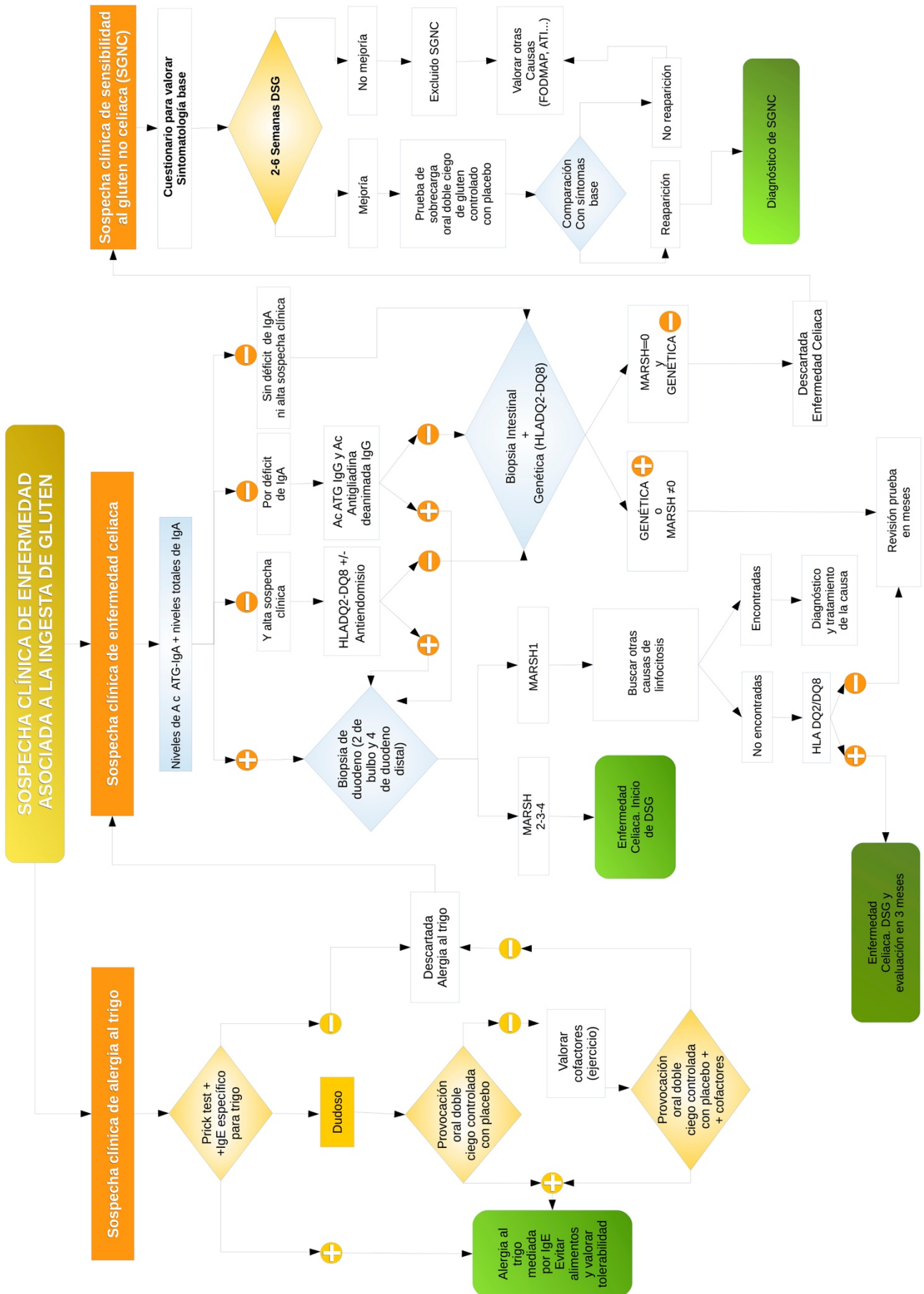
21. Quintana JM, Cabriada J, López de Tejada I, Varona M, Oribe V, Barrios B, Perdigo L, et al. Translation and validation of the gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI). Rev Esp Enferm Dig. 2001;93 693-706.

22. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients 2015;7:4966-4977.

23. R Gibson P, J Shepherd S. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:252-258.

24. Molina-Infante, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2017 15, Issue 3, 339 – 348.

ANEXO 1: ALGORITMO PARA LA SOSPECHA CLINICA DE ENFERMEDAD ASOCIADA A LA INGESTA DE GLUTEN



ANEXO 2: GIQLI SPANISH VERSION. EJEMPLO DE CUESTIONARIO GIQLI

1. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido dolor de estómago o de tripa?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

2. Durante las 2 últimas semanas ¿Ha sentido sensación de plenitud abdominal (o de tripa llena)?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

3. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido “hinchazón” (sensación de tener muchos gases en el estómago)?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

4. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido escape de ventosidades?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

5. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido fuertes eructos?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

6. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido ruidos llamativos en el estómago o las tripas?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

7. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido la necesidad de hacer de vientre con mucha frecuencia?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

8. Durante las 2 últimas semanas ¿ha gozado o ha sentido placer comiendo?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

9. Durante las 2 últimas semanas ¿con qué frecuencia ha renunciado usted a comidas que le gustan, como consecuencia de su enfermedad?

Muchísimo, mucho, algo un poco, nada.

10. Durante las 2 últimas semanas ¿cómo ha sobrellevado las tensiones diarias?

Muy mal, mal, regular, bien, muy bien.

11. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido triste o deprimido/a?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

12. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido nervioso/a o con miedo?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

13. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido satisfecho/a con su vida en general?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

14. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido frustrado/a?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

15. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido cansado/a o fatigado/a?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

16. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido indispuesto/a?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

17. Durante la última semana ¿se ha despertado por la noche?

Cada noche, 5 ó 6 noches, 3 ó 4 noches, 1 ó 2 noches, nunca.

18. ¿En qué medida le ha provocado su enfermedad cambios molestos en su apariencia o aspecto físico?

Mucho, bastante, algo, un poco, nada.

19. Como consecuencia de su enfermedad, ¿en qué medida ha empeorado su

vitalidad?

Mucho, bastante, algo, un poco, nada.

20. Como consecuencia de su enfermedad, ¿en qué medida ha perdido su aguante o resistencia física?

Mucho, bastante, algo, un poco, nada.

21. Como consecuencia de su enfermedad, ¿en qué medida ha sentido disminuida su forma física?

Mucho, bastante, algo, un poco, nada.

22. Durante las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido contrariado/a o molesto /a por el tratamiento médico de su enfermedad?

Muchísimo, mucho, algo, un poco, nada.

23. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha podido llevar a cabo sus actividades cotidianas (por ejemplo, estudios, trabajo, labores domésticas)?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

24. Durante las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido capaz de participar en actividades de recreo y tiempo libre?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

25. ¿En qué medida se han alterado las relaciones con sus personas cercanas (familia o amigos) como consecuencia de su enfermedad?

Muchísimo, mucho, algo, un poco, nada.

26. ¿En qué medida ha resultado perjudicada su vida sexual como consecuencia de su enfermedad?

Muchísimo, mucho, algo, un poco, nada.

27. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha sentido que la comida o los líquidos le

subían a la boca (Regurgitación)?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

28. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido incomodidad por comer lento o despacio?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

29. Durante las 2 últimas semanas ¿ha tenido problemas para tragar la comida?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

30. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha sentido la necesidad de tener que hacer de vientre con urgencia, de repente?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

31. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido diarrea?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

32. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido estreñimiento?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

33. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido náuseas?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

34. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido sangre en las heces?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

35. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido acidez de estómago?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

36. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido problemas para contener las heces?

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca.

Questions are ordered as they were in the original German version. Questions 1 to 9 and 27 to 36 belong to the Symptoms domain. Questions 10 to 14 to the Emotio - nal Disfunction; from 15 to 21 to Physical Disfunction; and from 23 to 26 to the Social Disfunction domain. Question 22 measure effects of a Medical Treatment.

Response scale goes from 0 to 4 for each question, from worst to better. The sum of each one of the responses to the questions for each scale, divided by the number of ques - tions in the scale, gives the score for each scale. Total score is the sum of the scores of each individual question.