

Péptidos inmunogénicos del gluten en deposiciones. Nuevo método para evaluar la adherencia a la dieta en pacientes celíacos

Julio Miranda B.⁽¹⁾, Natalia Covarrubias R.⁽¹⁾, Gonzalo Araneda M.⁽²⁾, Carmen Hurtado H.⁽¹⁾, Claudia Defilippi G.⁽²⁾

⁽¹⁾Laboratorio de Gastroenterología, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

⁽²⁾Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

SUMMARY

Celiac disease (CD) is an autoimmune pathology caused by the ingestion of gluten in genetically susceptible people, currently considered multisystemic. The treatment of CD is a lifelong strict Gluten-Free Diet (GFD), which allows a symptomatic improvement in most patients and achieve intestinal mucosa healing confirmed with histological study. The adherence to the GFD is variable, arguing as possible factors related to failure the economic, cultural, social aspects and the consumption of gluten inadvertently. The management of celiac patients contemplates instructing in the proper follow-up of GFD and evaluating their adherence. So far, the only way to assess adherence to GFD is through surveys, self-reports of eating habits and serology, being the main disadvantage the subjectivity factor. Recently the immunogenic gluten peptides have acquired relevance for the objective evaluation of the adherence to the GFD and the measurement appears as an efficient and sensitive option to determine the gluten intake, providing relevant information for the clinical management.

Fecha recepción: marzo 2017 | Fecha aceptación: abril 2017

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad con base autoinmune, provocada por la ingesta de gluten en personas genéticamente susceptibles, actualmente considerada multisistémica. Afecta al 0,6-1% de la población, predomina en mujeres y presenta manifestaciones heterogéneas que comprometen distintos sistemas, entre ellos el sistema

cutáneo, óseo, hepatobiliar y reproductivo; siendo poco frecuente la presentación clásica con síndrome diarreico crónico y compromiso nutricional⁽¹⁾.

En Chile la prevalencia de EC se estima aproximadamente en 0,6% según la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010⁽²⁾. Además, el 0,76% de la pobla-

ción tiene anticuerpos IgA anti-transglutaminasa (IgA-tTG) positivos (población susceptible) y entre familiares de primer grado de celíacos se ha identificado un 17% de casos IgA-tTG positivo⁽³⁾.

En el manejo de los pacientes con EC es fundamental la dieta libre de gluten (DLG) y su estricta adherencia de por vida^(2,4-8). Cumplir con la DLG representa un gran desafío, ya que el gluten es utilizado por la industria alimentaria en una amplia gama de productos debido a sus características químicas que confieren firmeza, elasticidad, humedad y uniformidad a los alimentos⁽⁹⁾. Además, la contaminación cruzada con trazas de gluten puede ocurrir en cualquier etapa de la producción desde los campos de cultivo hasta el procesamiento industrial⁽¹⁰⁾. En el etiquetado de los alimentos, la expresión “libre de gluten” no significa que el gluten se elimine por completo, sino que debe estar en cantidades por debajo de lo que se conoce como punto de corte, que en Chile actualmente es 3 ppm (o 3 mg/kg de producto)⁽³⁾. Debido a lo anteriormente expuesto, la educación y el apoyo profesional de los pacientes celíacos en la selección de los productos que conforman su dieta, es fundamental.

Diversos estudios demuestran que el consumo persistente de gluten mantiene una actividad inflamatoria a nivel intestinal y dificulta el control de las manifestaciones extraintestinales con la aparición de complicaciones médicas a largo plazo como son las patologías neoplásicas, fundamentalmente linfoma T intestinal y adenocarcinoma. Por ello, una correcta adherencia al régimen resulta vital para el buen control y pronóstico de la enfermedad^(4-7,11).

La adherencia a la DLG es variable, se han descrito rangos entre el 36-96% en las distintas series de estudios en celíacos, argumentándose como posibles factores relacionados al fracaso los aspectos económicos, culturales, sociales y el consumo de gluten de forma inadvertida, dado por la contaminación al manipular alimentos y al desconocimiento en

los constituyentes de éstos⁽¹²⁻¹⁴⁾. Al preguntar de forma dirigida, entre un 30-54% de los pacientes relatan no seguir una DLG estricta, siendo la dificultad para obtener alimentos libres de gluten fuera de casa el principal motivo⁽¹²⁾. Además, estudios demuestran el impacto social y psicológico de llevar una DLG estricta, hechos que suman para no adherir completamente al régimen nutricional⁽¹⁵⁾.

Es importante destacar que un 4-30% de los pacientes no responden de manera adecuada a la DLG, reportando síntomas persistentes. Esta población podría ser sospechosa de padecer enfermedad celíaca refractaria (ECR), forma de presentación infrecuente de EC (5%-10% de los pacientes) con alta morbimortalidad. Los pacientes con ECR presentan síntomas de malabsorción persistente y atrofia de las vellosidades intestinales durante al menos 12 meses en ausencia de otra causa, habiendo descartado de forma dirigida el consumo de gluten⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Existen 2 tipos de ECR basado en el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales (LIE), la tipo 1 con LIE normales y tipo 2 con LIE aberrantes. La ECR tipo 2 puede llegar a complicaciones como la yeunitis ulcerosa o linfoma asociado a enteropatía, esta última con una mortalidad del 50% a los 5 años. El correcto diagnóstico de ECR es gravitante, ya que requiere un enfoque terapéutico distinto con introducción de terapia inmunosupresora y en algunas ocasiones quimioterapia^(16,17).

El manejo de los pacientes celíacos contempla instruir en el adecuado seguimiento de la DLG y evaluar su adherencia. Hasta el momento la única forma de evaluar la adherencia a la DLG es a través de encuestas y autorreportes de los hábitos alimentarios, siendo la principal desventaja el factor de subjetividad^(12,13). Los niveles de anticuerpos IgA-tTG y fundamentalmente su curva descendente se han relacionado con la adherencia a la DLG; sin embargo, la baja sensibilidad para detectar pequeñas ingestas de gluten y su baja correlación con la

mejoría de la atrofia intestinal la hacen un método con limitaciones para el seguimiento de los pacientes⁽¹⁹⁻²³⁾. En este sentido, la falta de un marcador preciso para el control del cumplimiento de la DLG es todavía una cuestión de gran importancia clínica sin resolver y es particularmente difícil en el caso de leves transgresiones dietéticas⁽²⁴⁾.

Por todo lo mencionado, el evaluar la DLG con una herramienta diagnóstica directa, sensible, específica y accesible, permitiría un mejor manejo de los pacientes con EC, orientando las medidas de terapia y estudio complementario, consiguiendo mejores objetivos y optimizando el pronóstico.

Dentro de los péptidos que componen la proteína del gluten, se ha demostrado que algunos son resistentes a la digestión por parte de las enzimas gástricas y pancreáticas, por lo que persisten a través del tracto gastrointestinal y producen una reacción inmunotóxica en el paciente celiaco, estando presentes en las deposiciones ante el consumo de gluten^(25,26).

El péptido más inmunogénico es uno de 33 aminoácidos denominado alfa2-gliadina 33-mer (Figura 1), localizado en las regiones de las gliadinas, ricas

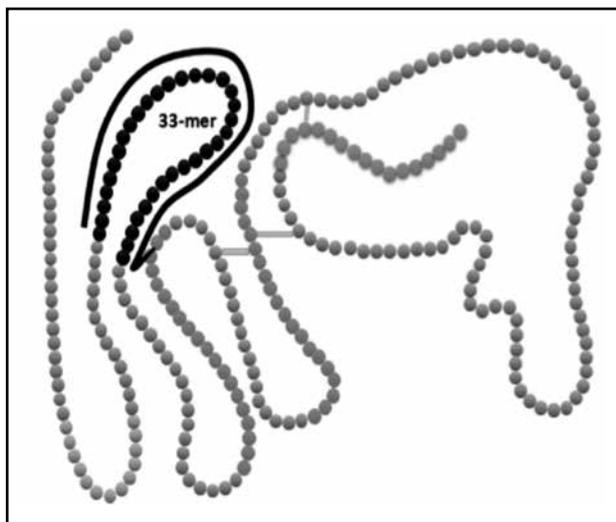


Figura 1. Esquema representativo de la molécula α 2-gliadina. Destacado se observa el péptido 33-mer, compuesto de 33 aminoácidos resistente a la digestión por proteasas gástricas y pancreática.

en residuos de prolamina y glutamina, el cual ha sido identificado como gatillante de la respuesta inflamatoria al gluten en pacientes celíacos. Dichos péptidos poseen reactividad con el anticuerpo monoclonal anti-33 mer G12 y A1, los cuales son utilizados en pruebas de detección en muestras de deposiciones y orina mediante métodos de ELISA, con un límite de detección de 0.6 ppm (0.6 ng/gliadina/ml)^(3,26-28).

En este sentido, la medición de los PIG aparece como una opción eficiente y sensible para determinar la ingesta de gluten, aportando información relevante para el manejo clínico. Actualmente existen escasas publicaciones que evalúen la utilidad de los PIG. En Chile no existen investigaciones al respecto.

Dentro de la literatura internacional, un estudio realizado por Comino *et al* confirmó la utilidad de la determinación de los PIG en muestras de deposiciones. Sus resultados demostraron que la medición de este fragmento fue capaz de detectar gluten en sujetos sanos después de consumir dieta habitual con gluten y dieta con gluten en cantidades conocidas (100 mg gluten/día). En los pacientes celíacos se evidenciaron cambios en los valores medidos antes y después del inicio de la DLG. Además lograron detectar PIG en deposiciones cuando se les desafió con pequeñas cantidades conocidas de gluten oral⁽²⁶⁾.

Para la medición del fragmento 33-mer se han utilizado distintas técnicas de detección, tales como tiras inmunocromatográficas, técnicas de ELISA y Western Blot, con similares tasas de detección, pero destacamos el uso de test ELISA, ya que se puede implementar en un laboratorio de rutina y su información cuantitativa permite la medición de gluten consumido⁽²⁶⁾.

Un estudio reciente realizado por el mismo grupo reveló las limitaciones de los métodos tradicionales para el monitoreo de la DLG en pacientes con EC.

En un estudio con 188 pacientes celíacos tratados con DLG, un 30% presentaba niveles de PIG detectables. En contraste, cuando la adherencia a la dieta fue estudiada a través de encuesta alimentaria o determinación de IgA-tTG en sangre, este valor fue de sólo un 18%⁽²⁹⁾. Estos resultados nos muestran que la incorporación de esta metodología nos permitiría pesquisar un mayor porcentaje de pacientes que no están cumpliendo la DLG.

Además la evaluación de la adherencia a la DLG a través de PIG ha demostrado que existen diferencias con respecto a la edad. Se ha observado que estos péptidos son positivos en un 15% de los pacientes menores de 3 años, en cambio en pacientes adolescentes y adultos estos valores llegan al 40%⁽²⁹⁾. La autonomía con respecto a la alimentación pudiera favorecer las trasgresiones de la misma.

También se ha descrito que una fracción de PIG absorbido en el tracto gastrointestinal, pasa a circulación y es excretado en la orina, pudiendo detectarse 6-48 horas después del consumo de gluten⁽²⁸⁾.

Moreno *et al* evaluó esta metodología que consiste en concentrar la orina y posteriormente realizar la medición de los PIG. En un estudio con 58 pacientes celíacos bajo DLG durante 2 años como mínimo, se detectó PIG en orina en un 50% de los pacientes, lo cual confirma la existencia de un alto porcentaje de transgresión a la DLG, en con-

cordancia con la literatura anteriormente mencionada. Además realizaron biopsia intestinal a 25 pacientes, 13 pacientes fueron PIG negativo y no presentaban daño estructural de la mucosa (Marsh 0/I). Por otra parte, PIG fue detectado en los 7 pacientes que presentaban daño en la mucosa intestinal (Marsh II/III), demostrando una buena correlación entre la presencia de PIG en orina y daño en la mucosa intestinal⁽³⁰⁾.

Finalmente, la detección de PIG en deposición podría tener un rol importante en el diagnóstico de ECR, ayudando a descartar de forma directa el consumo de gluten⁽²⁹⁾.

Literatura reciente sugiere tres potenciales aplicaciones para la medición de estos péptidos: el monitoreo a corto y largo plazo en el cumplimiento de la DLG, detección de consumo inadvertido de gluten y diagnóstico más preciso de pacientes con ECR^(28,30).

Por todo lo anterior, la medición de los PIG en las deposiciones de los pacientes celíacos podría ser una herramienta útil, sencilla de realizar, no invasiva, sensible y específica para evaluar y determinar una adecuada DLG, lo cual nos permitiría un control clínico óptimo de la enfermedad con mejores resultados a corto y largo plazo.

REFERENCIAS

1. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:S7-9.
2. Encuesta Nacional de Salud, CHILE, 2009-2010. Disponible en : <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
3. Aranda E, Araya M. Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten? *Rev Chil Pediatr* 2016;87:442-8.
4. Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148:1175-86.
5. Evans K, Sanders D. Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:639-50.
6. WGO Practice Guidelines: Enfermedad Celiaca.
7. Tack G, Verbeek W, Schreurs M, Mulder C. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-13.
8. Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinosa N, Pérez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients* 2015;7:4955-65.
9. Farage P, de Medeiros Nóbrega Y, Pratesi R, Gandolfi L, Assunção P, Zandonadi R. Gluten contamination in gluten-free bakery products: a risk for coeliac disease patients. *Public Health Nutr* 2016;15:1-4.
10. Thompson T, Lyons T, Jones A. Allergen advisory statements for wheat: do they help US consumers with celiac disease make safe food choices? *Eur J Clin Nutr* 2016;14.
11. Pelkowski T, Viera A. Celiac Disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2014;89:99-105.
12. Silvester J, Weiten D, Graff L, Walker J, Duerksen D. Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feeling towards a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:374-82.
13. Leffler D, Dennis M, Edwards J, Jamma S, Magge S, Cook E *et al.* A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clinic Gastroenterol Hepatol* 2009;7:530-6.
14. Leffler D, Dennis M, Edwards J, Jamma S, Cook E, Schuppan D *et al.* A Validated disease-specific symptom index for adults with celiac Disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1328-34.
15. Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Guidetti C. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1287-92.
16. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:451-8.
17. Nasr I, Nasr I, Beyers C, Chang F, Donnelly S, Ciclitira P. Recognising and managing refractory coeliac disease: a tertiary centre experience. *Nutrients* 2015;7:9896-907.
18. Leffler D, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly C. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:445-50.
19. Bethune M, Crespo-Bosque M, Bergseng E, Mazumdar K, Doyle L, Sestak K *et al.* Noninflammatory gluten peptide analogs as biomarkers for celiac sprue. *Chem Biol* 2009;16:868-81.

20. Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, Planas R, Cabre E, Ojanguren I *et al.* Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *J. Clin Gastroenterol* 2013;47:308-13.
21. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A *et al.* Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010;42:352-8.
22. Herman M, Rubio-Tapia A, Lahr B, Larson J, Van Dyke C, Murray J. Patients with celiac disease are not followed adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:893-9.
23. Newnham E, Shepherd S, Strauss B, Hosking P, Gibson P. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:342-9.
24. Fernandez Calle P, Codoceo R, Polanco I, Gomez Cerezo J, Orsi M, Tenias JM. Is an intestinal permeability test a valid marker for slight dietary transgression in adolescents with coeliac disease? *Gut* 1993;34:774-7.
25. Erickson R, Kim Y. Digestion and absorption of dietary protein. *Annu Rev Med* 1990;41:133-9
26. Comino I, Real A, Vivas S, Siglez M, Caminero A, Nistal E *et al.* Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr* 2012;95:670-7.
27. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celiaca. Revisión. *Rev Med Chile* 2016;144:211-21.
28. Moreno M, Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to monitor gluten-free diet compliance in celiac patients. *Nutrients* 2017;9:46.
29. Comino I, Fernandez-Banares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B *et al.* Fecal gluten peptides reveal limitations of serological tests and food questionnaires for monitoring gluten-free diet in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1456-65.
30. Moreno M, Cebolla A, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro A *et al.* Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2015;0:1-8.

CORRESPONDENCIA

TM. Julio Miranda Betancourt
 Laboratorio de Gastroenterología
 Sección de Gastroenterología,
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia
 Fono: 562 2978 8348
 E-mail: jmirandab@hcuch.cl

