

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

¿Puede ser el gluten perjudicial en pacientes no celíacos?

Díaz Marugán V, Magallares García L, Fernández Caamaño B, Alcolea Sánchez A, Alonso Canal L, Polanco Allué I

Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Victoria María Díaz Marugán, vdiazmarugan@gmail.com

Fecha de recepción: 17 de diciembre de 2012 • Fecha de aceptación: 21 de enero de 2013
Fecha de publicación del artículo: 23 de enero de 2013

Evid Pediatr.2013;9:1.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Díaz Marugán V, Magallares García L, Fernández Caamaño B, Alcolea Sánchez A, Alonso Canal L, Polanco Allue I. ¿Puede ser el gluten perjudicial en pacientes no celíacos? Evid Pediatr. 2013;9:1.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:1>
©2005-13 • ISSN: 1885-7388

¿Puede ser el gluten perjudicial en pacientes no celíacos?

Díaz Marugán V, Magallares García L, Fernández Caamaño B, Alcolea Sánchez A, Alonso Canal L, Polanco Allué I

Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Victoria María Díaz Marugán, vdiazmarugan@gmail.com

El aumento del consumo de la dieta mediterránea en todo el mundo, que incluye una amplia variedad de alimentos que contienen gluten, es posible que haya contribuido a un incremento alarmante en la incidencia de las enfermedades relacionadas con él^{1,2}. El gluten es el principal complejo proteico del trigo, la cebada, el centeno y la avena, cuyo componente mayoritario son las gliadinas, un grupo de proteínas ricas en prolina y glutamina resistentes a la digestión del tracto gastrointestinal.

Se ha relacionado una amplia serie de patologías con el consumo de gluten, tales como la enfermedad celíaca (EC), la alergia al gluten, la dermatitis herpetiforme, la ataxia por gluten y la neuropatía periférica.

En los últimos años la definición de la EC ha mejorado, lo que ha permitido el desarrollo de técnicas diagnósticas más precisas. Su prevalencia se estima entre un 0,3 y un 1,2% y se postula que, por cada persona diagnosticada, otras cinco o seis no han sido aún identificadas³. Sin embargo, todavía quedan puntos por aclarar, cuyo esclarecimiento permitirá mejorar los algoritmos diagnósticos para identificar a estos pacientes.

Cada vez hay más evidencias sugerentes de la existencia de una nueva entidad: la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC); también se ha llamado intolerancia al gluten no celíaca, pero actualmente no se recomienda este término⁴. Este concepto engloba pacientes que no cumplen criterios de EC, pero que experimentan sintomatología intestinal o extraintestinal cuando consumen gluten. Esta clínica aparece precozmente tras su ingesta y desaparece rápidamente con el mantenimiento de una dieta estricta sin gluten^{5,6}. A diferencia de los celíacos, estos pacientes no suelen presentar autoanticuerpos característicos de la EC ni tampoco enteropatía. Durante muchos años, estos pacientes han sido incorrectamente diagnosticados de síndrome de intestino irritable (SII), depresión o fibromialgia, manteniéndolos en dieta con gluten y, en algunas ocasiones, siendo remitidos a Psiquiatría.

El espectro clínico y diagnóstico de la sensibilidad al gluten no celíaca

La SGNC se caracteriza por sintomatología tanto intestinal como extraintestinal, que se inicia precozmente tras la exposición al gluten (horas o días) y que desaparece también rápi-

damente tras su eliminación de la dieta. Al reintroducir el gluten, se produce una rápida recaída. La clínica gastroenterológica, más habitual que la sistémica, es similar a la del SII⁹. En un estudio retrospectivo de 78 pacientes diagnosticados de SGNC¹⁰, predominaban como síntomas intestinales el dolor y la distensión abdominal, seguidos de alteraciones en el hábito intestinal (más habitual diarrea que estreñimiento). En cuanto a la clínica extraintestinal, por orden de frecuencia, describieron falta de concentración, cansancio, eccema y erupción cutánea, cefalea, artralgias y mialgias, calambres musculares, depresión y anemia. Datos similares publicaron Carroccio et al.¹⁶ al revisar el cuadro clínico de 276 pacientes con SGNC. En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, en el que se incluyeron 34 pacientes con SII¹⁴, con EC descartada y con sintomatología controlada con dieta sin gluten, se comprobó que al reintroducir el gluten reaparecieron los síntomas intestinales y el cansancio con mayor frecuencia que en el grupo control (68 y 40%, respectivamente). Este estudio es analizado en el número actual de *Evidencias en Pediatría*¹⁵. Otra clínica extraintestinal descrita en la literatura incluye enfermedades neurológicas como déficit de atención e hiperactividad, problemas del sueño y ataxia cerebelosa¹⁷, enfermedades psiquiátricas como autismo y esquizofrenia^{5,18,19}, problemas musculares²⁰ y enfermedades autoinmunes como la psoriasis²¹. Queda aún por establecer si existen complicaciones de la SGNC, como el linfoma intestinal u otras neoplasias gastrointestinales.

Se estima que la prevalencia de la SGNC es mayor que la de la EC, con una relación aproximada de seis o siete pacientes con SGNC por cada celíaco^{3,6}. Por tanto, se postula que la alergia al trigo, la EC y la SGNC combinadas podrían afectar a un 10% de la población general^{7,8}. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, parece más frecuente en adultos que en niños, con una mediana de edad de inicio de 40 años (intervalo de 17 a 63).

Es más prevalente en mujeres que en hombres, con una ratio hombre:mujer de 1:2,5^{9,10}. Es más frecuente en familiares de primer grado de pacientes celíacos, ya que, según los resultados del estudio retrospectivo de Volta et al.¹⁰, un 12,8% de los pacientes con SGNC eran familiares de primer grado de pacientes celíacos. Recientes estudios^{11,12} plantean la hipótesis de que la instilación local de gluten en el recto podría ser útil en el diagnóstico precoz de la SGNC en familiares de primer grado de pacientes celíacos. Troncone et al.¹¹ demostraron que,

mediante esta técnica, aproximadamente la mitad de hermanos de pacientes celíacos, en los que previamente se había excluido la EC, presentaban cambios epiteliales y un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales. Es interesante comentar que esta respuesta rectal era independiente de la presencia de HLA-DQ2, sugiriendo que puede existir una respuesta al gluten distinta de la característica de la EC.

Al contrario que la EC, la SGNC no se asocia a fenómenos autoinmunes con mayor frecuencia que la población general. En el estudio de Sapone *et al.*¹³, de 78 pacientes con SGNC, ninguno tenía diabetes mellitus tipo I y solo uno tiroiditis autoinmune, comparado con el 5 y 19%, respectivamente, de 80 pacientes celíacos.

Se han propuesto una serie de criterios diagnósticos para definir la SGNC^{9,22,23}:

- La ingesta de gluten produce rápidamente síntomas intestinales y extraintestinales.
- Esta clínica desaparece precozmente tras la exclusión del gluten de la dieta y reaparece rápidamente tras su reintroducción.
- Se ha descartado alergia de tipo inmediato al trigo y al gluten (IgE específica al gluten y al trigo y test cutáneos negativos) y EC (serología negativa: anticuerpos antiendomiso IgA, antitransglutaminasa IgA y antipeptidos deaminados de gliadina IgG).
- Pueden ser positivos los anticuerpos antigliadina, sobre todo IgG (son positivos en un 50% de los pacientes).
- Histopatología: mucosa intestinal normal o leve incremento en el número de linfocitos intraepiteliales.
- Pueden ser positivos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 (son positivos en el 40% de los pacientes).

El patrón oro para el diagnóstico de la SGNC sería la provocación en doble ciego controlada con placebo, ya que la retirada del gluten de la dieta podría producir un efecto placebo que explicase la mejoría o desaparición de los síntomas. Biesiekierski *et al.*^{14,24} la realizaron mediante la distribución aleatoria de los pacientes, bien con gluten (pan y magdalenas que contenían 16 g de gluten) o bien con placebo (los mismos alimentos, indistinguibles a la vista y al gusto, sin gluten). Carroccio *et al.*¹⁶ llevaron a cabo la provocación mediante cápsulas que contenían xilosa o trigo, mediante un ensayo cruzado.

En los pacientes con SGNC se ha encontrado una alta prevalencia de anticuerpos antigliadina (40-50%), sobre todo de clase IgG y solo ocasionalmente IgA^{3,6,9,10,16}. Esta prevalencia, aunque menor que en la EC (80-90%), es mayor que en la población sana (2-8%) y que en otras entidades, como el SII (20%) o la hepatitis autoinmune (21,5%). Los títulos de estos autoanticuerpos son generalmente más altos que los de pacientes celíacos⁹. La presencia de anticuerpos antigliadina en ausencia de anticuerpos anti-TG podría explicarse si el lugar de inmunización es extraintestinal, o bien por la ausencia de activación de la transglutaminasa². Al contrario que en la EC, donde estos anticuerpos se mantienen positivos en la mitad de los pacien-

tes tras la retirada del gluten, en la SGNC suelen negativizarse tras seis meses de dieta de exclusión^{9,25}.

A los pacientes con sospecha de SGNC se les debe realizar una biopsia intestinal mientras se está consumiendo dieta con gluten, para descartar EC. Un 60% de los pacientes con SGNC tiene una mucosa normal (<25% de linfocitos intraepiteliales, grado 0 de la clasificación modificada de Marsh-Oberhuber). El 40% restante tiene un leve aumento de los linfocitos intraepiteliales hasta un 40% (grado I)^{3,9,10,13}. La lesión intestinal de grado I ha sido considerada clásicamente de baja especificidad para la EC, ya que es frecuente también en infecciones intestinales, intolerancia a la lactosa, inmunodeficiencia variable común, etc. Sin embargo, el reciente consenso de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)²⁶ ya reconoce la lesión de grado I de Marsh dentro del espectro de la enteropatía por gluten. Por ello, en estos casos es importante hacer un adecuado diagnóstico diferencial entre EC y SGNC. Se deberían determinar los niveles de receptor de células T γ/δ en los linfocitos intraepiteliales, ya que están aumentados en la EC pero no en la SGNC^{9,10}. Además, la detección de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA en la mucosa intestinal sugeriría una EC potencial más que una SGNC⁹.

Los genotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 son positivos en el 40% de los pacientes, como se ha expuesto con anterioridad^{3,10,13}. Esta prevalencia es comparable a la de la población general (aproximadamente el 30%) y mucho menor que la de la EC (99%)⁹. Por tanto, no parece que la SGNC esté relacionada genéticamente, aunque no se puede descartar que los pacientes con HLA-DQ2 o HLA-DQ8 que no tienen en la actualidad sintomatología relacionada con el gluten no desarrollen EC o SGNC en el futuro⁹.

De la patogenia al tratamiento de la sensibilidad al gluten no celiaca

Los mecanismos moleculares de la SGNC no son bien conocidos, aunque publicaciones recientes sugieren el papel de la inmunidad innata como una de sus principales causas^{6,9,13} a diferencia de la EC, donde intervienen tanto la inmunidad innata como la adquirida.

La gliadina se digiere solo parcialmente en el tracto gastrointestinal, produciendo péptidos resistentes a la digestión. Estos péptidos son capaces de atravesar la barrera epitelial intestinal si la permeabilidad intestinal está aumentada²⁷. De este modo, se puede desarrollar una respuesta inmune frente a antígenos ambientales que tienen reacción cruzada con antígenos del huésped, siendo este el inicio de la enfermedad celíaca^{28,29}. Sin embargo, Sapone *et al.*^{13,22} han demostrado en pacientes con SGNC una permeabilidad intestinal normal, al encontrar niveles más altos de claudina-4 en las biopsias de pacientes con SGNC que en las de celíacos y una ratio urinaria lactulosa/manitol elevada en pacientes celíacos y no en aquellos con SGNC en el test de lactulosa-manitol. Datos similares des-

criben Biesiekierski J et al.¹⁴ en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes diagnosticados de SII con EC descartada y controlados sintomáticamente con dieta sin gluten. En este estudio, no se objetivaron diferencias en el test de absorción dual de azúcares, un marcador sensible de lesión intestinal, entre el grupo placebo y el grupo al que se reintrodujo el gluten.

Sapone et al.^{13,22} han descrito en pacientes con SGNC, comparados con pacientes celíacos, una expresión normal de claudina-1 y ZO-1 y niveles más altos receptor *toll-like* 2 y del número de linfocitos intraepiteliales de las clases α y β , sin aumento en la expresión de genes relacionados con la inmunidad adaptativa en la mucosa intestinal, como IL-6, IL-21 e INF- γ . Asimismo, Fabri et al.^{30,31} han demostrado niveles mayores del estimulador de linfocitos B, un marcador sobreexpresado en enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas, en pacientes celíacos comparados con pacientes con SGNC, en los que eran similares a controles sanos. Estos cambios podrían sugerir un importante papel de la inmunidad innata en la SGNC, sin que esté incluida la inmunidad adaptativa.

Por último, nuevos anticuerpos están siendo descubiertos en pacientes con SGNC y clínica neurológica. Estos incluyen anticuerpos anticélulas de Purkinje (en pacientes con ataxia principalmente), anti-GAD, antigangliósido y antitransglutaminasa neuronal (TG6)¹⁹. Asimismo, se piensa que en los pacientes con SGNC los anticuerpos antigliadina podrían afectar negativamente la actividad de la sinapsina I, interfiriendo en la normal liberación de los neurotransmisores y dando lugar a déficits neurológicos¹⁹.

Según todo lo anterior, al igual que los pacientes celíacos, aquellos con SGNC deberían cambiar sus hábitos alimentarios y realizar una dieta sin gluten. No hay evidencia científica consistente sobre si hay una mínima cantidad de gluten que estos pacientes pueden tolerar o si, por el contrario, la dieta debe ser estricta. Tampoco está claro si la SGNC es una condición permanente o transitoria, por lo que se podría aconsejar la reintroducción del gluten tras uno o dos años de exclusión³.

A modo de reflexión final

Existe cada vez más evidencia de que el gluten no solo es el causante de la EC, sino que hay una serie de entidades relacionadas con su nocividad, tales como la ataxia por gluten, la dermatitis herpetiforme, la alergia al trigo y la SGNC. Sin embargo, la alta prevalencia y la amplia variedad de patologías asociadas al gluten lleva a cuestionarse si es este el único causante o si hay también otros agentes nocivos en los cereales. En tal sentido, se ha descrito que los fructanos, hidratos de carbono que se encuentran en el trigo y que son pobremente absorbidos, también pueden inducir sintomatología similar a la del SII³².

En cuanto a la SGNC, son muchas las cuestiones aún por resolver. No hay evidencia suficiente sobre su prevalencia. De hecho, la sintomatología de cansancio y falta de concentración, descri-

ta en diversos estudios, podría implicar a un gran porcentaje de la población. Solamente cuando se entienda la enfermedad completamente, se podrá definir su prevalencia. Para ello se necesitan más y mejores evidencias sobre su mecanismo de producción. Probablemente, una vez que se conozcan adecuadamente, se obtendrán métodos diagnósticos fiables.

Se deben llevar a cabo, por tanto, estudios destinados a identificar biomarcadores sensibles y específicos, así como a profundizar en la caracterización de las lesiones histológicas.

Sea como sea, se trata de un tema atractivo el de la SGNC que conviene conocer y estudiar mejor antes de dar mensajes contradictorios y de establecer dietas injustificadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catassi C. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42:530-8.
2. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med*. 2011;269:583-90.
3. Bizarro N, Tozzoli R, Villalta D, Fabris M, Tonutti E. Cutting-Edge Issues in Celiac Disease and in Gluten Intolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2012;42:279-87.
4. Ludvigsson J, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2012 [epub ahead of print].
5. Verdu EF, Armstrong D, Murrall JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1587-94.
6. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;152:75-80.
7. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:687-91.
8. Anderson LA, McMillan S, Watson RG. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or "gluten sensitivity". *World J Gastroenterol*. 2007;13:146-51.
9. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:295-9.
10. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:680-5.
11. Troncone R, Greco L, Mayer M, Mazzarella G, Maiuri L, Congia M, et al. In siblings of celiac children, rectal gluten challenge reveals gluten sensitization not restricted to celiac HLA. *Gastroenterol*. 1996;111:318-24.
12. Dezi R, Niveloni S, Sugai E, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Gluten sensitivity in the rectal mucosa of first degree relatives of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1326-30.
13. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-

- associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011;9:23.
14. Biesiekierski JR, Sci BA, Newham ED, Irving P, Barrett J, Haines M, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:508-14.
 15. Ortega Páez E, Molina Arias M. ¿Produce el gluten síntomas en pacientes no celíacos? *Evid Pediatr.* 2013;9:8.
 16. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavatio F, et al. Non celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1898-906.
 17. Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses.* 2009;73:438-40.
 18. Dikerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Leister F, et al. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multipisode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2010;68:100-4.
 19. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83:91-102.
 20. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grünewald RA, Jarrat JA, Kandler RH, Rao DG, et al. Myopathy associated with gluten sensitivity. *Muscle Nerve.* 2007;35:443-50.
 21. Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol.* 2000;142:44-51.
 22. Sapone A, Bai J, Ciacci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine.* 2012;10:12.
 23. Lundin K, Alaedini A. Non celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2012;22:723-34.
 24. Newham ED. Does gluten cause gastrointestinal symptoms in subjects without coeliac disease? *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:132-4.
 25. Volta U, Corazza GR, Frisoni M, Valentini RA, Molinaro N, Bianchi FB, et al. IgA anti-gliadin antibodies and persistence of jejunal lesions in adult coeliac disease. *Digestion.* 1990;47:111-4.
 26. Husby S, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
 27. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity. Celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann NY Acad Sci.* 1165:195-205.
 28. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91:151-75.
 29. Schumann M, Günzel D, Buergel N, Richter JF, Troeger H, May C, et al. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut.* 2012;6:220-8.
 30. Fabris M, Visentini D, Da Re V, Picierno A, Maieron R, Cannizzaro R, et al. Elevated B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1434-9.
 31. Fabris M, De Vita S, Visentini D, Fabro C, Picierno A, Lerussi A, et al. B-Lymphocyte stimulator and a proliferation-inducing ligand serum levels in IgA-deficient patients with and without celiac disease. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1173:268-73.
 32. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JC, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:765-71.