

**42º CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE
GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA
(Budapest, 3-6 junio 2009)**

El pasado mes de junio se celebró en Budapest (Hungría) la 42ª edición del Congreso Anual de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN). En él se mostraron los últimos avances científicos relacionados con las enfermedades digestivas en la infancia, incluida la enfermedad celíaca (EC), y se discutió la importancia de la nutrición infantil en la prevención de dichas patologías. A continuación realizamos un resumen de los trabajos presentados relacionados con la EC.

El grupo italiano dirigido por el Prof. Ricardo Troncone, dedicado al estudio del péptido conocido como p31-43, derivado de la gliadina alfa e implicado en los procesos inflamatorios iniciales característicos de la enfermedad celíaca, sugiere que la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG) podría reducir el efecto tóxico de dicho péptido. Al igual que otros, este péptido es captado por los enterocitos y liberado posteriormente en la lámina propia, situada bajo el epitelio intestinal, donde es deamidado resultando tóxico para los celíacos. Se sabe que los anticuerpos anti-tTG paradójicamente previenen parcialmente la lesión intestinal ya que reducen la capacidad catalítica de la enzima tTG, alteran la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis) e inhiben la proliferación celular. En este trabajo se ha comprobado que estos efectos pueden ser debidos a que los anticuerpos anti-tTG reducen la capacidad de los enterocitos para captar péptidos, por lo que evitan su posterior deamidación y toxicidad.

Estos investigadores han estudiado, además, el mecanismo por el cuál este péptido p31-43 actúa de forma similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el intestino de las personas celíacas, contribuyendo así a la lesión tisular no mediada por células T. Por primera vez han observado la localización de dicho péptido en el interior de los enterocitos y han concluido que el efecto descrito se debe a que el péptido interfiere con el transporte de las vesículas de endocitosis responsables de la eliminación del citado factor de crecimiento. Los autores sugieren que ello es debido al enorme parecido existente entre el péptido p31-43 y la proteína Hrs, implicada en el transporte de vesículas dentro de los enterocitos.

Además han observado que la interleuquina 15 (IL-15) está involucrada en el proceso de proliferación celular inducido por el péptido p31-43 y concluyen que el receptor de esta citoquina (IL-15R) y del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son necesarios para la proliferación celular inducida por el péptido p31-43. De hecho, el bloqueo de cualquiera de ellos se traduce en una ausencia de proliferación celular.

Por otro lado, este grupo ha profundizado en la relación entre la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad celíaca desde el punto de vista inmunológico, ya que se sabe que la gliadina puede inducir un proceso inflamatorio intestinal en pacientes diabéticos. Para ello se analizó la presencia de linfocitos T específicos de gliadina así como su comportamiento proinflamatorio en pacientes diabéticos no celíacos (mucosa normal, anticuerpos negativos) y en pacientes diabéticos con enfermedad celíaca

latente (mucosa normal, anticuerpos positivos) o clásica (atrofia vellositaria, anticuerpos positivos). Según los resultados obtenidos, no parece existir relación entre ambas enfermedades en lo que se refiere a la respuesta inmunológica adaptativa mediada por células T. Si bien todos los pacientes celíacos, diabéticos o no, tienen células T específicas de gliadina capaces de inducir procesos inflamatorios, no se han detectado tales células en pacientes diabéticos no celíacos. Por tanto, la reactividad frente al gluten que experimentan los pacientes diabéticos no parece ser debida a procesos inmunológicos adaptativos mediados por células T.

Por su parte, el grupo español del CSIC liderado por la Dra. Yolanda Sanz en Valencia ha estudiado en niños la posible implicación de una flora intestinal alterada en el desarrollo de la EC. Para ello, analizaron la abundancia de diferentes especies bacterianas en las heces de sujetos sanos y de sujetos celíacos asintomáticos sometidos o no a tratamiento de dieta sin gluten en el momento del estudio. Se midió también la capacidad de estas bacterias fecales para activar el sistema inmunológico. Los resultados muestran diferencias notables. Se han detectado menos bacterias recubiertas de inmunoglobulinas IgA en las heces de los pacientes celíacos, independientemente de que sigan o no el tratamiento de dieta sin gluten, en comparación con los sujetos sanos. Además, los celíacos tienen menor proporción de bifidobacterias y mayor abundancia de bacteroides. En esta situación, la flora intestinal de las personas celíacas favorece la acción de citoquinas proinflamatorias (IFN α , TNF α), y se ha comprobado que estos efectos son revertidos por las bifidobacterias, que favorecen la expresión de citoquinas reguladoras como la interleuquina 10 (IL-10).

También analizaron el efecto de las bifidobacterias sobre la toxicidad de las gliadinas. Para ello incubaron células intestinales (Caco-2) con péptidos resultantes de la digestión del gluten en presencia o ausencia de diferentes especies de bifidobacterias. El resultado es que la cantidad y variedad de péptidos tóxicos derivados de la gliadina se ve reducida notablemente en presencia de las bifidobacterias, y consecuentemente el repertorio de citoquinas proinflamatorias también es menor.

En el Simposio de Gastroenterología, el Prof. McDonalds destacó también la importancia de la interleuquina 21 (IL-21), en los procesos inflamatorios intestinales, ya que se ha comprobado que dicha citoquina es más abundante de lo habitual en las enfermedades inflamatorias intestinales, mientras que su ausencia se asocia con niveles bajos de interferón gamma (IFN γ) en la enfermedad de Cröhn y reduce la capacidad de los fibroblastos para producir metaloproteasas de matriz (MMP) que dañan la mucosa intestinal en la enfermedad celíaca. Incluso se ha comprobado en ratones que la inyección subepidérmica de IL-21 produce brotes psoriásicos.

En esta línea, la Dra. Carmen Gianfrani (Avellino, Italia) recordó que la citoquina IL-10 controla la respuesta frente a la microflora intestinal y los antígenos alimentarios, y como ejemplo planteó el caso de la enfermedad celíaca, ya que en la mucosa de pacientes celíacos se produce activación inmunológica frente a la gliadina mientras que en sujetos sanos no se observa dicha respuesta.

En lo referente al diagnóstico, un estudio finlandés analiza la necesidad de modificar los criterios de diagnóstico de la enfermedad celíaca actuales, según los cuáles debe existir una lesión intestinal de tipo Marsh III (inflamación de la mucosa, hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria) para que el paciente sea considerado celíaco y sometido, por tanto, al tratamiento de dieta sin gluten. Este estudio, liderado por los investigadores M. Mäki y K. Kaukinen, evaluó los efectos de la dieta sin gluten en 46 pacientes celíacos (con síntomas gastrointestinales, anticuerpos antiendomiso positivos y atrofia vellositaria tipo Marsh III) y en 27 personas afectadas por lo que ellos denominan *Enfermedad Celíaca con Enteropatía Moderada*, caracterizada por presentar síntomas gastrointestinales, anticuerpos antiendomiso positivos y lesión intestinal de tipo Marsh I o Marsh II (inflamación intestinal con o sin hiperplasia de las criptas). El 55% de estos últimos presentaba, además, osteoporosis. Tras un año siguiendo dieta sin gluten, los 73 sujetos analizados muestran una mejoría de los síntomas gastrointestinales, independientemente del grado de lesión intestinal que presentarían inicialmente, y en aquellos afectados de osteoporosis se observa un incremento de la mineralización de los huesos. El estudio concluye que las personas con lesión intestinal tipo Marsh I y Marsh II deberían ser también considerados celíacos y sometidos a dieta sin gluten.

A continuación se relatan los resultados más relevantes mostrados en las sesiones de pósters:

PG1-01

La búsqueda de nuevos genes asociados a la enfermedad celíaca centra el estudio en la región 4q27, donde están codificados los genes de IL-2, IL-21 y KIAA1109, cuya expresión está incrementada en personas celíacas, según investigadores italianos.

PG1-02

Un estudio realizado en Hungría muestra que la proteína de choque térmico Hsp72 se expresa en situaciones de estrés y daño celular, activando macrófagos y células dendríticas y promoviendo procesos inflamatorios mediados por los receptores TLR-2 y TLR-4. Se ha comprobado que los niveles de expresión de Hsp72 son mayores en pacientes celíacos no tratados que en aquellos que siguen una dieta sin gluten.

PG1-03

Un grupo italiano analizó la toxicidad en 4 variedades de trigo y 2 variedades de avena. Los resultados preliminares de laboratorio muestran que 3 de las 4 variedades de trigo y una de avena no producen proliferación celular en las criptas, mientras que una variedad de cada (*Triticum monococcum monlis* y *Avena potenza*) provocan una proliferación muy activa. La tarea ahora es analizar la toxicidad de estas de estas variedades en pacientes.

PG1-04

Se desconoce en qué medida los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG o TG2) participan en las alteraciones asociadas a la enfermedad celíaca, y tampoco se sabe a ciencia cierta cómo pueden afectar al embrión

de una mujer celíaca. Con el fin de esclarecer este asunto, investigadores húngaros analizaron la influencia de estos anticuerpos en recién nacidos cuyas madres eran celíacas y tenían anticuerpos anti-tTG. Se comprueba que estos anticuerpos aparecen adheridos a la placenta, y únicamente los de clase IgG parecen alcanzar tejidos del feto como el cordón umbilical, llegando incluso a ser detectados en la sangre del recién nacido. En el caso de una madre con deficiencia de IgA, los niveles de IgG anti-tTG eran muy elevados en la sangre del bebé, que nació con bajo peso y presentaba alteraciones hepáticas que sin embargo revirtieron espontáneamente a los pocos meses de vida, coincidiendo con la desaparición de los anticuerpos maternos en su sangre.

PG1-05

Uno de los factores desencadenantes de la enfermedad celíaca en individuos predispuestos genéticamente son las infecciones. Un estudio sueco concluye que los bebés que han sufrido 3 o más infecciones (excluyendo las de tipo gastrointestinal) antes del sexto mes de vida tienen incrementado el riesgo de desarrollar la enfermedad. De ellos, los que están sometidos a una carga de gluten más elevada en su dieta son los más susceptibles.

PG1-06

Un estudio italiano establece la posible relación entre la interleuquina 17 (IL-17) y los procesos inflamatorios asociados a la enfermedad celíaca.

PG1-07

Un estudio sueco verifica la asociación entre enfermedad celíaca y tiroiditis autoinmune también en niños. La prevalencia de esta enfermedad en niños celíacos supera el 6%, mientras que en niños sanos no llega al 3%. Sin embargo, este estudio no llega a demostrar si el hecho de seguir dieta sin gluten previene la aparición de dicha enfermedad autoinmune.

PG1-08

El correcto seguimiento de la dieta sin gluten de pacientes celíacos con deficiencia de IgA se evalúa analizando los niveles de anticuerpos de clase IgG anti-endomisio (EMA) y anti-transglutaminasa tisular (tTG o TG2) en suero. Sin embargo, estos anticuerpos son malos indicadores porque tardan más tiempo en volverse negativos que los de clase IgA. Un estudio realizado en Hungría evalúa si el uso de los anticuerpos anti-gliadina deamidada es más eficaz para este propósito, concluyendo que sí.

PG1-09

Se plantea el análisis de depósitos de anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular en el intestino de los niños como herramienta adicional de diagnóstico. Está por ver que la existencia de estos depósitos pueda utilizarse con valor predictivo en casos de enfermedad celíaca potencial, según el equipo italiano responsable del estudio.

PG1-13

Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular no sólo aparecen en personas celíacas, sino también como consecuencia de ciertos procesos infecciosos. Un estudio italiano ha observado que en ambos casos los anticuerpos producidos interfieren con la actividad de la enzima TG2.

PG1-14

Se ha detectado la implicación de la proteína HIF-1alfa (factor inducible por hipoxia) en los procesos inflamatorios asociados a la enfermedad celíaca, ya que su expresión, que es inducida por el receptor TLR-4, está aumentada en pacientes celíacos. Este fenómeno, según los responsables húngaros de la investigación, no es específico de la enfermedad celíaca, ya que se repite en otras enfermedades inflamatorias intestinales.

PG1-15

Entre un 5% y un 10% de la población sufre estreñimiento. Ésta es una de las posibles alteraciones asociadas a la enfermedad celíaca, y según un estudio holandés reciente parece haber afectado a una proporción elevada de celíacos antes de ser diagnosticados. Por ello, los autores de este estudio sugieren realizar las pruebas de diagnóstico de la enfermedad celíaca a las personas que acuden al médico aquejados de esta dolencia intestinal cuando la aplicación de los tratamientos habituales no da resultado.

PG1-16

Un estudio canadiense evalúa el uso de la cápsula endoscópica frente al análisis tradicional de biopsias intestinales para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Concluye que hoy por hoy el uso rutinario de la cápsula endoscópica no está recomendado por ser menos eficaz.

PG1-17

Un estudio polaco evalúa los efectos de una nueva hormona, la grelina, que participa en la captación de nutrientes y en el crecimiento, y que es liberada tanto en el estómago como en el intestino. Se ha observado que el número de células productoras de grelina es superior en el intestino de los niños celíacos. Se desconoce el efecto de esta situación, y no se ha detectado correlación entre los niveles de grelina y el grado de lesión intestinal que presenta el paciente. Se sugiere que esta hormona podría participar en el control de la inflamación intestinal, ya que tiene efectos antiinflamatorios.

PG1-18

Unos investigadores finlandeses proponen el uso combinado de anticuerpos anti-endomisio (EMA) y anti-gliadina deamidada para la detección de una alteración intestinal que denominan *Enfermedad Celiaca con Enteropatía Moderada*, en la que no llega a existir atrofia vellositaria. Un resultado positivo para ambos anticuerpos es muy específico de dicha situación, que puede desembocar en atrofia vellositaria.

PG1-21

Se plantea la detección de células T específicas de gluten en la sangre periférica de adolescentes celíacos sometidos a tratamiento de dieta sin gluten. Se ha comprobado que dichas células aparecen tras la ingestión de gluten, según un equipo italiano.

PG1-23

Investigadores suecos analizan la posible asociación entre enfermedad celíaca tratada con dieta sin gluten y la aparición de cálculos renales. No encuentran relación clara.

PG4-01

Un estudio escocés revela que la incidencia de la enfermedad celíaca infantil ha aumentado en los últimos 15 años. Se ha incrementado el número de diagnósticos, gracias a la detección de casos mediante estudios poblacionales y a la mayor concienciación del personal sanitario, y también a que la incidencia real parece haber aumentado.

PG4-02

Las células dendríticas de los pacientes celíacos parecen tener una morfología diferente a las de personas sanas cuando interactúan con fibronectina, sustrato empleado en el experimento. Las implicaciones de esta observación realizada por un equipo italiano están por determinar, y se sugiere que dicho fenómeno tiene una base genética.

PG4-04

En un estudio italiano se compara el repertorio de citoquinas liberado en la mucosa intestinal de pacientes celíacos con atrofia vellositaria y en la de aquellos con enfermedad celíaca latente (anticuerpos positivos, biopsia normal). En los primeros existe expresión activa de citoquinas proinflamatorias, mientras que en los segundos no, y tampoco registran niveles destacables de citoquinas reguladoras.

PG4-05

Un estudio sueco analiza la asociación entre enfermedad celíaca y acuidad visual, no encontrándose relación.

PG4-06

Un grupo italiano analiza la sensibilidad y especificidad de distintos anticuerpos de clases IgA e IgG anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio, anti-gliadina y anti-gliadina deamidada para la detección de enfermedad celíaca en niños menores de dos años. Concluyen que los más favorables en estos casos son los anticuerpos anti-gliadina deamidada de clase IgG.

PG4-08

Investigadores turcos estudian la relación entre la presencia de calcoproteínas fecales en pacientes celíacos y su relación con las manifestaciones clínicas, la inflamación de la mucosa y el grado de lesión intestinal. Únicamente se encuentra un incremento no significativo de calcoproteínas fecales en pacientes celíacos comparados con personas sanas.

PG4-09

Investigadores suecos comparan la eficacia de la biopsia intestinal con la de la cápsula de succión en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, concluyendo que los resultados obtenidos con la cápsula de succión por lo general no son concluyentes, por lo que sigue siendo recomendable la toma de varias muestras de la zona distal y proximal del duodeno mediante biopsia.

PG4-11

Un grupo danés prueba sin éxito la capacidad de un cuestionario para detectar en niños diabéticos la enfermedad celíaca no diagnosticada con los métodos habituales.

PG4-12

Investigadores italianos evalúan positivamente la eficacia de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular en saliva para realizar el correcto seguimiento de la dieta sin gluten en pacientes celíacos.

PG4-13

Un estudio británico sugiere que en los niños que presentan marcadores serológicos e histológicos característicos de enfermedad celíaca pero que no mejoran al hacer dieta sin gluten deberían analizarse los niveles de inmunoglobulinas IgE. Es frecuente que los problemas gastrointestinales se mantienen a causa de alergias a la leche de vaca mediadas por dicha inmunoglobulina, y recomiendan su valoración en pacientes con enfermedad celíaca refractaria.

PG4-14

Según un estudio húngaro, la tiroiditis autoinmune parece ser inducida por la ingesta de gluten en las personas celíacas, y su manifestación únicamente podría evitarse si se comienza la dieta sin gluten a edad muy temprana.

PG4-16

Un trabajo italiano confirma el carácter parcheado de la lesión intestinal en las personas celíacas y verifica que la lesión es más acusada en la zona distal (yeyunal) del duodeno que en la proximal. Detectan, además, gran variabilidad de unas biopsias a otras y en distintas zonas de una misma biopsia, y consideran que una única muestra es suficiente para el diagnóstico, ya que no han detectado ni una sola biopsia completamente normal en pacientes recién diagnosticados.

PREMIOS ESPGHAN 2009

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) concede cada año, durante su Congreso anual, un Premio al mejor trabajo de cada disciplina. En el apartado de Gastroenterología resultó premiado un trabajo español titulado *Bifidobacteria counteract the proinflammatory response of intestinal epithelial cells to gliadin-derived peptides*, presentado por la Dra. Yolanda Sanz, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos del CSIC en Valencia.