

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO SOBRE LA ENFERMEDAD CELÍACA.

Sergio Santana Porbén.¹

La EC Enfermedad celíaca se ha constituido en un modelo único para el estudio de las interacciones entre los genes, las influencias ambientales, y las costumbres alimentarias del ser humano. Como resultado de ello, se ha transitado desde la noción originaria de la EC como una afección propia de las edades infantiles, hasta la comprensión de que es una verdadera enfermedad autoinmune, de la que se conoce tanto la molécula-diana de la respuesta inmune exacerbada y descontrolada: la Transglutaminasa tisular (y que oficiaría como el autoantígeno); como el disparador (léase “trigger”): la Gliadina contenida en los cereales como el Trigo, la Avena, la Cebada y el Centeno.

Tabla 1. Etapas en el reconocimiento de la Enfermedad celíaca.

Etapa	Rasgo distintivo
Primera	Clínica
Segunda	Histopatológica
Tercera	Serológica
Cuarta	Tisular
Quinta	Genómica básica (léase clásica)
Sexta	Genómica avanzada (léase moderna)
Séptima	Inmunogenómica
Octava	Intervencionista

La realización de que las interacciones entre la Transglutaminasa tisular y las células presentadoras de antígeno están gobernadas, en última instancia, por la dotación genética del individuo, ha servido para abrir el sistema HLA-II, ahora conocido como DR/DQ, al escrutinio detallado de los investigadores.

Etapa primera: Clínica: La etapa clínica está marcada por la descripción de niños con manifestaciones digestivas y signos de desnutrición que respondieron a la retirada del gluten dietético. Existen archivos históricos que datan de la era precristiana con los primeros reportes clínicos de la celiaquia. De ahí viene el nombre: *coelios*, que en latín denota la distensión abdominal observada en estos niños por la intoxicación alimentaria.

Etapa segunda: Histopatológica: Esta etapa se distingue por los primeros reportes de daño mucosal grave en el yeyuno de los niños tenidos como celíacos, y la reparación de la estructura y función normales del intestino delgado, en respuesta a la retirada del gluten de la dieta.¹

Etapa tercera: Serológica: La tercera etapa en el reconocimiento de la EC se abrió con la descripción de títulos positivos de anticuerpos contra la Gliadina en enfermos con historia clínica sugestiva y daño mucosal yeyunal.²

¹ Especialista de Segundo grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública.

Etapa cuarta: Tisular: La cuarta etapa en la historia del reconocimiento de la EC estuvo marcada por la identificación de la Transglutaminasa tisular como la molécula-blanco de la respuesta inmune exaltada propia de esta entidad.³ Ello se tradujo de inmediato en el desarrollo de métodos mejorados de diagnóstico serológico, y con ello, la conducción de los primeros estudios de seroprevalencia en grupos humanos aparentemente sanos.⁴ Se describieron entonces las formas oligosintomáticas de la EC, así como presentaciones atípicas de la misma.

Etapa quinta: Genómica básica: La identificación de los alotipos DQ2/DQ8 entre los celíacos con otros fenotipos de la enfermedad establecidos independientemente abrió la quinta etapa.⁵⁻⁶ Se pudo entonces avanzar hipótesis acerca de la probable herencia genética de la EC.

Etapa sexta: Genómica avanzada: El desarrollo de nuevas tecnologías para la secuenciación del genoma humano hizo posible la identificación de nuevos genes involucrados en la regulación de las interacciones entre los péptidos del gluten, la Transglutaminasa tisular, las células presentadoras de antígeno, las células inmunocompetentes, y moléculas reclutadores de células.⁷

Etapa séptima: Inmunogenómica: Finalmente, y como cristalización de todos los esfuerzos anteriores, se están elaborando modelos para la reconciliación de las funciones y relaciones entre los genes clásicamente asociados a la EC, los nuevos genes identificados, la aparición de productos de la traducción genética con capacidad reguladora de los diferentes pasos de la respuesta inmune, los péptidos del gluten, las células presentadoras de antígeno, la Transglutaminasa tisular, y las células involucradas en la respuesta inmune innata/secundaria, controlada/exacerbada.⁸

Etapa octava: Intervencionista: Hoy se avizoran nuevas terapias de la EC a través de manipulaciones genómicas. Algunas de ellas: Desarrollo de terapéuticas que protejan al celíaco diagnosticado (y por extensión, aquel portador de una susceptibilidad genética incrementada), de la intoxicación por gluten; Desarrollo de “vacunas”; Desarrollo de fármacos que aminoren la respuesta inmune/bloqueen pasos regulatorios importantes en la mediación de la respuesta citotóxica inducida por los péptidos del gluten; Apagamiento (“knocking-down”) de genes involucrados en el reclutamiento de grupos celulares involucrados en la respuesta citotóxica; y Tránsito de una intervención meramente alimentaria, hacia otra inmunogenética. Sin embargo, todas estas terapias constituyen promesas a realizar en el futuro. En el momento, la restricción de las prolaminas y melaminas presentes en los cereales desencadenantes de la respuesta alérgica sigue siendo la principal intervención a realizar en el paciente celíaco.

¿En dónde nos encontramos?

En contraste con lo expuesto previamente, este es el estado de las cosas en Cuba:

- No hemos transitado más allá de la segunda etapa (y todavía recibimos informes de “Yeyunitis crónica inespecífica ligera”).
- El diagnóstico de la EC sigue descansando en clichés y estereotipos heredados de la historia reciente de la enfermedad.
- Lo que es más preocupante: no se tiene conciencia de la magnitud del problema y las ramificaciones para el Sistema Nacional de Salud.
- Si nos atenemos a los estudios extranjeros de seroprevalencia: en Cuba pueden existir entre 100,000 – 200,000 celíacos potenciales. De ellos, apenas conocemos el 1%, fracción que puede representar una importante carga anual de morbi-mortalidad.

- Se ha producido entonces una peligrosa disrupción entre el espectacular avance registrado en las últimas 2 décadas en el conocimiento de la EC, y la práctica clínica y terapéutica en nuestras instituciones.
- Los grupos básicos de trabajo que operan localmente no cuentan con los métodos diagnósticos necesarios para establecer el diagnóstico de la enfermedad.
- Se pasan por alto las formas oligosintomáticas/atípicas de la enfermedad.
- No existen los canales apropiados para que se puedan conducir estudios de avanzada en los celíacos establecidos/presuntos.
- Se sigue teniendo a la EC como un accidente genético de ocurrencia en las edades infantiles.
- No existen políticas claras sobre la intervención nutricional en estos enfermos.
- No se alerta lo suficiente a los residentes en formación de que la EC puede ser más frecuente de lo que ellos imaginan.

Se impone entonces el diseño e implementación de las políticas requeridas de identificación temprana, diagnóstico exacto, y tratamiento correcto de la EC, para atenuar la carga de morbilidad de estos enfermos, prevenir la aparición de complicaciones, mejorar la calidad de vida de los mismos, y facilitarles la inserción social y comunitaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sakula J, Shiner JM. Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa [Letter]. *Lancet* 1957;ii:876.
2. Aziz KA, Polson RJ. Serological diagnosis of celiac disease. *Saudi Med J* 2005;26:1340-5.
3. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
4. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vázquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-4.
5. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972;51:1602-5.
6. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N, Ferrara GB, Cicimarra F, Buffolano W, Follo D, Auricchio S. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;28:395-404.
7. van Heel DA, Franke L, Hunt KA y cols. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007;39:827-9.
8. Dubois PC, van Heel DA. Immunogenetics of coeliac disease. *Clin Experimental Immunology* 2008;153:162-73.