

Sensibilidad al gluten: presentación de tres casos

Gluten sensitivity: presentation of three cases

Dra. Lorena Menéndez^a, Dra. Luciana Guzmán^a, Dr. Eduardo Cueto Rúa^a y Dr. Ricardo Ben^a

RESUMEN

En los últimos años, ha cobrado mayor interés la existencia de un cuadro clínico muy similar al de la enfermedad celíaca, que no se ajusta a los cánones tradicionales de diagnóstico. Se trata de pacientes con una alta sospecha diagnóstica de enfermedad celíaca, que presentan serología y biopsia de intestino delgado normal. La literatura relata, desde la década del 80, la existencia de un síndrome que relaciona el gluten de la dieta con un efecto tóxico generador de síntomas gastrointestinales en presencia de una mucosa normal. A esta entidad se la denominó síndrome de Cooper-Cook. En los últimos años, ha habido numerosas publicaciones que hacen referencia a esta entidad, pero ahora bajo la denominación de sensibilidad al gluten. En el siguiente artículo, se presentan tres casos clínicos que hacen referencia a esta enfermedad.

Palabras clave: sensibilidad al gluten, enfermedad celíaca, alergia al trigo.

ABSTRACT

In the last few years, the existence of a clinical profile similar to celiac disease has become important; this disease does not adapt to the traditional diagnosis canons. It is related to a number of patients who are diagnosed as having the celiac disease but present normal serology and small bowel's biopsy. Since the 80's, medical literature reports the existence of a syndrome that connects gluten diet with a toxic effect that produces gastrointestinal symptoms even though the mucosa remains normal. This disease is called the Cooper-Cook syndrome. Over the last few years, there have been lots of publications about this disease under the name "gluten sensitivity". In the following article, three clinical cases that refer to this condition are presented.

Key words: gluten sensitivity, celiac disease, wheat allergy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e83>

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se supone que el gluten condiciona múltiples patologías. La más estudiada y mejor conocida es la enfermedad celíaca (EC), que afecta al 1% de la población, y, con menor frecuencia, la alergia alimentaria al trigo, del 0,4 al 1%.¹ Sin embargo, la situación

patológica causada por la ingesta de gluten más frecuente (se estima que llega a afectar al 6% de la población) recibe el nombre de sensibilidad al gluten no celíaca. La literatura relata, desde la década del 80,² la existencia de un síndrome que relaciona el gluten de la dieta con un efecto tóxico generador de síntomas gastrointestinales en presencia de una mucosa intestinal normal. A esta entidad nuestro grupo la denominó síndrome de Cooper-Cook³ para precisar aquellos casos en que las personas mejoraban con una dieta libre de gluten (sin TACC: sin trigo, avena, cebada y centeno). En los últimos años, se han multiplicado las publicaciones en las que se hace referencia a esta entidad, la cual se ha nombrado como sensibilidad al gluten (SG).

En el presente artículo, describimos tres pacientes que se presentaron con esta enfermedad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Presentamos tres pacientes de sexo femenino cuyas edades eran de 18 meses, 3 años y 6 años y 8 meses. Los síntomas por los que consultaron fueron distensión abdominal, diarrea crónica, desnutrición y signos carenciales (características en piel y mucosas que evidencian la falta de absorción de micronutrientes, tales como piel seca, caída de cabello, pelo ralo, uñas quebradizas, lengua depapilada, queilitis angular). Por presentar fuerte sospecha de EC, se completó el puntaje diagnóstico de CELIARED (Red Provincial de Celiaquía; véase *Figura 1*).⁴ Los síntomas de cada uno de los pacientes se resumen en la *Tabla 1*.

La serología para EC e IgE específica para trigo en todos los casos fue negativa. La biopsia intestinal fue normal con ausencia de atrofia vellositaria. En dos de los pacientes, se realizó el estudio genético (HLA DQ2-DQ8), con resultados negativos.

En todos los casos, se realiza tratamiento antiparasitario.

Por persistencia de los síntomas clínicos, se realizó una prueba de exclusión al gluten durante cuatro semanas. Todos los pacientes respondieron favorablemente con normalización de las deposiciones y aumento de peso. Para


a. Servicio de Gastroenterología,
Hospital Sor María Ludovica de La Plata.

Correspondencia:
Dra. Lorena Menéndez: lorena.menendez@hotmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 11-03-2014
Aceptado: 23-10-2014

FIGURA 1. Celiared. Red provincial de la celiaquía. Criterios clínicos y serológicos para su sospecha y registro.



Celiared - Red Provincial de la Celiaquía

CRITERIOS CLINICOS Y SEROLOGICOS PARA SU SOSPECHA Y REGISTRO
 Dirección Provincial de Medicina Preventiva - Dirección de Patologías Prevalentes

Apellido y nombre _____ **Documento** _____ **Sexo:** F M
Fecha de Nacimiento __/__/__ **Domicilio** _____ **Localidad/partido** _____ **Código Postal** _____
Hospital de asistencia _____ **Auto Anticuerpos:** Positivo Negativo No se hizo

Endoscopia: 1-Nodular **Biopsia:** Clasificación de Drut _____ Grado 0 1 2 3 4
 2-Peine **ó** Clasificación de Marsh _____ Grado 1 2 3A 3B 3C
 3-Scalloping **Protocolo biopsia** _____
 4-Perdida pliegues **Año de diagnóstico** _____ **Mes de diagnóstico** _____

Diagnóstico Previo de Celiaquía: SI NO **Celiaco:** SI NO

Peso Percentilo -3 0 3 10 25 50 75 90 97 **Talla Percentilo** -3 0 3 10 25 50 75 90 97
Peso usual: _____ **Peso actual:** _____ **Pérdida en kilos:** _____ **Talla actual** _____

MAYORES	4 pts	INCLUYENTES	4 pts	MENORES	3 pts
Consignar solo los positivos	c/u	Consignar solo los positivos	C/u	Consignar solo los positivos	c/u
1 Diarrea Crónica		1 Deficit Inmune.		1 Flatos fétidos	
2 Desnutrición		¿Cuál?		2 Nauseas	
3 Distensión Abdominal		2 Diabetes Tipo		3 Dolor Abdominal recurrente	
4 Signos Carenciales		3 Síndrome De Down		4 Astenia	
5 Baja Talla Comparativa		4 Colagenopatías		5 Irritabilidad	
6 Abdomen Inferior Mate		5 Hepatitis Autoinmune		6 Trast. de conducta	
7 Pruebas Lab. Alteradas		6 Hipotiroidismos		7 Pariente Celiaco en 2º grado	
8 IgG AGA, (anti gliadina)		7 Hipertiroidismo		8 Artromialgias	
9 IgA AGA		8 Nefropatía dep. IgA		9 Retraso puberal	
10 Prolapso		9 TGO y/o TGP (no virales)		10 Vómitos	
11 Alteración del esmalte		10 Calcific. Cerebrales		11 Cefaleas	
12 Edad Osea < de 2 años		11 Enf. De Duhring		12 Plenitud	
13 Edemas		12 Trast. Neurológicos			
14 Anemia crónica		13 Depresión			
15 Anemia x déficit de hierro		14 Autismo			
16 Anemia x déficit de folatos		15 Hiperactividad			
17 Anemia x déficit de Vit. grupo B		16 Déficit atención			
18 Osteoporosis		17 Ataxia			
19 Osethropenia		18 Psoriasis			
20 Abortos		19 Vitiligo			
21 Inipotencia		20 Púrpura trombocitopenica			
22 Pariente Celiaco en 1º grado		21 Alopecias			
23 Hermanos Eutróficos		22 Fliar c/enf. Autoinmune			
24 Dq2		23 Síndrome de Sjögren			
25 Dq8		24 Síndrome de Turner			
				EXCLUSIVOS	35 pts
				Consignar solo los positivos	c/u
				1 IgA Ema (antiendomisio)	
				2 IgA tTG (transglutaminasa) valor:	
				3 IgA AGA 2 valor:	
				4 Test rápido	
				5 IgG Ema (antiendomisio)	
				6 IgG tTG (transglutaminasa) valor:	
				7 IgG AGA (anti gliadina) 2 valor:	

SUMA MAYORES		SUMA INCLUYENTES		SUMA MENORES	
SUMA CLINICA		SUMA EXCLUSIVOS		SUMA TOTAL	

SUMATORIA DE PUNTAJE CLINICO	8 puntos	12 p	20 p	24 p	32 p	50 p o mas
PROBABILIDAD DE CELIAQUIA	10 %	20 %	40 %	50 %	80 %	100 %

Comentario Final:

Consultas adultos Dres. J C. Gomez, A Crivelli, Lic. Nutr. A. Boistrocchi: unidad@soportenutricional.com.ar
Consultas pediátricas Dres E A. Cueto Rua, L. Guzman, G. Nanfio: hmlgastro@intramed.net.ar
Consultas Programa Celiaquía: celiared@ms.gba.gov.ar

GRISADO: DATOS FUNDAMENTALES PARA EL REGISTRO EN CELIARED

confirmar el diagnóstico, se realizó una prueba de provocación, en la que se evidenció la reaparición de la sintomatología (Tabla 1).

DISCUSIÓN

El gluten es la principal proteína estructural compleja del trigo. Presenta equivalentes tóxicos en otros cereales, como la cebada y el centeno, que incluyen las gliadinas y gluteninas. Posiblemente, la introducción de granos que contenían gluten hace más de 10000 años con el advenimiento de la agricultura representó un desafío evolutivo que creó las condiciones necesarias para el desarrollo de las enfermedades relacionadas con la exposición al gluten, dentro de ellas la enfermedad celíaca, la alergia al trigo y la sensibilidad al gluten.

Definimos la sensibilidad al gluten en aquellos casos de reacción al gluten en los que ambos mecanismos (alérgico y autoinmune) pueden ser descartados.⁵

Más específicamente, son aquellos casos en que ocurre lo siguiente:

- Los tests inmunoalérgicos al trigo o la serología son negativos para EC;
- Se descarta el déficit de IgA;
- Histopatología intestinal normal;
- Posible presencia de biomarcadores de reacciones nativas al gluten (antigliadina de primera generación –AGA– +);
- Síntomas clínicos solapados con los síntomas de enfermedad celíaca y alergia al trigo;
- Pacientes que muestran resolución de sus síntomas cuando comienzan una dieta sin TACC.

TABLA 1.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad	3 años	6 años y 8 meses	1 año y 6 meses
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Criterios mayores ("signos")	Signos carenciales Distensión abdominal Diarrea crónica	Diarrea crónica Distensión abdominal Desnutrición. Signos carenciales Alteración del esmalte dentario	Diarrea crónica Distensión abdominal Signos carenciales Desnutrición
Criterios menores ("síntomas")		Flatos fétidos	Flatos fétidos Irritabilidad
Criterios incluyentes	No presenta	No presenta	No presenta
Criterios exclusivos			
IgA EmA	Negativo	Negativo	Negativo
IgA Ttg	Negativo	Negativo	Negativo
IgG DPG	Negativo	Negativo	Negativo
IgG AGA	Negativo	Positivo	Negativo
Genético HLA DQ2-DQ8	Negativo	Negativo	Pendiente
Histología	Normal	Normal	Normal
CELIARED	12 puntos	27 puntos	22 puntos
Rast	Negativo	Negativo	Clase 2 para leche
Respuesta al tratamiento	Inicio: peso Pc 25-50 Final: peso Pc 75	Inicio: peso < Pc 3 Final: peso Pc 10	Inicio: peso Pc < 3 Final: peso Pc 25

* La serología utilizada es para DPG ELISA INOVA (valor de corte mayor de 20), tTg ELISA INOVA (valor de corte mayor de 20), EmA esófago distal de mono, inmunofluorescencia INOVA (valor de corte dilución mayor de 1/5).

* Genético: técnica PCR-ASO reversa para la detección de alelos HLA 2.5 y DQ8.

* Histología: clasificación de Drut-Cueto Rúa.^{11,12}

* Rast: IgE específica para proteína de leche, huevo, trigo, maní y pescado.

* Respuesta a la dieta: se valoró con la disminución de la sintomatología clínica y el progreso de peso.

* CELIARED: se trata de un puntaje que se utiliza para valorar la probabilidad diagnóstica de EC. Se lleva a cabo en el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires a través del Programa Provincial de Celiaquía.⁴

EMA: Antiendomiso.

tTG: antitransglutaminasa.

DPG: péptido deaminado de gliadina.

AGA: antigliadina de primera generación.

Las manifestaciones clínicas de la sensibilidad al gluten incluyen un amplio abanico de síntomas y signos clínicos, además de la variedad de síntomas digestivos con los que se puede presentar (vómitos, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal, meteorismo, dispepsia, etc.). La gravedad o intensidad de los síntomas es variable.

Los mecanismos moleculares no son bien conocidos, aunque publicaciones recientes sugieren el papel de la inmunidad innata como una de sus principales causas, a diferencia de la EC, en la que intervienen tanto la inmunidad innata como la adquirida.

La gliadina se digiere solo parcialmente en el tracto gastrointestinal y produce péptidos resistentes a la digestión. Estos péptidos son capaces de atravesar la barrera epitelial intestinal si la permeabilidad intestinal está aumentada. De este modo, se puede desarrollar una respuesta inmune frente a antígenos ambientales que tienen reacción cruzada con antígenos del huésped; este es el inicio de la enfermedad celíaca. Sin embargo, Sapone et al.⁶ han demostrado, en pacientes con SG, una permeabilidad intestinal normal, al encontrar niveles más altos de claudina-4 en las biopsias de pacientes con SG que en las de celíacos y una relación urinaria lactulosa/manitol elevada en pacientes celíacos y no en aquellos con SG en el test de lactulosa-manitol. Sapone et al.⁶ han descrito, en pacientes con SG comparados con pacientes celíacos, una expresión normal de claudina-1 y ZO-1 y niveles más altos del 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.^{7,8} han demostrado niveles mayores del estimulador de linfocitos B, un marcador sobreexpresado en enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas, en pacientes celíacos comparados con pacientes con SG, en los que eran similares a controles sanos. Estos cambios podrían sugerir un importante papel de la inmunidad innata en la SG, sin que esté incluida la inmunidad adaptativa.⁹

Por el momento, no hay pruebas específicas de diagnóstico para la sensibilidad al gluten no celíaca, por lo que este requiere descartar primero la celiaquía (o cualquier otra patología que se sospeche, incluida la alergia al trigo) y hacer, después, una dieta sin gluten para verificar si el paciente se recupera. En caso afirmativo, se

recomienda reintroducir temporalmente el gluten en su alimentación para comprobar si hay recaída. Si es así, será diagnosticado como sensible al gluten no celíaco. Se aconseja probar la dieta sin TACC por, al menos, cuatro semanas.¹⁰

En esta serie de pacientes, todos presentaron los síntomas clásicos del cuadro malabsortivo. En nuestro servicio, realizamos, en forma protocolizada, un tratamiento antiparasitario con el objeto de excluir los parásitos como causa de diarrea crónica frecuente en nuestro medio. Posteriormente, de continuar el cuadro clínico, se solicitan estudios serológicos para descartar EC y alergia al trigo y se realiza la planilla de criterios (CELIARED). CELIARED es una herramienta diseñada en el Programa de Celiaquía del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, cuya intención es lograr un diagnóstico rápido de todos aquellos individuos sintomáticos que la “padecen” y luego ir en la búsqueda de aquellos en “aparente” estado de salud. Para lograr este objetivo, recordamos las formas clínicas y publicamos una ficha con los criterios mayores o signos (cada uno con un valor de 4 puntos), los criterios menores o síntomas (cada uno con un valor de 3 puntos), criterios incluyentes, tales como las enfermedades asociadas o factores de riesgo, como parentesco en primer o segundo grado (cada uno con un valor de 4 puntos), y criterios exclusivos, tales como los marcadores serológicos de alto grado de sensibilidad y especificidad (cada uno con un valor de 35 puntos). Cuando el puntaje supera los 24 puntos, la probabilidad de padecer EC es del 50%⁴ (Figura 1).

En nuestro Servicio, se utiliza la clasificación Drut-Cueto Rúa para valorar la atrofia intestinal. En esta serie de pacientes, resultaron biopsias de intestino normal.¹¹⁻¹²

Al no obtener respuesta y luego de excluir las causas más frecuentes de síndrome malabsortivo, se realizó una prueba de exclusión-provocación con una dieta sin TACC. Esta demostró una respuesta positiva.

Los genotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 son positivos en el 40% de los pacientes. Esta prevalencia es comparable a la de la población general (aproximadamente, el 30%) y mucho menor que la de la EC (99%). Por tanto, no parece que la SG 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 SG en el futuro.

CONCLUSIONES

La sensibilidad al gluten es una entidad para tener en cuenta en aquellos pacientes con síntomas digestivos en los que no se encuentra su causa en el marco de una enfermedad celíaca. Se entiende que la dieta sin TACC representa una mejoría clínica en estos pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:25-37.
2. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79(5 Pt 1):801-6.
3. Cueto Rúa E, Drut R, Peña AS. Non-celiac wheat sensitivity is not a new entity. *Am J Gastroenterol* 2013;108(11):1805.
4. Cueto Rúa E, Guzmán L. Guías de diagnóstico temprano celíaca. La Plata: Ministerio de salud de la Provincia de buenos aires; abril de 2010 [Disponible en <http://www.ms.gba.gov.ar/wp-content/uploads/2013/03/celiaquia-diagnostico-temprano.pdf>].
5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
6. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota 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.
7. Fabris M, Visentini D, De re V, Picierno A, et al. Elevated B cell-activating factor of the tumour necrosis factor family in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(12):1434-9.
8. Fabris M, De Vita S, Visentini D, Fabro C, et al. B-Lymphocyte stimulator and a proliferation-inducing ligand serum levels in IgA-deficient patients with and without celiac disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:268-73.
9. Díaz Marugán V, Magallares García L, Fernández Caamaño B, Alcolea Sánchez A, et al. ¿Puede ser el gluten perjudicial en pacientes no celíacos? *Evid Pediatr* 2013;9:1.
10. Fasano A, Catassi C, Sapone A, Sanders D, et al. El primer documento internacional sobre la definición de la sensibilidad al gluten. Conferencia de consenso sobre la sensibilidad al gluten. Londres, 11 y 12 de febrero de 2011. Disponible en: http://www.drshaer-institute.com/smartedit/documents/download/att147020_es.pdf. [Acceso: 23 de octubre de 2014].
11. Drut R, Cueto Rúa E. A 1985: Análisis cuantitativos e inmunohistoquímico de la mucosa yeyunal de niños con enfermedad celíaca y con dieta libre de gluten. *Arch Argent Pediatr* 1985;83(1):20-4.
12. Comité Nacional de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Jornadas Nacionales de Intestino Delgado. Conclusiones: Histopatología, Clínica e Inmunología. *Arch Argent Pediatr* 1986;84(1):38-9.