

Capítulo 5

No solo el gluten, sino otras proteínas de los alimentos, podrían afectar algunos enfermos celíacos

A.M. Calderón de la Barca¹ y F. Cabrera-Chávez²

¹Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo AC. Carretera a la Victoria km 0.6 Hermosillo 83000, Sonora, México. Teléfono +52 (662) 289 2400 ext. 288.

²Unidad Académica de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía. Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.

amc@ciad.mx, fcabrera@uas.edu.mx

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.51>

Referenciar este capítulo

Calderón de la Barca AM, Cabrera-Chávez F. *No solo el gluten, sino otras proteínas de los alimentos, podrían afectar algunos enfermos celíacos*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 89-101.

Resumen

Los síntomas de algunos pacientes con enfermedad celíaca no mejoran con una dieta sin gluten, después del diagnóstico. En esos casos, los médicos y especialistas en nutrición podrían considerar que es porque los pacientes no siguieron estrictamente la recomendación dietética. Sin embargo, en algunos casos esto se debe a que los pacientes presentan una enfermedad celíaca refractaria para la cual la dieta sin gluten por sí sola, no es la solución adecuada. Curiosamente, algunos de los casos considerados como refractarios, mejoran si además del gluten, se eliminan otras proteínas de la dieta, tales como las prolaminas de la avena (aveninas) o del maíz (zeinas) y ocasionalmente, las caseínas de la leche de vaca. Aunque hay pocas publicaciones sobre estos casos, hay experiencias clínicas y prácticas, así como experimentos *in vivo* e *in silico* publicados, soportando la idea de que otras proteínas inducen una respuesta inmune similar a las del gluten en los pacientes celíacos. En este capítulo, se comenta la evidencia clínica de estos casos especiales de enfermedad celíaca, así como la información relacionada con modelos experimentales y su posible relación a una respuesta inmune contra antígenos de las proteínas en alimentos diferentes al gluten del trigo.

Abstract

Some patients with celiac disease do not improve even when following a gluten-free diet after diagnosis; therefore, nutritionists and physicians could consider that it is because the dietary recommendation was not strictly followed. However, in some cases, it is due to that patients present a refractory celiac disease in which dietary treatment is not the solution. Some of the cases considered as refractory, are able to improve if in addition to gluten, other dietary proteins are withdrawn such as oat (avenins) or maize (zeins) prolamins, and sometimes caseins from bovine milk. Although there are scarce published papers about these cases, there are clinical and practical experiences as well as published experiments *in vitro* and *in silico*, supporting the idea that other proteins induce an immune response similar to the gluten in celiac patients. In this chapter, the clinical evidence of the special cases of celiac disease is discussed, as well as the information related to experimental models and their possible relationship to an immune response against antigens of dietary proteins different from wheat gluten.

1. Introducción

Por definición, la enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico mediado inmunológicamente, inducido por el gluten (es la fracción de proteínas del trigo insolubles en agua) y prolaminas (es la fracción proteica soluble en alcohol, de cualquier cereal) relacionadas, que aparece en individuos genéticamente predispuestos.¹ Así no se quedarían fuera de la definición, las prolaminas de la avena o del maíz, que podrían afectar a algunos celíacos, aunque por lo común no se consideran “prolaminas relacionadas”. Las que sí se reconocen como tales, son las del centeno y cebada, ya que taxonómicamente son más cercanas, porque pertenecen al mismo subgrupo y grupo, que el trigo respectivamente. Mientras tanto, la avena y el maíz son de la misma subfamilia y familia de las gramíneas, que el trigo.² Lo que parece bastante más extraño, es que las caseínas de la leche bovina, puedan exacerbar la EC.

El punto es que algunos celíacos continúan con síntomas y signos típicos de la enfermedad, aun suprimiendo el gluten en su dieta; aunque la adherencia efectiva a la dieta, falla entre el 9 y el 58%.³⁻⁵ Otra causa para que la enfermedad se mantenga activa, puede ser que los celíacos ingieran gluten de forma inadvertida. Esto se debe a que la indicación para etiquetado “libre de gluten” o “sin gluten”, del máximo de 20 ppm,⁶ no siempre se cumple. De hecho, casi la mitad de los pacientes que no responden a la dieta libre de gluten, es porque consumen alimentos que no están debidamente etiquetados⁷ y la cuarta parte, no advierte que lo consume (3). Aunque algunos de los síntomas se alivian al reducir la ingestión de gluten, si no es completa la supresión, el daño en la mucosa intestinal persiste.

Cuando los síntomas de la EC se mantienen a pesar de un seguimiento estricto de la dieta libre de gluten, puede haber otras causas de origen no inmunológico, tales como la insuficiencia pancreática exocrina o el sobrecrecimiento bacteriano intestinal.² En el mismo sentido, la intolerancia a la fructosa y lactosa, como consecuencia del daño en la mucosa intestinal mientras la EC estuvo activa, pueden inducir algunos de los síntomas de la enfermedad.⁸

Sin embargo, hay casos de EC en los que realmente no hay buena respuesta a la dieta sin gluten. Por esto, diversos estudios y la experiencia práctica, consideran la posibilidad de que otras proteínas, además de las del trigo, cebada y centeno, aumenten la respuesta inmune en la EC. Así, se evidencia que hay aspectos de la enfermedad celíaca poco estudiados. Aún es novedosa la entidad denominada “hipersensibilidad al gluten no celíaca”⁹ y es relativamente reciente la caracterización de la EC no respondedora, o celiaquía refractaria.

La EC refractaria, se define por sus síntomas de malabsorción persistentes o recurrentes y presencia de atrofia de las vellosidades intestinales, a pesar de la dieta estricta sin gluten durante 6-12 meses.¹⁰ Aunque no hay datos epidemiológicos, se considera que un 5-10% de los celíacos no se recupera con la dieta sin gluten.³ En el tipo 1 de la celiaquía refractaria, los pacientes no responden a la dieta sin gluten, pero sus linfocitos intraepiteliales son normales. El tipo 2, se caracteriza por la presencia de clones de linfocitos intraepiteliales anormales, que no presentan los marcadores CD3, CD8 y receptor de células T, pero expresan CD3 intracelularmente, y se asocia con un mal pronóstico, debido a que puede evolucionar al desarrollo de un linfoma intestinal de células T.¹¹ Por ello se recomienda el seguimiento continuo, tanto del inmunofenotipo, como de la clonalidad de los linfocitos, en estos casos.¹⁰

En la celiaquía refractaria, especialmente la del tipo 1, habría que considerar la posible influencia de otras proteínas dietarias. La cuestión no es si hay mucha cercanía taxonómica, porque con ello se presume alta homología de las prolaminas con las del gluten, sino hasta qué punto presentan las mismas secuencias de los péptidos inmunogénicos del gluten. Esta es la clave en la patogénesis de la EC.

La EC se desencadena en personas predispuestas genéticamente, debido a las propiedades de las proteínas del gluten, que contienen un 15% de prolina y un 35% de glutamina. La prolina por su estructura cíclica, impide que las enzimas proteolíticas intestinales, rompan el enlace peptídico que la conforma. Así, deja completos algunos péptidos entre 10 y 50 residuos de aminoácidos, con alto potencial inmunogénico, una vez que cruzan la barrera intestinal. En la lámina propia intestinal entra en juego la glutamina, cuyos grupos amino laterales son removidos por la transglutaminasa tisular, dejando a los péptidos cargados negativamente. Esto aumenta la afinidad por los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II, específicamente los HLA-DQ2 y DQ8 de las células presentadoras de antígenos. Estas células presentan dichos epítomos a las células T, que se activan y proliferan, produciendo citocinas proinflamatorias y estimulando a las células B a producir anticuerpos contra el gluten y contra la propia transglutaminasa tisular.¹²

Así, cualquier proteína dietaria que una vez digerida en el tracto gastrointestinal, produzca péptidos con las secuencias y/o las cargas en arreglo similar a las de los péptidos del gluten, podría exacerbar la EC establecida. En este capítulo se comentan algunos casos de EC y experimentos complementarios que tratan de una posible reacción a proteínas dietarias diferentes a las de trigo.

2. Respuesta a proteínas generalmente consideradas como seguras

La persistencia de síntomas en la EC a pesar de la dieta sin gluten, debe llevar a buscar otras causas de malabsorción. Entre éstas, las más comunes son las intolerancias a proteínas de otros alimentos, diferentes de las del gluten.¹³ Lo interesante sería probar si esas proteínas exacerban la EC desencadenada previamente por las proteínas del gluten o fueron las inductoras primarias.

En la Tabla 1 se resume una serie de ensayos con anticuerpos, células o líneas celulares provenientes de celíacos, casos clínicos, retos dietarios y de contacto con proteínas de alimentos y estudios *in silico*. Todos estos trabajos, además de algunas experiencias clínicas, tienen en común el análisis del efecto de proteínas dietéticas diferentes a las prolaminas del trigo, cebada y centeno, en la EC. En general, en las publicaciones referenciadas, se prueban tres tipos de proteínas dietarias, generalmente no reconocidas, de las que se sospecha puedan tener algún efecto en esta enfermedad: las prolaminas de la avena (aveninas), las del maíz (zéinas) y las caseínas bovinas.

Proteínas	Ensayo realizado	Resultado del ensayo	Referencia
Proteínas de avena	Estímulo de células lisosomales y K562.	Respuesta positiva de las células lisosomales, como porcentaje de actividad y aglutinación de K562 como indicadores de actividad citotóxica.	Silano et al. ¹⁴
	Proliferación y activación con linfocitos de celíacos.	Proteínas de 3 variedades de avena con capacidad proliferativa y estimulante de células mononucleares de sangre periférica, liberando IFN- γ .	Silano et al. ¹⁵
	Seguimiento de casos de niños celíacos durante dos años.	Los niños (4/9) presentaron síntomas por la ingestión de avena. Se identificaron péptidos de avena en el contexto de HLA-DQ2.	Arentz-Hansen et al. ²⁰
Proteínas de maíz	Caso Clínico. Registro de síntomas y marcadores en estimulación con maíz.	Sin respuesta a remoción de gluten y positividad a maíz en un reto oral (prueba doble ciego, con arroz y maíz). Remisión de la EC en dieta sin gluten ni maíz.	Accomando et al. ¹³
	Reactividad de anticuerpos anti-proteínas de maíz.	La prueba con un ELISA competitivo mostró especificidad de los anticuerpos de celíacos por proteínas del maíz y no hubo reactividad cruzada.	Skerritt et al. ²⁸
	Identificación de la reactividad frente a IgA de celíacos y análisis <i>in silico</i> .	Títulos positivos en 5/24 celíacos para IgA anti-prolaminas de maíz. Péptidos digeridos con secuencias potencialmente inmunogénicas identificadas <i>in silico</i> para unir a HLA-DQ2/DQ8.	Cabrera-Chávez et al. ³³
	Respuesta de células T.	Producción de IFN- γ en línea de células intestinales de 1/7 celíacos después de la estimulación con prolaminas de maíz.	Bergamo et al. ³²
	Provocación en mucosa rectal con prolaminas de maíz y análisis de inflamación.	Los celíacos (6/13) desarrollaron signos de reacción inflamatoria (producción de óxido nítrico y marcadores de granulocitos).	Kristjansson et al. ²⁷
	Análisis <i>in silico</i> .	Presentación de secuencias de péptidos de distintas proteínas con homología a los péptidos tóxicos de trigo.	Darewickz et al. ²⁴
Caseínas bovinas	Provocación en mucosa rectal con caseínas bovinas y análisis de inflamación.	Las caseínas indujeron una respuesta inflamatoria similar a la inducida por el gluten en celíacos en remisión (producción de óxido nítrico, mieloperoxidasa y proteína catiónica de eosinófilos).	Kristjansson et al. ⁴³
	Reactividad de anticuerpos IgA de 150 pacientes celíacos (ELISA).	39% de inmunoreactividad a caseínas hidrolizadas, considerando 100% de inmunoreactividad de las gliadinas.	Berti et al. ³⁸
	Identificación de proteínas con reactividad de IgA de celíacos.	En algunos celíacos (9/14) hubo reactividad de IgA contra caseínas bovinas que también fueron inmunodetectadas en membrana, no así las caseínas de leche humana.	Cabrera-Chávez, et al. ³⁰

Tabla I. Estudios sobre la posible participación de prolaminas de avena, de maíz y de leche bovina en la enfermedad celíaca.

3. Las prolaminas de la avena y su controvertido efecto en la EC

La avena, usada en diversos alimentos para los celíacos, puede no ser tan segura, incluso aunque no esté contaminada con gluten de trigo. Sus proteínas pueden afectar a la regeneración de la mucosa intestinal de los celíacos en recuperación, ya que pueden promover una respuesta de las células T por su capacidad inmunogénica, así como de las células lisosomales y K562, lo que indica sus propiedades citotóxicas.^{14,15} La avena contiene una prolamina muy especial, que una vez digerida aporta un péptido rico en estructura de giros beta, soluble y muy inmunoreactivo, al que reconocen con alta sensibilidad y especificidad los anticuerpos IgA de niños celíacos.¹⁶

Por el contrario, otros estudios muestran que la avena es completamente segura para los celíacos. De acuerdo a Kilmartin et al.,¹⁷ las prolaminas de la avena no participan en la patogénesis de la enfermedad celíaca ya que no inducen una respuesta Th1 en biopsias intestinales de una cohorte de celíacos. También se ha publicado que estas proteínas no desencadenan la característica de autoinmunidad en la EC; es decir, no inducen la producción de anticuerpos anti- transglutaminasa tisular.¹⁸

Para mediar en esta controversia, diversos autores reconocen que si bien muchos de los pacientes con EC pueden consumir avena sin manifestar síntomas, algunos de ellos no pueden tolerarla.¹⁹⁻²¹ Esto, debe ser tomado en cuenta cuando se considere la introducción de este cereal en la dieta del celíaco. Es un hecho que la cebada, el centeno y la avena contienen proteínas con diversos grados de homología a las prolaminas del trigo, debido a su relación taxonómica. La respuesta inmune a las prolaminas del trigo, cebada y centeno está basada en la respuesta de las células T a sus péptidos homólogos.^{22,23} La homología de las aveninas con las gliadinas es menor que la de estas últimas con la cebada y el centeno,²⁴ por no ser tan estrecha la relación taxonómica con el trigo. Esto daría lugar a péptidos no inmunodominantes en la avena, que inducirían respuesta sólo en algunos celíacos.

En cuanto a la respuesta inmune celular, se conocen al menos dos péptidos de aveninas que estimulan a las células T de los celíacos, en el contexto de la presentación de antígenos que involucra a los HLA-DQ2.^{20,25}

Por último, la forma en que se consume la avena como cereal para el desayuno, tiene menor contenido de prolaminas que los productos análogos del trigo, cebada y centeno. Esto da lugar a una menor exposición a péptidos inmunogénicos de avena, que a los de trigo.

4. Las intrigantes prolaminas del maíz y su efecto en la EC

El maíz es un cereal ampliamente aceptado como un sustituto seguro del trigo, en los alimentos para celíacos. Así, para evaluar el efecto en los celíacos de la transglutaminasa microbiana (TGm) en panificación, comparamos un pan de trigo convencional con uno sin gluten, formulado con harinas de arroz y maíz. En ambos casos se preparó el pan sin y con tratamiento de TGm. Al final, se extrajeron las prolaminas de los cuatro panes y se probaron como antígenos para IgA de celíacos. Inesperadamente, la IgA de uno de los sueros presentó un título mucho más alto para las prolaminas del pan de arroz y maíz tratado con TGm, que para las prolaminas del trigo. Se

trataba del suero de un joven celíaco que no respondía a la dieta libre de gluten. Después de probar inmunodetección en membrana, con las prolaminas aisladas, inferimos que su celiacía se exacerbaba con las prolaminas del maíz desaminadas, como ocurre con las gliadinas del trigo en la patogénesis de la EC.²⁶

En un caso muy similar al descrito en el párrafo anterior, Accomando et al.¹³ describen el seguimiento de una paciente celíaca que no respondía a la dieta libre de gluten. Durante dicho seguimiento, en la paciente disminuyeron los títulos de IgA anti-gliadinas pero los síntomas de la EC clásica continuaron, incluido el daño en la mucosa intestinal. Al hacer una provocación doble ciego con maíz y con arroz, observaron intolerancia al maíz, pero no al arroz. Después de prescribir una dieta libre de gluten y maíz, los síntomas fueron desapareciendo, junto con la recuperación del daño en la mucosa intestinal.

En los dos casos antes comentados, se trató de jóvenes de 16 años de edad, con manifestaciones atípicas de celiacía. El varón presentaba emaciación, retraso del desarrollo, anemia, malabsorción, pero principalmente problemas neurológicos (datos no publicados). La mujer por su parte, presentó cansancio y pérdida de conocimiento recurrente, debido a la anemia. En ambos casos también, los títulos de IgA contra gliadinas y contra transglutaminasa decrecieron con la dieta sin gluten, pero los síntomas de malabsorción, diarrea y dolor abdominal, permanecieron.¹³ Solo se redujeron cuando se eliminó el maíz de la dieta. En ninguno de los dos casos, se tienen datos sobre la edad de aparición de la EC; posiblemente ya tenía tiempo de desarrollo cuando se trataron y quizá las prolaminas del maíz indujeron un efecto secundario a las del trigo.

En la Tabla 1, además de los casos clínicos relacionados con el maíz, se resume un estudio de provocación con zeínas, directamente en contacto con la mucosa rectal de celíacos. Se trata de una cohorte de trece pacientes adultos con EC, seis de los cuales mostraron signos de reacción inflamatoria, aunque la respuesta fue menor que la obtenida en una estimulación con gluten de trigo.²⁷ En este mismo estudio, un grupo de individuos sanos, no presentó respuesta ni al gluten del trigo, ni a las proteínas del maíz. Aunque en el estudio de Kristjansson et al.²⁷ se evaluó la respuesta innata involucrada en la EC, sus resultados ponen de manifiesto la activación de neutrófilos y eosinófilos involucrados en las primeras etapas de la reacción inflamatoria en celíacos.

Respecto a la respuesta humoral, diversos autores han expuesto que algunos pacientes celíacos presentan títulos de anticuerpos contra antígenos del maíz.²⁸⁻³¹ Los inmunoensayos ELISA competitivos han mostrado que las IgAs de algunos celíacos reconocen específicamente secuencias proteicas del maíz y no se trata de una simple reactividad cruzada. En el paso previo a la producción de anticuerpos, las células T colaboradoras deben activarse, para que a su vez, estimulen las células B.

Aunque no hay mucha información al respecto, en un estudio donde se estimularon células T intestinales de celíacos, una línea celular de un paciente (de una cohorte de siete) con EC, produjo interferón gamma (IFN- γ) después de la estimulación con prolaminas de maíz.³²

Para explicar la presentación de antígenos del maíz en la EC, se han realizado diversos tipos de estudios de modelaje *in vitro* e *in silico*. De los resultados se infiere que algunas secuencias en las

prolaminas de maíz, son buenas candidatas para ligarse eficientemente a las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8,³³ un paso clave en la patogénesis de la EC. También se ha mostrado que algunas secuencias en el maíz, permanecen inmunoreactivas para la IgA de celíacos, después de una digestión gastrointestinal simulada con pepsina y tripsina. Además, una vez tratadas exhaustivamente con proteasas, permanecen secuencias peptídicas de zeínas con capacidad de unirse a las moléculas HLA de clase II, involucradas en la patogénesis de la EC.³³

Las cadenas laterales de aminoácidos que se unen a los receptores HLA de clase II, hacen contacto con sitios específicos de la molécula. Para los del tipo HLA-DQ8, los residuos de aminoácidos requeridos en el antígeno son de glutamina (que se convierte en ácido glutámico por acción de la transglutaminasa tisular) en las posiciones P1 y P9 del péptido. Para los del tipo HLA-DQ2, se requiere la glutamina en las posiciones P4, P6 y P7 del péptido.³⁴

Entre los productos de una digestión de zeínas exhaustiva, está LQQAIAASNIPLSPLLFFQQSPALSLVQSLVQTIR, un péptido con residuos de glutamina en las posiciones adecuadas para unirse eficientemente a los HLA-DQ8.³³

Según Köning,³⁵ en las etapas tempranas del desarrollo de la EC, se origina una amplia respuesta de células T específicas para el gluten, que puede estar dirigida hacia cualquiera de los péptidos inmunogénicos. Por su parte la secreción de IFN- γ , incrementa la expresión de los HLA-DQ2 en la superficie de las células presentadoras de antígenos, haciendo más eficiente la presentación de péptidos. Eventualmente la respuesta de células T, se enfocará en los péptidos más inmunogénicos y estables. Entre ellos pudiera estar alguno de los péptidos de las prolaminas del maíz.

El hecho de que se hayan publicado escasos estudios sobre el efecto adverso del maíz en los celíacos, requiere de una amplia revisión. Una consideración importante sería el peso del maíz en la dieta, especialmente su consumo antes del desarrollo de la EC. En la población de México y América Central, el maíz es un alimento primordial, de consumo diario; incluso el atole (una bebida espesa, hecha con harina de maíz mezclada con agua o leche) es un producto de introducción temprana en la dieta infantil. Así en un estudio reciente, un total de 5 celíacos de una cohorte de 24, presentaron reactividad positiva de clase IgA frente a las zeínas.³³

En la población mexicana del Noroeste del país, que es la de nuestros estudios, el maíz se usa tanto como el trigo, en la dieta habitual.³⁶ En esta forma, las secuencias inmunogénicas de las zeínas estarían presentándose al mismo tiempo, que las secuencias inmunogénicas de las gliadinas, en los individuos con predisposición genética a la EC. Sin embargo, no en todos los casos se da la respuesta inmune contra las zeínas, ya que como en las aveninas, las secuencias inmunogénicas están en menor cantidad que en las gliadinas.

5. Las caseínas bovinas y su sorprendente efecto en la EC

Es común en los enfermos celíacos la intolerancia a la lactosa, especialmente cuando la mucosa intestinal no se ha recuperado por completo al iniciar el tratamiento dietario sin gluten. Sin embargo, hay casos que aun bien recuperados, no toleran la leche de vaca y se puede probar que no es por intolerancia a la lactosa. Hace unos años, se sospechaba que algunos péptidos del

gluten podrían pasar a través de la pastura conteniendo trigo, hasta la leche de la vaca. Dekking et al.,³⁷ demostraron en un experimento muy convincente, que no había péptidos inmunogénicos de las proteínas del gluten en la leche de vaca, aunque hubieran sido alimentadas con pastura conteniendo 100% de trigo. Entonces, los síntomas desencadenados en celíacos después de la ingestión de leche de vaca, no se deben a la contaminación con proteínas del gluten, sino a las propias proteínas de la leche bovina.

La IgA de algunos celíacos reconoce secuencias de alfa y beta caseínas, pero no de kappa caseínas, provenientes de leche de vaca, mientras que no reconoce ninguna de las caseínas de la leche humana.³⁰ De acuerdo con Berti et al.³⁸, dicha inmunoreactividad de IgA, se ve reducida notablemente después de la digestión de las caseínas. Sin embargo, el modelo que usaron estos autores para hidrolizar, se aleja mucho de las condiciones fisiológicas de la digestión gastrointestinal. Más aún, debido al procesamiento de la leche (tratamiento térmico), las caseínas bovinas forman agregados, lo que incrementa su resistencia a la digestión.³⁹

Por otra parte, la caseína beta tiene secuencias homólogas a las del gluten de trigo.²⁴ Por ejemplo el 33-mer (LQLQFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF) es un péptido ampliamente reconocido como péptido inmunogénico del gluten para la EC, tiene la secuencia PYPQ repetida tres veces.⁴⁰ Esta secuencia se obtiene en siete péptidos resultantes de la digestión con pepsina y tripsina de la caseína beta bovina.⁴¹ La razón por la que la IgA de celíacos, no reconoce a la caseína beta humana, puede ser porque presenta pequeñas diferencias en las secuencias con respecto a la caseína bovina y al gluten. Mientras que la digestión de gluten de trigo y caseína bovina posee péptidos con secuencias PYPQ, la hidrólisis de caseína de leche humana arrojaría péptidos como PIPQ o PVPQ.⁴² Así, los residuos de aminoácidos ramificados con grupos alifáticos de los péptidos de caseína humana, hacen que sus propiedades difieran considerablemente del péptido con tirosina con grupo aromático, de la caseína beta bovina.

En forma análoga a lo mencionado para las proteínas del maíz, las caseínas bovinas pueden inducir una reacción inflamatoria en una prueba de contacto sobre la mucosa rectal de celíacos.⁴³ Sin embargo, aún con tales evidencias de respuesta humoral y celular, tal vez no aparezca la característica de autoinmunidad de la EC: los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular. Para que se generen anticuerpos anti-transglutaminasa, es necesaria la presentación de la enzima y su sustrato, a los péptidos del gluten. La evidencia muestra que la respuesta humoral es igual para caseínas bovinas sin tratamiento, que para las tratadas previamente con transglutaminasa²⁹. Así, los péptidos hipotéticamente inmunogénicos de las caseínas bovinas, no requieren desaminación para unirse eficientemente a las moléculas HLA-DQ2/DQ8. Entonces, con la sola presencia de la caseína beta bovina, la transglutaminasa no sería presentada y no se montaría una respuesta inmune contra ella, con una consecuente falta de autoinmunidad.

La baja proporción de celíacos con síntomas después de ingerir leche de vaca resulta sorprendente en el contexto de la hipótesis de péptidos inmunogénicos en este alimento. En este caso, no se pueden hacer las mismas suposiciones acerca del escaso número de secuencias reactivas o de proporción ingerida por los hábitos dietéticos, como se hicieron para las prolaminas de avena y de maíz. Esto, porque la leche es un alimento ampliamente consumido. Lo que sí se puede decir, es que habría diferencias en el grado de digestión de las caseínas. Algunos celíacos las digerirán menos que otros, especialmente si presentan insuficiencia pancreática exocrina.⁴⁴

6. Celíacos sin respuesta a la dieta libre de gluten que no son refractarios

Cuando no hay una buena respuesta a la dieta libre de gluten, es necesario dar un seguimiento a las posibles respuestas montadas contra otras proteínas dietéticas. Independientemente del mecanismo por el cual se esté activando o no el sistema inmune de estos pacientes, se pueden aplicar pruebas sencillas y poco invasivas como los inmunoensayos ELISA, para obtener información útil sobre el tratamiento. De acuerdo con la evidencia publicada, los tres tipos de proteínas comentados en este capítulo, pudieran estar relacionados con la sintomatología persistente de pacientes con EC. Así, serían los primeros sujetos de análisis de inmunoreactividad por ELISA, seguido por un reto dietario.

Agradecimientos

Este capítulo fue preparado con el apoyo del proyecto CB-2008-1/106227, financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, México). Agradecemos a la M.C. Adriana V. Bolaños Villar, su apoyo en la edición y a Dra. Verónica Mata Haro y M.C. Rosa Olivia Méndez, por sus comentarios para enriquecer el manuscrito.

Referencias

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
2. Kasarda DD, Okita TW, Bernardin JE, Baecker PA, Nimmo CC, Lew EJ et al. *Nucleic acid (cDNA) and amino acid sequences of α -type gliadin from wheat (Triticumaestivum)*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984; 81: 4712-6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.81.15.4712>
3. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. *Celiac disease: Management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet*. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 1348-56. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i12.1348>
4. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL et al. *Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease*. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 1573-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-0055-3>
5. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. *Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 315-30.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x>
6. Codex Alimentarius Commission. *Draft revised standard for gluten-free foods*. 2008. Disponible en: <http://www.codexalimentarius.net>.
7. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. *Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach*. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2016-21.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x>

8. Leffler DA, Edwards-George JB, Dennis M, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. *A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 1227-35.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03501.x>
9. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F et al. *Non-coeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity*. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1898-906.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.236>
10. Rubio-Tapia A, Murray JA. *Classification and management of refractory celiac disease*. *Gut*. 2010; 59: 547-57. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.195131>
11. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG, Corazza GR. *How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma*. *Blood*. 2012; 119: 2458-68.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-10-385559>
12. McAllister CS, Kagnoff MF. *The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet*. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 581-600.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0318-8>
13. Accomando S, Albino C, Montaperto D, Amato GM, Corsello G. *Multiple food intolerance or refractory celiac sprue?* *Dig Liver Dis*. 2006; 38: 784-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2005.07.004>
14. Silano M, Dessì M, De Vincenzi M, Cornell H. *In vitro tests indicate that certain varieties of oats may be harmful to patients with coeliac disease*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 528-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04512.x>
15. Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Cornell HJ et al. *Avenins from different cultivars of oats elicit response by coeliac peripheral lymphocytes*. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42: 1302-5.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520701420750>
16. Ribes-Koninckx C, Alfonso P, Ortigosa L, Escobar H, Suárez L, Arranz E et al. *A beta-turn rich oats peptide as an antigen in an ELISA method for the screening of coeliac disease in pediatric population*. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30: 702-8.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00684.x>
17. Kilmartin C, Lynch S, Abuzakouk M, Wieser H, Feighery C. *Avenin fails to induce a Th1 response in coeliac tissue following in vitro culture*. *Gut*. 2003; 52: 47-52.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.1.47>
18. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, Gabrielli F, Di Cello T, Anania MC et al. *Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease*. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74: 137-40.
19. Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen A, Bratlie J et al. *Oats induced villous atrophy in coeliac disease*. *Gut*. 2003; 52: 1649-52.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.11.1649>
20. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G et al. *The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease*. *PLoS Med*. 2004; 1: e1. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0010001>
21. Holm K, Mäki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T et al. *Oats in the treatment of childhood coeliac disease: A 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1463-72.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02908.x>

22. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A et al. *Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease*. *Sci Transl Med*. 2010; 2: 41-51. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3001012>
23. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YM, De HW, Drijfhout JW et al. *Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains*. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1105-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01204-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01204-6)
24. Darewicz M, Dziuba J, Minkiewicz P. *Computational characterization and identification of peptides for in silico detection of potentially celiac-toxic proteins*. *Food Sci Technol Int*. 2007; 13: 125-33. <http://dx.doi.org/10.1177/1082013207077954>
25. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ et al. *The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 12390-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2135229100>
26. Cabrera-Chávez F, Rouzaud-Sández O, Sotelo-Cruz N, Calderón de la Barca AM. *Transglutaminase treatment of wheat and maize prolamins of bread increases the serum IgA reactivity of celiac disease patients*. *J Agric Food Chem*. 2008; 56: 1387-91. <http://dx.doi.org/10.1021/jf0724163>
27. Kristjánsson G, Högman M, Venge P, Hällgren R. *Gut mucosal granulocyte activation precedes nitric oxide production: Studies in coeliac patients challenged with gluten and corn*. *Gut*. 2005; 54: 769-74. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.057174>
28. Skerrett JH, Devery JM, Penttila IA, La Brooy JT. *Cellular and humoral responses in coeliac disease. 2. Protein extracts from different cereals*. *Clin Chim Acta*. 1991; 204: 109-22. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90222-X](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(91)90222-X)
29. Cabrera-Chávez F, Rouzaud-Sández O, Sotelo-Cruz N, Calderón de la Barca AM. *Bovine milk caseins and transglutaminase-treated cereal prolamins are differentially recognized by IgA of celiac disease patients according to their age*. *J Agric Food Chem*. 2009; 57: 3754-9. <http://dx.doi.org/10.1021/jf802596g>
30. Cabrera-Chávez F, Calderón de la Barca AM. *Bovine milk intolerance in celiac disease is related to IgA reactivity to α and β -caseins*. *Nutrition*. 2009; 25: 715-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.01.006>
31. Hurtado-Valenzuela JG, Sotelo-Cruz N, López-Cervantes G, de la Barca AM. *Tetany caused by chronic diarrhea in a child with celiac disease: A case report*. *Cases J*. 2008; 1: 176. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-1-176>
32. Bergamo P, Maurano F, Mazzarella G, Iaquinto G, Vocca I, Rivelli AR et al. *Immunological evaluation of the alcohol-soluble protein fraction from gluten-free grains in relation to celiac disease*. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55: 1266-70. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201100132>
33. Cabrera-Chávez F, Iametti S, Miriani M, Calderón de la Barca AM, Mamone G, Bonomi F. *Maize prolamins resistant to peptic-tryptic digestion maintain immune-recognition by IgA from some celiac disease patients*. *Plant Foods Hum Nutr*. 2012; 67: 24-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s11130-012-0274-4>
34. Qiao SW, Sollid LM, Blumberg RS. *Antigen presentation in celiac disease*. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21: 111-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2009.03.004>
35. Koning F. *Celiac disease: quantity matters*. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 541-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0321-0>

36. Ortega MI, Valencia ME. *Measuring the intakes of foods and nutrients of marginal populations in North-West Mexico*. Public Health Nutr. 2002; 5: 907-10.
<http://dx.doi.org/10.1079/PHN2002379>
37. Dekking L, Koning F, Hosek D, Ondrak TD, Taylor SL, Schroeder JW et al. *Intolerance of celiac disease patients to bovine milk is not due to the presence of T-cell stimulatory epitopes of gluten*. Nutrition. 2009; 25: 122-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2008.07.009>
38. Berti C, Trovato C, Bardella MT, Forlani, F. *IgA anti-gliadin antibody immunoreactivity to food proteins*. Food Agric Immunol. 2003; 15: 217-23.
<http://dx.doi.org/10.1080/09540100400003204>
39. Dupont D, Mandalari G, Mollé D, Jardin J, Rolet-Répécaud O, Duboz G et al. *Food processing increases casein resistance to simulated infant digestion*. Mol Nutr Food Res. 2010; 54: 1677-89. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200900582>
40. Qiao SW, Bergseng E, Molberg Ø, Xia J, Fleckenstein B, Khosla C et al. *Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion*. J Immunol. 2004; 173: 1757-62.
41. Deutsch SM, Molle D, Gagnaire V, Piot M, Atlan D, Lortal S. *Hydrolysis of sequenced beta-casein peptides provides new insight into peptidase activity from thermophilic lactic acid bacteria and highlights intrinsic resistance of phosphopeptides*. Appl Environ Microbiol. 2000; 66: 5360-7. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.66.12.5360-5367.2000>
42. Greenberg R, Groves ML, Dower HJ. *Human beta-casein. Amino acid sequence and identification of phosphorylation sites*. J Biol Chem. 1984; 259: 5132-8.
43. Kristjánsson G, Venge P, Hällgren R. *Mucosal reactivity to cow's milk protein in coeliac disease*. Clin Exp Immunol. 2007; 147: 449-55.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03298.x>
44. Malterre T. *Digestive and nutritional considerations in celiac disease: Could supplementation help?* Altern Med Rev. 2009; 14: 247-57.