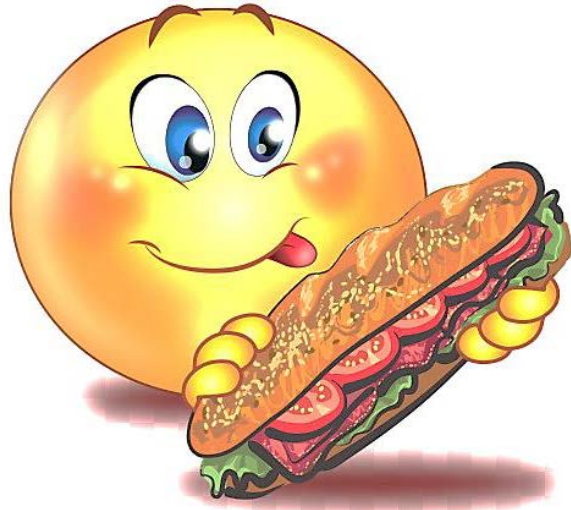


“INTOLERANCIA O SENSIBILIDAD AL GLUTEN: THAT’S THE QUESTION”



MARGARIDA CASTELL

Secció de Fisiologia
Departament de Bioquímica i Fisiologia
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària
Universitat de Barcelona



[Empty grey bar]



Reacción alérgica



Enfermedad celíaca

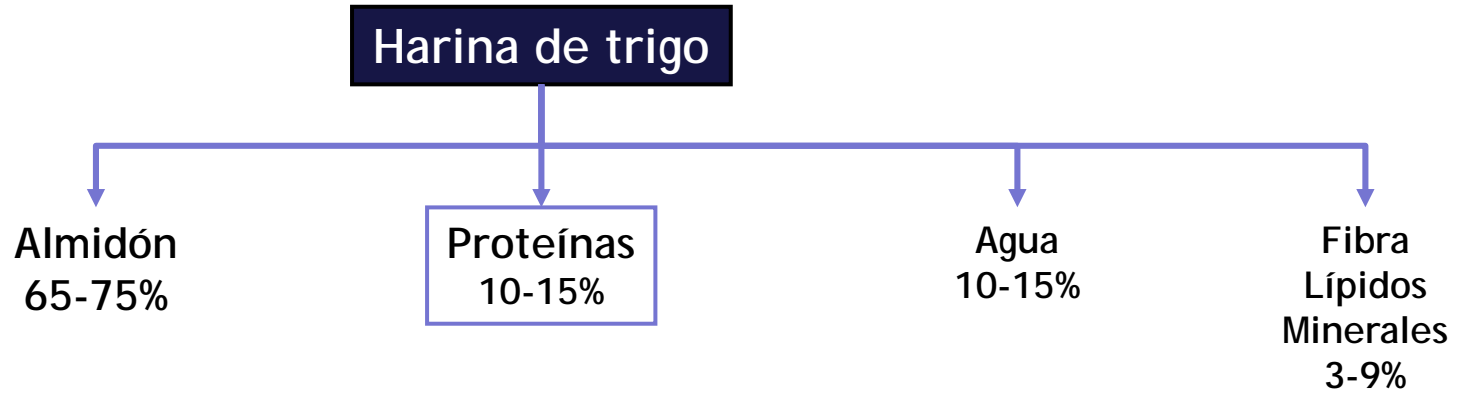


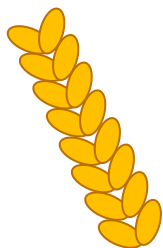
Sensibilidad al gluten/trigo no celíaca





COMPOSICIÓN DEL TRIGO





COMPOSICIÓN DEL TRIGO

Harina de trigo

Almidón
65-75%

Proteínas
10-15%

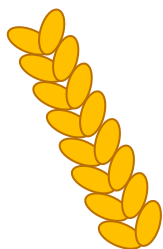
Agua
10-15%

Fibra
Lípidos
Minerales
3-9%

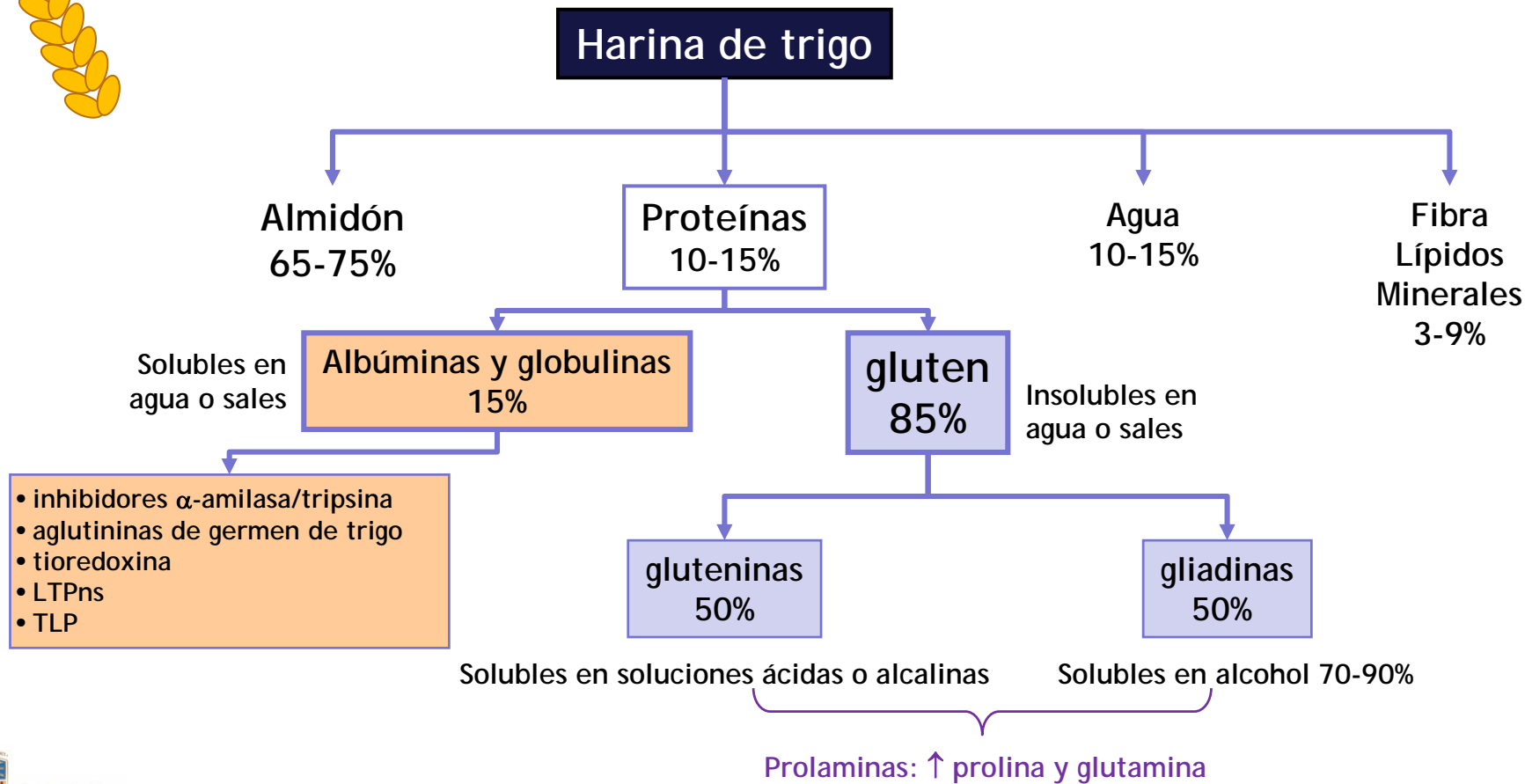
Solubles en
agua o sales

Albúminas y globulinas
15%

- inhibidores α -amilasa/tripsina
- aglutininas de germen de trigo
- tioredoxina
- LTPns
- TLP



COMPOSICIÓN DEL TRIGO

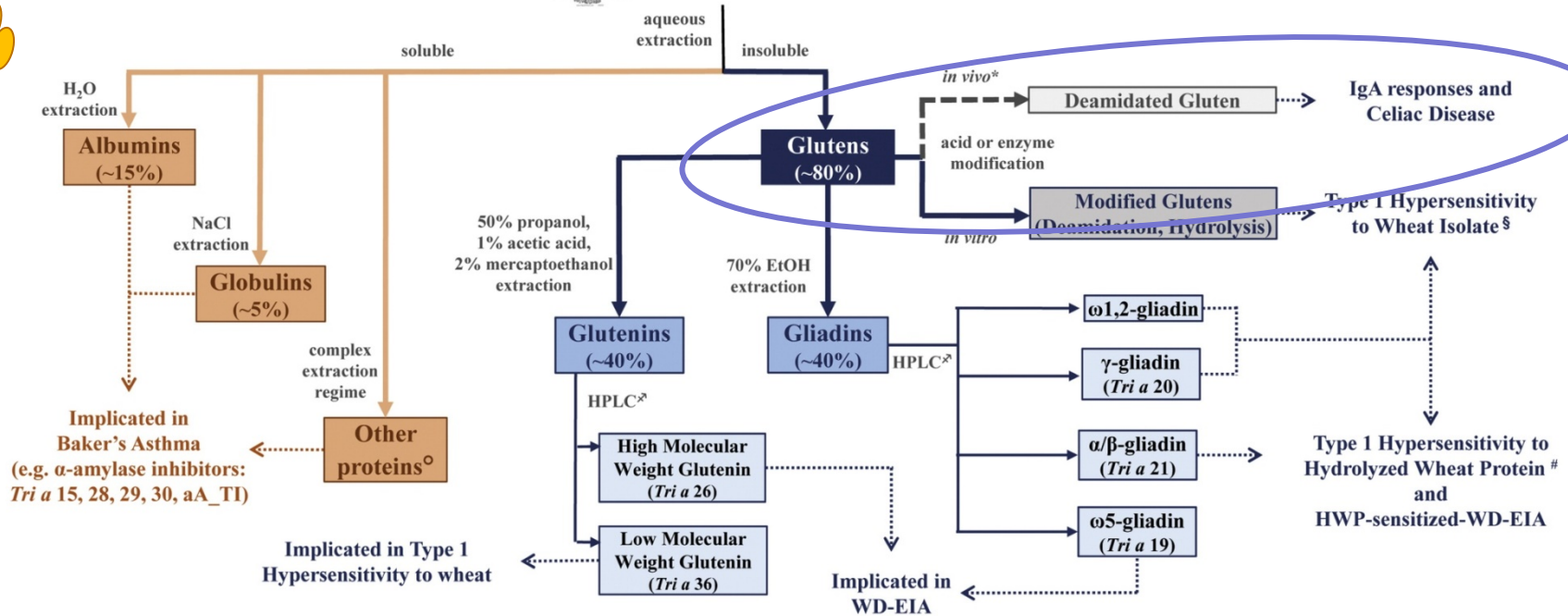


COMPOSICIÓN DEL TRIGO

J Allerg Clin Immunol 2015 135, 985-987



Wheat (*Triticum aestivum*)



^o Includes α -amylase and protease inhibitors, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Tri a* 34), serpin (*Tri a* 33), triosephosphate isomerase (*Tri a* 31), farinins, purinins, peroxidase, others

^x HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

* Via tissue transglutaminase

§ Used as food emulsifier and stabilizer. Found in: meat-based products; reconstituted meat; ready-cooked vegetable dishes; industry-processed soups, cakes, and cookies.⁵

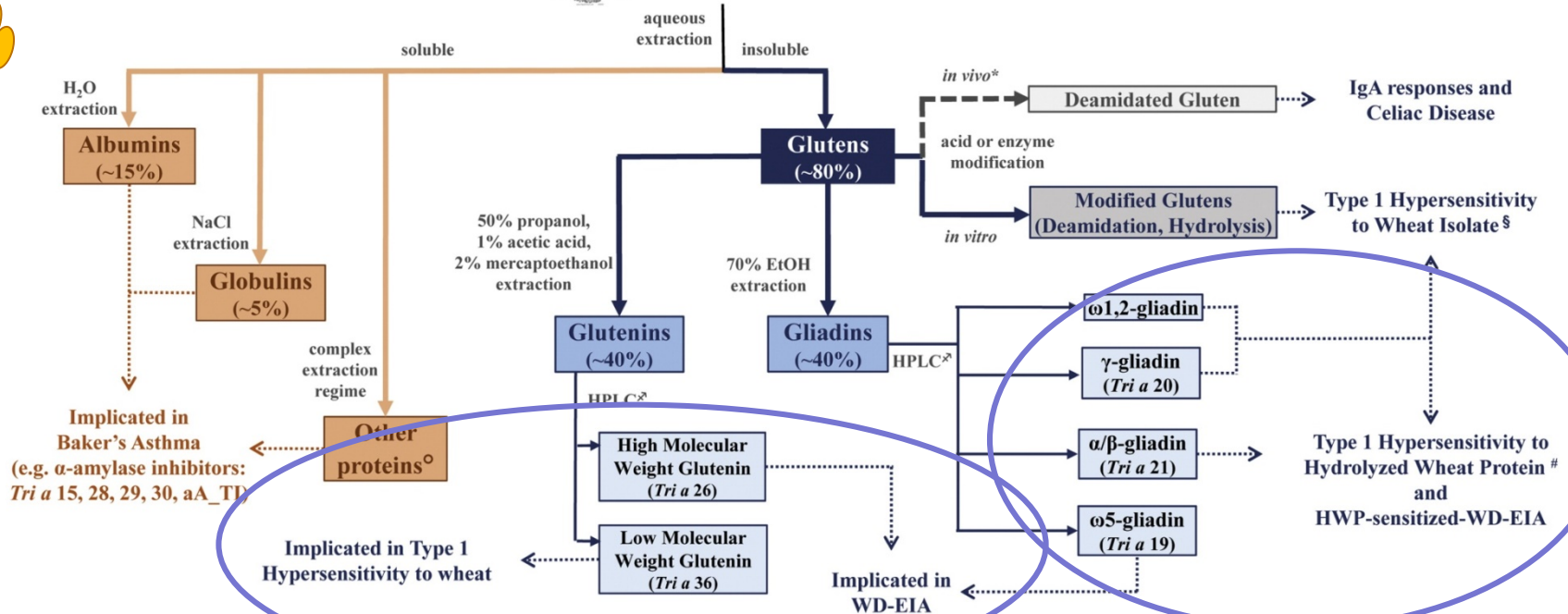
HWP: Hydrolyzed Wheat Protein (wheat hydrolysate). Found in: Non-foods-- cosmetics, soaps, shampoo, and hair conditioner; Foods-- preserved foods, ham, and liver pâté.⁴



COMPOSICIÓN DEL TRIGO



Wheat (*Triticum aestivum*)



° Includes α-amylase and protease inhibitors, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Tri a 34*), serpin (*Tri a 35*), triosephosphate isomerase (*Tri a 31*), farinins, purinins, peroxidase, others

× HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

* Via tissue transglutaminase

§ Used as food emulsifier and stabilizer. Found in: meat-based products; reconstituted meat; ready-cooked vegetable dishes; industry-processed soups, cakes, and cookies.⁵

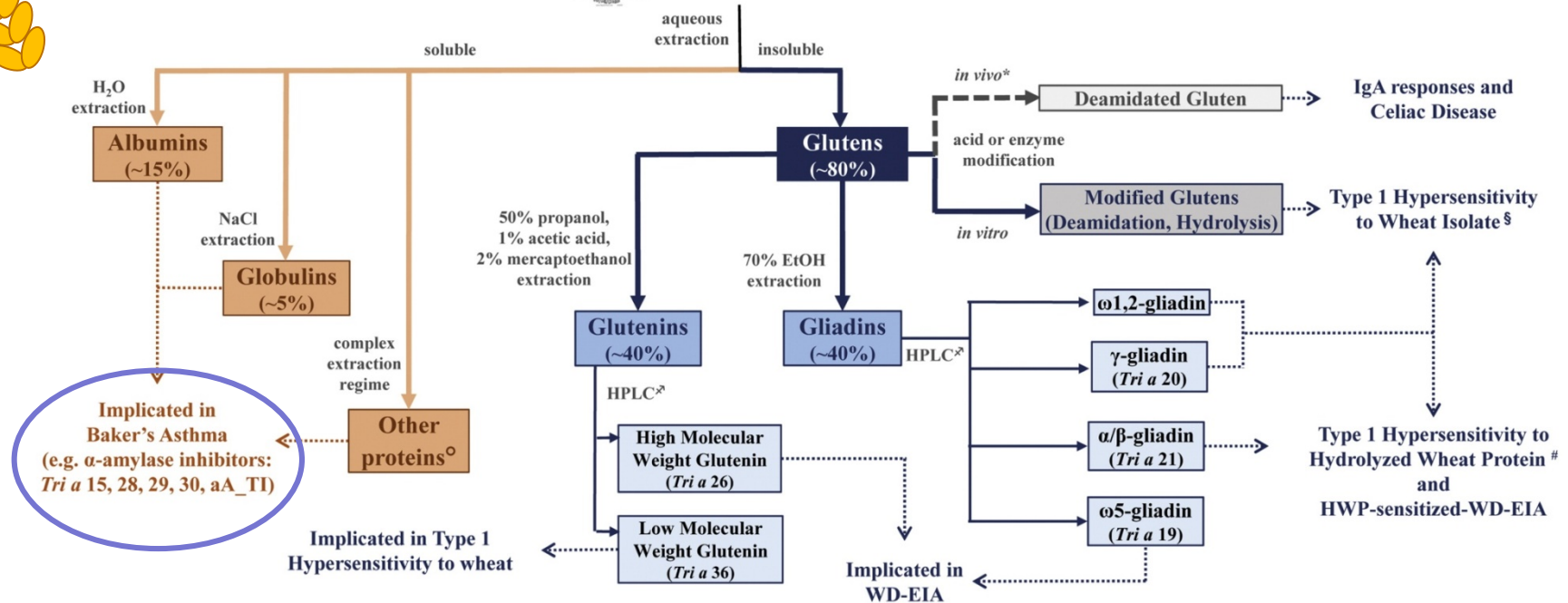
HWP: Hydrolyzed Wheat Protein (wheat hydrolysate). Found in: Non-foods-- cosmetics, soaps, shampoo, and hair conditioner; Foods-- preserved foods, ham, and liver pâté.⁴



COMPOSICIÓN DEL TRIGO



Wheat (*Triticum aestivum*)



° Includes α -amylase and protease inhibitors, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (Tri a 34), serpin (Tri a 33), triosephosphate isomerase (Tri a 31), farinins, purinins, peroxidase, others

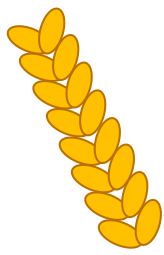
× HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

* Via tissue transglutaminase

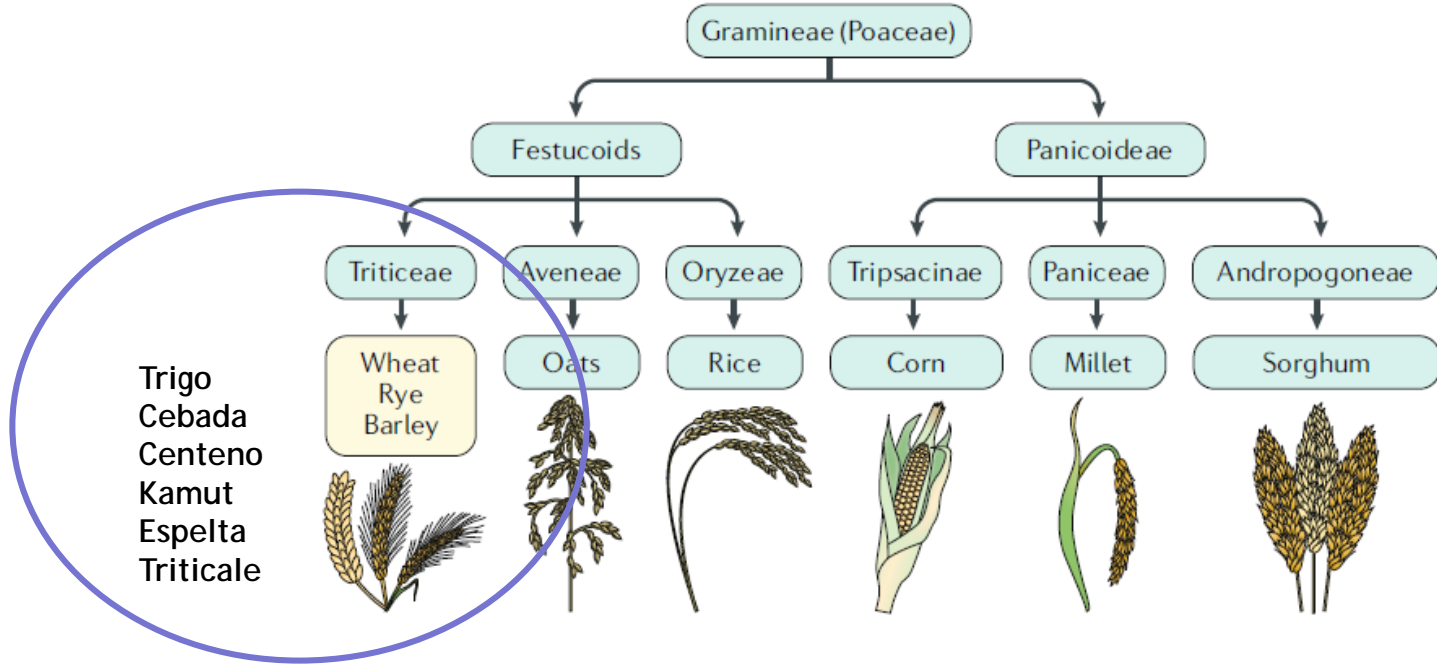
§ Used as food emulsifier and stabilizer. Found in: meat-based products; reconstituted meat; ready-cooked vegetable dishes; industry-processed soups, cakes, and cookies.⁵

HWP: Hydrolyzed Wheat Protein (wheat hydrolysate). Found in: Non-foods-- cosmetics, soaps, shampoo, and hair conditioner; Foods-- preserved foods, ham, and liver pâté.⁴

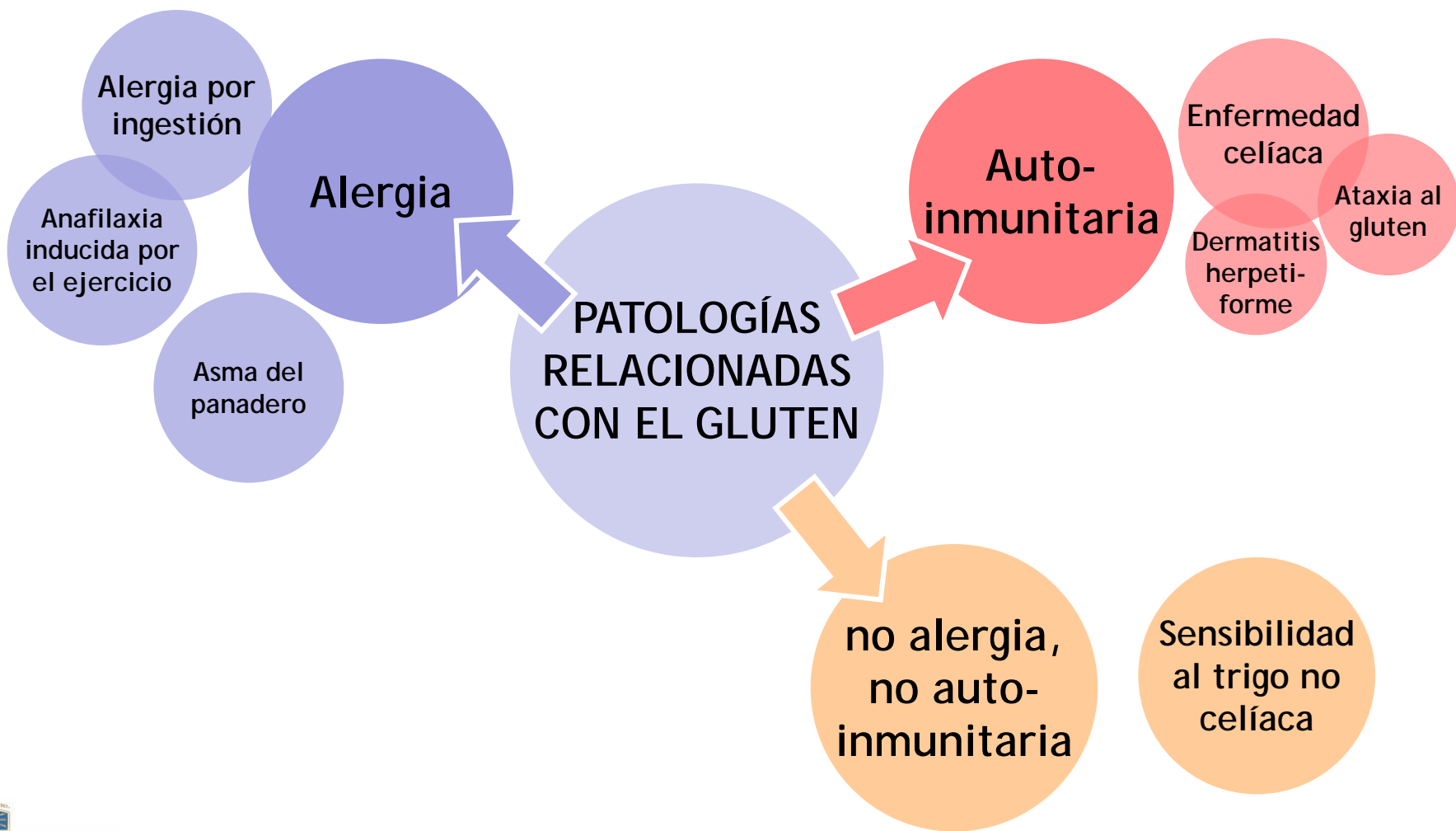




GLUTEN

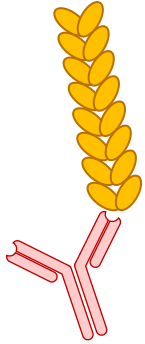


Trigo
Cebada
Centeno
Kamut
Espelta
Triticale

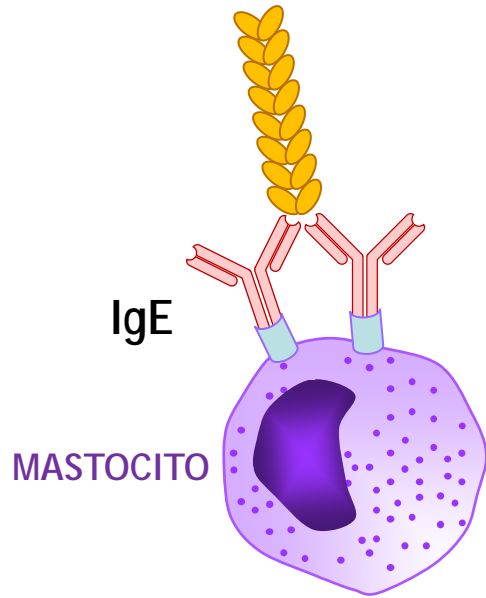


Alergia

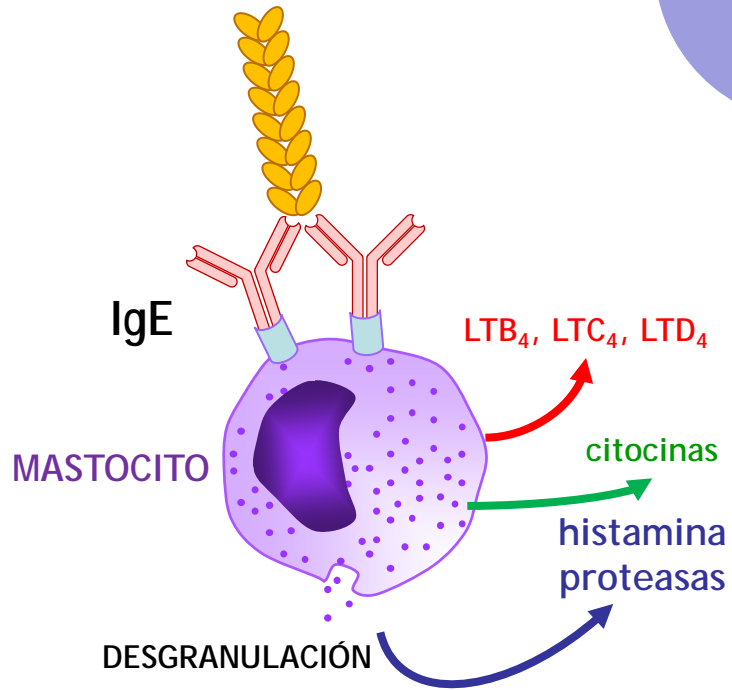
IgE



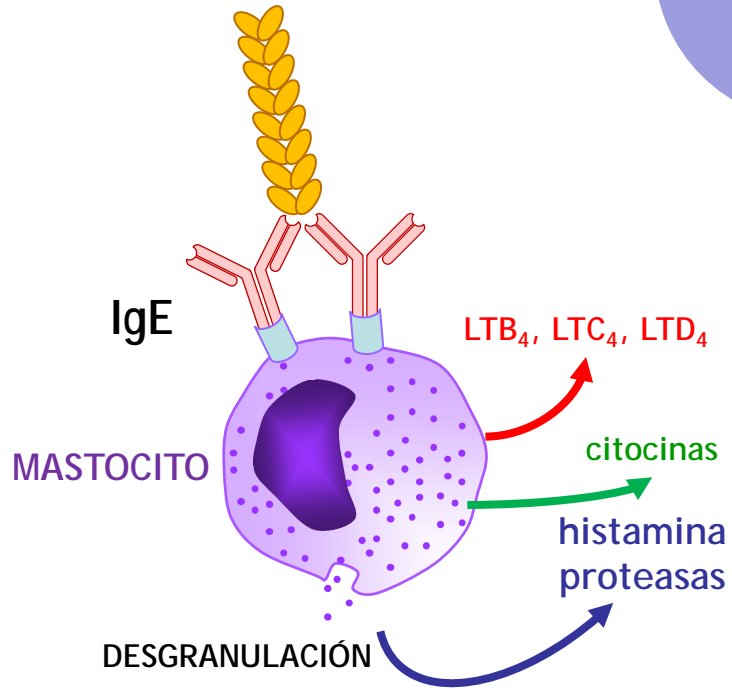
Alergia



Alergia



Alergia



Síntomas (<2h):

- cutáneos
- gastrointestinales

FOOD ALLERGY SIGNS AND SYMPTOMS

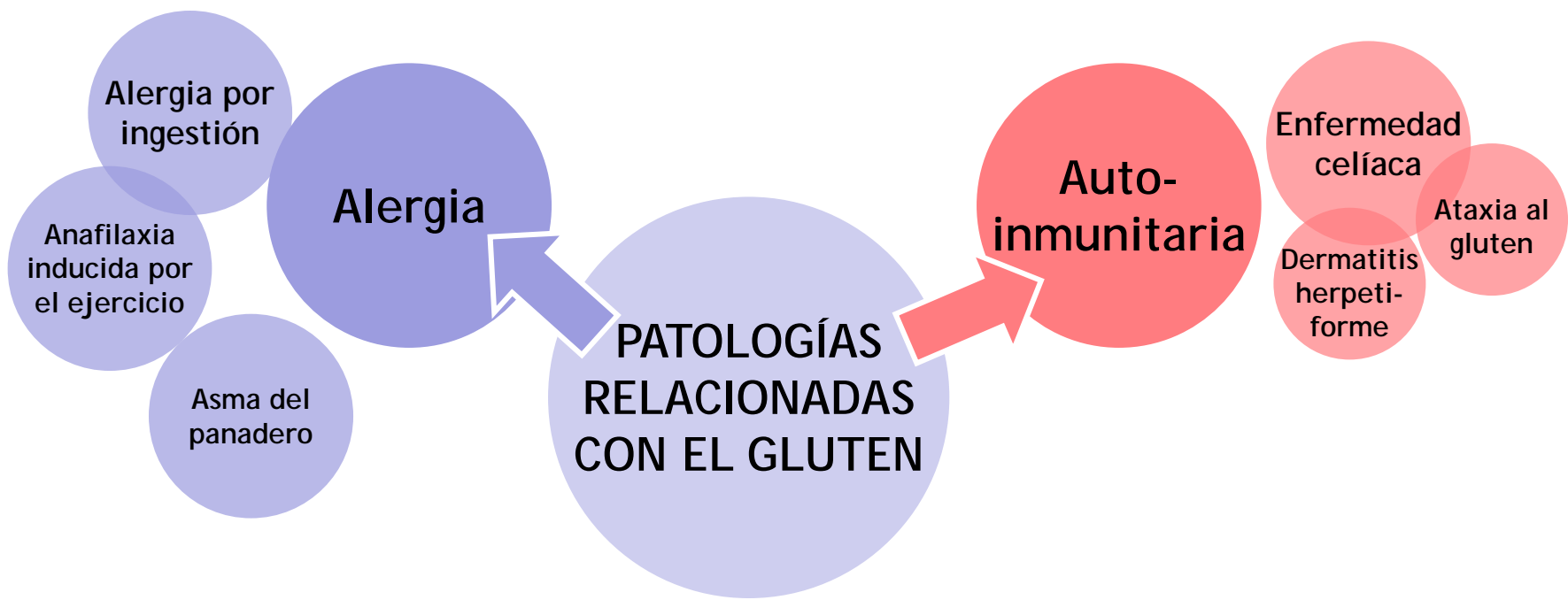


Alergia

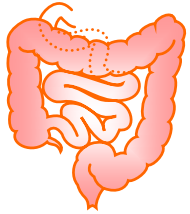
Diagnóstico:

- anamnesis
- [IgE específica] plasmática
- Pruebas cutáneas
- Pruebas de provocación





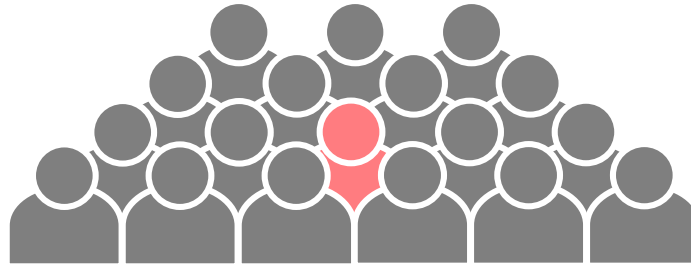
Enfermedad celíaca



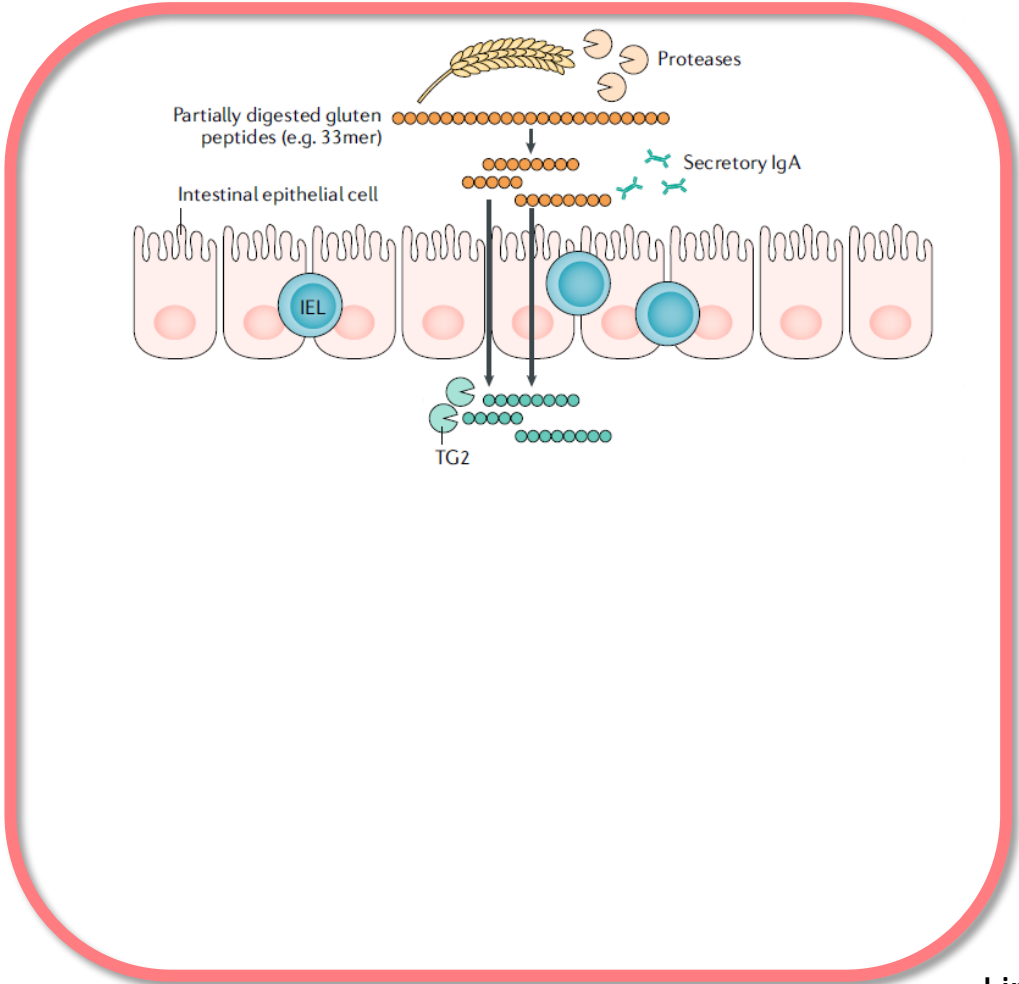
Enteropatía provocada por el gluten que afecta al intestino delgado (síndrome de malabsorción), está mediada por activación del sistema inmunitario (formación de autoanticuerpos).

Prevalencia: 1%

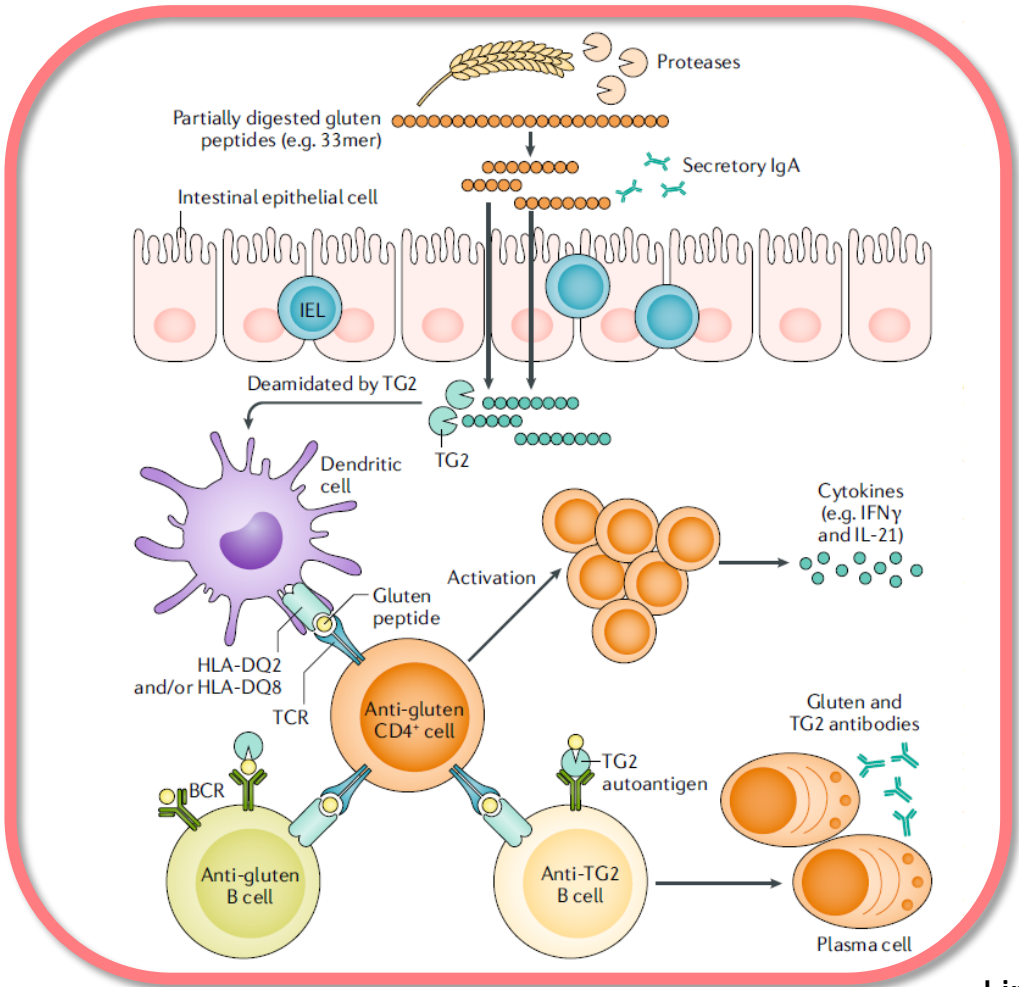
Se produce en individuos genéticamente predispuestos (HLA-DQ2 o HLA-DQ8).



Enfermedad celíaca

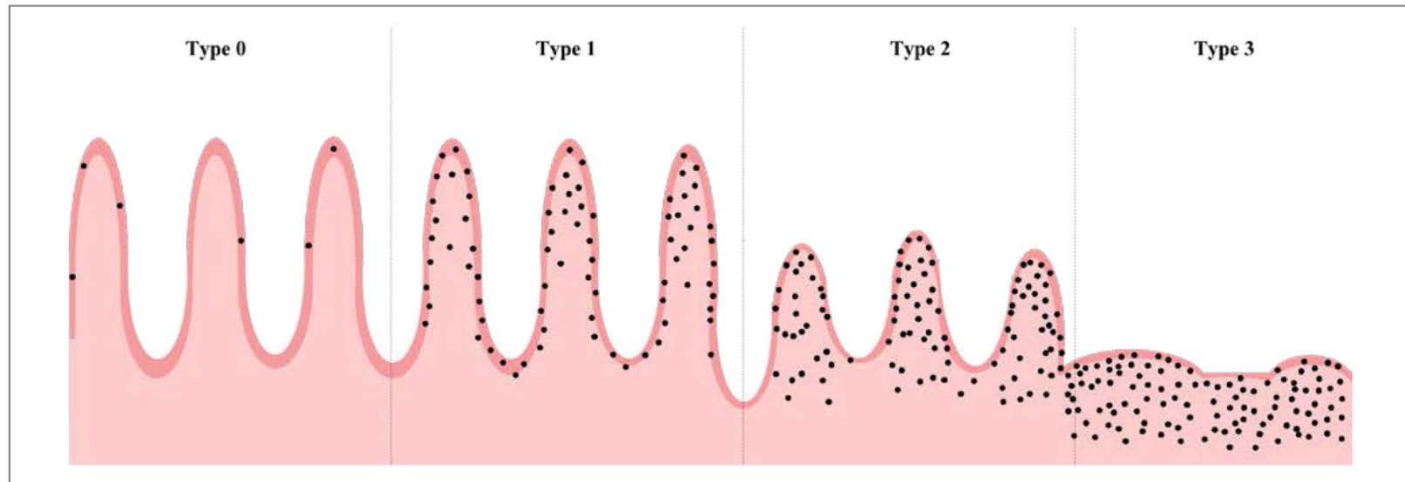


Enfermedad celíaca



Diagnóstico:

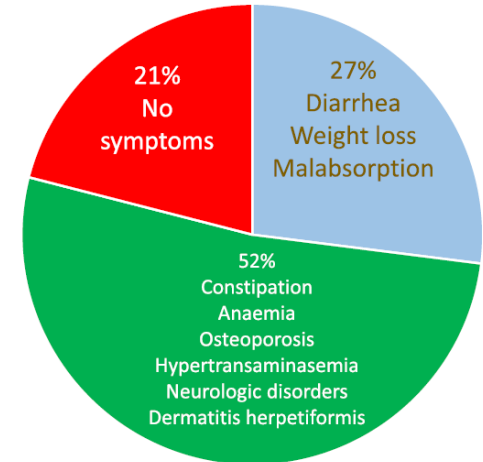
- anamnesis
- análisis serológico: Ac antiTG2
- análisis histológico



Enfermedad celíaca

EC subclínica

EC clásica



EC no clásica

Caio et al (2019) BMC Medicine 17:142

- Dental enamel hypoplasia
- Recurrent aphthous mouth ulceration

- Short stature
- Delayed puberty

- Elevated liver transaminases
- Hepatitis

- Iron-deficiency anaemia

- Arthralgia
- Arthritis
- Osteopenia
- Osteoporosis
- Bone fractures

- Gastrointestinal manifestations
- Extraintestinal manifestations

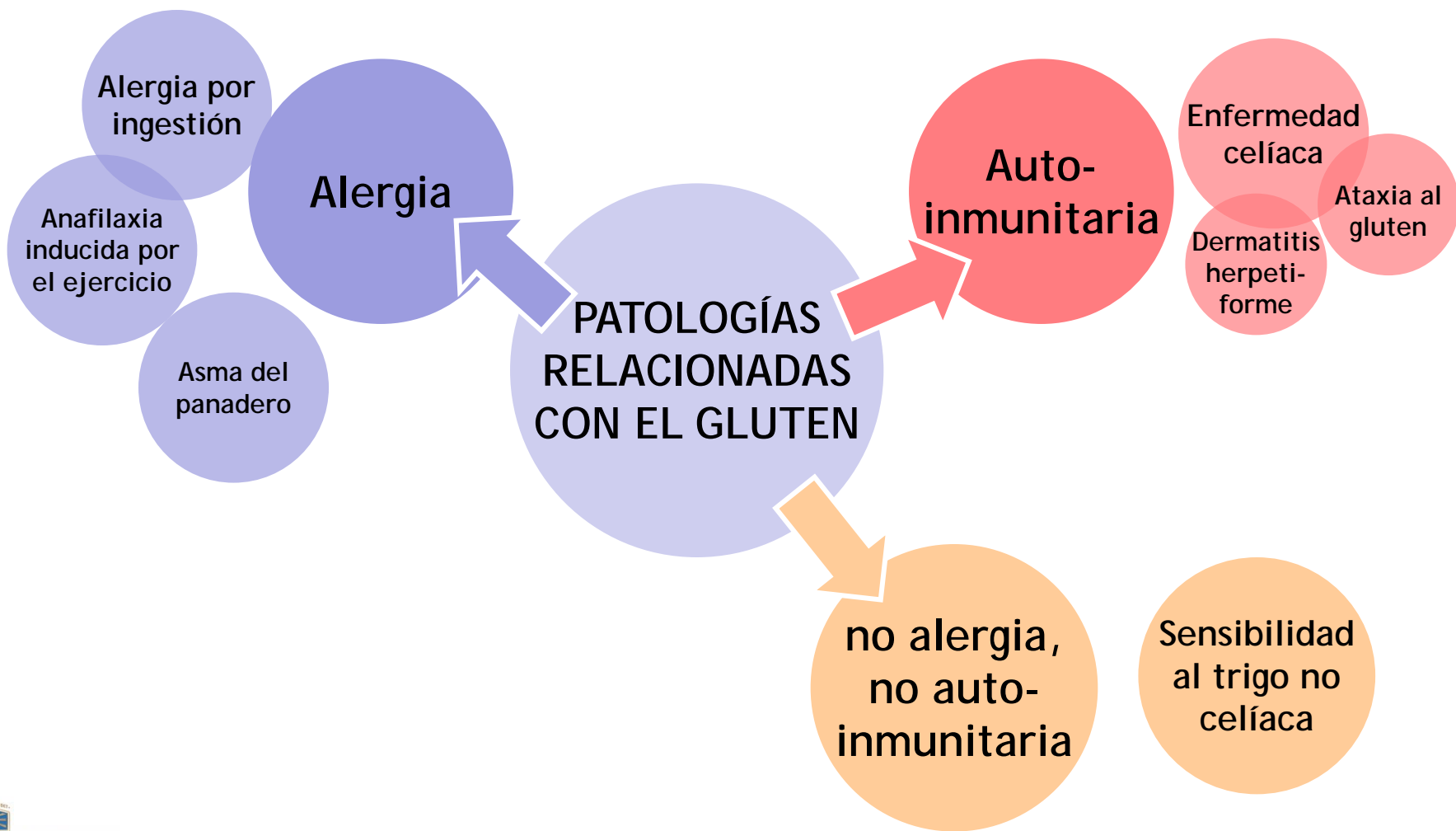


- Recurring headaches
- Peripheral neuropathy
- Epilepsy and seizures
- Anxiety
- Depression
- Cerebellar ataxia
- Chronic fatigue

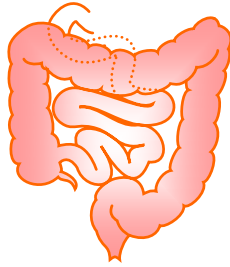
- Diarrhoea
- Loose stools
- Dyspepsia
- Flatulence
- Chronic abdominal pain
- Vomiting
- Chronic constipation
- Distended abdomen
- Growth retardation (in children)
- Anorexia
- Weight loss

- Dermatitis herpetiformis

Lindfors et al (2019) Nature Rev 5:3



Sensibilidad
al trigo no
celíaca



Síndrome que cursa con presencia de síntomas digestivos y extraintestinales que aparecen después de la ingesta de alimentos que contienen gluten (trigo, cebada, centeno) y remiten con su retirada.

Características

- Se manifiesta con síntomas intestinales y/o extraintestinales (similares a EC, AT o SII)
- No es alergia no es enfermedad celíaca
- Mejora con la DSG, recae con la reintroducción de la DCG
- No tiene biomarcadores

Sensibilidad
al trigo no
celíaca

Historia

GASTROENTEROLOGY 79:801-806, 1980

Gluten-Sensitive Diarrhea Without Evidence of Celiac Disease

B. T. COOPER, G. K. T. HOLMES, R. FERGUSON, R. A. THOMPSON, R. N. ALLAN, and W. T. COOKE

The Nutritional and Intestinal Unit, The General Hospital, Birmingham and The Regional Immunology Laboratory, East Birmingham Hospital, Birmingham, England

Eight adult female patients suffering from abdominal pain and chronic diarrhea which was often incapacitating and frequently nocturnal, had dramatic relief on a gluten-free diet and return of symptoms after gluten challenge. Previous nonspecific measures and a milk-free diet were ineffective. Multiple jejunal biopsies showed minor, but significant changes in cellularity which returned to normal on the gluten-free diet. Apart from a slight increase in jejunal cellularity, no immunological abnormalities were found after gluten challenge. Steatorrhea or other biochemical defects, common in celiac disease, were not found. It was concluded that these patients had a gluten-sensitive diarrhea, but had no evidence of celiac disease.

definitive diagnosis, or effective treatment despite extensive investigation. None had any history of celiac disease in childhood, or had relatives with celiac disease, or symptoms suggestive of this disorder. None suffered from any atopic complaint, or skin rash resembling dermatitis herpetiformis. All were of English parentage, born in England and had lived all their lives in England. After withdrawal of gluten from the diet, 9 showed dramatic clinical improvement (responders), and 8 showed no significant clinical response or morphologic change in their jejunal biopsy (nonresponders). The responders were all women aged 24-47 yr (mean 34 yr) and are the main consideration of this paper.

Presenting Symptoms and Signs (Table 1)

Duration of symptoms before presentation ranged from 7 mo to 20 yr (mean 5 yr). All patients had severe

Sensibilidad
al trigo no
celíaca

Historia

GASTROENTEROLOGY 79:801-806, 1980

2011: “sensibilidad al gluten”

2012: “sensibilidad al gluten no celíaca”

2019: “sensibilidad al trigo no celíaca”

Abstract
The Nutritional and Intestinal Unit, The General Hospital, Birmingham and The
Regional Immunology Laboratory, East Birmingham Hospital, Birmingham, England

Eight adult female patients suffering from abdominal pain and chronic diarrhea which was often incapacitating and frequently nocturnal, had dramatic relief on a gluten-free diet and return of symptoms after gluten challenge. Previous nonspecific measures and a milk-free diet were ineffective. Multiple jejunal biopsies showed minor, but significant changes in cellularity which returned to normal on the gluten-free diet. Apart from a slight increase in jejunal cellularity, no immunological abnormalities were found after gluten challenge. Steatorrhea or other biochemical defects, common in celiac disease, were not found. It was concluded that these patients had a gluten-sensitive diarrhea, but had no evidence of celiac disease.

definitive diagnosis, or effective treatment despite extensive investigation. None had any history of celiac disease in childhood, or had relatives with celiac disease, or symptoms suggestive of this disorder. None suffered from any atopic complaint, or skin rash resembling dermatitis herpetiformis. All were of English parentage, born in England and had lived all their lives in England. After withdrawal of gluten from the diet, 9 showed dramatic clinical improvement (responders), and 8 showed no significant clinical response or morphologic change in their jejunal biopsy (nonresponders). The responders were all women aged 24-47 yr (mean 34 yr) and are the main consideration of this paper.

Presenting Symptoms and Signs (Table 1)

Duration of symptoms before presentation ranged from 7 mo to 20 yr (mean 5 yr). All patients had severe

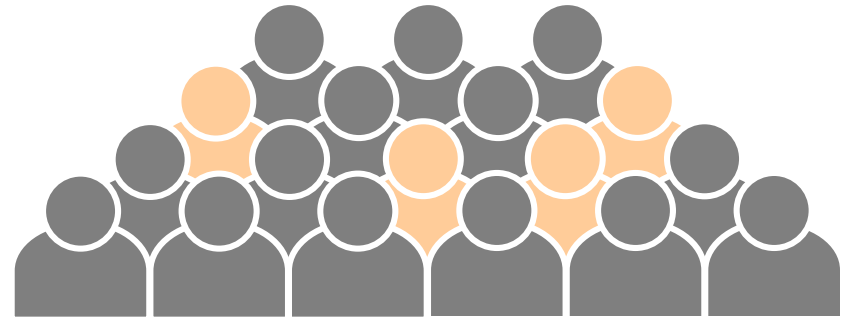
Sensibilidad al trigo no celíaca

Prevalencia:

- Difícil de establecer
- Posiblemente superior a la de EC
- Se ha estimado ~6%
- Más frecuente en mujeres (4:1)

Factores genéticos:

- 50% de pacientes: HLA-DQ2 o HLA-DQ8



Sensibilidad
al trigo no
celíaca

Semiología

A las pocas horas (máximo algunos días)

- Intestinal:

- dolor abdominal
- hinchazón
- diarrea
- etc.



PAIN



BLOATING

- Extraintestinal:

- malestar general
- dolor de cabeza
- cansancio
- ansiedad
- etc.

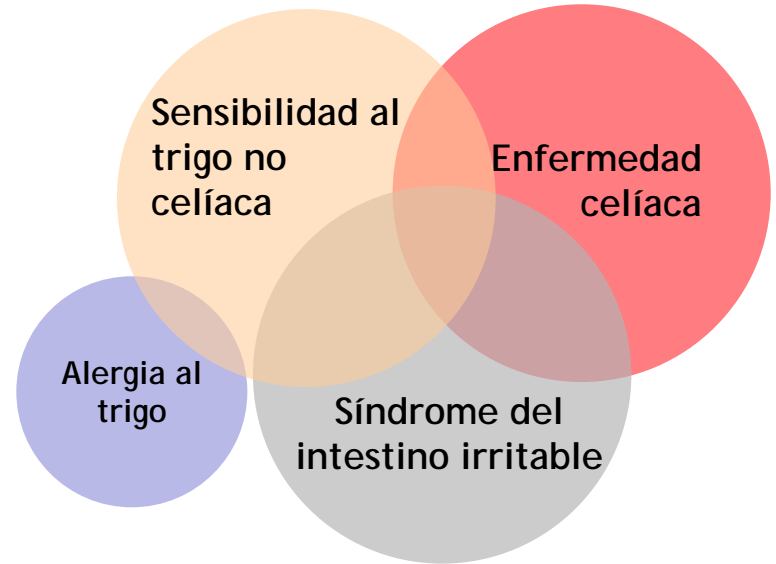


Table 1

Symptoms of non-celiac gluten sensitivity disorders (NCGS).

Disturbances

Intestinal

- Abdominal pains (68%)^a
- Diarrhoea (33%)^a
- Nausea
- Body mass loss
- Bloating, flatulence

Cutaneous 40%^a

- Erythema
- Eczema

General

- Headache (35%), bone and joint pain (11%)^a
- Muscle contractions (34%)^a
- Numbness of hands and feet (20%)^a
- Chronic tiredness (33%)^a

Haematological

- Anaemia (20%)^a

Behavioural

- Disturbance in attention^a
- Depression (22%)^a
- Hyperactivity

Ataxia

Dental

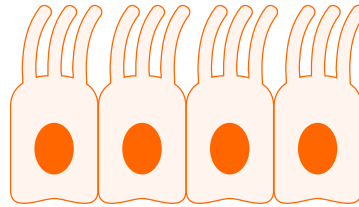
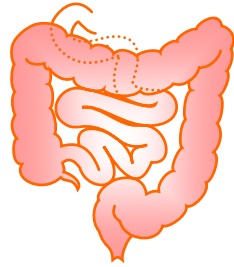
- Chronic ulcerative stomatitis
-

Sensibilidad
al trigo no
celíaca

Etiología



Patogénesis



Semiología



PAIN

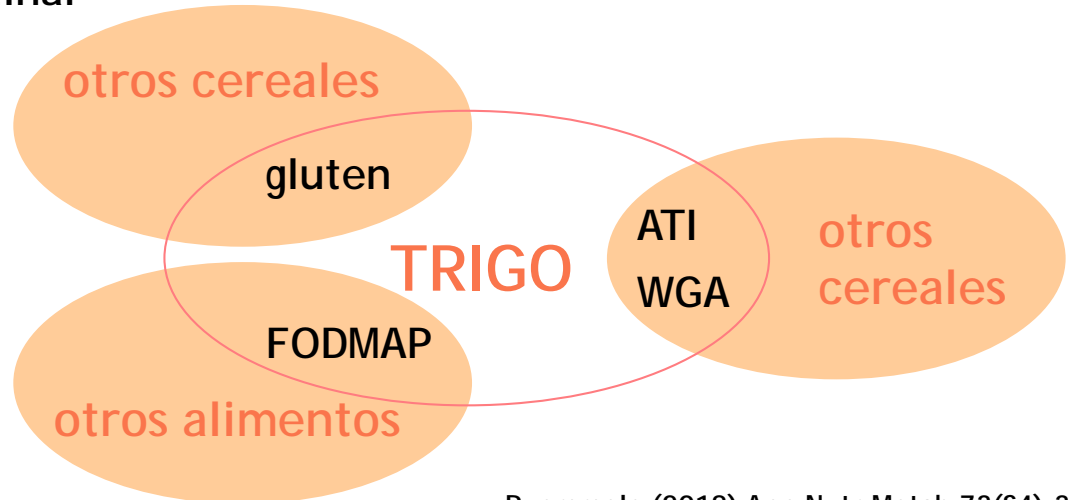


BLOATING

Sensibilidad
al trigo no
celíaca

Etiología:

- Proteínas:
 - Gluten
 - Inhibidores de α -amilasa-tripsina (ATI)
 - Aglutininas de germen de trigo (WGA)
 - No proteínas:
 - FODMAP (mono-, di- y oligosacáridos fermentables y poliones)
- + disbiosis intestinal

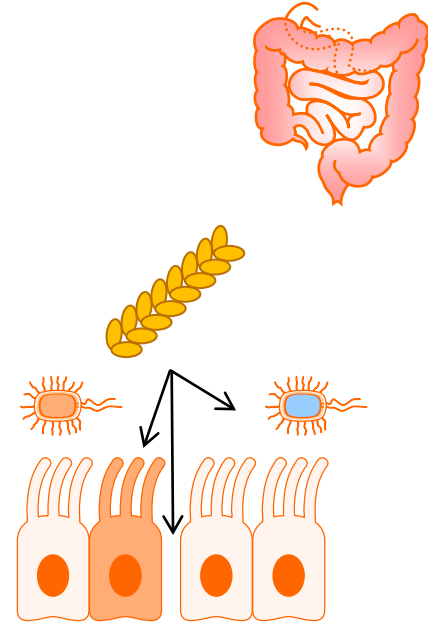


Sensibilidad
al trigo no
celíaca

Patogénesis:

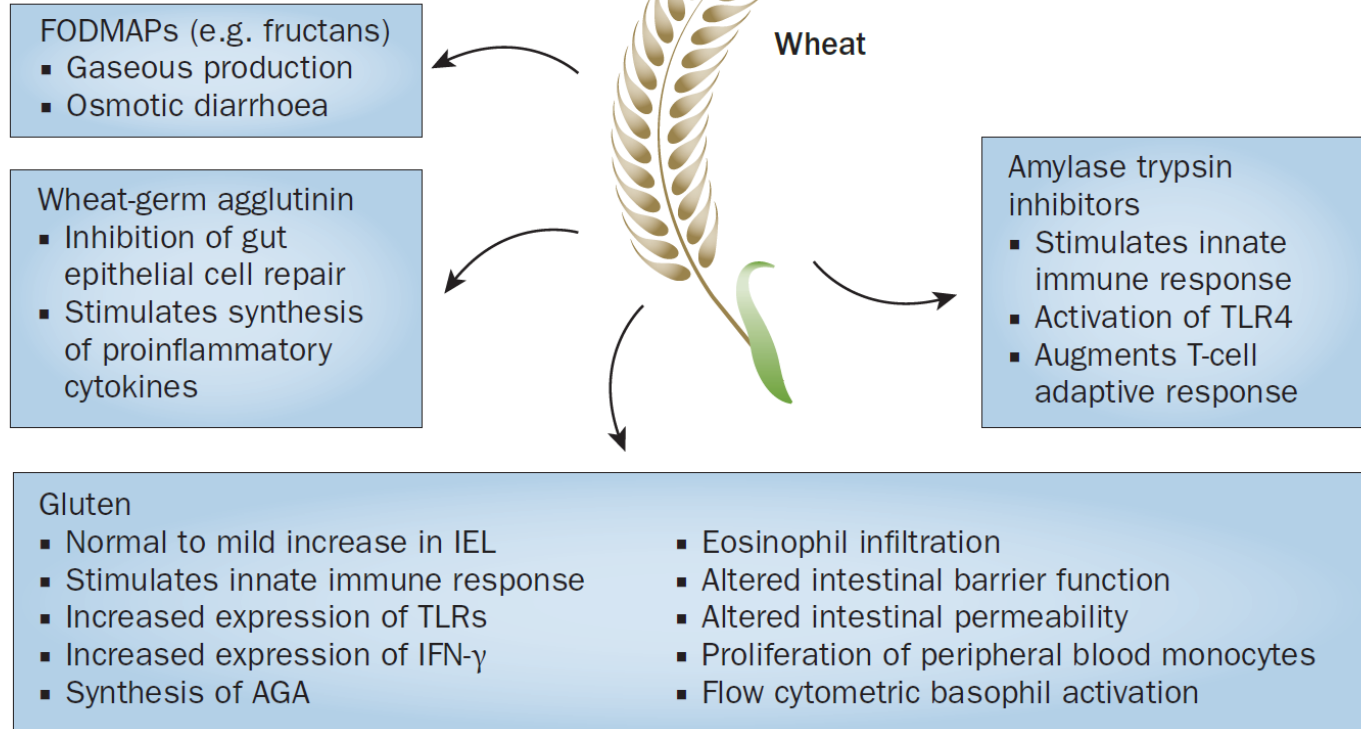
DESCONOCIDA

- Respuesta inmunitaria innata: respuesta inflamatoria
 - ATI: unión a TLR-4
 - WGA: unión a la superficie celular → inflamación
 - → Aumento de la permeabilidad intestinal
- Estrés oxidativo
- ↑ estimulación colinérgica
- Disbiosis intestinal



Sensibilidad al trigo no celíaca

Etiología:



Sensibilidad
al trigo no
celíaca



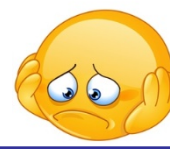
Diagnóstico:

- No hay biomarcador
- Por exclusión:
 - No alergia al trigo (no IgE contra trigo)
 - No enfermedad celíaca (aunque un 50% tienen IgG anti-gliadina):
 - no autoAc
 - lesiones intestinales nulas o mínimas
- Por mejoría con DSG
- Prueba de provocación cruzada a doble ciego

Diagnóstico diferencial:

Criterio diagnóstico	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo
Presentación clínica	Después de la ingestión Se resuelven con DSG	Después de la ingestión Se resuelven con DSG	Después de la ingestión Se resuelven con DSG
Ac antiTG-2	+	-	-
Ac anti-gliadina	+	-	50%
Ac anti-endomisio	+	-	-
Ac anti-péptidos deamidados de gliadina	+	-	-
Histología duodenal	+	+	Ligera
HLA DQ2-DQ8	100%	30%	50%
Ac IgE	-	+	-

En resumen...



	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo no celíaca	Síndrome del intestino irritable
Prevalencia	~1%	~1% en niños A menudo se supera	0,5-6%	10-20%

En resumen...



	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo no celíaca	Síndrome del intestino irritable
Prevalencia	~1%	~1% en niños A menudo se supera	0,5-6%	10-20%
Agente causal	gluten	proteínas del trigo	Gluten u otras proteínas; FODMAP	desconocido

En resumen...



	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo no celíaca	Síndrome del intestino irritable
Prevalencia	~1%	~1% en niños A menudo se supera	0,5-6%	10-20%
Agente causal	gluten	proteínas del trigo	Gluten u otras proteínas; FODMAP	desconocido
Síntomas	GI / Extraintestinal Algunos asintomáticos	Cutáneos / GI Respiratorios	GI / Extraintestinal	GI
Inicio de los síntomas	semanas	minutos	horas	horas

En resumen...



	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo no celíaca	Síndrome del intestino irritable
Prevalencia	~1%	~1% en niños A menudo se supera	0,5-6%	10-20%
Agente causal	gluten	proteínas del trigo	Gluten u otras proteínas; FODMAP	desconocido
Síntomas	GI / Extraintestinal Algunos asintomáticos	Cutáneos / GI Respiratorios	GI / Extraintestinal	GI
Inicio de los síntomas	semanas	minutos	horas	horas
Patogénesis	R.I. adquirida autoinmunitaria	R.I. adquirida IgE mediada	R.I. innata. Desconocida	Multifactorial Desconocida

En resumen...



	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo no celíaca	Síndrome del intestino irritable
Prevalencia	~1%	~1% en niños A menudo se supera	0,5-6%	10-20%
Agente causal	gluten	proteínas del trigo	Gluten u otras proteínas; FODMAP	desconocido
Síntomas	GI / Extraintestinal Algunos asintomáticos	Cutáneos / GI Respiratorios	GI / Extraintestinal	GI
Inicio de los síntomas	semanas	minutos	horas	horas
Patogénesis	R.I. adquirida autoinmunitaria	R.I. adquirida IgE mediada	R.I. innata. Desconocida	Multifactorial Desconocida
Morfología del I. delgado	Atrofia vellosidades Hiperplasia criptas	Normal	Normal (cambios mínimos)	Normal

En resumen...



	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo no celíaca	Síndrome del intestino irritable
Prevalencia	~1%	~1% en niños A menudo se supera	0,5-6%	10-20%
Agente causal	gluten	proteínas del trigo	Gluten u otras proteínas; FODMAP	desconocido
Síntomas	GI / Extraintestinal Algunos asintomáticos	Cutáneos / GI Respiratorios	GI / Extraintestinal	GI
Inicio de los síntomas	semanas	minutos	horas	horas
Patogénesis	R.I. adquirida autoinmunitaria	R.I. adquirida IgE mediada	R.I. innata. Desconocida	Multifactorial Desconocida
Morfología del I. delgado	Atrofia vellosidades Hiperplasia criptas	Normal	Normal (cambios mínimos)	Normal
Ac en sangre	IgA anti-TG2	IgE anti-prot. trigo	IgG anti-gliadina (50%)	Desconocido

En resumen...



	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al trigo no celíaca	Síndrome del intestino irritable
Prevalencia	~1%	~1% en niños A menudo se supera	0,5-6%	10-20%
Agente causal	gluten	proteínas del trigo	Gluten u otras proteínas; FODMAP	desconocido
Síntomas	GI / Extraintestinal Algunos asintomáticos	Cutáneos / GI Respiratorios	GI / Extraintestinal	GI
Inicio de los síntomas	semanas	minutos	horas	horas
Patogénesis	R.I. adquirida autoinmunitaria	R.I. adquirida IgE mediada	R.I. innata. Desconocida	Multifactorial Desconocida
Morfología del I. delgado	Atrofia vellosidades Hiperplasia criptas	Normal	Normal (cambios mínimos)	Normal
Ac en sangre	IgA anti-TG2	IgE anti-prot. trigo	IgG anti-gliadina (50%)	Desconocido
Tratamiento	DSG permanente	Evitar el trigo	Evitar (reducir) ingesta de gluten y FODMAP (para siempre?)	Evitar cereales con gluten y FODMAP (según síntomas)

Take home message...

La ingestión de trigo (gluten) puede causar diferentes trastornos: enfermedad celíaca, alergia al trigo y sensibilidad al gluten o trigo no celíaca, con una clínica solapada.

La sensibilidad al trigo no celíaca es un síndrome de manifestaciones intestinales y extraintestinales en respuesta a su ingestión. Su etiología está por confirmar y su patogenia por esclarecer.

Aunque la sensibilidad al trigo remite con la DSG, no se debe iniciar una DSG sin un diagnóstico médico confirmado.



MUCHAS GRACIAS