

RĂSPUNSUL IMUN IGE-MEDIAT ÎN BOALA CELIACĂ LA COPIL

Mediated-IgE immune response in celiac disease in child

Dr. Gabriel Samașca, Prof. Dr. Doru Dejica

Catedra Imunologie și Alergologie Clinică, Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

REZUMAT

Boala celiacă apare atunci când există un răspuns imun inadecvat la gluten, o proteină care se găsește în grâu. Reacțiile adverse la grâu pot fi însă și de natură alergică cu producerea anticorpilor IgE față de proteinele solubile din grâu. Legătura dintre cele două, dată de limfocitele T din mucoasa intestinală, cu posibilitatea trecerii de la un răspuns imun Th1 la unul de tip Th2 în timpul regimului fără gluten este mult discutată. Scopul acestui studiu este de a determina prevalența manifestărilor atopice la pacienții cu boală celiacă și de a vedea dacă există o relație de asociere între cele două.

Cuvinte cheie: boală celiacă, răspuns imun IgE, alergeni alimentari

ABSTRACT

Celiac disease appears when there is an inadequate immune response to gluten, a protein that finds itself in wheat. Adverse reactions to way may also be of allergic nature, because of the production of IgE antibodies against soluble proteins from wheat. The liaison between the two of them, realized by T lymphocytes from the intestinal mucosa, with the possibility of passing from an immune Th1 to a Th2 type during the free-gluten regime in patients with celiac disease is over debated.

Key words: celiac disease, IgE immune response, alimentary allergens

Prescurtări

WDEIA = Wheat dependent exercise induced anaphylaxis

INTRODUCERE

Asociația Americană a Medicilor de Familie publica în anul 2002 un articol (1) în care se subliniau următoarele: „Proteinele alimentare ingerate de corpul uman în mod normal nu provoacă un răspuns imun. Acest fenomen se numește toleranță orală. Pacienții care prezintă alergii la

unele proteine ingerate (de exemplu, lapte sau proteine din soia) au un răspuns tipic IgE-mediat, constând din urticarie, edem angioneurotic sau bronhoreactivitate. Autoimunitatea în boala celiacă implică plasmocitele care produc IgA și IgG, îndreptate împotriva unei varietăți de antigeni, inclusiv transglutaminaza, endomisium, gliadină și într-o mai mică măsură sau fără implicare cu un răspuns imun IgE-mediat“.

Adresă de corespondență:

Dr. Gabriel Samașca, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Str. Câmpeni, Nr. 2-4, Cluj-Napoca
email: Gabriel.Samasca@umfcluj.ro

Din această perioadă până în prezent, raportările asupra prevalenței răspunsului imun IgE-mediat în boala celiacă au fost rare. În 2004, Ciacci ș.c. (2), la un lot de 1044 pacienți adulți cu boală celiacă, 2752 rudenii, și 318 soți au observat că prevalența manifestărilor atopice la pacienții cu boală celiacă nu este diferită de cea a rudelor acestora și soților. Cu toate acestea, dermatitele atopice a fost de aproximativ de 3 ori mai frecvente la pacienții cu boală celiacă și de 2 ori mai frecvente la rudele lor decât la soți, iar la un an după regimul fără gluten prevalența manifestărilor atopice în grupul celiac aflat sub investigație nu s-a schimbat.

În 2008, Armentia ș.c. (3) semnalau primele constatări de răspuns IgE mediat în boala celiacă la copil, însă aceștia atrăgeau atenția asupra faptului că în boala celiacă sunt disponibile informații limitate cu privire la alergenii responsabili de reacții alergice. Tatham ș.c. (4) au semnalat două tipuri de alergii la cereale deosebit de bine conturate și anume: prima este „astmul de panificație”, care rezultă din inhalarea de făină și praf în timpul procesării cerealelor. A doua formă este cea indusă de anafilaxie (WDEIA), cu Omega(5)-gliadină, care determină activarea transglutaminazei tisulare în mucoasa intestinală ceea ce duce la o creștere marcată a anticorpilor IgE și la formarea de complexe de alergeni care pot provoca reacții anafilactice (5).

În anul 2009, Zeyrek (6) semnală primul pacient cu co-existența unui sindrom de hiper-IgE și boală celiacă, la un băiat de 5 ani și jumătate care prezenta clinic eczeme, pneumonie recurentă și paraclinic în mod constant concentrații plasmatice crescute ale IgE. În afară de aceste caracteristici, pacientul a prezentat abdomen balonat, hepatomegalie și splenomegalie, iar la examenele de laborator, pozitivitatea anticorpilor antiendomisiu, antitransglutaminază tisulară și prezența atrofiei vilozitare în biopsia intestinală.

Scopul lucrării noastre a fost de a prezenta prevalența răspunsului imun IgE-mediat în boala celiacă la copil și pe baza observației clinice a doi pacienți de a prezenta câteva dintre caracteristicile paraclinice ale răspunsului imun IgE-mediat, precum și câțiva din principalii alergeni implicați în declanșarea acestuia.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienți

Lotul nostru a cuprins un eșantion reprezentativ de 28 de pacienți diagnosticați cu boală celiacă,

care au fost testați serologic pentru determinarea răspunsului imun IgE-mediat pe parcursul anilor 2008-2009. Distribuția pe sexe a lotului a fost: 36% băieți și 64% fete. Testarea a cuprins determinarea IgE totale și la pacienții cu hiperreactivitate a IgE a principalilor alergeni implicați, respectiv a IgE specifice.

Pacienții au provenit din Centrul Regional pentru Managementul Bolii Celiace la Copil, Cluj, organizat în structura Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca, Clinica Pediatrie II, pentru județele: Cluj, Satu Mare, Maramureș, Bihor, Sălaj, Bistrița, Mureș, Harghita, Covasna, Brașov, Sibiu și Alba.

Metodă

Pentru determinarea IgE totale s-au folosit kituri de chemiluminiscență de generația a 3-a produse de Siemens Healthcare Diagnostics (Deerfield, USA) iar pentru determinarea IgE specifice s-au utilizat teste de alergeni tip benzi blot produse de Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG (Lubeck, Germania).

Kiturile pentru determinarea bolii celiace prin reacții imunoenzimatică, respectiv anticorpii antitransglutaminază tisulară-IgA (tTG), anticorpii antigliadină deamidată-IgA+IgG (DGP) și prin reacții de imuno-fluorescență indirectă, respectiv anticorpii anti-endomisiu IgA (AEM), au fost furnizate de Inova Diagnostics Inc. (San Diego, USA).

Analiza statistică

Relația dintre datele cantitative a fost descrisă cu ajutorul coeficientului de corelație al lui Pearson, iar cuantificarea asocierii datelor s-a făcut prin testul exact al lui Fisher. Testele aplicate au fost semnificative statistic la un nivel de semnificație ales $p < 0.05$.

REZULTATE

Caracteristicile clinice ale subiecților

Majoritatea pacienților au fost cazuri vechi de boală celiacă, diagnosticați pe baza recomandărilor Asociației Americane de Gastroenterologie, respectiv pe baza prezenței vilozităților intestinale aplatizate în biopsia duodenală, și cu evoluție bună a testelor serologice ActTG-IgA și AcAEM-IgA sub regimul fără gluten.

Prevalența manifestărilor atopice

Prin determinarea valorii serice a IgE totale per ansamblul lotului nostru, am constatat o prevalență

a răspunsului imun IgE-mediat sub regimul fără gluten la 28,5 %, respectiv 8 pacienți, dintre care 21,4%, respectiv 6 pacienți, au avut un răspuns imun IgE moderat iar 7,14%, respectiv 2 pacienți, au avut un răspuns imun IgE accentuat.

Analizând valorile la pacienții cu răspuns pozitiv imun IgE-mediat se observă că majoritatea manifestărilor atopice apar la pacienții de sex feminin, respectiv la 6 fete și 2 băieți, iar vârsta medie de apariție a acestora a fost între 5 și 9 ani.

Corelația manifestărilor atopice cu boala celiacă

Analiza corelațiilor lotului per ansamblu ne relevă valori ale coeficientului Pearson de $r=0,25$ ($p=0,19$) între IgE și ActTG-IgA și $r=0,47$ ($p=0,011$) între ActTG-IgA și AcAEM-IgA. Între IgE și AcAEM-IgA nu s-au găsit corelații.

Analiza corelațiilor la pacienții cu răspuns pozitiv imun IgE-mediat ne relevă valori ale coeficientului Pearson $r=0,44$ ($p=0,27$) între IgE și ActTG-IgA $r=0,37$ ($p=0,36$) între IgE și AcAEM-IgA și $r=0,84$ ($p=0,009$) între ActTG-IgA și AcAEM-IgA.

Observații clinice

Prima prezentare este a unei fețițe de 2 ani, la care se constată la examenul obiectiv clinic un deficit ponderal iar paraclinic pozitivitatea ActTG-IgA 764 U/ml (cut-off=25), AcDGP-IgA+IgA 160 U/ml (cut-off=25) și a AcAEM-IgA. Biopsia duodenală ne prezintă vilozități de talie redusă la jumătate, cu cripte hiperplazice și infiltrat difuz rotundonuclear în corion. La o reevaluare după un an de la regim alimentar fără gluten, pacienta prezintă o valoare negativă a ActTG-IgA și o ușoară pozitivitate în imunofluorescență indirectă a AcAEM-IgA, dar cu dezvoltarea de fenomene atopice cu valori ale IgE totale de 95,2 U/ml (valori normale < 90 U/ml) și pozitivitatea IgE specifice la albuș, lapte și pește.

A doua prezentare este a unui băiețel de 1 an și o lună, cu hipotrofie ponderală accentuată, serologia negativă pentru boala celiacă dar prezența în biopsia duodenală a unui moderat infiltrat inflamator cronic. Tabloul clinic al bolii se menține și la o reevaluare la un an, însă fratele, tot cu hipotrofie ponderală, serologia negativă și biopsia duodenală fără modificări patologice notabile, dezvoltă fenomene atopice cu valori ale IgE totale de 445 U/ml și pozitivitatea IgE specifice la acarieni.

DISCUȚII

Analiza statistică a corelațiilor IgE totale cu testele serologice specifice bolii celiace ne relevă un anumit grad de corelație cu ambele teste, mai ridicat însă cu ActTG-IgA decât cu AcAEM-IgA, dar nesemnificativ statistic. Se observă însă un grad foarte bun de corelație al ActTG-IgA cu AcAEM-IgA, semnificativ statistic, ceea ce denotă importanța tot mai crescută a determinării ActTG-IgA în boala celiacă.

„Este boala celiacă o alergii la grâu?” Este o întrebare care a deschis multe discuții. Cataldo ș.c. (7) arată, în urma unui studiu pe un lot de nouăzeci de copii (vârsta medie de 9,3 ani) cu boală celiacă, sub regim fără gluten, și pe baza evaluării istoricului personal și familial pentru boli atopice de către un chestionar detaliat, că boala celiacă și manifestările atopice nu sunt asociate în copilărie și nu sunt legate de expunerea la gluten. Constantin ș.c. (8) compară reactivitatea antigenilor IgA și IgE în grâu, folosind serul de la 35 de pacienți cu boală celiacă și de la 16 pacienți cu alergii alimentare la grâu, prin testări imunoblotting și observă că anticorpii IgA de la pacienții cu boală celiacă și anticorpii IgE de la pacienții alergici recunosc profiluri distincte de antigeni de grâu.

Astăzi, boala celiacă și alergiile alimentare sunt recunoscute ca entități distincte: Corvo ș.c. (9) arată că alergiile alimentare gastro-intestinale sunt un spectru de tulburări care rezultă din reacțiile adverse imune la antigenii alimentari iar tulburările gastro-intestinale includ hipersensibilitatea imediată, reacția alergică eozinofilică, esofagita, gastrita, gastroenterocolitele, enterocolita dată de proteinele dietetice și boala celiacă. Totuși Silano ș.c. (10) observă că in vitro, p10mer, o decapeptidă din grâul dur, a arătat capacitatea de a trece răspunsul imun patogen al unui pacient cu boală celiacă de la un răspuns imun de tip Th1 la unul de tip Th2, iar aceste molecule capabile să deplaseze răspunsul imun de la unul de tip Th1 la un răspuns imun de tip Th2-ar putea fi folosite ca agenți terapeutici în bolile autoimune cu răspuns imun TH1.

CONCLUZII

1. Răspunsul imun IgE-mediat la pacienții cu boală celiacă și regim fără gluten există, dar fără o relație de asociere între manifestările atopice și boala celiacă. Observațiile clinice prezentate scot în evidență existența răspunsului imun moderat și accentuat IgE-mediat

după regimul fără gluten, precum și caracterul familial al acestuia în boala celiacă.

2. Sugerăm necesitatea impunerii unui program de screening al manifestărilor atopice în

timpul regimului fără gluten la bolnavii cu boală celiacă, prin determinarea IgE totale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Nelsen DA, JR** – Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *Am Family Physician* 2002; 66(12): 2259-2266.
2. **Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P et al** – Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6):1199-1203.
3. **Armentia A, Arranz E, Hernandez N et al** – Allergy after inhalation and ingestion of cereals involve different allergens in allergic and celiac disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008; 2(1):47-57.
4. **Tatham AS, Shewry PR** – Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(11):1712-1726.
5. **Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J et al** – Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic -5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, fraction of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(6):1386-1392.
6. **Zeyrek D, Cakmak A, Sari S** – Coexistence of hyper-IgE syndromes and celiac disease: a case report. *Int J Pediatrics Neonatology* 2009; 10 (2).
7. **Cataldo F, Marino V, Di Stefano P** – Celiac disease and risk of atopy in childhood. pediatric asthma, *Allergy & Immunology* 2004; 15(2): 77-80.
8. **Constantin C, Huber WD, Granditsch G, Weghofer M, Valenta R** – Different profiles of wheat antigens are recognised by patients suffering from coeliac disease and IgE-mediated food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138(3):257-266.
9. **Corvo M, Ghiglioni D, Gemellaro L et al** – Gastrointestinal signs and symptoms of allergic diseases in children. *Pediatr Med Chir* 2009; 31(4):153-159.
10. **Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F et al** – 10-residue peptide from durum wheat promotes a shift from a Th1-type response toward a Th2-type response in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (2): 415-423.