

Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Enfermedad Celíaca: Una asociación infrecuente

Rodrigo Quera P.^(2,3), Oscar Varas M.⁽¹⁾, Ana María Madrid S.⁽²⁾ y Javier Brahm B.^(2,3)

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND CELIAC DISEASE: AN UNCOMMON ASSOCIATION

The prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) and celiac disease (CD) have increased during the last decades; however the occurrence of both conditions together is uncommon. In spite of this fact, the literature has suggested an association between IBD and CD because an aberrant innate immune reaction is a contributory risk factor in both diseases. The combined presentation of IBD and CD in five patients is presented and we analyzed the clinical and laboratory characteristics of this condition. The occurrence of both diseases should be kept in mind at the time of diagnosis and at relapse, or when the remission is difficult to maintain.

Key words: celiac disease and inflammatory bowel disease.

Introducción

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII), comprenden a un grupo de patologías crónicas del intestino, caracterizadas por episodios inflamatorios de aparición y recuperación cíclica. Mediante exámenes clínicos, endoscópicos, histológicos y serológicos, se ha logrado clasificarlas en dos grandes grupos colitis ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn. Aunque son entidades de etiología aún desconocida, ambas se caracterizan por presentar una respuesta inmune descontrolada hacia antígenos del lumen intestinal, provenientes de la flora comensal y de los alimentos¹. El aumento de la incidencia y prevalencia de las EII ha sido descrito tanto en áreas desarrolladas del Norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos, como en zonas en vías de desarrollo como Asia, África y Latinoamérica, lo que pone en evidencia que se trata de un pro-

ceso dinámico². Estudios a nivel nacional sugieren que esta tendencia también está ocurriendo en nuestro país³.

Por otra parte, la Enfermedad Celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica del intestino delgado, inducida por las proteínas del gluten, incluyendo las gliadinas del trigo, las secalinas del centeno y las hordeínas de la cebada. En personas genéticamente susceptibles la interacción con el medioambiente, puede dar lugar a un compromiso autoinmune no sólo a nivel gastrointestinal, sino también en piel, hígado, articulaciones, sistema nervioso, corazón, útero, etc⁴. El 1 a 3% de la población en Europa y en Estados Unidos podría ser afectada de EC en algún momento de sus vidas. Estudios basados en resultados seroepidemiológicos, sugieren que por cada paciente diagnosticado de EC, existen 3-7 casos subdiagnosticados⁴. La prevalencia de la EC en Chile no se conoce con

⁽¹⁾ Becado de Gastroenterología.

⁽²⁾ Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁽³⁾ Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

exactitud, sin embargo, publicaciones recientes sugieren que actualmente existe un mayor reconocimiento y diagnóstico de esta enfermedad⁵⁻⁷.

La EC ha sido asociada a diferentes enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, esclerodermia, etc), las cuales pueden presentarse antes o después de su diagnóstico⁸. En este contexto, varios artículos han sugerido una asociación entre EC y EII⁹⁻¹¹, por lo que el riesgo de padecer una de ellas parece ser mayor en caso de estar presente la otra. Sin embargo, otros autores no han podido confirmar estos resultados¹². A continuación presentamos nuestra experiencia con cinco pacientes que durante su evolución han desarrollado esta asociación.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes que durante la evolución de la EII o EC debutaron con una segunda enfermedad digestiva autoinmune. Para cada paciente se registró los datos clínicos como sexo, edad, diagnóstico inicial, segundo diagnóstico, tiempo transcurrido entre ambas enfermedades, hallazgos endoscópicos, colonoscópicos, histológicos y serológicos según el caso, y la evolución de los pacientes posterior al inicio del tratamiento de la enfermedad asociada. Se analizó además los síntomas que motivaron el estudio de una segunda enfermedad autoinmune.

El diagnóstico de EC se fundamentó en la presencia de serología positiva para los anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa y en los hallazgos histológicos característicos en la biopsia duodenal obtenida de la segunda porción duodenal durante una endoscopia digestiva alta. Los hallazgos histológicos se clasificaron según la clasificación de Marsh en enteritis linfocítica (Marsh I), enteritis linfocítica con hiperplasia de las criptas (Marsh II) y atrofia de las vellosidades (Marsh III) la cual puede ser parcial (Marsh III-A), subtotal (Marsh III-B) o total (Marsh III-C)¹³. Se diag-

nóstico EII (CU o enfermedad de Crohn) en aquellos pacientes que además de presentar un cuadro clínico sugerente, contaban con alteraciones colonoscópicas e histológicas del colon e íleon y en quienes se habían descartado causas inflamatorias específicas o infecciosas bacterianas o parasitarias^{14,15}.

Resultados

Cinco pacientes presentaron durante su evolución ambas enfermedades autoinmunes (EC y EII) (Tabla 1). Tres pacientes eran hombres, la edad promedio al momento de ambos diagnósticos fue de 42 ± 16 años (rango 20 a 64 años) y el tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos fue en promedio 15 ± 4 años (rango 9 a 20 años). Tres pacientes con EC como diagnóstico inicial presentaron una EII durante su evolución, dos una enfermedad de Crohn y uno una CU (Figura 1A y 1B). Dos pacientes con CU, uno de ellos con reservorio por una proctocolectomía (paciente 2), presentaron una EC durante su evolución. Todos los pacientes con EC, tanto como primer o segundo diagnóstico, tuvieron anticuerpos antiendomiso y/o antitransglutaminasa positivo.

Cuatro pacientes se encontraban asintomáticos y con una adherencia al tratamiento, dieta sin gluten y mesalazina según el caso, previo al inicio de sus síntomas. Un paciente con el diagnóstico inicial de EC (paciente 5) presentaba cuadro de deposiciones líquidas autolimitadas sin productos patológicos con una adherencia parcial a la dieta sin gluten. En relación a los síntomas que motivaron el estudio destaca la presencia de un cambio en la consistencia de las deposiciones en los 5 pacientes, dos de ellos (pacientes 4 y 5) presentaron un cuadro disentérico de un mes de evolución. Un paciente con CU (paciente 1) presentaba además un cuadro de dolor epigástrico y anemia microcítica e hipocrómica (Tabla 1).

En cuatro pacientes se descartó una reactivación de su enfermedad inicial, en el caso de los dos pacientes con CU (proctosigmoiditis y reservorio) con evaluación de la mucosa colónica y del reservorio y en dos pacientes con EC con serología y endoscopia digestiva

alta. En el paciente con EC inicial con adherencia parcial (paciente 5) se confirmó por histología y serología una EC activa (Figura 2A y 2B). En los cinco pacientes hubo una

mejoría de los síntomas digestivos una vez iniciado el tratamiento de la enfermedad asociada, dieta sin gluten en caso de EC y mesalazina en dosis altas en caso de EII.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	Sexo / Edad	1er diagnóstico	2do diagnóstico	Tiempo transcurrido 1er - 2do diagnóstico	Síntomas que motivaron estudio
Paciente N°1	Femenino/ 46 años	Proctosigmoiditis ulcerosa	Enfermedad celíaca (Marsh III-A)	9 años	Anemia micro-hipocrómica Deposiciones pastosas Epigastralgia
Paciente N°2	Femenino/ 64 años	Pancolitis ulcerosa	Enfermedad celíaca (Marsh III-A)	14 años	Diarrea crónica Dermatitis
Paciente N°3	Masculino/ 35 años	Enfermedad celíaca (Marsh II)	Enfermedad de Crohn (colon ascendente y transversal)	13 años	Diarrea crónica
Paciente N°4	Masculino/ 46 años	Enfermedad celíaca (Marsh III-B)	Enfermedad de Crohn (proctitis)	20 años	Disentería (un mes de evolución)
Paciente N°5	Masculino/ 20 años	Enfermedad celíaca (Marsh III-A)	Colitis ulcerosa izquierda	17 años	Disentería (un mes de evolución)



Figura 1A. Colonoscopia del paciente N°5. Se aprecia un compromiso difuso con una mucosa congestiva, edematosa, granular y friable con erosiones superficiales cubiertas en algunas áreas por fibrina.

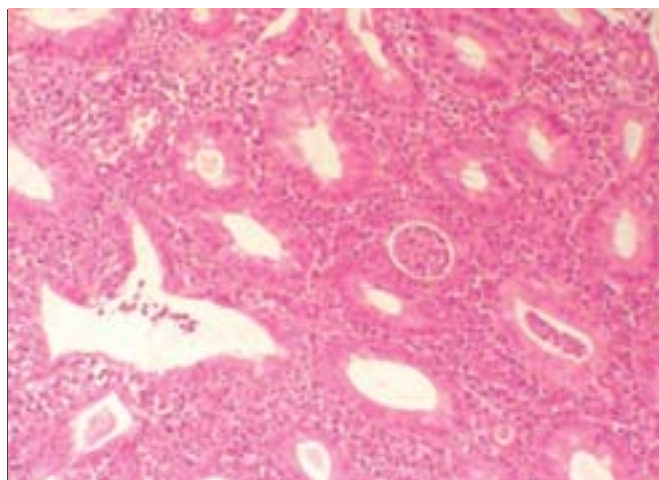


Figura 1B. Biopsias de la mucosa colónica del paciente N°5. Se aprecia disminución de las células calciformes, ramificación glandular y abscesos cripticos.



Figura 2A. Endoscopia digestiva alta del paciente N°5 con Enfermedad Celíaca activa al momento de su evaluación. En la segunda porción duodenal se aprecia una mucosa de aspecto granular con disminución de las vellosidades.

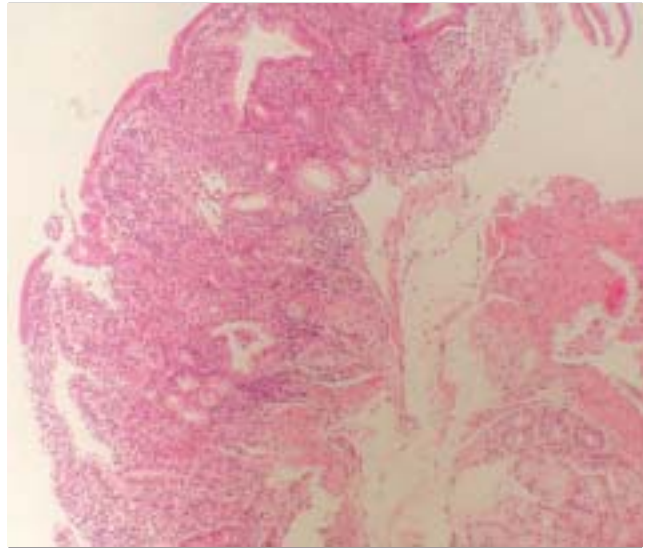


Figura 2B. Biopsias de la segunda porción duodenal. Se aprecia hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria.

Discusión

Según nuestro conocimiento esta es la primera publicación nacional que muestra la aparición de una segunda enfermedad autoinmune durante la evolución de alguna de ellas. Existe suficiente evidencia en la literatura para que algunos autores hayan sugerido una asociación entre EII y EC^{9-11,16-18}. Estos estudios han demostrado un incremento de 2-10 veces en el riesgo de presentar ambas enfermedades comparado con la población general¹⁷. Estudios iniciales señalan que hasta un 20% de los pacientes con CU podrían presentar atrofia de las vellosidades en las biopsias intestinales¹⁹. Además, esta asociación podría determinar incluso una peor evolución de estos pacientes²⁰, según lo mostrado por otros investigadores, en una serie de cinco pacientes con CU y EC tres requirieron de una colectomía como terapia final de su EII¹⁰. Cottone y col, por otra parte, han sugerido que este factor de riesgo puede afectar incluso a familiares de primer grado⁹. Sin embargo, la asociación entre EII y EC no ha podido ser confirmada en otros estudios. Mantzaris y col, observaron que

sólo uno de una serie de 281 pacientes (0,36%) con enfermedad de Crohn y 5 de 358 pacientes (1,4%) con CU presentaron criterios clínicos, serológicos, radiológicos, histológicos de EC, con respuesta a una dieta sin gluten. Por otra parte, ninguno de los 53 pacientes con EC presentó un cuadro clínico sugerente de enfermedad de Crohn¹². Estos autores han sugerido que diferencias étnicas y factores ambientales podrían explicar los diferentes resultados entre los estudios.

Aunque nosotros concordamos que diferencias étnicas como la prevalencia de polimorfismos genéticos y factores ambientales como el grado de desarrollo de un país, riesgo de infecciones entéricas o tipo de alimentos podrían explicar estas diferencias, creemos que la asociación entre EC y EII no es accidental y debe ser considerada en aquellos pacientes que no evolucionen favorablemente de su sintomatología digestiva, habiendo descartado una reactivación de su enfermedad. En nuestro estudio, cuatro pacientes se encontraban en remisión de su enfermedad y con una adherencia al tratamiento, previo al inicio de los síntomas digestivos y en todos ellos se descar-

tó, según el caso, una reactivación de la EC o de la EII. Aunque el paciente con EC activa al momento de la evaluación (paciente 5) presentaba una sintomatología digestiva intermitente, la indicación de la colonoscopia se debió a un cambio en la evolución de su cuadro dado por un síndrome disentérico de un mes de evolución.

Mecanismos inmunopatogénicos comunes a ambos cuadros podrían explicar la posible asociación. El tracto gastrointestinal humano posee un complejo ecosistema, en el cual existe un correcto balance entre estímulos antigénicos y respuestas inmunes. La tolerancia inmune es una condición fisiológica caracterizada por una ausencia de respuesta inmune hacia los distintos constituyentes de la dieta y los antígenos de la flora intestinal comensal. La dirección de la respuesta inmune hacia inmunidad o tolerancia depende del estado de maduración y de las propiedades funcionales de las células dendríticas²¹. La EC es la enteropatía inducida por alimentos más frecuente en el ser humano y es causada por la falta de tolerancia inmune al gluten del trigo y a las fracciones de prolamina de la avena y cebada. Algunos estudios han demostrado que fragmentos de la gliadina pueden inducir el fenotipo y la maduración funcional de las células dendríticas humanas determinando el tipo de respuesta inmune de los linfocitos T a nivel local²². Revisiones nacionales han descrito el rol e importancia que tienen las células dendríticas en el desarrollo de las alteraciones inmunológicas (Th1, Th2 y recientemente Th17) presentes en la patogénesis de las EII al interactuar con células Th1 e inducir citoquinas estimuladoras de respuesta Th1, tales como IL-12, IL-23 o IL-18^{1,21}. La susceptibilidad a desarrollar EC está fuertemente asociada con la presencia de antígenos HLA-DQ2 y DQ8. Sin embargo, está claro que factores adicionales no hereditarios y ambientales están envueltos en el desarrollo y evolución de la EC. Fosberg y col, han sugerido que la mucosa epitelial de pacientes con EC posee una capacidad de unión a bacterias diferente a la del grupo control²³, lo que podría ser considerado como otro indicador de una respuesta inmune innata aberrante en la EC. Es esta misma respuesta in-

mune aberrante a la flora bacteriana comensal la que ha sido señalada como el gatillante de la EII en pacientes genéticamente predispuestos^{1,21}.

Es importante considerar que la EC y EII (CU y enfermedad de Crohn) son enfermedades inflamatorias crónicas que comprometen el intestino y por lo tanto, existe la posibilidad de un error en su diagnóstico. Aunque esta situación es menos probable para CU y EC, si es planteable en pacientes con enfermedad de Crohn, dado el compromiso que puede existir a nivel de intestino delgado proximal²⁴. En un estudio reciente de 5 pacientes con enfermedad de Crohn y EC, ninguno de ellos presentó un compromiso de intestino delgado proximal sugerente de enfermedad de Crohn¹⁰. En el presente estudio, en los dos casos en que existió esta asociación, el diagnóstico de EC se realizó a lo menos 12 años antes del diagnóstico de enfermedad de Crohn, sin existir en estos casos compromiso de íleon secundario a esta enfermedad. Por otra parte, la yeyunoileítis ulcerativa, una complicación de la EC, también puede simular una enfermedad de Crohn con compromiso de yeyuno e íleon²⁵. Aunque en nuestro estudio no existió duda sobre los diagnósticos, el diagnóstico diferencial del compromiso de la mucosa de intestino delgado debe ser considerado.

El estudio serológico, a través del uso de los anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa, tampoco permite realizar el diagnóstico de EC con un 100% de confiabilidad. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA han sido descritos en pacientes con EII²⁶. Por otra parte, los anticuerpos Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), que han sido sugerido por algunos estudios como una herramienta en el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y CU, también se han encontrado en pacientes con EC²⁷. En nuestro estudio todos los pacientes tenían confirmación serológica e histológica de EC por lo que la posibilidad de un error diagnóstico es muy poco probable. La ausencia de los resultados de los anticuerpos ASCA nos impide sacar conclusiones al respecto.

En conclusión, creemos que la asociación entre EII y EC no es accidental, sino la consecuencia de mecanismos patogénicos comunes

a nivel de la respuesta inmune innata. La prevalencia y el impacto de la coexistencia de ambas enfermedades debe ser determinada a través de estudios prospectivos. La asociación de EC y EII debe ser considerada en aquellos pacientes que no evolucionen favorablemente de su sintomatología digestiva.

Resumen

La prevalencia de las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) y de la Enfermedad Celíaca (EC) ha aumentado durante las últimas décadas; sin embargo la asociación de ambas condiciones es infrecuente. A pesar de ello, la literatura ha sugerido una asociación entre ambas entidades, ya que una respuesta inmune innata aberrante es un factor de riesgo de ambas enfermedades. Presentamos cinco pacientes con la presentación combinada de EII y EC y se analizan las características clínicas y de laboratorio de esta condición. La presencia de ambos cuadros debe ser tenida en mente al momento del diagnóstico, recaída de la enfermedad sin causa clara o si existe alguna dificultad en mantener la etapa de remisión de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal.

Referencias

- 1.- Sepúlveda S, Beltrán C, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad Inflammatoria Intestinal: una mirada inmunológica. *Rev Méd Chile* 2007. En prensa.
- 2.- Loftus E V Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517.
- 3.- Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Enfermedad Inflammatoria Intestinal: experiencia en dos centros chilenos. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1295-1304.
- 4.- Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease. What are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?. *Gastroenterology* 2005; 128: S47-51.
- 5.- Araya M. Mejorar el manejo de la enfermedad celíaca. Un desafío urgente. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 361-364.
- 6.- Mancilla C, Madrid A M, Valenzuela J, Morales A, Hurtado C, Smok G, et al. Enfermedad celíaca del adulto: experiencia clínica. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1317-1321.
- 7.- Roessler J L, Ríos G, Alarcón T, Bergenfreid C, Monfragon A, Araya M. Enfermedad celíaca en adolescente y adulto joven. Un desafío para gastroenterólogos de niños y adultos. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 743-748.
- 8.- Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 674-679.
- 9.- Cottone M, Marrone C, Casa A, Oliva L, Orlando A, Calabrese E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease and celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 321-323.
- 10.- Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut A, Bhagat G, Green P. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 528-532.
- 11.- Tursi A, Giorchetti G M, Bandimarte G, Elisei W. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 662-666.
- 12.- Mantzaris G, Roussos A, Koilaku S, Petraki K, Rontogianni D, Tsirogianni A, et al. Prevalence of Celiac disease in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1029.
- 13.- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
- 14.- Shanahan F. Ulcerative Colitis. En: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Weinstein W, Hawkey CJ and Bosch J. Elsevier Mosby 2005; 343-357.
- 15.- Vermeire S, Rutgeerts P. Crohn's disease. En: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Weinstein W, Hawkey CJ and Bosch J. Elsevier Mosby 2005; 359-376.
- 16.- Gillberg R, Dotevall G, Ahren C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 491-496.
- 17.- Habiore A, Rawa T, Orłowska J, Sankowaka M, Lewartowaka A, Tilszer A, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and celiac disease in female siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 787-791.
- 18.- Casella G, Perego D, Baldini V, Monti C, Crippa S, Buda C A. A rare association between ulcerative colitis (UC), celiac disease (CD), membranous glomerulonephritis, leg venous thrombosis, and heterozygosity for factor V Leiden. *J Gastroenterol* 2002; 37: 761-762.
- 19.- Salem S N, Truelove S C. Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. *Br Med J* 1965; 5438: 827-831.
- 20.- Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbohm A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-1572.
- 21.- Beltrán C, Guerrero J, Castro P, Peralta A, Figueroa C, Quera R, et al. Papel del sistema inmune en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Rev Gastr Latinoam* 2005; 16: 229-242.
- 22.- Palova-Jelinkova L, Rozkova D, Pecharova B,

- Bartova J, Sediva A, Tlaskalova-Hogenova H, et al. Gliadin fragments induce phenotypic and functional maturation of human dendritic cells. *J Immunol* 2005; 175: 7038-7045.
- 23.- Fosberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 894-903.
- 24.- Collin P, Wahab P, Murray J. Intraepithelial lymphocytes and celiac diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 341-350.
- 25.- LePane C A, Barkin J S, Parra J, Simon T. Ulcerative jejunoileitis: a complication of celiac sprue simulating Crohn's Disease diagnosed with capsule endoscopy (PillCam). *Dig Dis Sci* 2007; 52: 698-701.
- 26.- Di Tola M, Sabbatella L, Anania M C, Viscido A, Caprilli R, Pica R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory bowel disease: new evidence. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1092-1097.
- 27.- Barta Z, Csipo I, Szabo G G, Szegedi G. Seroreactivity against *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and celiac disease. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2308-2312.

Correspondencia a:
Dr. Rodrigo Quera P.
Santos Dumont 999, Independencia
Teléfono: 9788350
E-mail: rodrigoquera@yahoo.es