

Asociación de enfermedad celiaca y pancolitis ulcerosa: a propósito de un caso y revisión de la bibliografía

M. Carballal Mariño, E. Cavanilles Walker, A. Solar Boga, L. García Alonso

Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Materno Infantil «Teresa Herrera»-Hospital «Juan Canalejo». A Coruña

Resumen

Presentamos el caso de una niña de 7 años y 6 meses de edad, diagnosticada de una enfermedad celiaca por presentar clínica, analítica y biopsia yeyunal compatibles, que mejoró tras instaurar una dieta exenta de gluten. Un año después presentó un cuadro de deposiciones con sangre, con analítica y estudio de colonoscopia sugestivo de pancolitis ulcerosa. Dado que la asociación de celiaquía y enfermedad inflamatoria intestinal apenas ha sido descrita en niños, nos parece interesante presentar el caso y llevar a cabo una revisión de la bibliografía disponible.

Palabras clave

Enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de malabsorción

Abstract

Title: Association between celiac disease and ulcerative pancolitis: a case report and review of the literature

We report the case of a 7 and a half-year-old girl who was diagnosed as having celiac disease on the basis of compatible clinical features, serological tests and jejunal biopsy. The course was favourable after a gluten-free diet. One year later, she presented bloody stools, with laboratory tests and colonoscopic findings that suggested ulcerative pancolitis. As the association between celiac disease and inflammatory bowel disease has rarely been reported in children, we consider it to be of great interest to present our case and review the available literature.

Keywords

Celiac disease, inflammatory bowel disease, malabsorption syndromes

Introducción

La celiaquía es una enteropatía autoinmunitaria que afecta al intestino delgado en individuos predispuestos genéticamente, los cuales muestran una respuesta inmunitaria inapropiada y mediada por células T contra la proteína de gluten ingerida. Tiene una prevalencia de alrededor del 1% en la población general¹, según diversos estudios de cribado serológico. La prevalencia clínica (sin formas asintomáticas o atípicas) es menor, aunque ha ido aumentando progresivamente en los últimos años, debido a un mejor conocimiento de la enfermedad y los trastornos asociados. Se asocia a HLA-DQ2 y HLA-DQ8.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad inflamatoria crónica que comprende dos entidades básicas: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU afecta al colon, mientras que la EC puede afectar a cualquier componente del tracto gastrointestinal, desde la cavidad oral hasta el ano, con predilección por el íleon terminal y el colon proximal. Aunque presenta características clínicas y patológicas específicas, con un cuadro típico de malabsorción, su patogenia continúa siendo desconocida. La incidencia de CU y EC es aproximadamente de 2 y 5 casos nuevos por 100.000 individuos/año, respectivamente, y alrededor del 20-25% de estos casos se diagnostica en menores de 18 años².

Hasta 2005 se han publicado unos 40 casos (aislados y series de casos) que presentan la asociación de celiaquía e EII. De éstos, muy pocos son pediátricos; tan sólo hemos encontrado 7 casos claramente descritos (tabla 1).

Caso clínico

Niña de 7 años y 6 meses de edad, que presenta una historia de aproximadamente un año de evolución de episodios de diarrea (deposiciones de consistencia líquida sin sangre macroscópica, sin moco ni pus) no asociados a fiebre ni a vómitos, pero sí a un dolor abdominal periumbilical de tipo cólico. La diarrea, pese al tratamiento dietético, se prolonga de manera constante a lo largo de unos 15 días, para reaparecer de forma intermitente, desde su inicio, cada 4-6 semanas. La exploración física no fue significativa; la niña presentaba un buen estado general, una hidratación y una situación nutricional adecuadas; la palpación abdominal fue normal, así como la exploración perianal y el tacto rectal.

Los resultados de las investigaciones iniciales incluyeron un hemograma con 4.920.000 hematíes, hematocrito del 35,1%, hemoglobina de 11,4 g/dL, volumen corpuscular de

TABLA 1

Casos pediátricos publicados de enfermedad celiaca con enfermedad inflamatoria intestinal

Autor	Año	Secuencia	Asociaciones
Euler	1977	EC seguido de celiaquía	
Ansaldi	1978	Celiaquía con CU	Colitis por APLEV
Glasgow	1983	Celiaquía seguida de EC	EC miliar
Lacaille	1995	Celiaquía seguida de CU	Síndrome de Turner
Day	1999	CU seguida de celiaquía	
Cadahia	2005	Celiaquía y CU	Colangitis esclerosante primaria Hermana celiaca y DM1

APLEV: alergia a proteínas de leche entera de vaca; DM1: diabetes mellitus tipo 1; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

71,4 μm^3 y 411.000 plaquetas. La fórmula y el recuento leucocitario fueron normales. La bioquímica sanguínea también fue normal, así como los marcadores de inflamación (proteína C reactiva 0,33 mg/dL; transferrina 315 mg/dL; alfa-1-glucoproteína ácida 123 mg/dL). El estudio del hierro mostró una anemia ferropénica: hierro sérico 17 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (rango: 37-180), ferritina 5 ng/mL (rango: 20-400), TIBC 408 y saturación del 4% (rango: 30-40). La investigación de CAP a fracciones proteicas de leche de vaca fue negativa. Se realizó un estudio de autoinmunidad, en el que destacaba una IgA sérica normal, con alteración de marcadores de enfermedad celiaca: anticuerpos antiendomiso IgA positivos (1/160) y cuantificación de anticuerpos antigliadina IgA en rango normal (4,60 mg/L). El estudio bacteriológico y parasitológico de las heces y los test de H_2 espirado para lactosa y fructosa también fueron normales. La búsqueda de sangre oculta en heces fue positiva.

Ante la sospecha de enfermedad malabsortiva se realizó una biopsia yeyunal, que demostró una atrofia subtotal de vellosidades (Marsh III) con infiltrado de linfocitos en la lámina propia (65 linfocitos/100 células epiteliales) y déficit de disacaridasas (lactasa, trehalasa, isomaltasa y maltasa). La tipificación genómica realizada por PCR-SSOP ofreció los siguientes resultados: antígeno HLA clase I: A*01 A*02 / B*08 B*49; y antígeno HLA clase II: DRB1*01 DRB1*03.

Con el diagnóstico de intolerancia al gluten se inició el tratamiento, con lo que la paciente experimentó una mejoría clínica y la negativización de los controles de anticuerpos antiendomiso a los 10 meses de iniciada la dieta, aunque persistieron las deposiciones de consistencia blanda en número de tres por día.

Tras realizar la dieta sin gluten durante un año, la paciente refiere molestias con la defecación y deposiciones con sangre de aspecto fresco. Una vez repetidas las investigaciones analíticas, sólo destaca una leve elevación de la alfa-1-glucoproteína ácida y positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA +1/640). Ante la sospecha de una enteropatía autoinmunitaria, se realizó una valoración de anticuerpos IgA antienterocitos antiyeyuno por inmunofluorescencia indirecta, que fue negativa.

Al persistir el sangrado, se realizó una colonoscopia, que demostró un cuadro inflamatorio generalizado con ulceraciones e infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos que ensanchaban

la lámina propia; hiperplasia de tejido linfoide y presencia de neutrófilos en algunas glándulas que formaban microabscesos. El cuadro histológico se correspondía con una pancolitis ulcerosa.

Una vez iniciado el tratamiento de la EII con 5-ASA y prednisona en dosis estándar por vía oral, la respuesta clínica fue excelente, con una resolución de la sintomatología y una normalización de los estudios analíticos, incluida la negativización de sus anticuerpos antinucleares, lo que permitió la retirada del tratamiento inmunosupresor.

Tras realizar una biopsia yeyunal de control a los 11 años y 6 meses de edad con anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos, se confirmó la normalización del patrón vellositario, así como la recuperación de las disacaridasas.

Discusión

En 1967, en una conferencia clinicopatológica³, se describió el primer caso de un paciente adulto con celiaquía que desarrolló una EC. El primer caso pediátrico fue comunicado en 1977 por Euler⁴.

Diversos estudios realizados en el Reino Unido^{5,6}, Suecia⁷ y Estados Unidos⁸ han indicado una prevalencia aumentada de CU y EC en pacientes con intolerancia al gluten. Estos estudios han mostrado un incremento de la incidencia de EII 2-10 veces superior a la que le correspondería en la población general^{8,9}. La mayoría muestra una asociación con la CU¹⁹, en algún caso junto con colangitis esclerosante¹⁰ o síndrome de Turner. Sin embargo, también se ha comunicado la asociación de enfermedad celiaca con EC y proctitis ulcerativa. Algún estudio sugiere que la coexistencia de EII e intolerancia al gluten tiene un peor pronóstico¹¹.

El aumento de la prevalencia de EII también se extiende a familiares de primer grado, sobre todo para la CU. En 2003, en un estudio de casos y controles realizado en 600 familiares de 111 pacientes celiacos, se hallaron 7 casos de CU y 3 de EC, mientras que en el grupo control de 1.196 familiares había 1 caso de EII. El aumento de la prevalencia de CU en familiares de primer grado de sujetos con intolerancia al gluten era significativo, y no lo era para la EC¹².

En 2005 se publicaron dos estudios prospectivos. En uno se siguieron 455 pacientes con enfermedad celiaca, diagnosticados

entre 1981 y 2002, y se encontraron 5 casos de CU y 5 de EC, con un riesgo relativo ajustado por edad y sexo de 3,56 (intervalo de confianza [IC] del 96%: 1,48-8,56) y 8,49 (IC del 95%: 3,53-20,42), respectivamente. En este estudio, a diferencia de otros previos, el riesgo era mayor para la EC que para la CU¹³.

En el segundo ensayo se estudió la prevalencia de celiaquía en 27 pacientes afectados de EC, entre enero y diciembre de 2004. En todos los pacientes se realizaron pruebas de anticuerpos antiendomiso (AAE) y antitransglutaminasa (AAT) y el test del aliento de H₂ espirado con sorbitol. Si había positividad en alguna de estas pruebas (11/27), se realizaba una biopsia intestinal. Se encontraron 5 casos de biopsias positivas (2 Marsh IIIc, 2 Marsh IIIb y 1 Marsh IIIa)¹⁴.

Todavía no se ha podido demostrar si esta asociación es real o si puede considerarse un epifenómeno. Se ha buscado la asociación en las células T intraepiteliales, ya que tanto la EII como la celiaquía se caracterizan por un aumento de la respuesta inmunológica de células T-helper tipo 1 que desencadenan una intensa actividad fagocítica y una estimulación moderada de anticuerpos que producen una disminución de la apoptosis celular y una inflamación crónica, principalmente de la lámina propia. Estos cambios parecen estar relacionados con la acción de la interleucina 15 (IL-15), que induce la proliferación y el reclutamiento de células T al lugar de inflamación, la producción de citocinas y la disminución de la apoptosis. También se ha demostrado la sobreexpresión de IL-15^{15,16} y otras citocinas (como el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], el interferón gamma [INF- γ] o la IL-8) en ambas enfermedades.

Dos hipótesis¹⁷ pueden explicar que no todos los sujetos con intolerancia al gluten desarrollen EII. Una señala que estas enfermedades muestran distinta susceptibilidad HLA. Los pacientes con celiaquía tienen una relación estricta con los antígenos de histocompatibilidad HLA DQ2 y DQ8, que está ausente en todos los pacientes con EC. Sólo los pacientes con EC que tuviesen estos antígenos de histocompatibilidad desarrollarían las dos enfermedades. La otra hipótesis está relacionada con la permeabilidad intestinal: el aumento de permeabilidad de la EC puede permitir que varias bacterias que imiten la secuencia de gliadina 57-68 y/o 62-75, gracias a una red de citocinas (IL-15, IL-2, TNF- α , INF- γ), causen una reacción inmunológica que desarrolle lesiones de enfermedad celiaca. Esta hipótesis ha sido demostrada por la alta seropositividad frente a *Saccharomyces cerevisiae*, tanto en la EC como en la enfermedad celiaca¹⁸. Es posible que los antígenos específicos alimentarios o bacterianos puedan causar intolerancia al gluten en pacientes con EC gracias a la respuesta inmunitaria Th1.

En el último año se han publicado estudios que intentan encontrar regiones genéticas asociadas a ambas entidades (como SNP en el gen *MYO9B*, relacionadas con defectos de la barrera epitelial¹⁹), por el momento sin éxito.

En conclusión, debería evaluarse a todos los pacientes con un diagnóstico establecido de celiaquía que permanezcan sintomáticos o desarrollen nuevos síntomas, a pesar de realizar adecuadamente una dieta sin gluten, para descartar una EII. Igualmente, si un paciente con una EII tiene síntomas atípicos o no responde

a los tratamientos habituales, se debe valorar la presencia de una enteropatía sensible al gluten subyacente. ■

Bibliografía

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 286-292.
2. Griffiths AM, Hugot JP. Crohn disease. En: Walker WA, Goulet O, Kleinmann RE, et al., eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4.ª ed. Ontario: BC Decker, 2004; 789.
3. Clinicopathological conference: a case of Crohn's disease in a patient with treated adult celiac disease. *BMJ.* 1967; 2: 222-226.
4. Euler AR, Ament ME. Celiac sprue and Crohn's disease: an association causing severe growth retardation. *Gastroenterology.* 1977; 72(4Pt1): 729-731.
5. Kitis G, Holmes GK, Cooper BT, Thompson H, Allan RN. Association of celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut.* 1980; 21: 636-641.
6. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, Stevens FM, McCarthy CF. Increased association of ulcerative colitis and celiac disease. *Ir J Med Sci.* 1987; 156: 120-121.
7. Gillberg R, Dotevall G, Ahren C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1982; 17: 491-496.
8. Delco F, El-Serag HB, Sonnengerg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci.* 1999; 44: 966-972.
9. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, et al. Increased association of ulcerative colitis and celiac disease. *Ir Med Sci.* 1987; 156: 120-121.
10. Cadahía V, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, De Francisco R, Fernández M. Enfermedad celiaca, colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria asociadas en el mismo paciente: estudio familiar. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97(12): 907-913.
11. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1.566-1.572.
12. Cottone M, Marrone C, Casa A, Orlando A, Calabrese E, Martorana G, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease. *Inflam Bowel Dis.* 2003; 9(5): 321-323.
13. Yang A, Chen Y, Scherl E, et al. Inflammatory disease in patients with celiac disease. *Inflam Bowel Dis.* 2005; 11(6): 528-532.
14. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis.* 2005; 11(7): 662-666.
15. Liu Z, Geboes K, Colpaert S, Overbergh L, Mathieu C, Heremans H, et al. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunol.* 2000; 164: 3.608-3.615.
16. Meresse B, Chen Z, Coszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signalling pathway converts CTL into lymphokine-activated K cells in celiac disease. *Immunity.* 2004; 21: 357-366.
17. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. Crohn's disease and celiac disease: association or epiphenomenon? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006; 10(3): 127-130.
18. Barta Z, Csipo I, Szabo GG, Szegedi G. Seroreactivity against *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 2.308-2.312.
19. Amundsen SS, Vatn M, por el IBSEN study group; Wijmenga C, Sollid LM, Lie BA. Association analysis of MYO9B gene polymorphisms and inflammatory bowel disease in a Norwegian cohort. *Tissue Antigens.* 2006; 68(3): 249-252.