

INFRECUENTES FORMAS DE PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA EN UN MISMO PACIENTE: ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA TIPO I CON NECESIDAD DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y DESARROLLO DE CÁNCER DE ESÓFAGO EN EN EL CONTEXTO DE ESTA ENFERMEDAD.

RARE PRESENTATION FORMS OF CELIAC DISEASE IN THE SAME PATIENT: TYPE I REFRACTORY CELIAC DISEASE REQUIRING IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT AND DEVELOPMENT OF ESOPHAGEAL CANCER.

M. Puya-Gamarro, S. Rodríguez-Lobalzo, F. Fernández-Pérez, M.C. García-Gavilán

Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Presentamos un caso de enfermedad celíaca refractaria (ECR) con necesidad tratamiento inmunosupresor. Esta entidad representa el 5% de los pacientes con EC. En las revisiones realizadas a nuestro paciente para valorar la respuesta terapéutica, identificamos un cáncer de células escamosas de esófago en estadio temprano, que pudo ser resecado quirúrgicamente. El riesgo de enfermedad maligna en la enfermedad celíaca adulta

es difícil de evaluar, pero aproximadamente el 8-10% desarrollan linfoma. Algunos estudios europeos han demostrado que puede haber un mayor riesgo de carcinoma esofágico y faríngeo. Nuestro paciente que había sido diagnosticado de EC, presentaba síntomas y signos malabsortivos persistentes tras doce meses. Antes de realizar el diagnóstico de ECR, estudiamos otras causas como: la exclusión dietética incompleta del gluten, la sensibilidad diferencial al gluten, la asociación con otras patologías como la colitis linfocítica, la intolerancia a la lactosa secundaria o la insuficiencia pancreática exocrina (las dos últimas presentes en nuestro paciente), la presencia de otras enfermedades autoinmunes o el diagnóstico erróneo. Tras dicho proceso diagnóstico, iniciamos dieta sin gluten ni lactosa y enzimas pancreáticos. Dada la ausencia de mejoría, repetimos gastroscopia con toma de biopsia duodenal, que confirmó la presencia de ECR tipo I. Iniciamos tratamiento con 30 mg. Tras respuesta sintomática con esteroides, iniciamos azatioprina 50 mg, manteniéndose asintomático. Destacar la dificultad diagnóstica y terapéutica de la ECR y la posible asociación de celiaquía y enfermedades malignas distintas del linfoma.

CORRESPONDENCIA

Marina Puya Gamarro
Calle Virgen de Los Remedios Nº14 1ªA
Marbella, Málaga
marinapuyagamarro@hotmail.com

Fecha de envío: 01/02/2018
Fecha de aceptación: 19/02/2018

Palabras clave: enfermedad celiaca refractaria, inmunosupresor, malignización.

Abstract

We present a case of refractory celiac disease (RCD) which required immunosuppressive treatment. This entity represents 5% of CD patients. In screening our patient to assess the therapeutic response, we identified an early-stage squamous cell esophageal cancer that was surgically resected. The risk of malignant disease in adult celiac disease is difficult to assess, but approximately 8-10% develop lymphoma. Some European studies have shown that there may be an increased risk of esophageal and pharyngeal carcinoma. Our patient who had been diagnosed with CD had persistent malabsorptive symptoms and signs after 12 months. Before diagnosing RCD, we studied other causes such as: incomplete dietary exclusion of gluten, differential sensitivity to gluten, association with other pathologies such as lymphocytic colitis, secondary lactose intolerance or exocrine pancreatic insufficiency (these last two present in our patient), the presence of other autoimmune diseases or a wrong diagnosis. After this diagnostic process, we initiated a diet without gluten or lactose and pancreatic enzymes. Given the absence of improvement, we repeated gastroscopy with duodenal biopsy that confirmed the presence of type I RCD. We initiated treatment with Deflazacort 30mg. After symptomatic response with steroids, we started with azathioprine 50mg, remaining asymptomatic. The diagnostic and therapeutic difficulties of RCD and the possible association of celiac disease and malignant diseases other than lymphoma should be highlighted.

Keywords: refractory celiac disease, immunosuppressive treatment, malignancy.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) afecta al 1% de la población adulta europea. Es el resultado de una respuesta inflamatoria intestinal al gluten de la dieta que conduce a la atrofia vellositaria en individuos genéticamente predispuestos. Históricamente, el síntoma descrito ha sido la esteatorrea. Sin embargo, un consenso reciente en la terminología descriptiva sugiere que la enfermedad celíaca "clásica" presenta signos y síntomas como malabsorción o pérdida de peso, mientras que la enfermedad celíaca "no clásica" presenta otros signos o síntomas como anemia u osteoporosis. El tratamiento se basa en una dieta exenta en gluten de por vida. En la mayoría de los casos, esto es suficiente para lograr una mejoría clínica. Sin embargo, una minoría de pacientes continuarán sintomáticos. Estos pacientes suponen un desafío diagnóstico y terapéutico.

Es importante distinguir entre la verdadera enfermedad celíaca refractaria de aquellos que no responden por otros motivos¹. Presentamos el caso de un paciente de 52 años que tras ser diagnosticado de enfermedad celíaca evolucionó de forma tórpida pese a una dieta estricta sin gluten. Presentó además a lo largo del curso de su enfermedad cáncer de esófago, que si lo relacionamos con esta entidad es una de las complicaciones más infrecuentemente asociadas.

Caso clínico

Varón de 52 años, que consultó por primera vez en septiembre de 2012, por síndrome diarreico desde hacía diez meses y pérdida ponderal de 5 Kg. Entre sus antecedentes, destacaban diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva y accidente cerebrovascular isquémico, sin secuelas. Negaba hábitos tóxicos. No tenía antecedentes familiares digestivos de interés. La exploración física fue normal. Iniciamos el estudio solicitando coprocultivos que fueron negativos y analítica en la que destacaba: anemia leve de perfil mixto, anticuerpos antitransglutaminasa normales (inmunoglobulina A normal). Estudio HLA: DQ2+ / DQ8-. Se realizó endoscopia digestiva alta (EDA), en la que se observaron hallazgos compatibles con gastritis crónica y aplanamiento de vellosidades intestinales hasta segunda porción duodenal. El estudio anatomopatológico confirmó la presencia de pancreatitis crónica atrofica activa asociada a *Helicobacter pylori*, de predominio corporal. Las biopsias duodenales fueron sugestivas de enfermedad celíaca, tipo IIIB de la clasificación de MARSH (Figura 1).

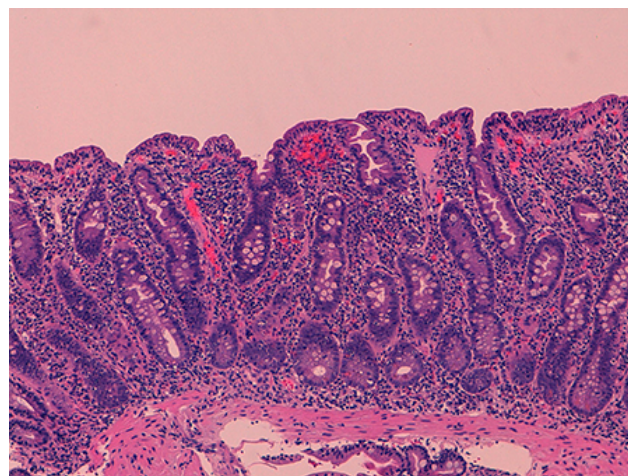


Figura 1

Mucosa duodenal con aplanamiento vellositario subtotal, infiltrado linfoplasmocitario de lámina propia y linfocitosis intraepitelial con recuento superior a 40/100 células epiteliales. Hallazgos compatibles con enfermedad celíaca, tipo IIIB de la clasificación modificada de Marsh.

Tras los resultados, instauramos dieta sin gluten e iniciamos tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* con omeprazol-claritromicina-amoxicilina durante diez días, confirmando su erradicación con test del aliento. Sin embargo, en julio de 2013, fue necesario ingreso hospitalario, dada la tórpida evolución del paciente, con más de diez deposiciones diarreicas al día y significativa pérdida de peso. Negaba transgresión dietética. Solicitamos entonces, estudios de imagen (ecografía, TC de abdomen y colonoscopia con ileoscopia) que no presentaron alteraciones.

Realizamos test de tolerancia, con intolerancia a la lactosa, de sobrecrecimiento bacteriano con niveles basales elevados y test de triglicéridos marcados (+). Dado los hallazgos, recomendamos tratamiento con enzimas pancreáticos, dieta sin lactosa y continuar dieta exenta en gluten. A pesar de todo, en la revisión de septiembre

de 2013, continuaba sin experimentar mejoría, con mayor pérdida ponderal. Tras reevaluar todo el curso de la enfermedad, repetimos el test de maldigestión grasa, que de nuevo fue patológico. Dados los resultados, solicitamos ecoendoscopia pancreática para descartar pancreatitis crónica que fue normal; capsuloendoscopia, sin hallazgos relevantes y gastroscopia con nueva toma de biopsias duodenales que fueron informadas como aplanamiento vellositario con hiperplasia de criptas y linfocitosis intraepitelial sugestivo de Marsh IIB con inmunofenotipo CD3+/CD8+, sugestivo de EC refractaria de tipo I. Ante los hallazgos, añadimos al tratamiento deflazacort 30 mg.

En la siguiente visita, el paciente presentaba mejoría significativa, con ganancia ponderal. Dada la necesidad de tratamiento corticoideo, valoramos la posibilidad de añadir inmunosupresores tiopurínicos, evitando el tratamiento corticoideo permanente. Puesto que el inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales en este caso fue de benignidad, y el estudio histológico no reveló neoplasia subyacente, añadimos azatioprina 50 mg, un comprimido al día. El paciente evolucionó favorablemente, encontrándose asintomático tras la retirada corticoidea progresiva. En la gastroscopia de control, se detectó tras estudio anatomopatológico, pangastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal completa, mínimo aplanamiento vellositario a nivel duodenal sin linfocitosis intraepitelial significativa (Figura 2) y de forma incidental, lesión esofágica con carcinoma escamoso in situ. Tras ecoendoscopia y TC de extensión, la lesión fue estadificada como: uT1a N0 M0. Se realizó Esófaguetomía con triple abordaje (cervical, toracoscopia y laparoscopia). En la última revisión, en febrero de 2017, se encontraba asintomático. En analítica, ac anti-transglutaminasa, digestión en heces y marcadores tumorales normales. En tratamiento con: dieta exenta en gluten y lactosa, enzimas pancreáticos y azatioprina 50 mg al día.

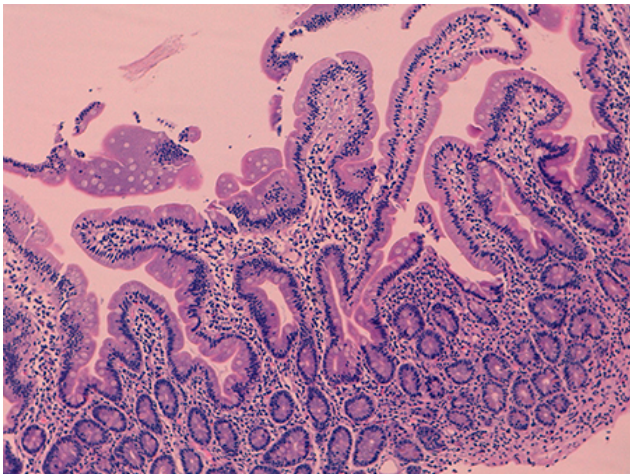


Figura 2 Mucosa duodenal sin evidencia de aplanamiento vellositario ni linfocitosis intraepitelial significativos.

Discusión

La enfermedad celíaca refractaria (ECR) fue originalmente descrita por Trier *et al.* Su frecuencia se sitúa por debajo del 5% de los pacientes con EC. En la literatura médica los casos se agrupan en centros de referencia con series que no superan la veintena de

casos. Este hecho dificulta la creación de criterios de uniformidad para su diagnóstico y tratamiento⁴. La ECR se define actualmente de la siguiente manera: "*Síntomas y signos malabsortivos persistentes o recurrentes con atrofia vellositaria, a pesar de una dieta estricta sin gluten durante más de doce meses*"². La definición incluye la posibilidad de enfermedad primariamente refractaria, que no responde a la restricción del gluten, y secundariamente refractaria, que se desarrolla después de la remisión inducida por la dieta. Al aplicar el límite de doce meses, debe tenerse en cuenta que una proporción sustancial (aproximadamente 40%) de pacientes celíacos sin enfermedad refractaria tiene atrofia vellositaria después del año, a pesar de la adherencia aparente a una dieta libre de gluten³.

Antes de realizar el diagnóstico de ECR, es necesario excluir otras causas:

- Exclusión dietética incompleta del gluten. Aproximadamente el 45% de los pacientes que no responde a la abstinencia del gluten no cumple la dieta, en la mitad de estos casos por ingestión involuntaria de gluten.

- Sensibilidad diferencial al gluten. Aunque la mayoría de pacientes puede tolerar cantidades mínimas de gluten (10-20 ppm) presentes en algunos alimentos, parece existir un rango de sensibilidad al gluten, y a veces, es necesario excluir los productos que contienen trigo también.

- La EC también se asocia con una intolerancia a la lactosa secundaria, que puede persistir a pesar de la recuperación vellositaria. Otras afecciones que pueden causar trastornos gastrointestinales como resultado de la EC incluyen la colitis linfocítica y la insuficiencia pancreática exocrina.

- Los pacientes con EC también son propensos a otras enfermedades autoinmunes que no responderán a la abstinencia de gluten. Los ejemplos incluyen la enfermedad de Addison o la gastritis autoinmune.

- El diagnóstico de la enfermedad celíaca puede realizarse de forma errónea. La atrofia vellositaria puede ocurrir, además, en otras afecciones que incluyen hipersensibilidad, infección, enfermedad inflamatoria intestinal y reacciones medicamentosas, sobre todo con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Por tanto, la mayoría de enfermedad celíaca que no responde a la dieta, no es ECR. La ECR puede ser primaria (sin respuesta inicial a la dieta) o secundaria (recaída tras respuesta a la dieta). Además, se clasifica como tipo I o tipo II, en función de la ausencia o presencia de una población de linfocitos aberrantes en el epitelio intestinal⁵. El tratamiento debe iniciarse con prednisona oral a 0,5-1 mg/Kg/día con profilaxis de la enfermedad ósea. Después de una respuesta inicial sintomática con esteroides, la azatioprina puede iniciarse a 2-2,5 mg/Kg/día. La rebiopsia intestinal debe realizarse tres meses después de iniciar tratamiento con azatioprina.

La falta de respuesta sintomática obligaría a una reevaluación del diagnóstico, y justifica la determinación de niveles de la 6-tioguanina para optimizar la dosis. Si el paciente

permanece sintomático a pesar de las medidas mencionadas, podríamos considerar un ensayo de terapia monoclonal anti-TNF- α . Los pacientes que responden al tratamiento deben someterse a endoscopia y biopsia anuales, con la cuantificación de linfocitos intraepiteliales aberrantes mediante citometría de flujo, inmunohistoquímica y estudios de clonalidad linfoide. Se podría considerar retirar la azatioprina tras 2-3 años de respuesta completa para confirmar el diagnóstico de ECR tipo I². El riesgo de enfermedad maligna en la enfermedad celíaca adulta es difícil de evaluar, pero alrededor del 8-10% desarrollan linfoma. La duración de la restricción de gluten y el grado de cumplimiento de la dieta son factores cruciales para la degeneración maligna en la EC.

Algunos estudios europeos han demostrado que puede haber un mayor riesgo de carcinoma esofágico y faríngeo⁶. En un metaanálisis, en el que se incluyeron 8 estudios con 79.365 pacientes con EC, se identificaron 67 pacientes con cáncer de esófago de células escamosas. La odds ratio para el cáncer de esófago fue 3,72 (IC 95% 1,90-7,28) con heterogeneidad significativa, lo que sugiere que los pacientes con EC tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago⁷, como es el caso de nuestro paciente. También mencionar que los pacientes que reciben inmunosupresores, incluida la azatioprina, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma y otras enfermedades malignas, particularmente cutáneas. No está descrito un mayor riesgo de cáncer escamoso de esófago en relación a este tratamiento⁸.

Concluimos, haciendo especial hincapié en el reto diagnóstico y terapéutico que suponen los pacientes con ECR, y en la importancia de vigilar estrechamente la presencia de neoplasias en pacientes celíacos con necesidad de tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía

1. Peter D. Mooney , Kate E. Evans , Salil Singh , David S. Sanders. Treatment Failure in Coeliac Disease: A Practical Guide to Investigation and Treatment of Non-responsive and Refractory Coeliac Disease. *JGLD*. 2012; 21 (2):197-203.
2. Woodward,Jeremy. Improving outcomes of refractory celiac disease – current and emerging treatment strategies. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9: 225–236.
3. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, Kabbani T, Hansen J, Peer A, Bhansali A, Najarian R, Kelly CP. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:380-390.
4. Santiago Vivas Alegrea, José María Ruiz de Morales. Enfermedad celíaca refractaria. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:310-6.
5. Jeremy Woodward. The management of refractory coeliac disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4(2): 77–90.
6. Hugh James Freeman. Malignancy in adult celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(13): 1581–1583.

7. Yuehua Han, Wuzhen Chen, Peiwei Li, Jun Ye. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(38): e1612.

8. Laura Dean, MD. Azathioprine Therapy and TPMT Genotype. *Medical Genetics Summaries*. 2012.