

Complicaciones de la enfermedad celíaca

Leticia Raab, Martín Dobarro, Mariela Brugnolo, Rocío Fernández Pardal, Lucrecia Dalmaso, Carlos Bauni y Roberto Lambertini

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico autoinmunitario provocado por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles. Su tratamiento es la dieta libre de gluten; aun así, en algunos pacientes la respuesta es pobre y evolucionan con persistencia o recurrencia de los síntomas, y un menor porcentaje manifiesta complicaciones raras como las neoplasias. El adenocarcinoma es el tumor maligno de intestino delgado (TMID) más frecuente luego del linfoma en pacientes con EC. La vigilancia clínica y el uso de avanzados métodos de diagnóstico por imágenes permite el diagnóstico y el tratamiento precoces de estos tumores con potencial curación.

Palabras clave: enfermedad celíaca, adenocarcinoma, tumores malignos de intestino delgado.

COMPLICATIONS OF CELIAC DISEASE

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune disorder precipitated, in genetically predisposed people, by the ingestion of gluten. The therapy for the disease is a gluten-free diet; however, in some patients the response to therapy is poor and they evolve with persistent or recurrent symptoms and a substantial proportion may have rare complications such as cancer. After lymphoma, adenocarcinoma is the most common malignant neoplasm of the small bowel (MNSB) in patients with CD. Close medical follow up and the use of advanced imaging techniques allow early diagnosis and treatment with potential cure.

Key words: celiac disease, adenocarcinoma, malignant neoplasms of small bowel.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2013; 33(3): 96-100.

Mujer de 60 años, con antecedentes de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 75 µg/d, alergia menor a la penicilina y diagnóstico reciente de enfermedad celíaca (EC) por endoscopia realizada hace un mes, con histopatología compatible con atrofia vellositaria (MARSH 3A) y serología positiva para los anticuerpos específicos (Ac. antitransglutaminasa y endomisio).

Inició su enfermedad actual hace seis meses, con dolor abdominal difuso con deposiciones líquidas sin disentería y vómitos de contenido alimenticio, biliosos, asociados a pérdida de 10 kg de peso.

Realiza consulta en otra institución en los 15 días previos, donde estos síntomas se atribuyen a celiaquía y se le indica metoclopramida y dieta libre de gluten. Evoluciona con persistencia de la clínica, agregando intolerancia a la vía oral, por lo cual se interna en nuestro sanatorio.

A su ingreso se la encuentra clínicamente adelgazada, con sequedad de piel y mucosas, tensión arterial de 120/70 mm Hg, frecuencia cardíaca de 99 lpm, fre-

cuencia respiratoria de 16 rpm, temperatura de 36 °C y una saturación de pulso al aire ambiente de 99%. Presentaba distensión abdominal con ruidos hidroaéreos aumentados, con un abdomen blando, depresible e indoloro. El resto del examen físico era normal, aunque se encontraba bradipsíquica.

Se realiza un laboratorio inicial que evidencia valores elevados de urea y hematocrito, que se interpretan vinculados a deshidratación y hemoconcentración, y evolucionan posteriormente con valores de laboratorio normales que incluyeron hemograma, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma, eritrosedimentación, láctico deshidrogenasa y coagulograma.

Se efectúan radiografía de tórax, la cual no evidencia particularidades; ecografía abdominal que muestra asas intestinales distendidas peristálticas, compresibles, y tomografía computarizada abdominopelvíana con contraste oral e intravenoso (TC) que evidencia asas de yeyuno ligeramente dilatadas, sin niveles hidroaéreos y asas de íleon con características similares a los del yeyuno (yeyunización del íleon). El bazo es de reducidas dimensiones. Hallazgos interpretados en el contexto de EC (Fig. 1).

La paciente evoluciona alternando días asintomáticos, con otros con uno o dos episodios de vómitos abundantes alejados de las comidas, sin encontrarse causa que los justifique.

Recibido 20/08/2013

Aceptado 29/08/2013

Servicio de Diagnóstico por Imágenes (L.R., C.B., R.L.). Servicio de Clínica Médica (M.D., M.B., R.F.P.), Sanatorio Sagrado Corazón. CABA. Argentina. Centro de Patología Dr. Elsner (L.D.), CABA. Argentina

Correspondencia: raableticia@gmail.com

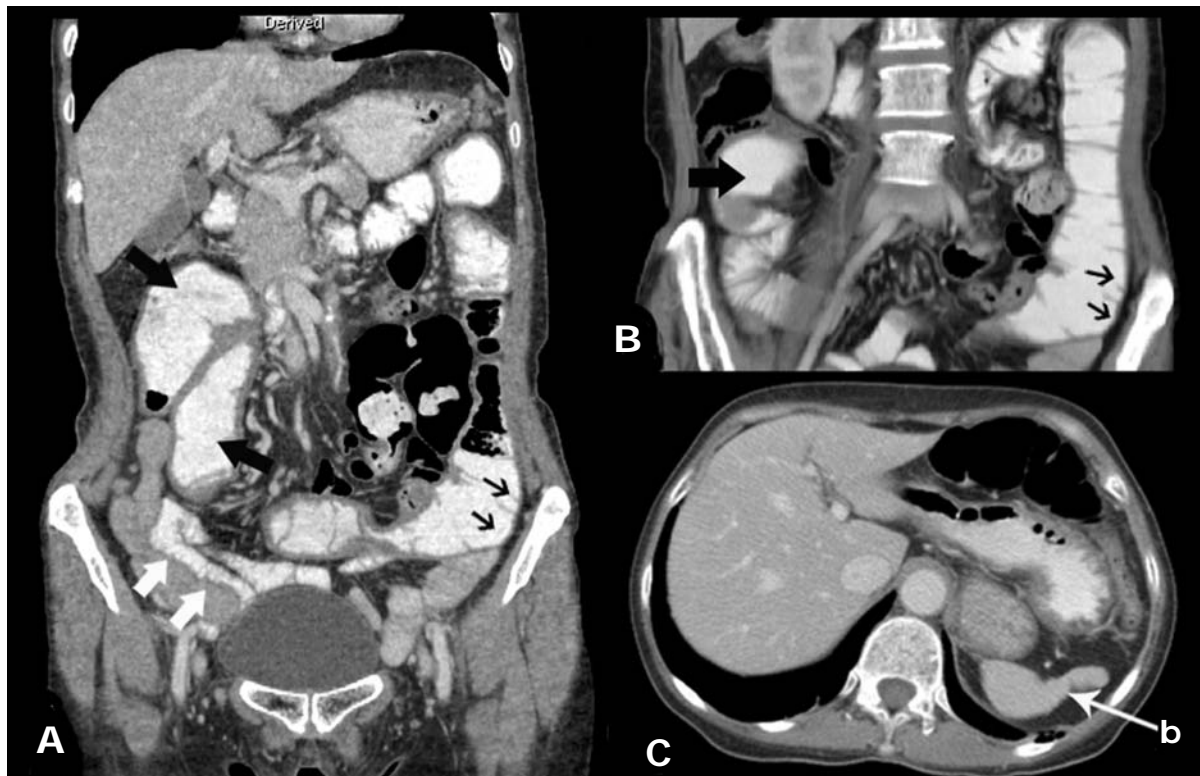


Figura 1. Tomografía computarizada de ingreso con contraste oral e intravenoso. **A y B)** Cortes coronales que evidencian dilatación de las asas intestinales (flechas negras), ilealización de las asas yeyunales (flechas pequeñas) y yeyunización de asas ileales (flechas blancas). **C)** Corte axial en fase portal que revela el hipoesplenismo (**b**).

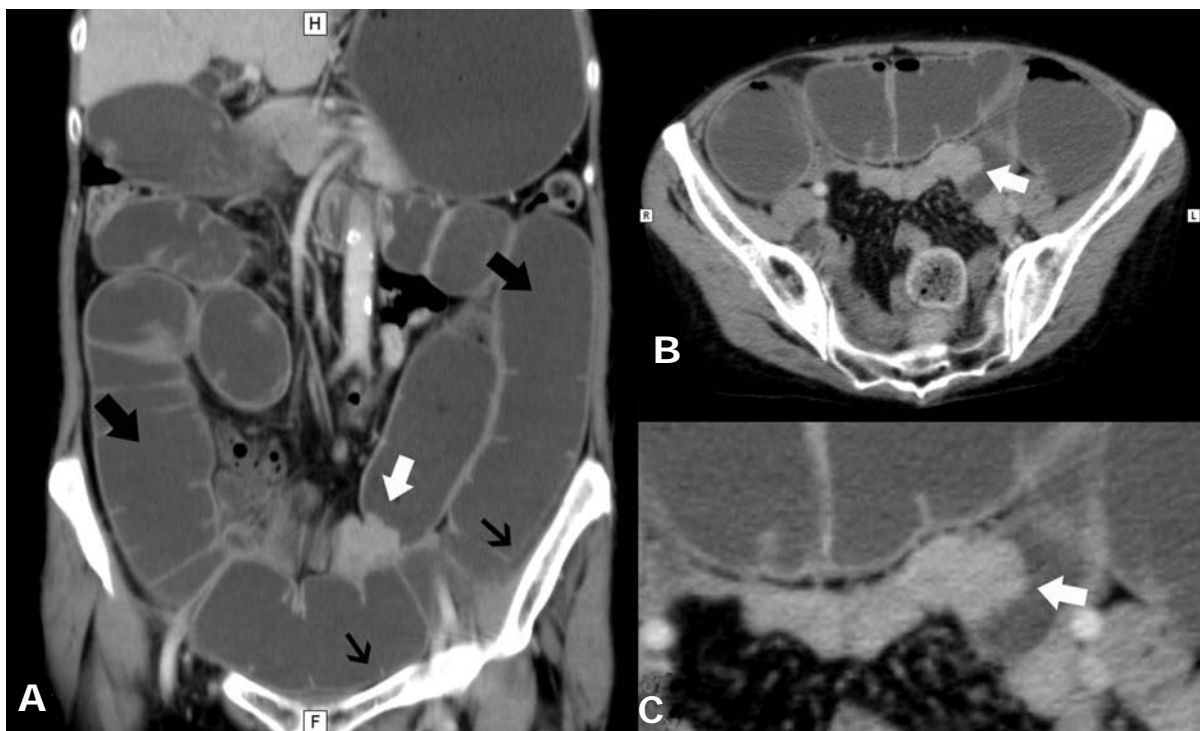


Figura 2. Tomografía con técnica de enterotomografía realizada a los 10 días del ingreso. **A y B)** Cortes coronal y axial, respectivamente. Se advierte marcada distensión de las asas yeyunales (flechas negras) a expensas de una formación sólida que protruye hacia la luz provocando estenosis mayor del 80% (flecha blanca) no visible en la TC de ingreso (véase Fig. 1). Existe mejor visualización de la ilealización de los pliegues yeyunales (flechas pequeñas). **C)** Magnificación de "A" mostrando el sitio de obstrucción por el tumor.

Por persistencia de la clínica y con la sospecha de suboclusión intestinal, se decide realizar tomografía computarizada helicoidal con técnica de entero-tomografía para estudiar específicamente el intestino delgado (ID). El examen muestra marcada dilatación de estómago y yeyuno a causa de una obstrucción producida por una formación sólida en el ID, con densidad de partes blandas, que protruye hacia la luz y se tiñe escasamente con el contraste intravenoso (Fig. 2). Mide unos 20 mm, no se asocia a alteración de la grasa que envuelve el sector y se interpreta como un tumor primario del tubo digestivo. Se decide realizar laparotomía exploradora y se verifica la presencia de un tumor estenosante de yeyuno. Se realiza enterectomía con anastomosis término-terminal. El informe de anatomía patológica revela la presencia de un adenocarcinoma bien diferenciado con un ganglio linfático mesentérico con hiperplasia linfoide y márgenes libres de lesión. Estadio patológico: PT1a, N0, Mx (Fig. 3).

La paciente evoluciona con dehiscencia de la sutura y requiere nueva laparotomía exploratoria en la cual se realiza nueva enterectomía e ileostomía, con fistula mucosa y drenajes. Posteriormente, evoluciona de manera favorable y es dada de alta.

DISCUSIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico inmunitario provocado por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles. Es más frecuente en el sexo femenino y comúnmente se presenta en la segunda década de la vida. Está demostrado que los pacientes que expresan el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR3

y HLA-DQw2 presentan mayor predisposición a desarrollar la enfermedad. La expresión de estas moléculas es necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad. Esta asociación sugiere una posible reacción inmunitaria mediada contra la mucosa intestinal. Si bien la EC puede ser silente, cuando los síntomas están presentes, incluye diarrea malabsortiva, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos y permiten sospechar el diagnóstico.

A pesar de que una diarrea crónica nos puede orientar a la sospecha diagnóstica, no existe una característica clínica patognomónica, por lo cual el diagnóstico se confirma únicamente mediante la biopsia intestinal.

Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento, pueden aparecer complicaciones vinculadas al síndrome malabsortivo, de las cuales –entre las más frecuentes– mencionamos los trastornos metabólicos, como el cálcico (osteoporosis), hemorragias por defecto de síntesis de vitamina K y otros factores K-dependientes a nivel intestinal, edemas por hipoalbuminemia, deshidratación, retraso en el crecimiento, desnutrición, enfermedades autoinmunitarias, dermatitis herpetiforme, etc. Entre las complicaciones más raras de la EC no tratada o tratada de forma no correcta, está la posibilidad de desarrollar neoplasias. La asociación de la EC con los tumores malignos de intestino delgado (TMID) ha sido confirmada por un estudio de 235 pacientes celíacos en el Reino Unido, donde el riesgo relativo fue de 82.6 para adenocarcinoma de intestino delgado.¹

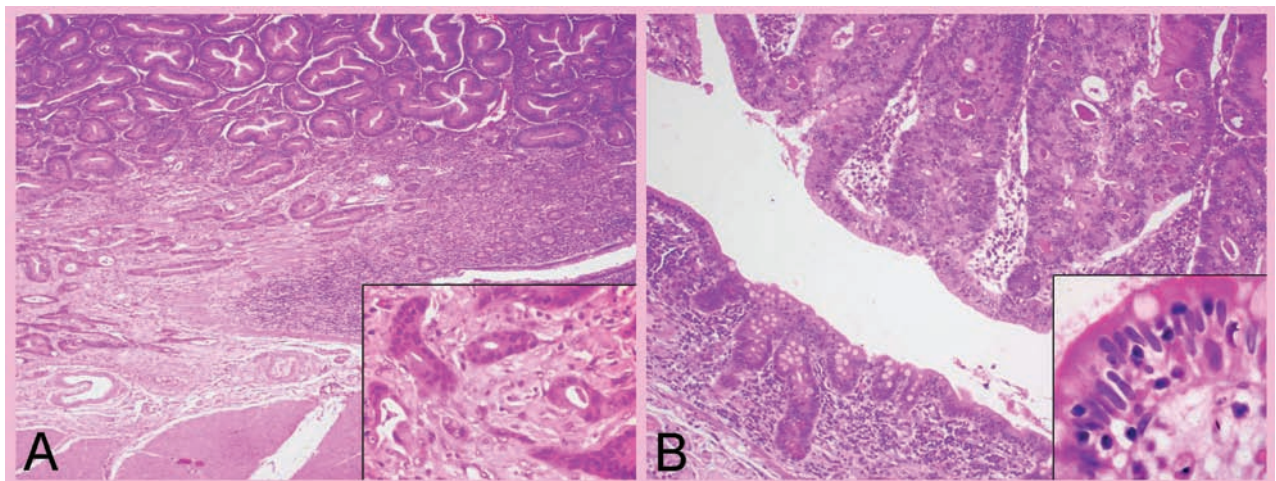


Figura 3. Anatomía patológica de la pieza quirúrgica. **A)** Adenocarcinoma invasor. Se observan glándulas neoplásicas con infiltración tumoral de la submucosa intestinal; adyacente, mucosa duodenal no tumoral (H y E 10×). Inserto: glándulas neoplásicas en la submucosa intestinal (H y E 400×). **B)** Adenocarcinoma en asociación con enfermedad celíaca. Se observa adenocarcinoma invasor, con histarquitectura glandular compleja, detritus necróticos y displasia de alto grado. La mucosa no tumoral presenta atrofia mucosa severa, con distorsión arquitectural e incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) (H y E 10×) Inserto: enfermedad celíaca, con atrofia vellosa severa, e incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE), (MARSH 3b) (H y E 400×).

Existen otros factores de riesgo, además de la EC, para desarrollar TMID entre los que mencionamos la enfermedad de Crohn, síndromes genéticos como la adenomatosis polipoidea familiar, síndrome de Peutz-Jeghers y cáncer de colon hereditario no polipoideo.

En la población general, los TMID representan solo el 3% de todos los cánceres gastrointestinales² y el subtipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, que constituye el 35-50%, seguido por los tumores carcinoides (30%), los linfomas (15%) y los tumores estromales o sarcomas (10%).¹⁻³ Usualmente, las localizaciones más comunes son: duodeno (55%), seguidos de yeyuno (30%) e íleon (15%).⁴ En pacientes con EC, el adenocarcinoma es el TMID más frecuente luego del linfoma, siendo el yeyuno la localización más común.⁵ La etiología y los mecanismos patogénicos de estos tumores vinculados a la EC no son claros. Se han sugerido las siguientes explicaciones: 1) aumento de la población de linfocitos que infiltran la mucosa, 2) aumento de la permeabilidad a los factores oncogénicos, 3) malabsorción de sustancias protectoras como vitaminas A y E y 4) un sistema inmunitario alterado.⁶

De las similitudes histológicas con adenocarcinoma de colon, se deduce que ésta neoplasia puede desarrollarse a través de la secuencia adenoma-carcinoma, siendo menos aceptable la malignización de una displasia. Sin embargo, a pesar de algunos casos, estas hipótesis siguen siendo controvertidas.

El desarrollo de adenocarcinoma es bien reconocido en asociación con la enteropatía por gluten de larga data; sin embargo, puede ocurrir en pacientes sin antecedentes sugestivos de malabsorción, en quienes la EC sea diagnosticada en el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica donde, adyacente al tumor reseado, se observe atrofia vellositaria de la mucosa no neoplásica.⁷ En estadios iniciales, los adenocarcinomas pueden ser asintomáticos y, cuando comienzan a manifestarse, lo hacen mediante síntomas clínicos de suboclusión como la distensión abdominal, náuseas y vómitos. El sangrado es menos frecuente que en los tumores gastrointestinales estromales (GIST).

El método de elección para el diagnóstico de los TMID es la endoscopia con toma de biopsia. La alta puede detectar lesiones de duodeno y yeyuno proximal y la baja (videocolonoscopia) puede examinar íleon terminal. La dificultad para evaluar la totalidad del intestino delgado justifica la necesidad de utilización de otros métodos diagnósticos.

A pesar de que la opción de la endoscopia con endocápsula permite evaluar de forma no invasiva la mucosa de todo el intestino delgado, se encuentra contraindicada en estos pacientes debido a la sospecha de suboclusión. La TC con técnica de entero-tomografía (entero-TC) se ha convertido en un estudio de primera línea para pacientes con sospecha de enfermedades del intestino delgado debido a que, además de su naturaleza no inva-

siva, permite examinar con detalle la pared intestinal. Sus principales indicaciones incluyen: enfermedad inflamatoria intestinal, sangrado digestivo oculto, sospecha de neoplasias; en estos últimos, además, permite la posibilidad de estadificarlos.⁸ Adicionalmente, ayuda a detectar otras patologías abdominales y pélvicas o hallazgos incidentales en pacientes con dolor abdominal. Se realiza con la combinación de medio de contraste yodado intravenoso y grandes volúmenes de contraste oral negativo osmóticamente activo (agua mezclada con agentes como metilcelulosa, manitol o polietilenglicol), sustancias que disminuyen la reabsorción del agua en la luz intestinal mejorando la distensión; se obtienen así imágenes adecuadas para valorar el lumen, el espesor y el patrón de realce de la pared intestinal.

En las imágenes, el adenocarcinoma puede manifestarse como estrechamiento anular de la luz intestinal, una masa tumoral discreta o una placa activa ulcerada. Su principal diagnóstico diferencial es el linfoma, el cual es más probable que afecte el íleon con un defecto de relleno nodular, imagen polipoidea e infiltrante o como una masa extrínseca adyacente al ID, asociado por lo general con adenopatía significativa.¹⁵

La entero-TC además es de utilidad en la evaluación de los pacientes con enfermedad celíaca cuando los signos y síntomas son inespecíficos.^{9,10} Los hallazgos característicos incluyen la afección en capas (mucosa-submucosa-muscular de la mucosa), mostrando ileonización del yeyuno (atrofia yeyunal), yeyunización del íleon (hipertrofia ileal), patrón de pliegues invertidos e intususcepciones, así como dilatación y separación de las capas del intestino delgado.^{9,11} Otros hallazgos imagenológicos asociados son el aumento de la circulación esplácnica, pequeñas invaginaciones transitorias, adenopatías mesentéricas retroperitoneales cavitadas o no e hipoesplenismo.⁹⁻¹²

La entero-resonancia es otra alternativa diagnóstica, especialmente en el seguimiento de imágenes de pacientes pediátricos y jóvenes con afección del ID.^{13,14} Su ventaja no solo es la ausencia de radiación ionizante, sino en especial la factibilidad de ser utilizada en aquellos pacientes con alergia al yodo y permitir una mejor diferenciación entre los diversos tipos de cambios patológicos de la pared intestinal en la EC.

El tratamiento de elección disponible de los TMID es la cirugía, con una tasa global de resección curativa del 40-65%. Debido a la infrecuencia de estos tumores, poca información se ha publicado en relación con el valor de la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento adyuvante o avanzado. De hecho, las opciones terapéuticas actuales se basan en una extrapolación a partir de datos observados en el cáncer de colon.¹⁵

No hay datos evidentes que sugieran que la dieta libre de gluten tenga un papel significativo en la reducción del riesgo de cánceres gastrointestinales relacionados con la EC. De hecho, el papel protector de la dieta sin gluten

contra la recurrencia en pacientes previamente tratados por neoplasias de ID es controvertido y se ha informado acerca de pacientes con EC que desarrollaron un segundo tumor metacrónico de ID varios años después de la cirugía, a pesar de un estricto apego a la dieta libre de gluten.¹⁶ Estos datos sugieren que la vigilancia del ID en pacientes celíacos con una historia de neoplasias puede ser útil, pero requerirá más estudio.

CONCLUSIÓN

La enfermedad celíaca se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar tumores del intestino delgado; el linfoma y el adenocarcinoma son los más frecuentes. La vigilancia clínica de estos pacientes y el uso de los métodos de diagnóstico cuando se evidencian síntomas, aunque sean inespecíficos, permiten el diagnóstico precoz y su resección total con la potencial curación.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Pan SY, Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J. Gastrointest Oncol.* 2011;3(3):33-42.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
3. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg.* 2009;249(1):63-71.
4. Chang HK, Yu E, Kim J, et al. Adenocarcinoma of the small intestine: a multi-institutional study of 197 surgically resected cases. *Hum Pathol.* 2010;41(8):1087-96.
5. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):401-12.
6. Zouhairi ME, Venner A, Charabaty A, et al. Small bowel adenocarcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2008;9(4-6):388-99.
7. MacGowan DJ, Hourihane DO, Tanner WA, et al. Duodeno-jejunal adenocarcinoma as a first presentation of coeliac disease. *J Clin Pathol.* 1996;49(7):602-4.
8. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, et al. Multidetector CT in small-bowel neoplasms. *Radiol Med.* 2007;112(7):1013-25.
9. Rubesin SE, Herlinger H, Saul SH, et al. Adult celiac disease and its complications. *Radiographics.* 1989;9(6):1045-66.
10. Strobl PW, Warshauer DM. CT diagnosis of celiac disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19(2):319-20.
11. Federle MP. CT of the small intestine: enterography and angiography. CT enterography and CT angiography outperform conventional barium studies and serve as a good complement to direct and capsule endoscopy. *Hot Topics In CT. Applied Radiology.* 2007;36(11):55-62.
12. Tomei E, Marini M, Messineo D, et al. Computed tomography of the small bowel in adult celiac disease: the jejunoileal fold pattern reversal. *Eur Radiol.* 2000;10(1):119-22.
13. Fletcher JG. CT enterography technique: theme and variations. *Abdom Imaging.* 2009;34(3):283-8.
14. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):113-21.
15. Locher C, Afchain P, Carrere N, et al. Adénocarcinome de l'intestin grêle. [Internet]. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*; 28/08/2012. [Consulta: 26/08/2013]. Disponible en: <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-13-new.pdf>.
16. Yusoff IF, Chleboun JO, Harloe G, et al. Synchronous and metachronous small bowel adenocarcinomas in a patient with celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(1):121-3.