

HEMORRAGIA DIGESTIVA Y ENFERMEDAD CELÍACA COMPLICADA EN PACIENTE ANTICOAGULADO

MARCO GORNATTI, MARÍA ADELA AGUIRRE

Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen La enfermedad celíaca tiene una considerable frecuencia en nuestro medio. La mayoría de los pacientes presenta mejoría clínica, serológica y endoscópica al poco tiempo de iniciada la dieta libre de gluten. Un muy bajo porcentaje puede presentar o desarrollar una “enfermedad celíaca complicada”, entidad que comprende el esprue refractario, la yeyunitis ulcerativa y el linfoma intestinal, que conllevan pronósticos desfavorables, con requerimiento de tratamientos más radicales. Presentamos aquí el caso de un paciente de 77 años evaluado en nuestro centro, que ingresó para estudio de hemorragia digestiva aguda y se realizó finalmente diagnóstico de enfermedad celíaca complicada, requiriendo inicio de tratamiento con corticoides sistémicos y seguimiento estrecho ambulatorio.

Palabras clave: enfermedad celíaca, enfermedad celíaca complicada, esprue refractario, yeyunitis ulcerativa, linfoma t asociado a enteropatía, hemorragia digestiva

Abstract *Gastrointestinal bleeding and complicated celiac disease in anticoagulated patient.* Celiac disease is considerably frequent in our media. Gluten-free diet shows clinical, serological and endoscopic improvement in most patients shortly after its start. A few patients may present or develop a “complicated celiac disease”, an entity that includes refractory sprue, ulcerative jejunitis and intestinal lymphoma, which carry unfavorable prognoses, requiring more radical treatments. We present here the case of a 77-year-old male patient evaluated in our center, who was admitted for study of acute gastrointestinal bleeding. Complicated celiac disease was diagnosed, systemic corticosteroids were started and a close follow-up was carried out.

Key words: celiac disease, complicated celiac disease, refractory sprue, ulcerative jejunitis, enteropathy-associated t-cell lymphoma, gastrointestinal hemorrhage

La celiaquía es una enfermedad de base inmunológica en la que individuos genéticamente susceptibles desarrollan cambios inflamatorios en la mucosa del intestino delgado en respuesta a la ingesta de gluten, que es un conjunto de proteínas presentes en el trigo, avena, cebada y centeno (TACC) y productos derivados de estos cuatro cereales.

Es más frecuente en mujeres y tiene una prevalencia aproximada de 1 cada 100 a 300 individuos¹. En Argentina, se estima que 1 de cada 100 habitantes puede ser celíaco potencialmente².

Posee 3 formas de presentación (con prevalencia similar entre ellas) que consisten en una forma sintomática típica, con diarrea malabsortiva, dolor abdominal, pérdida de peso y déficits nutricionales; una forma sintomática atípica, con síntomas gastrointestinales menores, pero con presencia de anemia, osteoporosis, alteraciones dentales, síntomas

neurológicos e infertilidad; y una forma subclínica o asintomática, con presencia de niveles de hierro en el límite de la normalidad, hipertransaminasemia asintomática, o puede no tener ninguna manifestación en absoluto³.

Alrededor del 95% de los pacientes presentan mejoría de los síntomas con dieta libre de gluten en las primeras semanas o meses. Un muy bajo porcentaje (menos del 1%)⁴ puede presentar o evolucionar a una “enfermedad celíaca complicada”, consistente en el esprue refractario, la yeyunoileítis ulcerativa y el linfoma intestinal, entidades relacionadas y de mal pronóstico a corto plazo, con requerimiento de seguimiento estrecho y tratamiento más intensivo.

Caso clínico

Varón de 77 años se presentó a la guardia de nuestro hospital por un cuadro de melena de 48 horas de evolución. Como antecedente de relevancia, presentaba fibrilación auricular crónica por la que se encontraba anticoagulado con acenocumarol, con controles de RIN (razón internacional normatizada) en rango. Refería haber iniciado hacía 30 días con dolores abdominales inespecíficos, interpretándose el cuadro inicialmente como disbacteriosis, por lo que se le indicó rifaximina

Recibido: 20-VII-2020

Aceptado: 12-VIII-2020

Dirección postal: Marco Gornatti, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

e-mail: marco.gornatti@hospitalitaliano.org.ar

que recibió durante 5 días. Posteriormente comenzó con deposiciones oscuras y en control de RIN presentó valores críticamente elevados (> 12) por lo que se le indicó suspensión de anticoagulación y consulta en guardia.

A su ingreso se constataron deposiciones melánicas y caída de 13 puntos del hematocrito (Hto) respecto al análisis de laboratorio previo. No refería angor, disnea y/o consumo reciente de antiinflamatorios no esteroideos, ni tenía realizadas endoscopias previas. Al ingreso a urgencias se encontraba hemodinámicamente estable. Se indicó omeprazol endovenoso y, para corrección de la coagulación, recibió 5 unidades de plasma fresco congelado.

Se decidió internación e interconsulta al servicio de gastroenterología para realización de video endoscopia digestiva alta (VEDA), realizada a las 24 h posteriores a su ingreso, que no evidenció lesiones mucosas (progresión hasta segunda porción de duodeno). Al día siguiente se realizó una videocolonoscopia (VCC) sin evidencia de lesión mucosa en colon ni en íleon terminal (se visualizaron restos hemáticos digeridos). Ante la ausencia de lesión mucosa que explicara el sangrado se decidió la colocación de una cápsula endoscópica, que evidenció signos de atrofia vellositaria francos y extensos (signos del mosaico y peinado) en duodeno y yeyuno en toda su extensión, con presencia de edema en algunos sectores, 2 úlceras (una duodenal de 5 mm y otra yeyunal de 3 mm) y 1 angiodisplasia yeyunal (3 mm). Se observaron también restos hemáticos frescos en sectores del yeyuno.

Con alta sospecha de enfermedad celíaca complicada vs. inmunodeficiencia adquirida, se solicitaron serologías, proteinograma electroforético y dosaje de inmunoglobulinas, y se decidió la realización de una enteroscopia anterógrada, que demostró, desde bulbo duodenal hasta 200 cm distal al ángulo de Treitz, la presencia de mucosa atrófica con signo del peine y del mosaico,

y 3 angiodisplasias en yeyuno distal sobre las cuales se realizó terapéutica con plasma argón. Se tomaron biopsias de bulbo duodenal, segunda porción y yeyuno por separado.

En el proteinograma electroforético presentó hipergammaglobulinemia policlona (1.52 g/dl para rango de 0.7 a 1.47) con zona heterogénea en gammaglobulinas. El dosaje de inmunoglobulinas fue alterado con aumento de IgA (778 mg/dl para rango de 70 a 400) y descenso de IgM (40 mg/dl para rango de 50 a 300) (IgG normal 1290 mg/dl para rango de 800 a 1700). Los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA fueron altamente positivos (mayores a 4965.5 CU, se considera positivo fuerte mayor a 30).

A la espera de resultados de biopsias, pero con alta sospecha de enfermedad celíaca, se inició dieta libre de gluten, y se indicó suplementación de potasio, magnesio y vitamina D (por hiperparatiroidismo secundario).

Se reinició anticoagulación con enoxaparina manteniendo valores de Hto estable y sin nueva evidencia de sangrados.

Por estabilidad clínica y buena evolución se decidió el alta hospitalaria con seguimiento ambulatorio y posterior realización de *switch* a anticoagulación oral.

En la evaluación clínica ambulatoria el paciente refirió encontrarse en buen estado general y cumpliendo dieta libre de gluten. No presentó nuevos episodios de sangrado digestivo, y manifestó mejoría en la consistencia de las deposiciones. En el análisis de laboratorio de control se evidenció mejoría de valores de Hto (39%). El informe de la biopsia reveló atrofia vellositaria completa, incremento de celularidad de lámina propia y linfocitos intraepiteliales mayor al 30% en ambas biopsias de duodeno y yeyuno (clasificación de Marsh 3C). La inmunohistoquímica evidenció coexpresión CD3/CD8 (Fig. 1). Las técnicas de biología molecular demostraron reordenamiento monoclonal del receptor T gama en VJA y VJB, sobre fondo policlonal irregular (Fig. 2).

Fig. 1.— Anatomía patológica. La tinción con hematoxilina/eosina (A) evidenció atrofia vellositaria completa, incremento de celularidad de lámina propia y linfocitos intraepiteliales. La tinción inmunohistoquímica evidenció expresión de CD3 (B) y de CD8 (C)

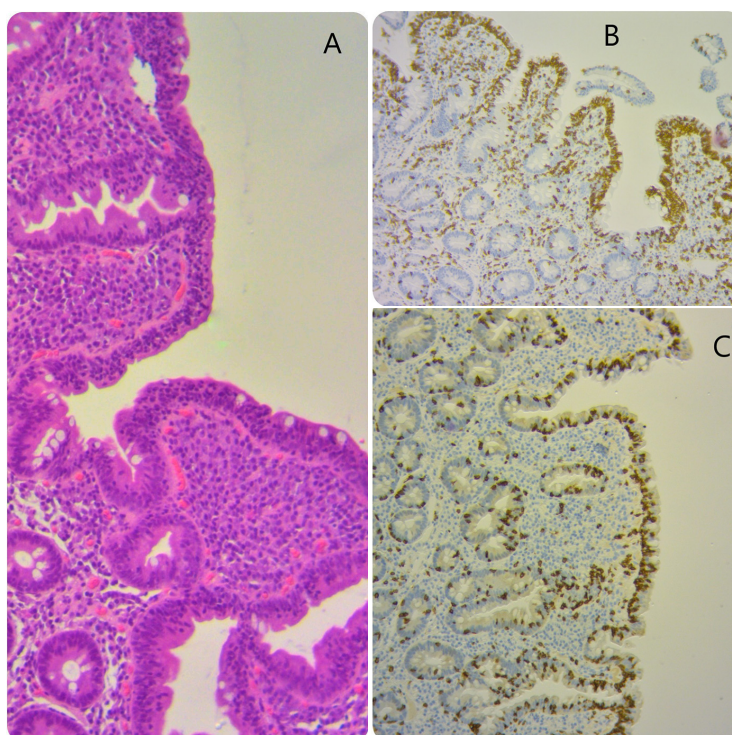
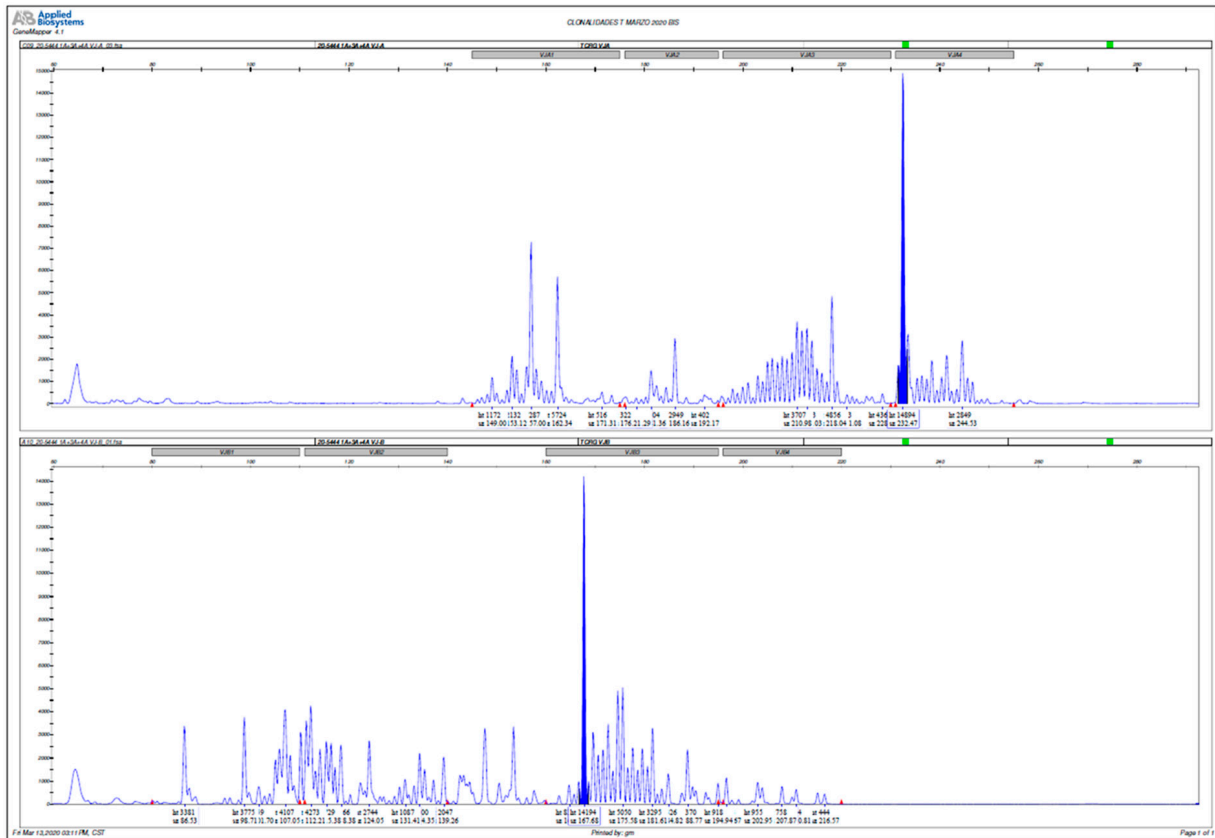


Fig. 2.— Estudio de patología molecular. Se realizó amplificación por PCR multiplex de la región variable del gen TCR gamma (V-J), evidenciando 2 picos de amplificación de ADN monoclonal en las regiones VJA y VJB, sobre fondo policlonal irregular



Se inició budesonida oral (3 mg cada 8 h), y se realizó PET sin evidencia de lesiones metabólicamente activas.

Se interpretó el caso como enfermedad celiaca complicada.

Discusión

Aproximadamente un 95% de los pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca tendrán una evolución favorable con dieta libre de gluten. El 5% restante, denominados “no respondedores”, suele presentar alguna de las siguientes condiciones³: ingesta inadvertida de gluten (> 90%); que se trate de otra enfermedad (enteritis eosinofílica, enteropatía autoinmune, esprue tropical, inmunodeficiencias, esprue colágeno, enfermedad de Crohn); que presente algún trastorno sobreañegado (intolerancia a la lactosa, intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática); que presente una enfermedad celíaca complicada, que abarca las entidades de: esprue refractario, yeyunitis ulcerativa, y linfoma intestinal.

El esprue refractario (ER) se define como la presencia de enteritis sintomática grave que no responde a seis

meses de estricta dieta libre de gluten. Se clasifica según criterios inmunológicos en: tipo 1, cuando la población de linfocitos intraepiteliales (LIES) coexpresan CD3 y CD8 de superficie (CD3+/CD8+) y son policlonales; y tipo 2, cuando la población de LIES presentan un fenotipo premaligno con pérdida de la expresión de CD3 y CD8 de superficie (aunque por expresión de CD3 intracitoplasmático son inmunohistoquímicamente CD3+/CD8-) y rearreglo monoclonal del receptor de célula T (*t-cell receptor*, TCR)^{4,5}. Esta misma monoclonalidad de LIES se ha comunicado en la yeyunitis ulcerativa y en el linfoma T asociado a enteropatía (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*, EATL), condiciones que pueden coexistir o evolucionar a partir del esprue refractario. Estas observaciones sugieren que estos trastornos constituyen un espectro de la misma enfermedad⁶.

Clínicamente suelen manifestarse con síntomas de malabsorción progresivos, diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal y fiebre. También pueden producirse estenosis secundaria a inflamación persistente y depósitos subepiteliales de colágeno (esprue colagenoso), con la consiguiente oclusión intestinal. La hepatoesple-

nomegalia, masas abdominales, o ascitis, son signos de enfermedad avanzada. Otras presentaciones menos frecuentes consisten en perforación intestinal aguda o hemorragias digestivas.

Ante la sospecha diagnóstica de una enfermedad celíaca complicada, deben realizarse estudios endoscópicos con toma de biopsias, y estudios de extensión con imágenes.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides e inmunomoduladores, y en el caso de linfoma, quimioterapia específica. Sin bien los corticoides han demostrado buena respuesta clínica (mejoría de síntomas y aumento de peso), menos del 40% de los pacientes han presentado mejoría histológica⁵. Budesonida es el corticoide de preferencia debido a su baja biodisponibilidad sistémica y alta acción local, para evitar la corticodependencia y las complicaciones a largo plazo. Azatioprina y cladribina son fármacos que han demostrado mejoría clínica e histológica, en pacientes con ER tipo 1 y 2, respectivamente⁵. Otros agentes inmunosupresores como infliximab, metotrexato y ciclosporina no son considerados para el uso rutinario debido a insuficiente evidencia⁵. El trasplante de células hematopoyéticas puede considerarse como última opción en pacientes refractarios, con resultados poco alentadores⁵. Otras potenciales dianas terapéuticas como la IL-15 y JAK3 están siendo evaluadas⁵.

En cuanto al pronóstico, los datos no son muy favorables. En el esprue refractario tipo 2, la supervivencia a los 5 años es del 58% (en el tipo 1 es del 96%), la mayoría por progresión a linfoma. La yeyunoileítis

responde poco a la dieta libre de gluten y tiene un pronóstico desfavorable a corto plazo. Un tercio muere de complicaciones y el pronóstico puede mejorar si se realiza exéresis de los segmentos estenosados. Los linfomas son generalmente de alto grado y el pronóstico es malo, la supervivencia a los 5 años es del 10%. Los resultados más favorables se dan en pacientes con mínimos síntomas gastrointestinales y capaces de tolerar el tratamiento quimioterápico⁵.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6036.
2. Asociación Celíaca Argentina. ¿Qué es la celiaquía? En: www.celiaco.org.ar/index.php/celiaquia/que-es-la-celiaquia-; consultado abril 2020.
3. World Gastroenterology Organisation. Celiac disease. Produced by the World Gastroenterology Organisation (WGO) Guidelines and Publications Committee. En: www.worldgastroenterology.org; consultado julio 2020.
4. Culliford AN, Green PHR. Refractory sprue. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 373-8.
5. Woodward J. Improving outcomes of refractory celiac disease – current and emerging treatment strategies. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 225-36.
6. Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal Intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999; 94: 260-4.

As the comparative anatomy of former times treated only of man and the higher animals, so medicine has hitherto excluded all the pathological phenomena which occur in the lower animals. And yet the study of these animals, affording as they do infinitely simpler and more primitive conditions than those in man and vertebrata, really furnishes the key to the comprehension of the complex pathological phenomena which are of special interest in medical science.

Así como la anatomía comparada de otros tiempos trataba solo del hombre y los animales superiores, la medicina hasta ahora excluyó todos los fenómenos patológicos que ocurren en los animales inferiores. Y, sin embargo, el estudio de estos animales, que ofrecen como lo hacen condiciones infinitamente más simples y primitivas que aquellas que el hombre y los vertebrados, realmente nos proveen la clave para la comprensión de los complejos fenómenos patológicos que son de especial interés en la ciencia médica.

Elie Metchnikoff (1845-1916)

Lectures on the comparative pathology of inflammation. Delivered at the Pasteur Institute in 1891. Translated from the French by F.A. Starling and E.H. Starling. With an Introduction by Arthur M Silverstein. New York: Dover Press, 1968; p XIII