

Enfermedad celíaca y sprue refractario: Hemos progresado pero aún estamos lejos del objetivo

Juan Andrés De Paula *

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;61-63-65

Correspondiente al trabajo: Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution.

Mauriño E, Niveloni S, Cherñavsky C, Sugai E, Vázquez H, Pedreira S, Periolo N, Mazure R, Smecuol E, Moreno L, Litwin N, Nachman F, Kogan Z, Bai JC.

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:10-22.

La introducción de la serología ha tenido un impacto formidable en el diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC). A partir de ella hemos mejorado significativamente la detección y descubierto nuevas formas de presentación de esta particular enfermedad. Estas nuevas formas clínicas corresponden sobre todo a las de pacientes con alteraciones predominantemente extradigestivas, frecuentemente en ausencia de síntomas digestivos llamativos, los cuales son a menudo interpretados como trastornos funcionales. Incluso la enfermedad puede estar presente en individuos sin sintomatología digestiva alguna. Por otra parte, aún nos sorprende constatar en la práctica cotidiana su verdadera prevalencia, mucho mayor que la esperada hasta hace sólo unos años. Esta nueva realidad traerá consecuencias aún desconocidas, en gran medida por la falta de información acerca de la historia natural de los celíacos oligo y asintomáticos.¹⁻³

La serología nos ha permitido además conocer la prevalencia de la EC en diferentes grupos de riesgo, tales como pacientes con anemia, osteoporosis, neoplasias, enfermedad hepática, diabetes tipo I, enfermedad de Hashimoto, neuropatías y otras enfermedades autoinmunes.^{4,5} A raíz de esto la sospecha diagnóstica de otros especialistas (endocrinólogos, dermatólogos, neurólogos) es frecuentemente la generadora de la sospecha diagnóstica. Por otra parte, conocemos más profundamente el sustrato molecu-

lar de la enfermedad, lo cual seguramente será de claro beneficio futuro.

Sin embargo, es en el campo terapéutico donde persisten las mayores dificultades. A pesar de que la dieta libre de gluten (DLG) constituye un tratamiento extraordinariamente efectivo para revertir la enfermedad, hay un número significativo de pacientes con diagnóstico certero que, por diferentes razones, no logra acceder a este beneficio.^{6,7} Lamentablemente existen pocos datos acerca de cuál es la proporción de pacientes que cumple adecuadamente la DLG. Los esfuerzos y progresos hasta ahora realizados por los profesionales de la salud, grupos de pacientes, industria alimentaria y autoridades sanitarias son importantes, pero no suficientes. Nuestra efectividad se desmorona cuando habiendo realizado un diagnóstico certero, no podemos lograr adecuada adherencia al tratamiento en un número importante de pacientes diagnosticados.

La falta de respuesta a la DLG es explicada en la mayoría de los casos por transgresiones a la dieta, ya sea voluntarias o involuntarias.⁸ El análisis de las causas de las transgresiones voluntarias puede resultar complejo, pero al menos sabemos que existen varios factores determinantes. Los mismos abarcan escasez o ausencia de sintomatología al momento del diagnóstico, falta de información adecuada sobre las verdaderas implicancias de la enfermedad, insuficiente motivación personal, ansiedad, depresión, falta de apoyo familiar y social, y/o razones económicas (recordemos que la DLG es sensiblemente más cara). También una alta frecuencia de comidas fuera del hogar y períodos especiales de la vida como la adolescencia condicionan una mayor dificultad. La causa de transgresiones involuntarias es, entre otras,

* *Subjefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia:

E-mail: juan.depaula@hospitalitaliano.org.ar

la falta de adecuada información nutricional, ya sea por parte de los profesionales, de la industria alimentaria (etiquetamiento inapropiado) o de las autoridades sanitarias.

Por otra parte, existe una serie de situaciones potencialmente corregibles o tratables que condicionan la falta de respuesta clínica a una DLG correctamente realizada. El médico debe descartar la coexistencia de desnutrición profunda, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, colitis microscópica, insuficiencia pancreática, intolerancias a otros antígenos alimentarios o neoplasia.⁸

En ocasiones, aun en ausencia de las condiciones antes mencionadas, el daño intestinal puede independizarse de la ingesta de gluten y la enteropatía mantenerse o agravarse a pesar del cumplimiento estricto de la DLG. Esta situación comprende un grupo heterogéneo de entidades, algunas de las cuales pueden ser tratadas específicamente, como la giardiasis, las deficiencias de inmunoglobulinas y el *sprue* tropical (absolutamente infrecuente en nuestro medio). En este grupo también se incluyen situaciones menos definidas que pueden incluso requerir cirugía, terapia inmunosupresora y/o alimentación artificial prolongada.⁸⁻¹⁰ Estas últimas son las que englobamos en el término de *sprue* refractario (SR) y que se definen como la existencia de una atrofia vellositaria con síndrome de malabsorción severo que mimetiza una EC pero que no responde, ya sea primaria o secundariamente, a la DLG correctamente realizada.

Si bien el SR es una situación relativamente infrecuente, su diagnóstico y manejo presenta serias dificultades y elevada mortalidad. En general la falla intestinal progresiva compromete profundamente al paciente y exige la toma de decisiones complejas. Afortunadamente en los últimos años se han hecho importantes progresos en el entendimiento de su fisiopatología. Sin embargo, la información disponible sobre la terapéutica es escasa, el número de pacientes de las series publicadas es bajo y, en general, reclutados de distintos centros. Uno de los hallazgos más importantes ha sido que una parte substancial de estos pacientes presenta un *subset* de linfocitos intraepiteliales (LIEs) conteniendo CD3 y rearreglo restringido de las cadenas TCR δ (SR tipo II), lo cual es interpretado como la existencia de un linfoma críptico. El resto de los pacientes presenta un infiltrado de LIEs policlonal y se los denomina como SR tipo I.¹¹⁻¹³

Probablemente en algunos individuos predispos-

tos el estímulo repetido del gluten determina una expansión mono u oligoclonal que a su vez lleva a una severa disfunción intestinal y eventualmente al temido linfoma T. La presencia de dicho *subset* aberrante de linfocitos T fue propuesta por Cellier como una herramienta predictiva de mala evolución. Esto ha llevado a especular con la posibilidad de contar con una herramienta capaz de seleccionar los pacientes que deberíamos tratar más agresivamente.^{9,10}

En relación a esta desafiante y compleja patología, el trabajo publicado por Mauriño y col¹⁴ nos entrega un análisis pormenorizado de 25 pacientes consecutivos, minuciosamente estudiados en un solo centro por un grupo terapéutico con profundo conocimiento de esta patología y seguidos cuidadosamente por un período prolongado. Los autores muestran datos importantes sobre varios aspectos relevantes. En contra de lo anticipado, la mortalidad fue similar tanto en los pacientes con SR tipo I como en los de tipo II. Es más, la demostración de monoclonalidad de los LIE tampoco se asoció con la presencia de úlceras en el intestino delgado (yeyunoileitis ulcerativa), una condición incriminada en determinar una mala evolución clínica. Por lo tanto y según este nuevo aporte, ni la demostración de monoclonalidad ni la existencia de yeyunoileitis aparecen claramente asociadas a un peor pronóstico. Esto discrepa con reportes previos, lo cual estos autores interpretan cautelosamente como debida a una diferencia en la composición de la población analizada (mayor proporción en su serie de pacientes con SP tipo I). No es fácil especular acerca de las razones por las cuales los pacientes con SR tipo I tuvieron un comportamiento clínico casi similar a los del tipo II. Quizás la presencia de aberraciones en los LIEs no sea el único factor determinante de la evolución o, por otro lado, tal vez no siempre seamos capaces de detectar estas alteraciones en los niveles alcanzados para su estudio.

No todos los pacientes con enfermedad celíaca y úlceras en intestino delgado tienen necesariamente una yeyunitis ulcerativa. En este sentido, recientemente presentamos la presencia de úlceras yeyunales secundarias a poliarteritis nodosa, revelada en una arteriografía, en un paciente con EC diagnosticada por serología y biopsia.¹⁵

Otro punto interesante está relacionado con la patología que antecede al *sprue* refractario. Los pacientes con SR podrían ser todos originalmente celíacos, o bien algunos debutar directamente como SR sin ser celíacos o evolucionar a SR desde alguna otra en-

teropatía no celíaca. En coincidencia con lo comunicado por Cellier y col,⁹ el trabajo del grupo de Bai cuenta con evidencia de que al menos 23 de los 25 pacientes eran celíacos, mostrando además que los 24 pacientes testeados genéticamente tenían un HLA compatible con EC (DQ2 y/o DQ8). Esto sugiere fuertemente que, al menos en nuestro medio, la enorme mayoría, si no la totalidad de los pacientes con SR son celíacos.

Es importante destacar que a pesar de la gravedad clínica de estos pacientes, un manejo multidisciplinario, la introducción de la inmunomodulación¹⁶ y una correcta instrumentación de la alimentación artificial permiten, entre otras medidas, la recuperación satisfactoria de un número significativo de estos pacientes, tal cual lo demuestra claramente el trabajo de Mauriño y col. El tratamiento debe realizarse en centros especializados que cuenten con complejidad, equipamiento y conocimiento adecuado de este tipo de pacientes. Por otra parte, existen reportes sobre nuevas modalidades terapéuticas, como es el caso de los anticuerpos monoclonales anti-TNF, aunque dada la baja frecuencia de esta patología, la acumulación de evidencia será relativamente lenta.¹⁷

En conclusión, durante los últimos años hemos asistido a un muy importante avance en la comprensión de la fisiopatología y en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, pero entiendo que en lo que hace a su tratamiento aún tenemos un retraso significativo. Debemos, por lo tanto, incrementar nuestros esfuerzos para mejorar la adherencia a la dieta en aquellos celíacos respondedores, como así también perfeccionar la estrategia de diagnóstico y tratamiento a la hora de enfrentar la complejidad de los pacientes con enfermedad refractaria a la DLG.

Referencia

1. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128:47-51.
2. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-365.
3. Alaedini A, Green PH. Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-298.
4. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128:S25-32.
5. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005;128:S128-S134.
6. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128:S135-S141.
7. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievanen H, Maki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:317-324.
8. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000;119:243-251.
9. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-208.
10. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413-424.
11. Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal intraepithelial Lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999;94:260-264.
12. Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet L, Teihac MF, Cosnes J, Angonin R, Deschaseaux M, Chatelet F, Gendre JP, Sigaux F. Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood* 1998;92:3879-3886.
13. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ulrich R, Heise H, Stein W, Riecken EO, Foss HD. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma, coeliac disease and refractory sprue. *Gut* 2001;49:804-812.
14. Mauriño E, Niveloni S, Cheriavsky C, Sugai E, Vázquez H, Pedreira S, Periolo N, Mazure R, Smecuol E, Moreno L, Litwin N, Nachman F, Kogan Z, Bai JC. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36:10-22.
15. Van Domselaar F, Piccioni H, Varela E, Olmos J, Marcolongo M, Bonadeo F, De Paula J. Enfermedad celíaca y panarteritis nodosa: ¿una nueva asociación? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2004;34(Suppl).
16. Goerres MS, Meijer JWR, Wahba PJ, Kerckhaert JAM, Groenen PJTA, Van Krieken JH, Mulder JJ. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:487-494.
17. Chaudhary R, Ghosh S. Infliximab in refractory coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:603-604.