

## REPORTE DE CASOS

### *Coexistencia de Enfermedad Celíaca y Hepatitis Autoinmune. Reporte de un caso y revisión de la literatura*

Martín Tagle\*, Cecilia Nolte<sup>^</sup>, \*\*Eduardo Luna\*\*, \*\*Yolanda Scavino\*\*.

#### RESUMEN

**Reportamos el caso de una paciente en quien se hizo inicialmente un diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico documentándose posteriormente enfermedad Celíaca serológica e histológicamente. La paciente presentó elevación de aminotransferasas que una vez detectada la enfermedad celíaca se pensó que podían ser atribuibles a su enfermedad de fondo. Sin embargo si bien los trastornos articulares desaparecieron por completo con la dieta libre de gluten, las anomalías de bioquímica hepática persistieron. Esto llevó a la consideración de hepatitis autoinmune que se documentó mediante biopsia hepática a los tres meses del diagnóstico de enfermedad celíaca y estricta dieta libre de gluten. Se inició tratamiento con Prednisona y Azatioprina con lo cual las aminotransferasas se normalizaron completamente. Presentamos aquí la secuencia de hechos con sus resultados y una revisión de la literatura.**

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad celíaca, hepatitis autoinmune.

#### SUMMARY

The case of a patient who was initially diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus, with subsequent documentation of Celiac Disease histologically and serologically is reported. The patient presented elevation of the aminotransferases, upon detection of the Celiac Disease which was initially attributed to the underlying disease. However, despite the complete resolution of her articular symptoms with a gluten-free diet, the liver chemistry abnormalities persisted. This led to consider an autoimmune hepatitis as the cause which was documented with a liver biopsy three months after the diagnosis of the celiac disease and under a strict gluten-free diet. Treatment with prednisone and azathioprine was initiated with complete normalization of aminotransferase levels. We present the sequence of events with the results and a review of the literature.

**KEYWORDS:** Celiac disease, autoimmune hepatitis.

\* Gastroenterología y Hepatología, Clínica Anglo Americana, Lima  
<sup>^</sup> Reumatología, Clínica Anglo Americana  
\*\* Departamento de Patología, Clínica Anglo Americana, Lima

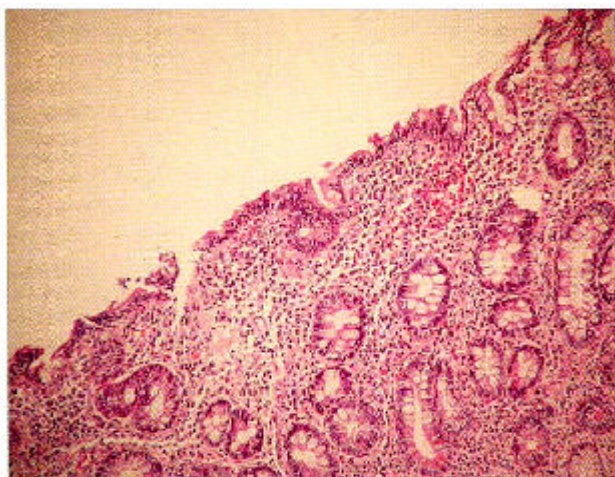
## REPORTE DE CASO CLÍNICO

**P**aciente de sexo femenino de 44 años, con diagnóstico reciente de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y teniendo como molestia principal artralgias de articulaciones interfalángicas proximales de más de seis meses de duración, sin rigidez matutina ni aumento de volumen o temperatura en las mismas. Referida a la especialidad para evaluación de dos problemas: Ferropenia y elevación de aminotransferasas. Los resultados de laboratorio iniciales se muestran en la **Tabla 1**. La paciente había estado recibiendo Cloroquina y Etoricoxib sin mayor resolución de síntomas articulares. Su examen clínico no mostraba una apariencia de enfermedad crónica. No había ictericia, visceromegalia o masas abdominales. El examen osteomio-articular se encontraba dentro de límites normales, así como el resto del examen físico.

Tabla 1 - Exámenes de Laboratorio Iniciales

Hemoglobina	12.6	12 - 14 g/dL
Plaquetas	242,000	150,000-400,000/mm <sup>3</sup>
Ferritina	8.4	14-233 ng/ml
% Sat. Transferina	8.8%	25-55%
AST	86	10-40 UI/L
ALT	92	10-40 UI/L
Albumina	4.1	3.5-5.5 g/dL
Globulina	4.3	2 - 3 g/dL
Gammaglobulina	2.5	0.6-1.1 g/dL
HBsAg	negativo	Neg.
Anti-HCV	Negativo	Neg.
ANA	1/80	Neg.
Anti músculo liso	Negativo	Neg.
Anti-TTG	53.2	0-20 ng/ml

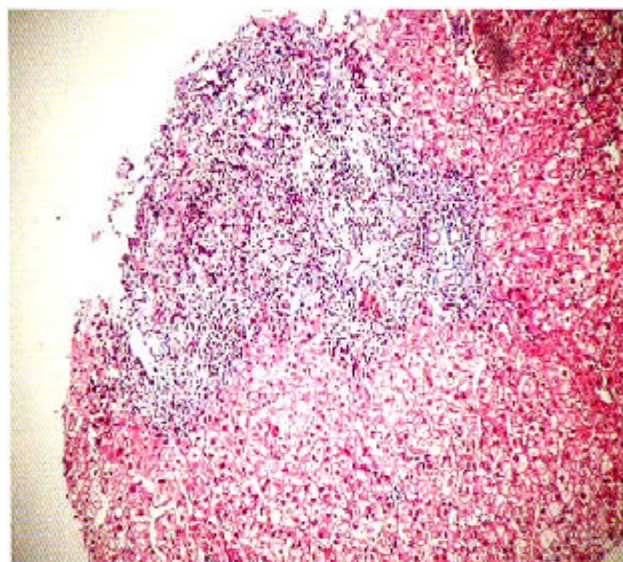
Para evaluación de la ferropenia y por el antecedente de ingesta de anti inflamatorios no esteroideos se realizó una video endoscopia alta que mostró marcada disminución del patrón normal de pliegues circulares en la segunda porción duodenal. La biopsia de dicha zona demostró inflamación y congestión crónica moderada con atrofia moderada a severa de las vellosidades intestinales. (**Fig 1**). Con estos hallazgos se



**Fig 1.- Biopsia de segunda porción duodenal mostrando atrofia marcada de vellosidades y presencia de abundante linfocitos intra epiteliales.**

solicitó anti-transglutaminasa tisular (TTG) con un valor de 53 ng/ml (valor normal menor a 20) confirmando el diagnóstico histológico y serológico de enfermedad celíaca (EC) o sprue celíaco.

La paciente fue sometida a una estricta dieta libre de gluten supervisada por nuestro departamento de nutrición, con lo cual a las tres semanas las artralgias desaparecieron por completo habiéndose descontinuado completamente la cloroquina y etoricoxib. Sin embargo, las aminotransferasas luego de 4 meses de seguimiento se incrementaron. Esto llevó a la búsqueda de causas alternativas a la misma EC para explicar esta anomalía bioquímica, realizándose una biopsia hepática (**Fig 2**), que mostró severo infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario con leve incremento del colágeno en espacios porta, focos de necrosis lobulillar y presencia de cuerpos acidófilos, compatible con hepatitis autoinmune.



**Fig 2.- Tinción tricrómica de biopsia hepática mostrando incremento del colágeno a nivel portal e infiltrado linfoplasmocitario severo a dicho nivel, compatible con hepatitis autoinmune**

Se inició tratamiento con prednisona 40 mg/d y azatioprina 100 mg/d. La evolución de las aminotransferasas con el tratamiento se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2 - Evolución de los exámenes de laboratorio luego de dieta sin gluten y luego del inicio de Prednisona + Azatioprina

PARAMETRO	3 meses sólo con dieta sin Gluten	2 semanas del inicio Pred/AZA	8 semanas del inicio Pred/AZA
AST	89	24	18
ALT	183	27	21
Globulina	4.7	3.7	3.3

## DISCUSIÓN

La enteropatía por gluten o enfermedad celíaca es un trastorno crónico caracterizado por intensa reacción inflamatoria a predominio de las zonas proximales del intestino delgado inducida por la ingesta de gluten en la dieta. El gluten es el conjunto de proteínas que se encuentra en el trigo y granos relacionados como centeno y cebada y los pacientes con EC presentan un severo tipo de alergia intestinal a estos componentes. Esta inflamación intensa conlleva a una atrofia intestinal que puede adoptar un espectro de manifestaciones clínicas, desde el paciente completamente asintomático, hasta diarrea crónica, anemia ferropénica, síndromes de malabsorción, distensión abdominal, edemas o esteatorrea.

Es un hecho conocido que los pacientes con EC pueden presentar cuadros de autoinmunidad concomitantes. Nuestra paciente tenía positividad para anticuerpos antinucleares (ANA), inicialmente atribuida al diagnóstico de LES. El gluten podría actuar como intermediario causando reacción cruzada con otros antígenos o epitopes o activando reacciones celulares y humorales primariamente<sup>1</sup>. Las enfermedades autoinmunes más frecuentemente asociadas a EC son la tiroiditis autoinmune<sup>2</sup>, hepatopatías autoinmunes como la colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria<sup>3</sup>, además de manifestaciones neurológicas como ataxia, neuropatía periférica, mielopatía o demencia<sup>4</sup>.

Lerner y col<sup>5</sup> reportaron una prevalencia de anti-dsDNA en 23% de pacientes con EC. Curiosamente, en otro estudio, inversamente un 23% de pacientes con LES fueron reportados con anticuerpos anti-gliadina, aunque ninguno de ellos tuvo cambios histológicos compatibles con EC<sup>6</sup>. Estos hallazgos sugieren que si bien es cierto ambas condiciones pueden coexistir, en ocasiones los pacientes con EC pueden tener características que se confunden con LES como parece haber ocurrido en el caso que reportamos, al igual que ocurrió en tres pacientes reportados recientemente por Hadjivassiliou y col<sup>7</sup>. Por este motivo el diagnóstico de EC debe basarse en el cuidadoso análisis de los anticuerpos anti TTG (los más sensibles y específicos) y de la evaluación histológica de la mucosa del intestino delgado proximal.

En EC puede verse una elevación inespecífica de las aminotransferasas<sup>8, 9</sup> hasta en un 40% de pacientes que algunos autores han denominado "hepatitis por gluten", cuyo mecanismo no ha sido aún dilucidado. De hecho, en el diagnóstico diferencial de todo paciente con elevación "criptogénica" de aminotransferasas se debe considerar a la EC y solicitar los anticuerpos correspondientes, aún en ausencia de manifestaciones clásicas.

Existen múltiples reportes que describen la asociación entre diversas hepatopatías autoinmunes y EC, siendo la más frecuentemente reportada la coexistencia de cirrosis biliar primaria y EC<sup>10, 11, 12, 13</sup>. Arvola y col.<sup>14</sup> describen un caso de concomitancia entre hepatitis autoinmune (HAI) y tirototoxicosis en un niño con EC, habiéndose diagnosticado EC en 6 de 33 familiares estudiados. Bridoux-Henno y col.<sup>15</sup> reportan otro niño con EC, hepatitis autoinmune y eritroblastopenia. Volta y col.<sup>16</sup> publicaron una serie de 8 pacientes adultos con hepatitis autoinmune y serología positiva para EC (se utilizó

anti-endomisio y anti gliadina en dicho estudio). Biecker y col.<sup>17</sup> describieron por primera vez la concurrencia de HAI, crioglobulinemia y EC.

Existe controversia en la literatura acerca del rol de la dieta libre de gluten en el manejo de la hepatopatía asociada a enfermedad celíaca ("hepatitis celíaca"). Kaukinen y col.<sup>18</sup> reportaron mejoría significativa en una proporción de pacientes con EC e insuficiencia hepática. En contraste, Iorio y col.<sup>19</sup> reportan un caso pediátrico de hepatitis autoinmune y enfermedad celíaca en el cual la remisión de la enfermedad hepática se logró con prednisona, y diez meses después de la discontinuación de ésta se presentó recurrencia de HAI pese a seguir una dieta libre de gluten en forma estricta. El caso reportado por Arvola<sup>14</sup> ilustra el desarrollo de HAI en un paciente con diagnóstico de EC que venía siendo tratado con dieta sin gluten. Leonardi y col.<sup>20</sup> reportan otros dos casos pediátricos en los cuales la dieta libre de gluten no tuvo impacto en la historia natural de la hepatitis autoinmune desarrollada en ellos. En el caso que reportamos, la dieta libre de gluten fue capaz de controlar las manifestaciones articulares pero las aminotransferasas persistieron elevadas y se normalizaron sólo cuando se documentó el diagnóstico histológico de HAI y se inició tratamiento con corticoides y azatioprina.

El presente caso nos permite concluir que el diagnóstico diferencial de aminotransferasas elevadas en etiología incierta siempre debe considerar a la enfermedad celíaca como posible asociación y también a la hepatitis autoinmune como ocurrió en nuestra paciente. La presencia de los autoanticuerpos como ANA (+) y artralgias puede inducir a hacer un diagnóstico de LES en estos pacientes. La hipergammaglobulinemia y elevación de aminotransferasas pese a dieta libre de gluten favorecen el diagnóstico de hepatitis autoinmune más que a la hepatopatía celíaca inespecífica, con implicancias terapéuticas evidentes, ya que en el primer caso el tratamiento es necesariamente inmunosupresor mientras que en el segundo la supresión de derivados del gluten es el tratamiento de elección.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) SCHUPPAN D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 119:234-42, 2000
- 2) SATEGNA-GUIDETTI C, BRUNO M, MAZZA E y col. Autoimmune thyroid diseases and celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:927-31, 1998
- 3) VOLTA U, RODRIGO L, GRANITO A. y col. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 97:2609-13, 2002
- 4) HADJIVASSILIOU M, GRUNEWALD RA, DAVIES-JONES GA: Gluten sensitivity as a neurologic illness. A summary of the neurologic complications of celiac disease written from the neurologist's viewpoint. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:560-563, 2002

- 5) LERNER A, BLANK N, LAHAT N, SCHOENFELD N. Increased prevalence of autoantibodies in coeliac disease. *Dig Dis Sci* 43:723-726, 1998
- 6) RENSCH MU, SZYKOWSKI R, SCHAFFER RT y col. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 96:1113-1115, 2001
- 7) HADJIVASSILIOUM, SANDERS DS, GRUNENWALD RA y col. Gluten sensitivity masquerading as systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 63:1501-1503, 2004
- 8) MAGGIORE G, CECCARELLI M, COLOMBO C, y col. Hepatic lesions in childhood celiac disease: a multicentric retrospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19:691-696, 1994
- 9) BARDELLA MT, FRAQUELLI M, QUATRINI M, y col. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten free diet. *Hepatology* 22:833-836, 1995
- 10) BARDELLA MT, QUATRINI M, ZUINI M y col. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 92:1524-1526
- 11) DICKEY W, MCMILLAN SA, CALLENDER ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 25:328-329, 1997
- 12) GILLETT HR, CAUCH-DUDEK K, JENNY E, y col. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 14:672-675, 2000
- 13) SORENSEN HT, THULSTRUP AM, BLOMQUIST P y col. Risk of primary biliary cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 44:736-738, 1999
- 14) ARVOLAT, MUSTALAHTI K, SAHAMTY col. Celiac disease, thyrotoxicosis and autoimmune hepatitis in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35:90-92, 2002
- 15) BRIDOUX-HENNO L, DABADIE A, BRIARD D y col. A case of celiac disease presenting with autoimmune hepatitis and erythroblastopenia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33:616-619, 2001
- 16) VOLTA U, DE FRANCESCHI L, MOLINARO N y col. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 43:2190-2195, 1998
- 17) BIECKER E, STIEGER M, ZIMMERMANN A, REICHEN J. Autoimmune hepatitis, cryoglobulinemia and untreated coeliac disease: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15:423-427, 2003
- 18) KAUKINEN K, HALME L, COLLIN P, y col. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 122:881-888, 2002
- 19) IORIO R, SEPE A, GIANNATTASIO A y col. Lack of benefit of gluten-free diet on autoimmune hepatitis in a boy with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:207-210, 2004
- 20) LEONARDI S, PAVONE P, ROTOLO N y col. Autoimmune hepatitis associated with celiac disease in childhood: report of two cases. *J Gastroenterol Hepatol* 18:1324-1327, 2003