Caso Clínico

Síndrome metabólico como forma de presentación de enfermedad celíaca

Álvaro García-Manzanares[1], Alfredo J. Lucendo[2], Sonia González-Castillo[2], Jesús Moreno-Fernández[1], Inés Gómez-García[1]

[1] *Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad-Real)*

[2] *Sección de Aparato Digestivo. Hospital General de Tomelloso. Tomelloso (Ciudad Real)*

Correspondencia:
Dr. Álvaro García-Manzanares Vázquez de Agredos
Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro.
Avda. de la Constitución, s/n. 13600 Alcázar de San Juan (Ciudad-Real)
Correo electrónico: alvagmanzanares@hotmail.com
Fecha de recepción: Xxxxxxxxx

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad inmunológica sistémica desencadenada y mantenida por la exposición intestinal al gluten de la dieta que aparece en individuos genéticamente predispuestos. Puede determinar malabsorción de distintos nutrientes y se asocia con frecuencia a diversos trastornos autoinmunes. La demostración de lesiones histológicas características en las biopsias duodenales constituye el patrón oro en el diagnóstico, que se confirma por la remisión de los trastornos asociados tras la supresión del gluten de la dieta. A diferencia de los casos infantiles, las pruebas serológicas frecuentemente son negativas en los pacientes adultos, por lo que en ellos toma importancia la comprobación de la remisión de los signos y síntomas tras la instauración de la dieta sin gluten (DSG).

Presentamos el caso de una mujer de 51 años con anemia ferropénica e hipercolesterolemia, y con datos suficientes para el diagnóstico de síndrome metabólico (hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada y sobrepeso con aumento de circunferencia abdominal) que fue diagnosticada de EC a partir del estudio de anemia ferropénica e hipertransaminasemia y tratada mediante DSG. Tras ello, se resolvió la anemia y se normalizaron las transaminasas pero, además, descendieron el colesterol y los triglicéridos en un 37 y un 77%, respectivamente.

La alta prevalencia de EC y el infradiagnóstico de muchos casos por la ausencia de clínica digestiva primaria obligan a mantener un elevado índice de sospecha. El tratamiento con DSG resultó eficaz para revertir las alteraciones metabólicas de nuestra paciente, resolviendo las alteraciones analíticas del síndrome metabólico que tenía asociado sin necesidad de tratamiento farmacológico específico.

Palabras clave: Enfermedad celíaca. Hipertransaminasemia. Hipercolesterolemia. Hipertrigliceridemia. Enfermedad metabólica. Síndrome metabólico.

Metabolic syndrome as initial presentation of celiac disease

Celiac disease (CD) consists in a systemic immunological disease triggered and maintained by the exposition to gluten in the diet, which presents in genetically predisposed individuals. CD can determine impaired absorption of nutrients and it is frequently associated to different autoimmune diseases. Demonstration of characteristic histopathological lesions constitutes the gold standard for diagnosis of CD, which is confirmed by resolution of pathologic features after removing gluten from diet. Differently to cases presenting during childhood, serological test results are frequently negative in adult patients. Because of that, remission of signs and symptoms after gluten-free diet (GFD) should be taken into account as diagnosis confirmation of CD in adult patients.

The case of a 51 year-old woman suffering from iron-deficiency anaemia and hypercholesterolemia, with enough data to be diagnosed of metabolic syndrome (hypertriglyceridemia, altered basal glycaemia and overweight comprising an increase in abdominal circumference) is reported. Our patient was diagnosed of CD following the study of anaemia and hypertransaminasemia, and GFD was instituted. After that, anaemia was solved and transaminase levels returned into normal. Furthermore, cholesterol and triglycerides levels respectively decreased in 37 and 77%.

The high prevalence of CD and the underdiagnosis of many cases because of the absence of primary digestive symptoms oblige us to maintain a high level of suspicion. Treatment consisting in GFD was efficient in our patient to restore metabolic disorders and analytical disturbances, and no pharmacological specific therapy was needed.

Key words: Epigenetic. Celiac disease. Hypertransaminasemia. Hypercholesterolemia. Hypertriglyceridemia. Metabolic disease. Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica, consistente en una enteropatía causada por una respuesta inmune patológica iniciada y mantenida por la exposición al gluten de la dieta. Aparece en individuos genéticamente susceptibles y conduce a diferentes grados de lesión en la mucosa del intestino delgado. La patogénesis de la enfermedad incluye la activación de linfocitos T citotóxicos en la lámina propia del duodeno y la producción de anticuerpos con características autoinmunes, que pueden determinar manifestaciones en diversos órganos. La EC también puede simular trastornos típicos del síndrome metabólico que retrasan su diagnóstico y, por tanto, su tratamiento efectivo: la dieta sin gluten (DSG).

En este trabajo presentamos el caso de una paciente remitida a la consulta de endocrinología por hipercolesterolemia y que mostraba datos compatibles con un síndrome metabólico (sobrepeso con aumento de la circunferencia abdominal [CA], hipertrigliceridemia, hipertransaminasemia y glucemia basal alterada [GBA]). Aunque el estudio serológico para EC fue negativo, el diagnóstico se estableció mediante endoscopia y biopsia duodenal, con hallazgos compatibles en la cápsula endoscópica, y apoyado en la presencia de HLA-DQ2 en el estudio genético.

CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años remitida para valoración de hiperlipemia. Como antecedentes, padecía un síndrome depresivo tratado con duloxetina 30 mg/día, estreñimiento crónico y sintomatología dispéptica, para la que su médico había prescrito rabeprazol 20 mg/día. No se observaron datos patológicos a la exploración física, su peso era de 75 kg, el índice de masa corporal (IMC), de 28,22 kg/m^2, y la CA, de 93 cm. Los datos analíticos se exponen en la **Tabla 1**. Destacaba una anemia normocítica, GBA, hiperlipemia mixta y aumento de las transaminasas. Al observar analíticas previas se confirmó la hipertransaminasemia leve, persistente y fluctuante, con colesterol, triglicéridos elevados y GBA.

Ante la hipertransaminasemia, la dispepsia, el estreñimiento y la anemia crónica sin pérdidas de sangre macroscópicas, y bajo la sospecha de una neoplasia digestiva, se remitió a consultas de aparato digestivo. Únicamente se facilitaron unas normas escritas para el control de la hiperlipemia, sin restricciones calóricas ni otros cambios en los hábitos dietéticos.

En el estudio realizado en la consulta de aparato digestivo se efectuaron diversas determinaciones analíticas para filiar el origen de la alteración bioquímica hepática, de la anemia y de los síntomas dispépticos de la paciente mediante estudio endoscópico. Las serologías para virus hepatotropos resultaron negativas, así como el estudio del metabolismo del hierro y del cobre; no se observó déficit de alfa-1-antitripsina ni alteraciones tiroideas. Las inmunoglobulinas se encontraban en rango normal, y los títulos de anticuerpos no órgano-específicos resultaron negativos. Se determinaron los anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA, que se encontraban en el rango normal (1,1 UI/mL). La ecografía hepatobiliar resultó normal. Igualmente, se realizó gastroscopia, colonoscopia (sin hallazgos patológicos) y cápsula endoscópica, observándose en esta última una alteración del patrón mucoso en el intestino delgado proximal y medio, por lo que posteriormente se tomaron biopsias sobre la segunda porción duodenal. El examen anatomopatológico describió una densa infiltración por linfocitos intraepiteliales en la mucosa duodenal, concordante con enteritis linfocítica o de grado 1 de la clasificación de Marsh para EC[1]. Las biopsias de antro gástrico descartaron la presencia de infección por *Helicobacter pylori*. El estudio genético rea-

Tabla 1. PERFIL ANALÍTICO DE LA PACIENTE ANTES Y DESPUÉS DE LA DIETA SIN GLUTEN (DSG)

Analítica	Glucosa	Colesterol	Triglicéridos	PCR	FA	GOT	GPT	GGT
Valor normal	70-110 mg/dL	140-200 mg/dL	45-150 mg/dL	0-0,5 mg/dL	40-105 UI/L	10-40 UI/L	10-40 UI/L	10-40 UI/L
Previo a DSG	124	338	229	2,0	50	88	82	372
Tras DSG	92	212	52	0,6	52	17	18	24

Analítica	Hemoglobina	VCM	Ferritina	Vitamina B_{12}	AF	25-OH vit. D^3	TSH
Valor normal	12-16 g/dL	80-100 fL	30-284 ng/mL	197-866 pg/mL	3-17,5 ng/mL	> 40 ng/mL	0,27-4,24 µUI/mL
Previo a DSG	10,8	85,4	12	598	14,3	23	3,24
Tras DSG	12,6	95,3	27	817	14,9	39	2,6

AF: ácido fólico; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; GOT: aspartatoaminotransferasa; GPT: alaninoaminotransferasa; PCR: proteína C-reactiva; VCM: volumen corpuscular medio; 25-OH vit. D^3: calcidiol; TSH: tirotropina

lizado entonces confirmaba un HLA-DQ2, por todo lo cual, y en base los criterios diagnósticos actuales de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) para la EC, la paciente fue diagnosticada de EC del adulto, iniciando tratamiento específico con DSG y revisión clínica y analítica tras 6 meses de ésta.

Valorada de nuevo, 6 meses después, la paciente cumplía correctamente la DSG; sin embargo, aseguraba no hacer lo mismo con la dieta baja en grasas, debido a las restricciones a la que se veía ya sometida. Una encuesta dietética realizada por personal cualificado –encuesta en la que no se identificaron cambios en la ingesta total ni distribución de los macronutrientes– mostró que la paciente apenas tomaba productos manufacturados, azúcares refinados ni frituras previamente a la DSG, por lo que no hubo cambios significativos tras ésta. No se logró identificar un origen causal propio e independiente del gluten, de los cambios de una DSG (mayor consumo de productos naturales: lácteos, carnes rojas, frutas o verduras), que pudiese explicar los cambios analíticos. Sintomáticamente el estreñimiento había mejorado y se encontraba mejor de ánimo. Se observaba una ligera pérdida de peso (73 kg; IMC: 27,5 kg/m^2), sin cambios significativos en la CA (92 cm [medida por el mismo observador]). En la analítica **(Tabla 1)** destacaba la resolución de la anemia, con recuperación de los depósitos de hierro, normalización de las transaminasas y descenso del colesterol y los triglicéridos de un 37% y un 77%, respectivamente, los que daba prácticamente por resuelto su problema metabólico.

DISCUSIÓN

La EC es un trastorno sistémico de origen autoinmune que aparece en individuos predispuestos genéticamente y que afecta primariamente, aunque no de manera exclusiva, al tubo digestivo, constituyendo una de las principales causas de malabsorción en Europa[2]. Es una de las enfermedades de base genética más frecuentes (en torno al 1% de la población mundial se encuentra afecta, aunque muchos pacientes permanecen sin diagnosticar durante años, especialmente los adultos). Más de la mitad de los nuevos casos se diagnostican en adultos[3] y, lejos de ser una enfermedad propia de la infancia, se estima que alrededor de un 20% de los pacientes tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico[4].

Es en las EC de los adultos donde la sintomatología es más diversa y claramente diferente a las formas que aparecen en la infancia: entre los síntomas más comunes destacan anemia ferropénica, dispepsia, trastornos endocrinológicos, en especial del tiroides, manifestaciones neuropsiquiátricas, osteoporosis e infertilidad. Más de la mitad de los pacientes celíacos al diagnóstico presentan estreñimiento crónico, más que diarrea. Con estos síntomas tan variados, no es extraño que se estime que el tiempo medio de retraso en el diagnóstico de los celíacos adultos sea de 11 años tras el inicio de los síntomas[3]. La cantidad y variedad de síntomas de los celíacos adultos obligan a mantener una búsqueda activa de casos, pues se postula que existen entre 2 y 7 casos por cada nuevo enfermo conocido[5].

El interés del caso presentado reside en el hecho de que subraya dos aspectos importantes:

- En primer lugar, las características clínicas y el diagnóstico de la EC en adultos.
- En segundo lugar, y lo que es más relevante, la asociación de la EC con diversos trastornos metabólicos.

Mantener una sospecha clínica es fundamental para diagnosticar la enfermedad celíaca en adultos que presentan un cuadro clínico compatible. En los pacientes adultos, la baja sensibilidad de las pruebas serológicas (no más de un 15-30% como máximo en los pacientes con enteritis linfocítica[6]) contrasta con las cifras por encima del 90% que muestran los anticuerpos antitransglutaminasa tisular en los casos pediátricos[7], y obliga a realizar biopsias duodenales e inmunohistoquímica para llegar al diagnóstico, que se confirmará por la presencia de un haplotipo HLA de riesgo y, especialmente, por la buena respuesta clínica y analítica a la dieta sin gluten. La estrategia basada en el estudio genético de los casos sospechosos, seguida por biopsias duodenales en los pacientes con haplotipos HLA de riesgo, permite diagnosticar 3 veces más afectos que el estudio basado únicamente en las pruebas serológicas[7]. Diversos expertos en EC coinciden en que, debido a las dificultades para llegar al diagnóstico mediante otras pruebas, la respuesta a una DSG seguida de forma estricta y rigurosa, durante un mínimo de 6 meses, en forma de una mejoría o normalización de los parámetros analíticos que estaban alterados previamente, sin tomar medicación alguna asociada[8], constituye sin duda el criterio diagnóstico definitivo. No se indica la repetición de las biopsias duodenales tras reintroducción de gluten en el caso de adultos con EC con criterios diagnósticos suficientes y con buena respuesta al tratamiento instaurado[9]. La utilización de cápsula endoscópica en el cribado de la enfermedad celíaca está poco investigada, pero parece ser una técnica útil para el estudio de los casos con mala respuesta a la DSG y en la detección precoz de complicaciones locales de la EC[10].

Las características clínicas de la paciente (alteración del perfil metabólico lipídico y de las pruebas de función hepáti-

ca) podrían haber llevado al diagnóstico del denominado síndrome metabólico, y la paciente podía haber recibido su tratamiento consecuente, de no haber sido diagnosticada su EC. Desde que en 1988 Reaven lo describiera por primera vez[11], han surgido numerosas definiciones del síndrome metabólico que buscaban un eje central (insulinorresistencia u obesidad abdominal) que demostrase su existencia como entidad única. Sin embargo, la multitud de definiciones y esa falta de uniformidad han llevado, incluso al propio Reaven, a negar su existencia como enfermedad propia y a afirmar que lo importante no surge de la definición, sino del propio tratamiento. El caso presentado es novedoso al respecto, ya que muestra como una EC en un adulto puede manifestarse como un síndrome metabólico bajo cualquiera de sus definiciones[12], aunque la EC no se considera dentro del diagnóstico diferencial de la hiperlipemia ni se le ha dado importancia dentro de este tan manido síndrome.

Nuestra paciente padecía sobrepeso con aumento de la CA, hiperlipemia mixta, GBA e hipertransaminasemia. La imagen antigua de los pacientes celíacos, delgados y con diarrea, contrasta con la realidad, ya que hasta un 30% de ellos presentan sobrepeso, y un 50%, estreñimiento[5], como en nuestro caso, por lo que no debe descartarse la existencia concomitante de una EC y un síndrome metabólico.

No queda claro de qué manera los trastornos malabsortivos o las alteraciones inmunológicas asociados a la EC podrían condicionar estos cambios metabólicos. Sí se conoce ampliamente la asociación de hipertransaminasemia y EC, ya que la presentan el 60% de los pacientes con clínica clásica y el 40% de las formas atípicas[5]. De hecho, el 10% de los estudios por transaminasemia concluyen en el diagnóstico de una EC[6]. En general, y al igual que ocurre en la obesidad, la hipertransaminasemia en la EC es debida a una esteatohepatitis no alcohólica y revierte tras la instauración de DSG. En caso contrario, deberán ser descartadas la presencia de cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o hepatitis autoinmune, y condiciones de naturaleza autoinmune que, al igual que la diabetes mellitus de tipo 1, se asocian a la EC.

Los cambios en perfil lipídico de la paciente observados tras la instauración de DSG podrían explicarse por las modificaciones dietéticas propias de la DSG, como el hecho de que sea una dieta más saludable en líneas generales y sin productos precocinados, y no por la carencia aislada del gluten. Aunque cabe la consideración de que los cambios hacia una dieta más saludable pudieron influir en la evolución de la paciente, en la encuesta dietética realizada no se observaron cambios dietéticos significativos para apoyar este supuesto. Por otra parte, los discretos cambios en el peso y la CA tampoco parecen justificar por sí solos este descenso tan marcado en la lipemia, que en la práctica clínica únicamente se consigue con fármacos. La paciente no redujo la ingesta de hidratos de carbono, algo frecuente en los pacientes con EC y que suele conllevar un aumento del consumo de grasa, al sustituir las harinas y cereales con gluten por otros libres de este componente, lo que descarta una contribución crucial de este aspecto en la corrección de la GBA y la hipertrigliceridemia.

El posible efecto corrector de la DSG sobre las alteraciones metabólicas ha sido bien estudiado en la diabetes de tipo 1, en la que se conoce que, tras el inicio de la DSG, existe un menor número de episodios de hipoglucemia, sin observarse cambios en las concentraciones de hemoglobina glicosilada[13]. Un efecto similar de la DSG sobre el metabolismo lipídico debería ser entonces considerado en pacientes celíacos, efecto que revertiría las alteraciones determinadas por la exposición al gluten de la dieta en la EC.

Todos estos hechos y la implicación metabólica del gluten nos hacen hipotetizar sobre el posible papel del gluten en enfermos celíacos en el desarrollo de las diferentes alteraciones, por un mecanismo no conocido, afirmación que debemos considerar con cautela al tratarse de un caso aislado.

CONCLUSIÓN

La EC posee una prevalencia elevada y a menudo es infradiagnosticada. No resulta extraño que el paciente contacte con otros especialistas y por otra clínica diferente a la digestiva, por lo que se debe mantener un elevado índice de sospecha, para poder diagnosticar e instaurar precozmente la dieta sin gluten con objeto de prevenir complicaciones futuras. El caso presentado constituye el primer caso publicado de presentación de EC asociada a un síndrome metabólico y su reversión tras la dieta sin gluten. A falta de estudios poblacionales, nos ha de hacer reflexionar sobre la importancia del despistaje de EC y su tratamiento en el síndrome metabólico. La alta frecuencia con la que la EC se asocia enfermedades metabólicas obliga a que el médico esté sensibilizado al diagnóstico de esta enfermedad y a la instauración de su tratamiento eficaz.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor José María Tenías Burillo, responsable de la Unidad de Apoyo a la Investigación (Área IDF) del Complejo Hospitalario La Mancha-Centro por su apoyo y su incansable dedicación sin horarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 1992; 102: 330-54.
2. Sundar N, Crimmins R, Swift G. Clinical presentation and incidence of complications in patients with coeliac disease diagnosed by relative screening. Postgrad Med J 2007; 83: 273-6.
3. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? Postgrad Med J 2006; 82: 705-12.
4. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000 exploring the iceberg. Lancet 1994; 343: 200-3.
5. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence and progression of celiac disease? Gastroenterology 2005; 128: S47-S51.
6. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Alvarez-Mieres N, Nino-García P, de Francisco-García R, Riestra-Menéndez S. Enfermedad celiaca en el 2009. RAPDonline 32: 339-57.
7. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. Lancet 2000; 356: 1494-5.
8. Rodrigo L. World J Gastroenterol 2006; 12: 6585-93.
9. Rodrigo L. Revista ACAD 2009; XXV (3): 99-111.
10. Spada C, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease. World J Gastroenterol 2008; 14: 4146-51.
11. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120: 1640-5.
13. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. Endocr Rev 2002; 23: 464-83.