

Alteraciones hepáticas en la enfermedad celíaca del adulto. Caracterización clínico-patológica y evolución

María Pazo^a, Ihab Abdulkader^b, Esteban Otero-Antón^a, Santiago Tomé^a, Iago Villamil^a y Arturo González-Quintela^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca del adulto son muy variadas y pueden incluir alteraciones hepáticas. El objetivo del presente estudio fue caracterizar las alteraciones hepáticas y su evolución con el tratamiento de los pacientes celíacos diagnosticados en una consulta de hepatología.

MATERIAL Y MÉTODO: Revisión de los historiales clínicos de los pacientes adultos finalmente diagnosticados de enfermedad celíaca en un período de 7 años.

RESULTADOS: De un total de 1.916 pacientes adultos vistos por primera vez en dicha consulta, 10 pacientes fueron finalmente diagnosticados de enfermedad celíaca. Todos habían sido remitidos por elevación persistente de enzimas hepáticas. Todos eran jóvenes (edad media, 30 años; intervalo, 21-39 años) y con predominio de mujeres (8 casos; 80%); 6 pacientes (60%) habían presentado clínica atribuible a la enfermedad celíaca (no diagnosticada), a veces desde su infancia. En todos los casos la elevación de enzimas hepáticas era moderada y la función hepática de síntesis estaba conservada. En la biopsia hepática (de los 5 pacientes en que fue realizada) se observó un infiltrado inflamatorio crónico periportal a expensas de linfocitos T mayoritariamente CD8⁺. La supresión del gluten de la dieta consiguió normalizar los valores de las enzimas hepáticas en todos los casos.

CONCLUSIONES: A pesar de que en general no es muy frecuente, se debe tener en cuenta la enfermedad celíaca en el diagnóstico diferencial de las alteraciones persistentes de la biología hepática en el adulto. El hallazgo histopatológico más constante es el infiltrado periportal por linfocitos T. La dieta sin gluten normaliza dichas alteraciones, que suelen ser escasamente graves.

LIVER ABNORMALITIES IN ADULT CELIAC DISEASE. CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERIZATION AND OUTCOME AFTER THERAPY

BACKGROUND AND AIM: The clinical manifestations of adult celiac disease are highly varied and may include liver disease. The present study aimed to characterize liver abnormalities and outcome after a gluten-free diet in patients with celiac disease diagnosed in a hepatology clinic.

MATERIAL AND METHOD: The clinical records of patients diagnosed with celiac disease during a 7-year period were reviewed.

RESULTS: Of 1916 patients attending a first consultation at the clinic, 10 were finally diagnosed with celiac disease. All patients had been referred for evaluation of persistent elevation of liver enzyme levels. All patients were young (mean age 30 years, range 21-39 years) and there were more women than men (eight women, 80%). Six patients (60%) had additional manifestations attributable to undiagnosed celiac disease, sometimes since childhood. In all patients, elevation of liver enzyme levels was moderate and overall liver function was preserved. Liver biopsy was performed in five patients and all showed chronic periportal infiltrate. Immunohistochemical studies revealed that the infiltrate was mainly composed of CD8-positive T lymphocytes. In all patients, a gluten-free diet was followed by normalization of liver enzyme levels.

CONCLUSIONS: Although celiac disease is not highly frequent, it should be considered in the differential diagnosis of patients with persistent abnormalities of liver markers. The most conspicuous histopathological change is periportal T-cell infiltrate. Liver abnormalities in celiac disease are generally mild and improve after a gluten-free diet.

Correspondencia: Dr. A. González Quintela.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario.
Complejo Hospitalario Universitario. 15706 Santiago de Compostela.
A Coruña. España.
Correo electrónico: mearturo@usc.es

Recibido el 24-10-2005; aceptado para su publicación el 31-1-2006.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca se caracteriza por una lesión inflamatoria crónica de la mucosa del intestino delgado, por intolerancia al gluten de la dieta, de base inmunopatogénica en sujetos genéticamente predisuestos^{1,2}. La enfermedad celíaca se puede presentar en cualquier grupo de edad³. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca pue-

TABLA I. Características demográficas, antecedentes personales y datos diagnósticos iniciales de los 10 pacientes con enfermedad celíaca y elevación persistente de las enzimas hepáticas

Caso	Sexo (años)	Edad	Antecedentes personales	AEM	ATG IgA	ATG IgG	Biopsia intestinal
1	Mujer	27	Bajo peso y retardo de crecimiento (infancia)	+	+	+	Atrofia vellositaria total
2	Mujer	36	Alteraciones del hábito intestinal	+	+	+	Atrofia vellositaria total
3	Mujer	32	Anemia ferropénica	+	+	+	NR*
4	Mujer	39	Colecistectomía precoz	+	+	+	Atrofia vellositaria parcial
5	Varón	33	Pérdida de peso	-	-	+	Atrofia vellositaria total
6	Mujer	35	Bajo peso y retardo de crecimiento (infancia), trastorno de la conducta alimentaria, anemia ferropénica	+	+	+	Duodenitis crónica
7	Mujer	25	Nada destacable	-	+	-	Duodenitis crónica
8	Varón	24	Serología de virus hepatitis C positiva (ARN negativo)	-	+	-	Duodenitis crónica
9	Mujer	21	Anemia ferropénica, alteraciones del hábito intestinal	-	NR	NR	Atrofia vellositaria subtotal
10	Mujer	23	Anemia ferropénica	NR	NR	NR	Atrofia vellositaria subtotal

AEM: anticuerpos antiendomisiales; ATG IgA: anticuerpos antitransglutaminasa IgA; ATG IgG: anticuerpos antitransglutaminasa IgG; +: positivo; -: negativo; NR: no realizado; NR*: rechazo por parte del paciente.

den ser muy variadas¹⁻³. El síndrome diarreico crónico con mala absorción constituye la forma clásica de presentación². Entre las alteraciones analíticas asociadas, la anemia ferropénica es la más habitual². En ocasiones, los síntomas de mala absorción pueden ser inaparentes (enfermedad celíaca paucisintomática o asintomática)^{1,2} y ciertas manifestaciones atípicas son la única expresión de la enfermedad^{1,2,4}. Entre estas últimas se encuentran las alteraciones de las pruebas hepáticas de laboratorio, especialmente la elevación persistente de enzimas hepáticas. En los últimos años se han publicado varias series de pacientes con enfermedad celíaca y alteraciones hepáticas⁵⁻¹⁴ y revisiones al respecto¹⁵⁻¹⁸. Los objetivos del presente estudio, además de estimar la frecuencia de enfermedad celíaca como causa de alteración de los parámetros de función hepática, fueron: *a*) caracterizar las alteraciones hepáticas, especialmente las histológicas, y *b*) conocer la evolución clínica y analítica tras la instauración del tratamiento con dieta sin gluten.

PACIENTES Y MÉTODO

Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo longitudinal (revisión retrospectiva de una serie de casos clínicos).

Ámbito del estudio

Consulta de hepatología de adultos del servicio de medicina interna de un hospital universitario de tercer nivel, en el noroeste de España, que cubre un área sanitaria de aproximadamente 500.000 habitantes. Dicha consulta recibe pacientes remitidos por los médicos de atención primaria y por médicos de otros servicios hospitalarios.

Pacientes en estudio

Durante el período comprendido entre 1997 y 2004, se incluyó a un total de 10 pacientes, que fueron catalogados finalmente de enfermedad celíaca, sin que antes de ser valorados en nuestra consulta hubieran sido diagnosticados. La presencia de al menos 2 de los 3 siguientes criterios se consideró indispensable para el diagnóstico: *a*) positividad de anticuerpos antiendomisio (inmunofluorescencia indirecta, Byosystems SA, Barcelona, España), antitransglutaminasa-IgA o antitransglutaminasa-IgG (ELISA, Generis Assays, Dahlewitz, Alemania); *b*) biopsia intestinal con alteraciones concordantes, y *c*) remisión clínica tras retirar el gluten de la dieta¹⁹⁻²¹. Los datos diagnósticos iniciales de los 10 pacientes incluidos se representan en la tabla I.

Método

Se revisaron las historias clínicas de los 10 pacientes y se realizó una revisión sistemática de las biopsias hepáticas realizadas en 5 de ellos como parte del proceder clínico habitual. De modo habitual, el abordaje inicial en la consulta de hepatología ante un paciente con elevación persistente de las enzimas hepáticas incluye una historia clínica completa, exploración física y estudios en suero con fines de diagnóstico etiológico (anticuerpos frente a los virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC], autoanticuerpos –antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso–, α_1 -antitripsina, hierro, transferrina, ferritina, ceruloplasmina y cuantificación de inmunoglobulinas). Todos estos estudios etiológicos eran normales o negativos en los 10 pacientes incluidos, con la salvedad de la serología de VHC que era positiva en 1 paciente, aunque el ARN del virus era negativo (caso número 8). La opción de la biopsia hepática se plantea habitualmente, entre otros, a todos los pacientes con inexplicada elevación persistente de las enzimas hepáticas. Los 5 pacientes no biopsiados fueron diagnosticados de enfermedad celíaca antes de realizar la biopsia, lo que la hizo innecesaria. Los 5 pacientes biopsiados (pacientes 1, 3, 4, 5 y 7) no diferían de los 5 pacientes no biopsiados en las características clínicas o bioquímicas (tablas I y II).

Los datos clínicos y complementarios de todas las visitas a la consulta de hepatología se introducen sistemáticamente en una base de datos informática creada al efecto. Esta base de datos ha sido la fuente utilizada para la localización de los pacientes con enfermedad celíaca. El total de pacientes incluidos en dicha base de datos durante el período de estudio fue de 1.916. Para el presente estudio, además de los datos demográficos y clínicos, se recogieron: *a*) los datos de las pruebas de función hepática, que incluyeron el tiempo de protrombina (índice de Quick) y los valores séricos de aspartato aminotransferasa (AST), alamina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina (autoanalizador Advia 1650, Bayer Diagnostics, Leverkusen, Alemania); *b*) estudio del metabolismo del hierro (valores séricos de hierro, ferritina y transferrina) como marcador de mala absorción, y *c*) valores séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) (nefelometría, Dade Behring, Marburg, Alemania). Las pruebas de función hepática se evaluaron, en todos los casos, en el momento del diagnóstico y tras la introducción de la dieta sin gluten, tras una mediana de 9 meses de seguimiento (intervalo, 3-24 meses).

Las biopsias hepáticas fueron revisadas por un mismo patólogo con experiencia en histopatología hepática. Se revisaron las preparaciones teñidas con las técnicas habituales y se añadieron en todos los casos cortes seriados para la caracterización inmunohistoquímica del infiltrado linfocitario con marcadores pan-B (CD20, DakoCytomation, Dinamarca), pan-T (CD45RO, DakoCytomation), CD3 (MasterDiagnostics, Granada, España), CD4 (MasterDiagnostics) y CD8 (Novocastra, Newcastle, Reino Unido), siguiendo protocolos estándar. Se revisaron las biopsias intestinales en los mismos pacientes, con idénticas tinciones inmunohistoquímicas, a fin de comparar el perfil del infiltrado inflamatorio intestinal y hepático.

Estadística

Los datos se representan como números absolutos y porcentajes o como medias e intervalos, según se trate de variables categóricas o continuas, respectivamente. Para la comparación de variables continuas (valores séricos de enzimas hepáticas antes y después de iniciar el tratamiento) se empleó el test de Wilcoxon para datos emparejados.

TABLA II. Características bioquímicas de los 10 pacientes con enfermedad celíaca y elevación persistente de las enzimas hepáticas

Caso	Ferr (ng/dl)	Hb (g/dl)	Alb (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	TP (%)	Bil (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GGT (U/l)	FA (U/l)
1	23	12,6	4,1	1.180	200	138	92	0,2	67	420	119	262
2	1	10,7	4,0	1.120	1.030	279	81	0,3	30	31	10	169
3	4	13,2	1,7	963	371	182	100	0,3	32	49	5	131
4	76	13,0	4,8	1.140	203	127	100	0,8	28	55	147	121
5	4	15,3	4,0	1.340	0	32	90	0,3	31	42	6	155
6	33	10,3	3,7	739	227	87	98	0,4	26	49	10	149
7	47	14,0	5,1	869	410	108	100	0,6	45	83	97	124
8	44	13,8	4,6	1.010	143	110	78	0,4	21	41	21	110
9	5	11,3	5,0	1.900	1	63	88	0,5	17	18	6	249
10	5	8,1	4,0	785	233	68	82	1,1	76	67	14	235

Ferr: ferritina (varones, 30-300 ng/dl; mujeres, 15-180 ng/dl); Hb: hemoglobina (varones, 13,5-17,5 g/dl; mujeres, 12-16 g/dl); Alb: albúmina (4-5,2 g/dl); TP: tasa de protrombina; Bil: bilirrubina total; AST: aspartato aminotransferasa (0-25 U/l); ALT: alaninaminotransferasa (0-29 U/l); GGT: gammaglutamil transpeptidasa (0-38 U/l); FA: fosfatasa alcalina (65-195 U/l); IgG: inmunoglobulina G (639-1.349 mg/dl); IgA: inmunoglobulina A (70-132 mg/dl); IgM: inmunoglobulina M (56-352 mg/dl).

RESULTADOS

Datos demográficos

Todos los pacientes observados eran jóvenes, con una media de edad de 29 años (intervalo, 21-39 años). La mayoría (8 pacientes; 80%) eran mujeres (tabla I).

Antecedentes personales

La mayoría de los pacientes presentaba alguna historia personal de trastornos de larga evolución que retrospectivamente se podía poner en relación con la enfermedad celíaca (tabla I). El trastorno más frecuente era la historia de anemia ferropénica, presente en 4 (40%) casos; todos ellos habían recibido tratamiento con hierro en varias ocasiones, sin respuesta completa; 2 (20%) pacientes, ambas mujeres, referían una historia de problemas nutricionales desde la infancia, con bajo peso y retraso de crecimiento, y una de ellas había sido diagnosticada de trastorno de la conducta alimentaria. Otro paciente refería pérdida de peso de origen más reciente. Sólo 2 (20%) pacientes referían manifestaciones digestivas, con alteraciones del hábito intestinal y despeños diarreicos. Una paciente había sido colecistectomizada por colelitiasis, al igual que sus 4 hermanos, a una edad menor de 30 años. Un paciente presentaba serología positiva para el VHC, con determinación de ARN negativa en varias ocasiones (tabla I).

Datos de malabsorción y datos analíticos generales

El índice de masa corporal medio fue 21,7 (intervalo, 19,8-25,3). Los datos bioquímicos indicativos de mala absorción y otros datos analíticos generales se reflejan en la tabla II: 5 (50%) pacientes presentaban datos de ferropenia (cifras de ferritina por debajo de la normalidad), 4 (40%) de ellos presentaban anemia, 2 (20%) pacientes presentaban hipoalbuminemia, que era grave (1,7 g/dl) en 1 de ellos, y 2 (20%) pacientes presentaban un defecto selectivo de IgA, con cantidades prácticamente indetecta-

bles de esta inmunoglobulina (tabla II). Los anticuerpos antiendomisiales eran negativos en estos 2 casos, al igual que los anticuerpos antitransglutaminasa de tipo IgA en el paciente en que fueron realizados (caso 5, tabla I). Ninguno de estos pacientes refería infecciones atípicas o de repetición atribuibles al déficit de IgA.

Pruebas hepáticas de laboratorio

Las cifras de bilirrubina sérica fueron normales en todos los casos, al igual que la tasa de protrombina. El hallazgo constante fue la elevación de las transaminasas y/o la fosfatasa alcalina séricas (tabla II). La elevación fue moderada en casi todos los casos, con valores que no superaron las 3 veces el valor superior de la normalidad, con una sola excepción (caso 1, tabla II). La ALT sérica se encontraba elevada en 9 (90%) casos, con una media de 86 UI/l (intervalo, 18-420 U/l). La AST sérica se encontraba elevada en 8 (80%) casos, con una media de 33 UI/l (intervalo, 17-76 U/l). La GGT sérica se encontraba elevada en 3 (30%) casos, con una media de 44 UI/l (intervalo, 5-147 U/l). La fosfatasa alcalina sérica se encontraba elevada en 3 (30%) casos, con una media de 171 UI/l (intervalo, 121-262 U/l), que en uno de los casos fue la única alteración bioquímica hepática existente.

Histología hepática

A la mitad de los pacientes (5 casos) se les realizó una biopsia hepática (repetida en una ocasión en 2 de ellos). Los hallazgos fundamentales de las biopsias hepáticas y la comparación de su inmunohistoquímica con las biopsias intestinales en los mismos casos se presentan en la tabla III. Los hallazgos en todas las biopsias hepáticas fueron leves, y destacaba la presencia, en todos los casos, de infiltrado inflamatorio crónico periportal (fig. 1). Dos casos presentaban, además, un ligero infiltrado inflamatorio crónico lobulillar. En la caracterización inmunohistoquímica, el infiltrado inflamatorio estaba compuesto de linfocitos de estirpe fundamentalmente T, mayoritariamente CD8⁺ (tabla III). El inmunofenotipo del infiltrado

TABLA III. Descripción de la histología hepática e intestinal, con caracterización inmunohistoquímica, en los 5 pacientes en que se realizó biopsia hepática

Caso	Biopsia	Histología	Pan-T	CD3	CD4	CD8	CD20
1	Hígado	Escasos linfocitos periportales y lobulillares. Leve degeneración hidrópica	+++	+++	+	+++	Aislados
3	Intestino	Atrofia vellositaria total	+++	+++	+++ (lámina propia)	+++ (intraepitelial)	+++ (nódulos estroma)
	Hígado	Mínimo infiltrado crónico periportal y aislados linfocitos lobulillares	+++	+++	+	++	Aislados
4	Intestino	No realizada					
	Hígado*	Mínimo infiltrado crónico periportal. Mínima esteatosis y fibrosis	+++	+++	++	+++	Aislados
5	Intestino	Atrofia vellositaria parcial	+++	+++	+++ (lámina propia)	++ (intraepitelial)	-
	Hígado	Escasos linfocitos periportales. Leve degeneración hidrópica	+++	NV	+	+++	Aislados
	Intestino	Atrofia vellositaria total	+++	+++	+	+++ (lámina propia e intraepitelial)	+ (nódulos estroma)
7	Hígado*	Mínimo infiltrado crónico periportal y aislados linfocitos lobulillares	+++	+++	+	+++	Aislados
	Intestino	Duodenitis crónica (infiltración linfocitaria intraepitelial)	+++	+++	+++	+++	+ (nódulos estroma)

-: ausente; +: leve; ++: moderada; +++: intensa; NV: no valorable.

*Realizada en 2 ocasiones; en ambas los resultados fueron similares.

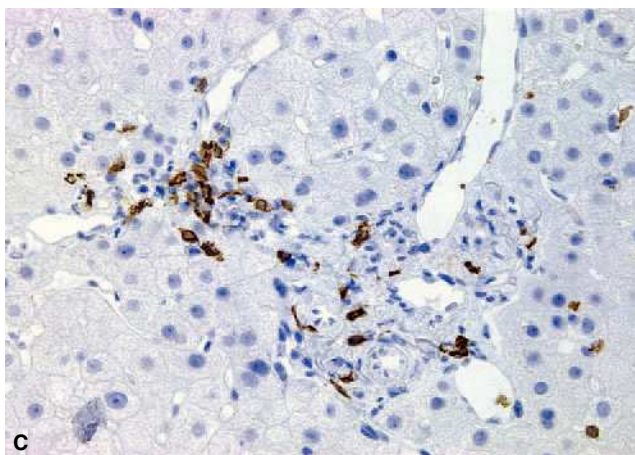
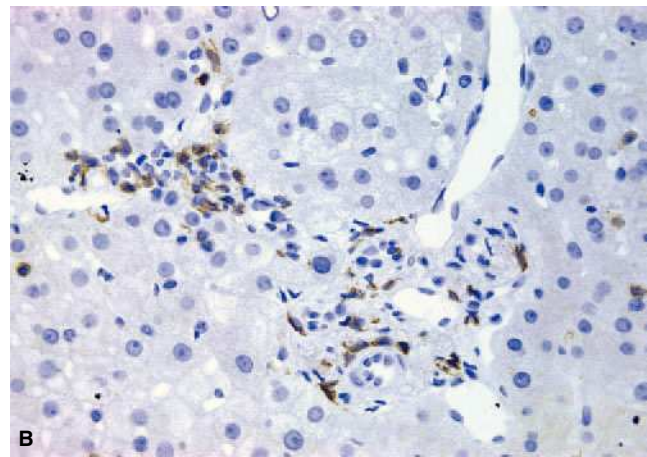
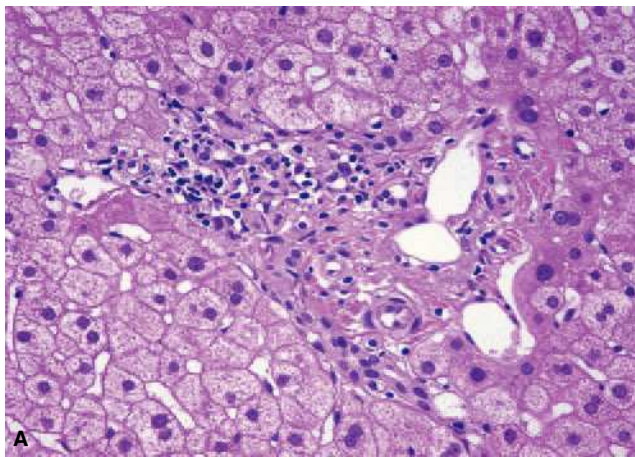


Fig. 1. Biopsia hepática de un paciente representativo con enfermedad celíaca y elevación de transaminasas. A: tinción con hematoxilina-eosina. Se observa un espacio porta con un leve infiltrado linfocitario periportal. B: tinción inmunohistoquímica para CD3. Los linfocitos del infiltrado son mayoritariamente CD3⁺ (estirpe T). C: tinción inmunohistoquímica para CD8. Los linfocitos del infiltrado son mayoritariamente CD8⁺. Magnificaciones originales, $\times 40$.

linfocitario hepático fue, en cada caso, superponible al de los linfocitos intraepiteliales en las biopsias intestinales (tabla III).

Evolución de las alteraciones hepáticas con el tratamiento

A todos los pacientes se les recomendó una dieta libre de gluten como único tratamiento. En la primera cita postratamiento, todos los pacientes manifestaron mejoría de las manifestaciones digestivas inespecíficas, como la dispepsia que, en la mayoría de los casos, no había sido reconocida previamente. Los valores séricos de las enzimas hepáticas descendieron de forma significativa precozmente tras el inicio del tratamiento (fig. 2). En revisiones ulteriores, se documentó normalización estable de todos los parámetros previamente alterados, excepto en 1 paciente (caso 4) que, tras la supresión del gluten de la dieta, normalizó inicialmente las enzimas hepáticas, pero éstas volvieron a elevarse al cabo de 12 meses. No se pudo documentar fehacientemente el cumplimiento terapéutico en este caso.

DISCUSIÓN

El presente estudio ilustra que la enfermedad celíaca del adulto puede ser paucisintomática o presentarse con manifestaciones clínicas atípicas¹⁻³. La diarrea crónica con datos floridos de mala absorción, forma clásica de presentación², estaba ausente en los 10 pacientes estudiados. Los pacientes presentaban manifestaciones inespecíficas, como anemia ferropénica, que fácilmente puede ser atribuida a otras causas, sobre todo en el contexto epidemiológico característico en el que se presenta la enfermedad celíaca (mujeres jóvenes)²². Probablemente por parecida razón, algunas pacientes habían sido diagnosticadas equivocadamente de trastornos de la nutrición o de la alimentación desde su infancia. La prevalencia de la enfermedad celíaca en la población general del noroeste de España se ha estimado en 2,6 casos/1.000 habitantes²³, pero esta presentación paucisintomática explica que por cada enfermedad diagnosticada probablemente existan muchas sin diagnosticar^{1,2}.

La inexplicada elevación persistente de las enzimas hepáticas (como en los pacientes del presente estudio) puede incluirse entre las formas de presentación atípica de la enfermedad celíaca. La elevación de enzimas hepáticas no es infrecuente en los pacientes con enfermedad celíaca. La frecuencia observada en el presente estudio (10 casos entre 1.916 sujetos vistos) probablemente esté subestimada, ya que el cribado de enfermedad celíaca no se aplicó de modo sistemático en el abordaje inicial de los pacientes. En algunas series, la prevalencia de elevación de enzimas hepáticas alcanza el 40% de los casos en el momento del diagnóstico^{5,6,10}. Sin embargo, las descripciones de la enfermedad celíaca en algunos textos habituales no nombran esta manifestación³. La enfermedad celíaca fi-

gura entre las causas que hay que descartar en el estudio de la elevación persistente de las enzimas hepáticas en algunos algoritmos de uso clínico^{24,25}, aunque se discute si el cribado debe hacerse en primera instancia o sólo cuando los demás estudios habituales sean negativos. A favor de esto último se ha aducido que la enfermedad celíaca es frecuente (incluso más que otras enfermedades hepáticas incluidas tradicionalmente en los protocolos iniciales), tratable y con un método de cribado incruento y relativamente barato²⁶. En nuestra serie, uno de los pacientes presentaba serología positiva para el VHC. De no mediar una alta sospecha diagnóstica, habría sido fácil atribuir de entrada la hipertransaminemia a dicho virus. Curiosamente, no es éste el primer caso descrito con esta asociación²⁷.

El mecanismo causal de las alteraciones hepáticas en la enfermedad celíaca es en buena parte desconocido. No existen estudios histológicos hepáticos extensos. En la serie de Volta et al⁷ se incluyeron las biopsias de 3 pacientes, y en la de Bardella et al⁸, las de 9 pacientes. En el presente estudio se realizó una revisión sistemática de las biopsias, incluido un estudio inmunohistoquímico, nunca comunicado hasta la fecha. Un hallazgo morfológico constante fue el infiltrado inflamatorio crónico periportal, similar a lo referido previamente⁷. Este hallazgo ha sido referido en otras ocasiones como cambios mínimos⁸ o hepatitis reactiva inespecífica². La inmunohistoquímica mostró que el infiltrado se constituye fundamentalmente de linfocitos T positivos para CD8 (con actividad probablemente citotóxica). Este hecho, junto a la base inmunopatogénica de la enfermedad^{23,19} y la similitud con el inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales de las biopsias intestinales de los mismos pacientes, indica alguna forma de autoinmunidad como mecanismo de la hepatopatía en la enfermedad celíaca. La enfermedad celíaca se puede asociar con formas clásicas de hepatitis crónica autoinmunitaria y, sobre todo, con la cirrosis biliar primaria^{28,29}. Sin embargo, la histología y la negatividad de ciertos autoanticuerpos (antinucleares, antimusculo liso y antimitocondriales) no son indicativos de que la celiaquía se asociese a estas hepatopatías autoinmunitarias específicas en los casos presentados. Además, el hecho de que las alteraciones hepáticas se normalicen con la dieta sin gluten señala que la hepatopatía es un hecho dependiente de la propia enfermedad celíaca y no de otra entidad asociada. Se ha indicado que el aumento en la permeabilidad intestinal a toxinas o a determinados antígenos por la inflamación crónica de la mucosa intestinal podría ser la causa de las anomalías hepáticas¹⁰. Sin embargo, estas alteraciones hepáticas no se observan en enteropatías similares, como el esprue tropical, lo cual señala que ésta no es la única explicación³⁰. Es interesante destacar que el endomisio/transglutaminasa tisular, autoantígenos relevantes en la enfermedad celíaca, están presentes en el hígado con localización preferentemente periportal^{31,32}, al igual que los linfocitos del infiltrado en las biopsias. En conjunto, todos estos datos podrían indicar que la misma reacción autoinmunitaria que desencadena la alteración intestinal en la enfermedad celíaca es lo que induce las

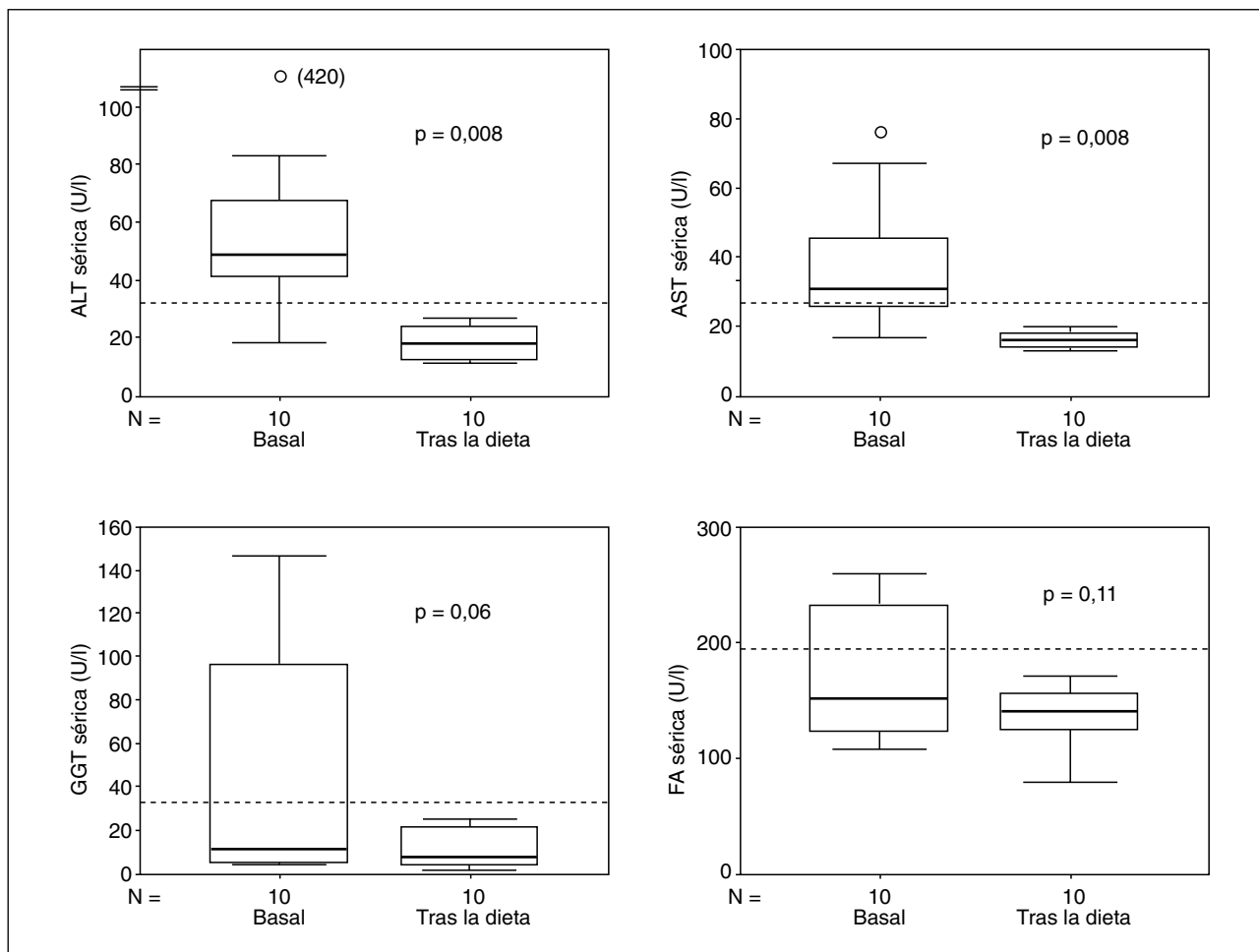


Fig. 2. Evolución de las enzimas hepáticas tras el tratamiento con dieta exenta de gluten (mediana de seguimiento, 9 meses; intervalo, 3-24 meses). Las líneas horizontales representan las medianas, las cajas representan el rango intercuartil, las pestañas representan el rango y los puntos aislados representan los valores extremos. Las líneas discontinuas horizontales representan el límite superior de la normalidad. FA: fosfatasa alcalina.

alteraciones hepáticas. En cualquier caso, serían necesarios más estudios para precisar los mecanismos de la hepatopatía de la enfermedad celíaca.

En resumen, pensamos que el cribado de enfermedad celíaca se debería incorporar a los protocolos diagnósticos de elevación persistente de enzimas hepáticas. Para ello, la determinación de anticuerpos IgA antiendomisiales y anti-transglutaminasa tiene altas sensibilidad y especificidad^{20,33}. Una limitación de estos estudios es su negatividad en los pacientes con déficit selectivo de IgA, inmunodeficiencia que se asocia con cierta frecuencia a la enfermedad celíaca^{2,19}. De hecho, 2 de los 10 pacientes de nuestra serie la presentaban. El cribado debería realizarse, sobre todo, en pacientes con el contexto clínico-epidemiológico característico que, en nuestra experiencia, incluye a sujetos jóvenes, sobre todo mujeres, con historia de anemia ferropénica o de molestias digestivas inespecíficas.

La detección de la enfermedad celíaca tiene beneficios que van más allá del diagnóstico de la causa de las alteraciones hepáticas, que en general son leves, aunque se han descrito casos de hepatopatía grave^{14,34}. Por un lado, el

diagnóstico precoz evitaría exploraciones innecesarias, incluida la biopsia hepática. En nuestra serie, 2 pacientes fueron biopsiados en 2 ocasiones antes de ser diagnosticados. Por otro lado, el diagnóstico permite el estudio familiar de una enfermedad con componente genético¹⁻³. Por último, el tratamiento no sólo consigue la normalización de las alteraciones hepáticas en la práctica totalidad de los casos, sino que mejora las manifestaciones asociadas y podría prevenir, a largo plazo, el desarrollo de complicaciones de la enfermedad celíaca, como el linfoma intestinal^{3,35}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:561-6.
2. Riestra Menéndez S, Fuentes Álvarez D, Rodrigo Sáez L. Enfermedad celíaca. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. *Medicina Interna.* 2.^a e. Barcelona: Masson; 2004. p. 1289-98.

3. Binder HJ. Disorders of absorption. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15.^a ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1665-79.
4. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349:1755-9.
5. Hagander B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult celiac disease. *Lancet*. 1977;2:270-2.
6. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22:833-6.
7. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet*. 1998;352:26-9.
8. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology*. 1999;29:654-7.
9. González-Abraldes J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1095-7.
10. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:283-8.
11. Ramos Plá M, Julve Pardo R, Primo Vera J, et al. Hipertransaminasemia: sospecha para el diagnóstico de enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:501-4.
12. Múgica F, Aranzadi MJ, Recasens M, et al. Adult celiac disease and hypertransaminasemia. *Rev Esp Enf Dig*. 2000;92:78-85.
13. Múgica F, Castiella A, Otazua P, et al. Prevalence of coeliac disease in unexplained chronic hypertransaminasemia. *Rev Esp Enf Dig*. 2001;93:707-14.
14. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122:881-8.
15. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L. Afectación hepática en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enf Dig*. 1999;91:846-52.
16. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Child*. 2002;87:293-6.
17. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:107-12.
18. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:515-8.
19. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9:231-49.
20. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:85-91.
21. Murdock AM, Johnston SD. Diagnostic criteria for coeliac disease: time for change? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:41-3.
22. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:15-9.
23. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398-402.
24. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123:1364-6.
25. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123:1367-84.
26. Marignani M, Mari T, Morini S, et al. Elevated serum transaminases and celiac disease: possible modifications of a diagnostic algorithm. *Gastroenterology*. 2003;125:279-80.
27. Aguanca I, Valera JM, Hurtado C, et al. Hepatitis crónica por virus C y enfermedad celíaca: una asociación infrecuente. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:408-10.
28. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, et al. Association of celiac disease with connective tissue diseases and autoimmune diseases of the digestive tract. *Autoimmun Rev*. 2003;2:358-63.
29. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, et al. Risk of primary biliary cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut*. 1999;44:736-8.
30. Peláez-Luna M, Schmulson M, Robles-Díaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? *Med Hypotheses*. 2005;65:937-41.
31. Valeski JE, Kumar V, Beutner EH, et al. Immunology of celiac disease: tissue species specificity of endomysial and reticulum antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;93:1-7.
32. Ohtake Y, Maruko A, Kojima S, et al. Zonal differences in DNA synthesis and in transglutaminase activity between perivenous versus periportal regions of regenerating rat liver. *Biol Pharm Bull*. 2004;27:1758-62.
33. Fernández ML, Vivas S, Ruiz de Morales JM, et al. Utilidad de los anticuerpos antitransglutaminasa en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:437-40.
34. Pavone P, Gruttadauria S, Leonardi S, et al. Liver transplantation in a child with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:956-60.
35. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 1:S79-86.