

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Neoplasias primarias de intestino delgado como complicación de la enfermedad celíaca

Antonio Garrido^{a,*}, Ángel Luque^a, Antonio Vázquez^b, José María Hernández^b, Federico Alcántara^b y José Luis Márquez^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital General Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bCirugía General, Hospital General Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 12 de abril de 2009; aceptado el 29 de mayo de 2009

Disponible en Internet el 21 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Gluten;
Carcinoma;
Intestino delgado

KEYWORDS

Celiac disease;
Gluten;
Carcinoma;
Small bowel

Resumen

La enfermedad celíaca se produce por la ingesta de gluten en niños y adultos genéticamente susceptibles, y es la intolerancia alimentaria grave más común en los países occidentales. La eliminación del gluten presente en la dieta es obligatoria en estos pacientes, ya que la mayoría de las complicaciones que pueden presentarse son más frecuentes en caso de incumplir el tratamiento.

La complicación más grave de estos pacientes es el desarrollo de neoplasias, la más frecuente es el linfoma de células T asociado a enteropatía; pero también se ha descrito un aumento en la incidencia de adenocarcinoma del intestino delgado.

Se presentan 2 casos de carcinoma de intestino delgado en pacientes celíacos, que se diagnosticaron al comienzo de la enfermedad.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Primary small bowel neoplasms as a complication of celiac disease

Abstract

Celiac disease is produced by gluten intake in genetically susceptible children and adults and is the most common severe food intolerance in western countries. Eliminating gluten from the diet is essential in these patients, since most of the complications that can occur are more frequent if there is lack of treatment adherence.

The most serious complication in these patients is the development of neoplasms, the most frequent being enteropathy-associated T-cell lymphoma; however, an increase in the incidence of small bowel adenocarcinoma has also been described.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agarser@telefonica.net (A. Garrido).

We present two cases of small bowel carcinoma in patients with celiac disease, which were diagnosed at the onset of the disease.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad celíaca se define por la presencia de malabsorción intestinal de nutrientes secundaria a una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado proximal, que puede progresar hacia una atrofia vellositaria después de la ingesta del gluten o proteínas relacionadas derivadas de cereales, como el trigo, el centeno y la cebada¹.

Aunque muchos pacientes son asintomáticos o tienen síntomas leves, lo que puede subestimar su prevalencia, se calcula que la prevalencia de esta enfermedad en la mayor parte de Europa es de alrededor de uno cada 1.000 pacientes², e incluso estudios más recientes realizados en niños muestran una prevalencia en torno al 1%³.

El diagnóstico se basa en la clínica del paciente, los marcadores serológicos de la enfermedad celíaca⁴, el estudio del genotipo HLA (haplotipos HLA-DQ2 y DQ8), los hallazgos característicos de la biopsia del intestino delgado y ante la mejoría al realizar una dieta libre de gluten; no obstante, la mayoría de los pacientes celíacos permanecen sin diagnosticar, porque tienen pocos o ningún síntoma, pero en ocasiones también debido a un bajo grado de sospecha clínica⁵.

El problema que esto acarrea es que la enfermedad celíaca se asocia a un pronóstico excelente si el diagnóstico se establece en una fase temprana y el paciente sigue correctamente una dieta sin gluten; en cambio, los pacientes no diagnosticados —y, por tanto, no tratados— pueden presentar complicaciones secundarias a la malabsorción, así como un mayor riesgo de neoplasias que pueden poner en peligro sus vidas⁶.

Se presentan 2 pacientes con sintomatología digestiva de larga evolución, que fueron diagnosticados de adenocarcinoma de intestino delgado como complicación de una enfermedad celíaca que no se había sospechado hasta entonces.

Caso clínico 1

Paciente mujer de 72 años de edad que como únicos antecedentes personales refería síndrome anémico de muy larga evolución y trastorno del ritmo intestinal, con tendencia a la diarrea sin productos patológicos. El motivo de ingreso fue que desde 2 meses antes presentaba cuadro de distensión y dolor abdominal que se acompañaba de náuseas y vómitos ocasionales, lo que empeoraba tras la ingesta y, en consecuencia, la paciente perdió unos 15 kg de peso. La exploración física por aparatos no reveló hallazgos patológicos de interés.

Los exámenes complementarios fueron hemograma con leucocitos ($10,9 \times 10^9/l$), hemoglobina (10,7 g/dl) y plaquetas ($413 \times 10^9/l$). Además, se observó glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio, bioquímica hepática, perfil

lipídico, hormonas tiroideas, sedimento urinario y antígeno carcinoembrionario dentro de la normalidad. Metabolismo de hierro sérico con ferritina (16 ng/ml) e índice de saturación de la transferrina del 6%. Los anticuerpos asociados a la enfermedad celíaca resultaron positivos con antitransglutaminasa mayor de 80.

La radiografía de tórax fue normal. La radiografía de abdomen tuvo algunos valores hidroaéreos de intestino delgado. En la colonoscopia no se encontraron hallazgos patológicos desde el margen anal hasta el ciego.

Se observaron en la endoscopia oral alteraciones en el duodeno indicativas de atrofia vellositaria. Se tomaron biopsias que se informaron como atrofia parcial grave de vellosidades, hiperplasia criptica y linfocitosis intraepitelial, con número, distribución e inmunofenotipo (CD [cluster of differentiation 'grupos o racimos de diferenciación'] 3+ y CD8+) concordante con la enfermedad celíaca, grado 3 de Marsh.

Según el estudio de tránsito intestinal se observó fragmentación y segmentación de la columna de bario, con dilatación de asas de intestino delgado. No se encontraron hallazgos patológicos en la tomografía computarizada (TC) abdominal. Se le administró a la paciente una dieta sin gluten y fue dada de alta.

Dos semanas después reingresa por un cuadro suboclusivo, con vómitos de repetición y valores de hidroaéreos de intestino delgado en la radiografía de abdomen. Tras la estabilización de la enferma se le realizó una resonancia magnética abdominal que puso de manifiesto una lesión estenosante en la zona del íleon pélvico (fig. 1), manifestada como un engrosamiento circunferencial de la pared de aspecto neoplásico. Se intervino a la paciente y se le realizó resección intestinal en la zona del íleon, con anastomosis ileoileal laterolateral. El estudio de la pieza demostró un adenocarcinoma poco diferenciado del íleon, que infiltró la

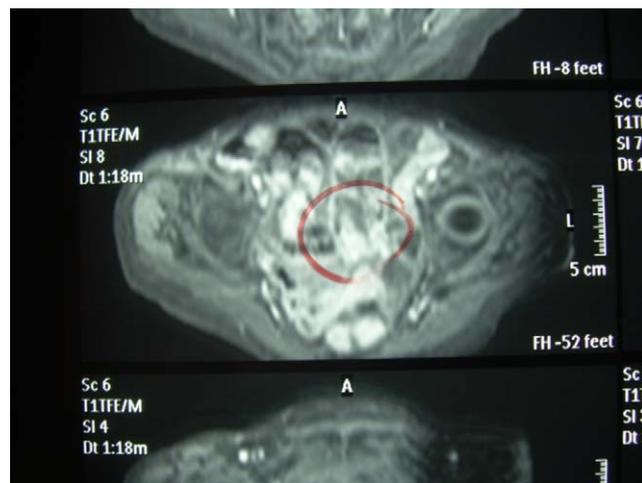


Figura 1 Engrosamiento circunferencial de la pared en la zona del íleon pélvico (imagen marcada con círculo).

serosa, sin alcanzar márgenes de resección y ausencia de metástasis en 7 ganglios linfáticos aislados (T4N0M0). El postoperatorio cursó sin incidencias y por parte de Oncología recibió posteriormente quimioterapia adyuvante con capecitabina (1.500 mg/12 h durante 14 días y 150 mg/12 h durante 14 días más). En la actualidad, 8 meses después, se encuentra asintomática por completo y la paciente cumple correctamente la dieta sin gluten.

Caso clínico 2

Mujer de 50 años de edad, diagnosticada de celiaquía en marzo de 2006 sobre la base de diarrea crónica de años de evolución, mediante anticuerpos de inmunoglobulina A anti gliadina mayor de 200 y antitransglutaminasa mayor de 100, con biopsias de segunda porción duodenal que mostraban atrofia grave de vellosidades, grado 3 de Marsh.

Tres meses después, con el cumplimiento correcto de la dieta, consultó por episodios de dolor abdominal epigástrico y vómitos de repetición, se apreció en la exploración distensión y timpanismo de hemiabdomen superior. La analítica general no mostró anormalidades. Un estudio baritado gastroduodenal puso de manifiesto una estenosis irregular en duodeno distal (fig. 2). Se realizó una endoscopia oral que apreció una tumoración polipoide de aspecto neoplásico, que ocupa casi toda la luz, de la que se toman biopsias, y el resultado fue adenocarcinoma sobre adenoma vellosos gigante.

La TC de tórax y la TC de abdomen no mostraron imágenes de invasión local ni diseminación a distancia.

La paciente se intervino mediante resección y anastomosis terminoterminal y confirmó el estudio de la pieza la presencia de un adenocarcinoma sobre adenoma vellosos estadio T3N0M0; posteriormente recibió quimioterapia adyuvante con capecitabina (1.500 mg/12 h durante 14 días

y 150 mg/12 h durante 14 días más). En la actualidad, un año después, permanece asintomática por completo.

Discusión

La enfermedad celíaca es una apópsis de base autoinmune que afecta al intestino delgado y se desencadena por la ingesta de gluten y otras proteínas relacionadas presentes en el trigo, centeno y cebada.

Algunos estudios previos han confirmado un riesgo aumentado de aparición de tumores asociados a la celiaquía, el linfoma intestinal es la neoplasia asociada con más frecuencia⁷; no obstante, se han asociado también otros como el carcinoma faríngeo y esofágico o el adenocarcinoma de intestino delgado⁶, como en los 2 casos presentados.

Estos tumores suelen aparecer en la edad adulta, pues está demostrado que en los pacientes celíacos la administración de la dieta sin gluten además de mejorar notablemente su calidad de vida, puede prevenir muchas enfermedades autoinmunitarias y el desarrollo de neoplasias⁸. Diversos estudios epidemiológicos demuestran que en la población general el número de pacientes no diagnosticados puede ser hasta 10 veces superior al de los diagnosticados⁹; por tanto, se debe descartar una enfermedad celíaca en los pacientes con anemia ferropénica refractaria al tratamiento oral con preparados de hierro, osteoporosis, retraso del crecimiento, infertilidad, historia familiar, apópsis autoinmunes, elevación de aminotransferasas y, por supuesto, en los que tengan un síndrome diarreico crónico, aunque no presenten pérdida de peso¹⁰, como en estos pacientes, donde tal vez un diagnóstico más temprano de la enfermedad con exclusión del gluten de la dieta podría haber prevenido el desarrollo de las complicaciones que se presentaron con posterioridad. De hecho, un estricto seguimiento de la dieta sin gluten parece ser la única posibilidad de prevención de estos tumores, la que

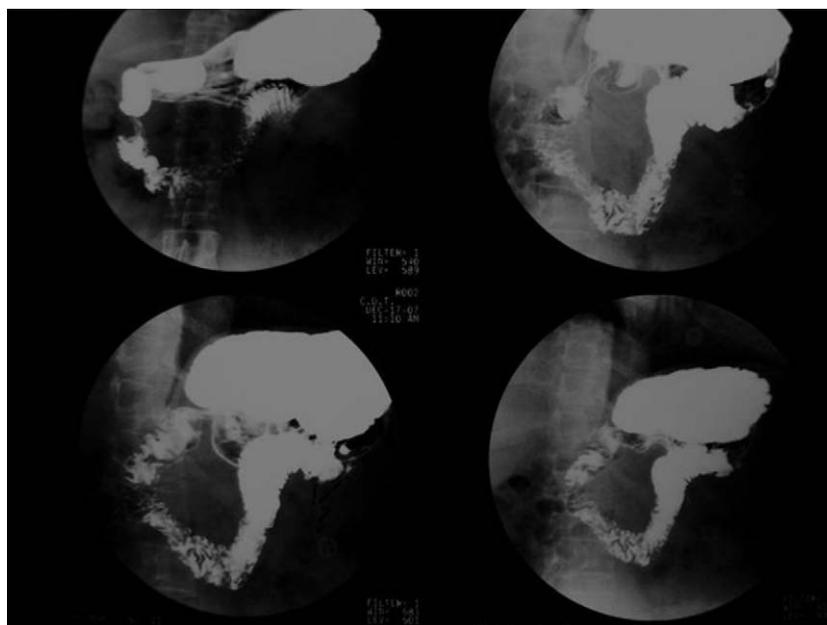


Figura 2 Estenosis en la zona del duodeno distal.

debe iniciarse lo más precozmente posible; varios estudios de seguimiento han demostrado que especialmente resulta más eficaz si se administra en los primeros años de vida¹¹, por tanto, se debe mantener un alto grado de sospecha de la enfermedad celíaca y descartarla en las circunstancias referidas anteriormente.

Así pues, en los pacientes con enfermedad celíaca el riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado se incrementa respecto a la población general, aunque sigue siendo un tumor raro¹². La mayoría de los casos publicados de estos tumores se localizan en el yeyuno, a diferencia de estas pacientes que en una estaba en el duodeno y en la otra en el íleon, y la secuencia de génesis más probable es la secuencia de adenoma a carcinoma más que la de aparición de displasia sobre mucosa plana, como demuestran Rampertab et al¹³. Éstos publicaron 3 casos de adenomas de intestino delgado en pacientes celíacos y 4 adenocarcinomas de yeyuno, uno de los cuales se encontraba adyacente a un adenoma vellosos yeyunal; esta secuencia además se ha podido documentar en el segundo caso clínico.

Se ha publicado un porcentaje de supervivencia a los 30 meses del 58% para el adenocarcinoma de intestino delgado como complicación de una celiaquía, lo que es inversamente proporcional a su estadificación en el momento del diagnóstico, pero con mejor pronóstico que los casos de linfoma¹⁴.

De forma intuitiva, se podría pensar que el estudio mediante videocápsula que explora toda la longitud y la superficie de la mucosa del intestino delgado, podría ser el método de cribado ideal para estos tumores; no obstante, hasta la fecha no hay pruebas firmes de que soporten esta teoría, y en la actualidad el estudio de videocápsula en la celiaquía se indica cuando aparecen complicaciones como dolor abdominal o hemorragia intestinal¹⁵. En estas pacientes la neoplasia se confirmó mediante endoscopia en un caso y en el acto quirúrgico en el otro, pero la sospecha inicial se estableció sobre la base de los hallazgos radiológicos, por estudio baritado y resonancia magnética respectivamente, se publicó igualmente la importancia del papel que desempeña la radiología en la detección de las complicaciones en la enfermedad celíaca, tanto en lo referente a su diagnóstico como en la estadificación¹⁶.

Así pues, aunque no se ha descrito un protocolo de cribado de tumores de intestino delgado en los pacientes celíacos, sí se han identificado síntomas de alarma que deben hacer pensar en estas complicaciones y poner en marcha los recursos disponibles en cada centro para diagnosticarlas lo más precozmente posible: dolor abdominal, diarrea persistente a pesar de un cumplimiento correcto de la dieta sin gluten, hemorragia oculta o hemorragia macroscópica, pérdida de peso y síndrome constitucional, y cuadro oclusivo abdominal¹⁷, estos 2 últimos presentes en estos casos, ya que el diagnóstico en un estadio menos avanzado mejora el pronóstico tras la

cirugía, que es el pilar básico en el tratamiento del adenocarcinoma de intestino delgado.

A modo de conclusión, incidir nuevamente en el alto grado de sospecha de celiaquía (una enfermedad emergente y claramente infradiagnosticada) que hay que mantener en determinadas situaciones clínicas, ya que la única medida eficaz en la prevención de estas complicaciones es la exclusión del gluten de la dieta de estos pacientes.

Bibliografía

1. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dieke WK. Celiac disease. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action in patients with celiac disease. *Acta Paediatr.* 1953;42:223-9.
2. Rodrigo L, Garrrote A, Vivas S. Enfermedad celíaca. *Med Clin (Barc).* 2008;131:264-70.
3. Van Heel DA, West J. Recent advances in celiac disease. *Gut.* 2006;55:1037-46.
4. Fernández ML, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Marugán JM. Usefulness of anti-transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:437-40.
5. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;28:437-40.
6. Wright DH. The major complications of celiac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995;9:351-69.
7. Garrido A, Verdejo C, Márquez JL, Giráldez A, Trigo C, Belda O. Intestinal lymphoma and mesenteric panniculitis: Complications of undiagnosed celiac disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:221-4.
8. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:408-19.
9. Catassi C, Ratroh JM, Fabiani E, Rossini M, Bordicichie F, Candela F, et al. Celiac disease in the year 2000: Exploring the iceberg. *Lancet.* 1994;343:200-3.
10. Lo W, Sano K, Lebowl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2003;48:395-8.
11. Catassi C, Bearzi I, Holmer GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005;128:79-86.
12. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AL. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med.* 2003;115:191-5.
13. Rampertab SD, Forde KA, Green PH. Small bowel neoplasia in celiac disease. *Gut.* 2003;52:1211-4.
14. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJM.* 2003;96:345-53.
15. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:55-61.
16. Buckley O, Brien JO, Ward E, Doody O, Govender P, Torreggiani WC. The imaging of celiac disease and its complications. *Eur J Radiol.* 2008;65:483-90.
17. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731-43.