



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Inicio de la enfermedad celíaca tras curación de hepatitis aguda por el virus de la hepatitis B

Santiago Soto Iglesias*, Sergio Vázquez Rodríguez, José Luis Ulla Rocha, Ruth Baltar Arias, Wenceslada Díaz Saá, José Barrio Antoranz, Víctor González Carrera y Enrique Vázquez Astray

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

Recibido el 14 de mayo de 2009; aceptado el 18 de junio de 2009
Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Inicio;
Hepatitis aguda;
virus de la hepatitis B;
Seroconversión

KEYWORDS

Celiac disease;
Onset;
Acute hepatitis;
HBV;
Seroconversion

Resumen

La enfermedad celíaca se caracteriza por el daño de la mucosa intestinal y la consiguiente malabsorción de nutrientes en individuos genéticamente predispuestos tras la ingesta de gluten. Es una enfermedad compleja, resultado de la interacción de un componente genético poligénico y varios factores ambientales. Se ha propuesto la teoría de que procesos infecciosos transitorios o aumentos en la permeabilidad de la barrera mucosa podrían facilitar el inicio de la enfermedad por los péptidos del gluten de la luz intestinal. Presentamos el caso de 2 pacientes que presentaron el inicio de la enfermedad tras la curación de una hepatitis aguda por virus de la hepatitis B. Se discute la fisiopatología de la enfermedad y se plantean hipótesis que expliquen esta asociación.

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

Onset of celiac disease after acute hepatitis B infection

Abstract

Celiac disease is characterized by small intestinal mucosal injury and nutrient malabsorption in genetically susceptible individuals following dietary ingestion of gluten. The pathogenesis of the disease involves interactions between environmental, genetic, and immunologic factors. Transient infections or increased permeability of the mucosa may facilitate disease onset induced by the uptake of gluten peptides into a microenvironmental milieu in the small intestinal mucosa. We present two patients with

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: iagosoto@hotmail.com, santiago.soto.iglesias@sergas.es (S. Soto Iglesias).

onset of celiac disease after resolution of acute hepatitis B virus infection. The physiopathology of celiac disease is discussed and possible explanations for this association are proposed.

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

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno inmunológico con un importante componente genético, que probablemente afecta hasta a un 1% de la población mundial. Se caracteriza por el daño de la mucosa del intestino delgado y la malabsorción de nutrientes en individuos genéticamente susceptibles tras la ingesta de “gluten”. Usaremos la palabra “gluten” de forma genérica para referirnos a las proteínas y a los péptidos presentes en el trigo, la cebada y el centeno con capacidad para activar la enfermedad. La celiaquía es una enfermedad compleja, resultado de la interacción de un componente genético poligénico y varios factores ambientales¹. Estudios genéticos en gemelos indican que aproximadamente el 80% del fenotipo de la enfermedad depende de los factores genéticos. La asociación de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 es muy importante, pero sólo explica el 50% de la variabilidad genética de la enfermedad². Se han identificado varios péptidos presentes en el trigo, la cebada y el centeno que son capaces de desencadenar la respuesta inmunológica adquirida.

Actualmente, nuestro conocimiento sobre la patogenia de la EC ha aumentado de forma muy importante, pero el mecanismo molecular mediante el cual el gluten daña a la mucosa no ha podido clarificarse por completo. La EC se considera ahora como una enfermedad inmunitaria desencadenada por una sustancia ambiental (gluten) en personas con una predisposición genética. Sin embargo, la forma en cómo estos factores ambientales, genéticos e inmunitarios controlan la expresión de la EC y el paso de la enfermedad latente a la enfermedad manifiesta permanecen en la oscuridad.

Casos clínicos

Presentamos el caso de 2 pacientes que presentaron el inicio de la enfermedad tras la curación de una hepatitis aguda por virus de la hepatitis B (VHB).

Caso 1: paciente varón de 57 años, empresario, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con amlodipino.

Se remitió al servicio de urgencias del hospital por un cuadro de astenia de varias semanas acompañado de ictericia creciente en los últimos días. No presentaba otros antecedentes patológicos. Negó consumo de drogas por vía parenteral u otros tóxicos. No se lo había transfundido ni se le habían realizado intervenciones quirúrgicas. No presentaba antecedentes personales ni familiares de hepatopatía. Aunque inicialmente lo negó, posteriormente reconoció promiscuidad sexual sin preservativo con prostitutas. Presentó analíticas previas de los últimos años con hemograma normal y parámetros bioquímicos, incluida ferrocínica, rigurosamente normales. En la exploración física llamaron la atención una marcada ictericia y una leve hepatomegalia.

En los análisis resaltaba bilirrubina total (12 mg/dl [valores normales vn: 0,1–1,1]) con bilirrubina directa (7 mg/dl [vn: <1]), así como aspartato aminotransferasa (AST) (684 U/l [vn: 10–37]) y alanina aminotransferasa (ALT) (985 U/l [vn: 7–40]). El tiempo de protrombina y la albúmina eran normales y no presentaba encefalopatía. Se demostró que se trataba de una hepatitis aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) con positividad para el antígeno de superficie (HBs Ag+) y del antígeno HBe (HBe Ag+) y de los anticuerpos anti HBe tipo IgM (anti HBe IgM+). El resto de las serologías virales y del estudio etiológico fueron negativos. El paciente evolucionó favorablemente sin complicaciones y con marcada disminución de las cifras de aminotransferasas y bilirrubina. En el seguimiento posterior en la consulta se observó seroconversión anti-HBe y anti-HBs a las 12 semanas del alta. A los 6 meses de la aparición de anticuerpos frente al antígeno de superficie y antígeno HBe, el paciente refirió de nuevo un cuadro de astenia y presentó hemoglobina (Hb) (10,6 g/dl [vn: 12–16]) y volumen corpuscular medio (VCM) (76 fl [vn: 80–98]) con hierro (12 µg/dl [vn: 37–145]), ferritina (7 ng/dl [vn: 15–150]) y saturación de transferrina (9% [vn: 15–40%]). El paciente no presentaba exteriorización hemorrágica y negaba consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) o de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se realizó una colonoscopia, que fue normal, y una endoscopia digestiva alta, que demostró “cambios mínimos” en el duodeno. Se tomaron biopsias que mostraban atrofia vellositaria parcial, hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales compatible con EC (Marsh 3). Los anticuerpos anti gliadina IgA fueron positivos con una titulación de 16,9 U/ml (vn: <12) y los antitransglutaminasa tisular IgA fueron también positivos con valores de 15,6 (vn: <10). El estudio del haplotipo mostró que era HLA-DQ2+. Se instauró dieta sin gluten, con buena evolución y recuperación de la anemia y completa normalización del Fe y la ferritina tras 4 meses de buen cumplimiento dietético y aporte de hierro ii sulfato por vía oral (525 mg/día). A los 6 meses se solicitó un control de serología de la EC y se observó normalización de sus valores.

Caso 2: paciente varón de 46 años empleado de banca con antecedentes de sífilis primaria hacía 5 años.

Ingresó por un cuadro de hepatitis ictericia acompañada de clínica de náuseas e intolerancia alimentaria.

Refirió relaciones bisexuales sin protección. No presentaba otros antecedentes médicos ni quirúrgicos. Presentó análisis de la empresa anuales, con hemograma, bioquímica y estudio ferrocínico normales.

Presentaba ictericia marcada sin otras alteraciones relevantes, y en los análisis de bilirrubina total (9 mg/dl [vn: 0,1–1,1]) y bilirrubina directa (6 [vn: <1]), AST (1.023 U/l [vn: 10–37]) y ALT (1.294 U/l [vn: 7–40]). El tiempo de protrombina (13,5 s [vn: 8–11]) se normalizó con vitamina K parenteral y albúmina (2,6 g/dl [vn: 3,5–5]). No presentaba encefalopatía. Presentaba HBs Ag+, HBe Ag+ y

anti-HBc IgM+. El resto de las serologías virales y del estudio etiológico fueron negativos. Tras tratamiento de soporte, el paciente evolucionó favorablemente sin complicaciones y se le dio el alta. Se siguió en las consultas de Digestivo y a los 6 meses se observó seroconversión con anti-HBs+. A los 4 meses de la seroconversión el paciente refirió cansancio, irritabilidad y se comprobó la existencia de anemia ferropénica con Hb (10 g/dl [vn: 12–16]), VCM (75 fl [vn: 80–98]), Fe (13 µg/dl [vn: 37–145]) y ferritina (9 ng/ml [vn: 15–150]). El paciente refirió consumo esporádico de AAS como analgésico y no existían datos de exteriorización hemorrágica. Se realizó una colonoscopia sin hallazgos y una endoscopia digestiva alta que describió áreas parcheadas “en mosaico” en el duodeno con histología que demostraba atrofia vellositaria parcial de algunos segmentos, acompañada de hiperplasia críptica y aumento de los linfocitos intraepiteliales (Marsh 3). Los estudios serológicos de EC fueron también positivos (antigliadina IgA [30,3 UI/ml vn: <12]) y antitransglutaminasa tisular IgA [19,2 U/ml vn: <10]). El haplotipo HLA DQ2 resultó también positivo. Tras el inicio de dieta sin gluten se observó progresiva mejoría de la ferropenia y la anemia hasta su completa normalización a los 5 meses (se aportaron suplementos de hierro oral durante un mes, pero se suspendieron por intolerancia digestiva). A los 6 meses se solicitó un control de la serología de EC con normalización de ésta.

En ninguno de los 2 casos se realizó endoscopia digestiva alta de control.

Discusión

La patogenia de la EC puede dividirse en 3 fases. Los acontecimientos lumbinales y mucosos tempranos, la activación de los linfocitos T CD4 y el daño tisular final³.

Los acontecimientos lumbinales y mucosos iniciales incluyen la ingesta de alimentos con gluten por parte de un individuo con susceptibilidad genética. Este gluten no va a poder digerirse de forma completa debido a su alta concentración en prolina, lo que da lugar a la aparición de una gran cantidad de péptidos del gluten. Estos péptidos atraviesan la barrera mucosa y alcanzan la lámina propia. La transglutaminasa tisular y las células presentadoras de antígenos que expresan DQ2 o DQ8 se encuentran en la lámina propia y están especialmente diseñadas para unirse a estos péptidos. Posteriormente, las células presentadoras de antígenos presentan estos péptidos a poblaciones de linfocitos CD4 (DQ2 o DQ8)⁴. Estos linfocitos CD4 se activan y liberan mediadores inflamatorios que conducen al daño tisular⁵.

Sin embargo, actualmente existen muchas incógnitas en la fisiopatología de esta enfermedad (desconocemos cómo atraviesan los péptidos la barrera mucosa e ignoramos el papel de los linfocitos intraepiteliales, de la interleuquina [IL]-15 y del interferón tipo I).

Se hipotetiza qué procesos infecciosos transitorios o aumentos en la permeabilidad de la barrera mucosa podrían facilitar el inicio de la enfermedad por los péptidos del gluten de la luz intestinal. Existen trabajos que asocian el VHC, el adenovirus, el rotavirus el enterovirus y las enterobacterias como factores desencadenantes de la enfermedad celíaca, mientras que otros estudios no encuen-

tran una clara asociación. En la década de 1980, Kagnoff et al⁶ propusieron el efecto de un adenovirus intestinal, pero investigaciones más recientes no han encontrado evidencias que apoyen esta tesis. Últimamente se ha propugnado la tesis que defiende que la homología de algunos péptidos de la gliadina con determinantes antigénicos de *Candida albicans* podría tener importancia en la patogenia de la EC y de la dermatitis herpetiforme⁷. Sin embargo, algunos datos experimentales posteriores no avalan esta teoría. A pesar de los datos no concluyentes de las hipótesis anteriores, cabe destacar que la reactividad cruzada como fuente de autoinmunidad es posible. Además, hoy tenemos conocimiento de que la precisión de los anticuerpos parece ser menos exacta de lo que se creía. También sabemos que, en condiciones fisicoquímicas ambientales controladas de manera precisa, existe una gran variabilidad de reacción de un mismo anticuerpo ante determinantes antigénicos⁸.

Otros autores indican que las reacciones inflamatorias generales que suponen la activación y la liberación del interferón, o la administración exógena del interferón u otros medicamentos con actividad inmunomoduladora, podrían actuar como desencadenantes de la reacción inmunológica local en un paciente predispuesto⁹.

Sin embargo, la relación del VHB con la EC no se había descrito hasta ahora en la literatura médica. Únicamente existe un artículo de 2009 de Squintani et al que describe la aparición de una poliarteritis nudosa y una polineuropatía en un paciente con serología con VHB+ y enfermedad celíaca. Sin embargo, en este caso clínico no queda claro si la hepatitis B actuó como factor desencadenante de la enfermedad celíaca¹⁰.

Una infección transitoria puede activar a las células dendríticas, macrófagos u otras clases de células relacionadas con la inmunidad que se encuentran en la lámina propia. La activación de todas estas células va a producir la liberación de interferones de clase I y II y de otras IL en la mucosa del intestino delgado que conducirán a la postre a una respuesta inflamatoria tipo Th1^{1,5,6,11}. Los interferones de clase I y II son liberados de forma variable durante la infección y pueden incrementar la permeabilidad de la mucosa y producir una mayor liberación de citoquinas proinflamatorias. También producen un incremento en la expresión de las moléculas ligadoras de péptidos del gluten DQ2-DQ8 en las células presentadoras de antígenos de la mucosa, lo que facilita de nuevo la activación de otras células inmunes^{6,12}. La aparición de la EC durante el tratamiento de otras enfermedades con interferón (por ejemplo, el VHC) también se explicaría por esta teoría.

En nuestros casos, lo que describimos es el inicio de la EC en 2 varones adultos tras presentar un cuadro de hepatitis aguda icterica por VHB de transmisión sexual.

Tras la infección por el VHB se activan múltiples componentes del sistema inmunitario, que actúan de forma coordinada para conseguir la erradicación del virus. En el período de incubación se pone en marcha la respuesta inmunitaria innata (no específica) que participa en el aclaramiento del virus y en la activación de la posterior respuesta adaptativa o específica. Los interferones α y β , con acciones antivirales, y el γ , con acción inmunomoduladora, promueven la proliferación y la activación de las células asesinas naturales (NK), facilitan la presentación de antígenos virales al aumentar la expresión de las moléculas

HLA en la superficie del hepatocito. Los macrófagos y las células de Kupffer producen IL-12, que activa a las células NK y aumenta la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que va a mediar la apoptosis de las células infectadas.

Podemos hipotetizar que la presencia de toda esta cascada de respuesta inmunitaria vigorosa que lleva a la curación de la infección del VHB, al producirse aclaramiento viral, ha servido como “gatillo” para que se disparen los procesos fisiopatológicos que llevan al daño mucoso intestinal inducido por el gluten en individuos predispuestos genéticamente.

Bibliografía

1. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:510–8.
2. Van Heel DA. Genetics in coeliac disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19:323–39.
3. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55:1037–46.
4. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 1992;102:330–54.
5. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4175–9.
6. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *Gut*. 1987;28:995–1001.
7. Nieuwenhuizen WF, Pieters RHH, Knippels LMJ, Jansen MCJF, Koppleman SJ. *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease?. *Lancet*. 2003;361:2152–4.
8. James LC, Roversi P, Tawfik DS. Antibody multispecificity mediated by conformational diversity. *Science*. 2003;299:1327–8.
9. 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.
10. Squintani G, Ferrari S, Caramaschi P, Cavallaro T, Refatti N, Rizzuto N, et al. Multineuropathy in a patient with HBV infection, polyarteritis nodosa and celiac disease. *Rheumatol Int*. 2009;29:579–81.
11. Sollid LM. Molecular basis of coeliac disease. *Ann Rev Immunol*. 2000;18:53–81.
12. Jabri B, Sollid M. Mechanisms of disease: Immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:516–25.