

DUODENITIS CRÓNICA Y ENFERMEDAD CELÍACA: UN CAMINO ENTRE LO INESPECÍFICO Y LOS PRIMEROS ESTADÍOS DE MARSH.

CHRONIC DUODENITIS AND CELIAC DISEASE: A PATH BETWEEN THE NONSPECIFIC AND THE EARLY STAGES OF MARSH.

Andrea Helena Passera¹, Mario Luis Passera¹⁻², Antonio Luis Higa², María Haydée Núñez², Lucas Armando³, Silvia Barzón⁴.

Resumen. Con los avances en el diagnóstico para Enfermedad Celíaca (EC), se detectan algunos pacientes con síntomas y signos de intolerancia alimentaria, que presentan anticuerpos y autoanticuerpos positivos para EC, con biopsias de intestino proximal que muestran duodenitis crónica inespecífica y no se relacionan con los estadios 0 y 1 de Marsh.

Por otro lado, hay pacientes con meteorismo, dolor abdominal, retraso pondoestatural con anticuerpos negativos para EC y duodenitis crónica inespecífica, en los cuales al quitar la leche de vaca o el gluten, remiten los síntomas.

También hay pacientes celíacos con biopsias anteriores a la del diagnóstico, que muestran duodenitis crónica inespecífica.

En este trabajo, se resumen tres hermanos con diferentes grados de duodenitis crónica, uno con duodenitis crónica inespecífica, y dos con signos histopatológicos de EC. Es una invitación a pensar que la duodenitis crónica inespecífica en algunos pacientes puede ser una manifestación temprana de la EC.

Palabras clave: Enfermedad celíaca, Duodenitis Crónica Inespecífica, Marsh.

Summary: Given the advances in diagnosis for CD, some patients are detected with symptoms and signs of food intolerance, which have positive antibodies and autoantibodies for coeliac disease, whom present proximal bowel biopsies with chronic nonspecific duodenitis and are not associated with stages 0 and 1 Marsh.

On the other hand, patients with bloating, abdominal pain, pondostatural delay, negative antibodies for CD, and chronic nonspecific duodenitis in whom removing cow's milk or gluten, the symptoms remit.

There are also celiac patients with biopsies before diagnosis, with chronic nonspecific duodenitis.

In this paper, we summarize three brothers with different degrees of chronic duodenitis, one with chronic nonspecific duodenitis, and two with histopathological sings of coeliac disease. It is an invitation to think that chronic nonspecific duodenitis in some patients may be an earlier manifestation of celiac disease.

Key words: Coeliac Disease, Chronic Nonspecific Duodenitis, Marsh.

1. Servicio de Pediatría. 2. Servicio de Gastroenterología. 3. Servicio de Anatomía Patológica. 4. Laboratorio Central. Sanatorio Allende. Ciudad de Córdoba Capital. Argentina.

Correspondencia: Andrea Helena Passera. Doctora en Medicina. Especialista en Pediatría. Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina. CP5000. Tel/Fax: +543514333021. ahpasera@ciudad.com.ar

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS:**Introducción :**

La inflamación del duodeno proximal, "duodenitis", puede ser reconocida y definida de varias maneras, por ejemplo radiológicamente (gruesos pliegues de la mucosa), por endoscopía (enrojecimiento, edema, sangrado), o por histopatología (arquitectura de la mucosa alterada, aumento de las células "inflamatorias")⁽¹⁾.

Está descrita su relación con la úlcera péptica por algunos autores⁽²⁾⁽³⁾ y de modo diferente como una entidad autónoma por otros⁽⁴⁾. Frecuentemente, se describen diagnósticos histopatológicos en niños que se informan como duodenitis crónica inespecífica. Ante eso la pregunta es cuáles son las causas y el resultado final de este proceso que hoy es inespecífico, pero que finalmente puede llegar a ser una enfermedad específica.

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten (ESG) es una enfermedad crónica mediada inmunológicamente del intestino delgado causada por la intolerancia a las prolaminas, la fracción proteica soluble en alcohol del gluten⁽⁵⁾. La presentación clásica es más frecuente en niños, con síntomas y signos de enfermedad gastrointestinal como distensión abdominal, diarrea, retraso del crecimiento, pérdida de masa muscular y malabsorción⁽⁶⁾. También en los niños, pero sobre todo en los adultos⁽⁷⁾, la EC se puede manifestar con una amplia variedad de presentaciones.

Residuos de aminoácidos resistentes a las proteasas actuarían como epítopes para las células T intestinales. La actividad aumentada de la transglutaminasa tisular (tTG) en la mucosa duodenal de pacientes celíacos, junto al hallazgo de gliadina como sustrato preferido de esta enzima, sugiere que desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Por ser una proteína rica en grupos amida, la gliadina es sustrato de la tTG y en la EC el conjugado que for-

man ambas moléculas durante la deamidación de la gliadina origina nuevos epítopes con aumento de afinidad por el antígeno HLA DQ2 o DQ8, así como una potenciación de las células T gluten específicas. La unión de estos péptidos residuales desaminados por la TGt con LT CD4 sensibilizados frente al péptido, produce cantidades significativas de citoquinas con la consecuente citotoxicidad para las células epiteliales. Estas reacciones provocan la aparición de anticuerpos anti-gliadina, antiendomisio y antitransglutaminasa tisular⁽⁸⁾. La deamidación de la gliadina permite aumentar la sensibilidad y especificidad del ensayo inmunoenzimático en comparación con los ensayos con gliadina en su forma nativa.

La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de a-DGP Screen (Ac. Gliadinas deamidadas) es de 86,2%, 98,1% y 93,5% respectivamente, similar a EMA y a-Tgt.⁽⁹⁾ Uno de los parámetros que se altera precozmente en la enfermedad celíaca son los linfocitos intraepiteliales (LIE) localizados próximos a la membrana basal y cuya densidad normal es de 20-40/100 células epiteliales. En la enfermedad celíaca la densidad de LIE se incrementa significativamente (>40/100 células epiteliales), son frecuentemente de mayor tamaño y se desplazan hacia el polo apical de la vellosidad intestinal⁽¹⁰⁾. Hay infiltrado inflamatorio de la lámina propia, actividad macrofágica y aumento de citoquinas. Además el tejido puede exhibir atrofia total o parcial de las vellosidades y alargamiento de las criptas que fueron caracterizados y clasificados por Marsh⁽¹¹⁾. Esta clasificación es la que se utiliza hoy como base para una nomenclatura estandarizada de las lesiones que van desde el grado 0, preinfiltrativa o mucosa normal, el grado 1 con infiltrado linfocitario epitelial, grado 2 en la que se agrega una hiperplasia y aumento de profundidad de las criptas, grado 3 o atrófica con aplanamiento de la mucosa, hasta el grado 4 con una mucosa hipoplásica.

En el siguiente trabajo, presentamos tres pacientes varones hermanos: edad, percentilos, manifestaciones clínicas, laboratorio (anticuerpos realizados por Dra. Silvia Barzón y marcadores genéticos Dr. Néstor Litwin) y biopsias, que muestran inflamación duodenal en diferentes estadios, uno de ellos con duodenitis crónica inespecífica y los otros en estadio 2 y 3 de la clasificación de Marsh. Se pretende mostrar la relación entre intolerancia alimentaria y duodenitis e invitamos a pensar en la duodenitis crónica inespecífica como una manifestación previa de la enfermedad celíaca entre otras patologías.

Caso 1:

Paciente de 6 años de edad, T/E p25-50<, P/E p10-25, con antecedente de infección respiratoria recurrente, meteorismo y deposiciones ácidas que mejora clínicamente con exclusión de leche de vaca. Laboratorio: anticuerpos antigliadina deamidada positivos 37, antiendomiso negativos. DQ5, DQ6. Video Duodenoscopia: mucosa de esófago, estómago y bulbo duodenal de aspecto normal. Diagnóstico patológico: duodenitis crónica folicular inespecífica con estructura vellositaria conservada y gastritis crónica leve. Helicobacter negativo. Tratamiento: dieta sin leche con adecuados suplementos de calcio y vitaminas, sin excluir gluten, con buena evolución.

Caso 2:

Paciente de 2 años y medio de edad con T/E p3-10, P/E p3, con antecedente de vómitos y diarrea recurrente que disminuyeron al excluir la leche de vaca de la dieta. Laboratorio: anticuerpos antigliadina deamidada positivos 45, antiendomiso negativos, HLA DQ2 DQ5. Video Duodenoscopia: esófago con mucosa dentro de lo normal, estómago con mucosa del cuerpo levemente edematosa. Bulbo amplio de mucosa pálida. La segunda porción duodenal presenta pliegues finos. Diagnóstico patológico: duodenitis crónica inespecífica con estructura vellositaria conservada, infiltrado inflamatorio y leve prolongación

críptica. Gastritis crónica superficial leve, en mucosa fúndica y antropilórica. Helicobacter Pylori no demostrados. Tratamiento: dieta sin gluten y sin derivados de leche de vaca con suplementos de calcio y vitaminas, presentando buena evolución.

Caso 3:

Paciente de 4 años de edad, T/Ep25-50, P/Ep25, con antecedente de giardiasis que fue tratada, cuadros de hiperreactividad bronquial, infección respiratoria recurrente y meteorismo. Laboratorio: anticuerpos antigliadina deamidada positivos 26, HLA DQ2, HLA DQ5. Video Duodenoscopia: esófago y estómago con mucosa dentro de lo normal. El bulbo se visualiza amplio con mucosa pálida. La segunda porción de duodeno presenta pliegues finos. Diagnóstico patológico: duodenitis crónica con aplanamiento vellositario. Se observan frecuentes linfocitos intraepiteliales (LIE). Gastritis crónica superficial leve, en mucosa fúndica y antropilórica. Helicobacter Pylori no demostrados. Tratamiento: dieta sin gluten y sin leche de vaca con suplementos adecuados de calcio y vitaminas.

Discusión:

La duodenitis crónica inespecífica ha sido relacionada con la úlcera péptica, con el helicobacter pylori, con estados de estrés, y hoy queremos mostrarla también como una manifestación previa de la enfermedad celíaca. Mediante este trabajo mostramos tres hermanos, con manifestaciones clínicas de intolerancia alimentaria y anticuerpos positivos de alta especificidad para EC. Los cambios histopatológicos mostraron duodenitis crónica en los tres. Dos de ellos presentaban el antígeno HLA DQ2 y coincidentemente las alteraciones específicas que se relacionan con los estadios 2 y 3 de Marsh. El otro tenía duodenitis crónica inespecífica a pesar de tener positivos los Ac. antigliadina deamidada. Sería de interés considerar un nuevo estadio entre los 0 y 1 de Marsh que permita hacer prevención en pacientes con inflamación

inespecífica del duodeno, para relacionarla con la intolerancia alimentaria como precursora de la EC entre otras patologías. Se podría aconsejar a los pacientes con duodenitis crónica inespecífica, disminuir los alimentos que puedan aumentar la permeabilidad intestinal en personas susceptibles, como son el gluten y la leche de vaca, para no tener que llegar a una dieta tan estricta y permanente en el futuro. Así como también mejorar la calidad de los aceites consumidos ya que hoy sabemos forman parte de la patogénesis de la EC ⁽¹²⁾.

Bibliografía:

- 1- Hasan M, Hay F, Sircus W, Ferguson A. *Nature of the inflammatory cell infiltrate in duodenitis. J Clin Pathol* 1983; 36:280- 288 .
- 2- Cotton PB, Price AB, Tighe JR, Beales JSM. *Preliminary Evaluation of "Duodenitis" by Endoscopy and Biopsy. British Medical journal,* 1973, 3, 430-433.
- 3- Jenkins D, Goodall A, Gillet FR, Scott BB. *Defining duodenitis: quantitative histological study of mucosal responses and their correlations. J Clin Pathol* 1985; 38:1119-1126.
- 4- Cijevschi C, Bălan G, Stanciu C, Gavriliță L, Rădulescu D. *Chronic nonspecific duodenitis: myth or reality?. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 1989 Oct-Dec;93(4):655-7.
- 5- Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. *Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paediatr* 1953; 42:34-42.
- 6- Barry RE, Baker P, Read AE. *Coeliac Disease. The clinical presentation. Clin Gastroenterol* 1974; 3:55-69.
- 7- Howdle PD. *Coeliac Disease in adults. Marsh MN. Coeliac Disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications* 1992; 49-80.
- 8- García M. *La enfermedad celíaca hoy. Vox Paediatrica* 2003; 1:37-42.
- 9- Jarmi V, Cejas N , Kiener O, De Elías R, Balzola S, Córdoba C, Giraudo P, Flores J, Barzón S. *Diagnostic accuracy of antibodies to deamidated gliadin peptides. Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* 2012 .1 La Plata ene. /mar. v.44 n.
- 10- Trier JS, Allan CH, Abrahamson DR, Hagen SJ. *Epithelial basement membrane of mouse jejunum. Evidence for laminin turnover along the entire crypt-villus axis. J Clin Invest* 1990; 86:87-95.
- 11- 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.
- 12- Passera AH. *"Celíacos. Se descubren nuevos causantes de la enfermedad". 1° Edición. Argentina, 2015. Editorial Brujas ISBN: 978-987-591-564-0.*