



TEMA 3-2012: ENFERMEDAD CELÍACA Y ANEMIA



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 14/02/2012
Aceptado: 14/03/2012

Paolo C. Duarte Sancho ¹

¹ Especialista en Medicina Interna. Asistente del Servicio de Medicina Interna No. 2, Hospital San Juan de Dios. Profesor Escuela de Medicina de la U.C.R. paolo.duarte@ucr.ac.cr

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por una inflamación crónica del intestino delgado inducido por una respuesta inmunológica aumentada al gluten. Las manifestaciones de esta patología son múltiples y variadas, lo cual aunado a la creencia de que se trata de una patología poco frecuente, ha llevado a un subdiagnóstico importante. De los sistemas afectados por la EC se encuentra el hematológico, y una de sus principales manifestaciones es la anemia. Esta revisión se enfoca en los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis de la anemia en esta patología.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca. Anemia.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is characterized by a chronic inflammatory state induced by an increased immunologic response to ingested gluten in genetically predisposed individuals. Clinical manifestations of CD are multiple and highly variable. In

addition to this variability, the belief that CD is a rare disease has lead to important under diagnosis. Hematological findings are common, and anemia represents one of its principal manifestations. This review focuses on the pathophysiological mechanisms involved in the genesis of anemia in CD.

KEY WORDS

Celiac disease. Anemia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por un estado de inflamación crónica a nivel del intestino delgado producido por un estado de respuesta inmunológica aumentada al gluten en individuos genéticamente predisuestos.⁽¹⁾

Históricamente se ha considerado que se trata de una patología poco común, y que la mayoría de casos se diagnostican en edades tempranas. Actualmente se considera una patología mucho más frecuente, con prevalencia aproximada entre 0.5-1% según la población estudiada. Un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, con 13145 personas, reveló una prevalencia de



1/133.⁽²⁾ Estudios de prevalencia en otros países del área muestran valores de 1/167 para Argentina⁽³⁾ y 1/214 para Brasil.⁽⁴⁾

Se considera que las presentaciones en el adulto son actualmente más frecuentes que las pediátricas, con una relación estimada de 9 a 1.⁽⁵⁾

A pesar de que la prevalencia oscila en un 1%, se estima que la tasa de casos diagnosticados se encuentra apenas entre 0.05 y 0.27%.⁽⁶⁾

Son muchos los factores involucrados en el subdiagnóstico de esta patología, pero un aspecto de gran importancia es la amplia gama de manifestaciones clínicas. Se habla de un modelo de “iceberg” para la enfermedad celíaca, en donde la parte superior corresponde a los casos que se manifiestan en forma “típica”, pero la gran mayoría de casos son catalogados como “atípicos”, “silentes” o “latentes y es en estas categorías en donde ha sido más difícil establecer el diagnóstico. A su vez, la creencia de que se trata de una patología rara ha contribuido a la baja sospecha clínica que se tiene por parte del personal de salud, sobre todo cuando la manifestación es atípica, es decir, con síntomas extraintestinales.

Dentro de los diferentes órganos y sistemas que puede afectar, la EC con frecuencia se asocia a alteraciones hematológicas, dentro de las cuales el más común es la anemia, pero también se pueden citar el hiposplenismo, las citopenias, los linfomas intestinales⁽⁷⁾ y raramente, coagulopatías.⁽⁷⁻⁸⁾

El objetivo de esta revisión es hacer énfasis en la anemia que se encuentra en personas con EC y sus mecanismos fisiopatológicos.

PREVALENCIA DE ANEMIA EN EC

La anemia sin otros hallazgos clínicos de malabsorción es una de las manifestaciones extraintestinales más comunes de la EC⁽⁶⁾ e incluso en muchas ocasiones puede ser esta la única anomalía identificada y por lo tanto, su manera de presentación.⁽⁷⁾

El rango es muy amplio, y varios estudios muestran que la anemia puede estar presente entre un 12-69%⁽⁷⁾, o incluso hasta en un 95%⁽⁹⁾ de los casos nuevos diagnosticados.

La prevalencia de la anemia es mayor en adultos que en poblaciones pediátricas.⁽⁷⁾

A pesar de estos datos con relación a la frecuencia de presentación de la anemia en las personas con EC, la sospecha por parte de los médicos de esta patología como responsable del hallazgo es

baja. Un estudio realizado por Zipser y col. mostró que solo el 45% de los médicos entrevistados la consideraban una manifestación de la EC.⁽¹⁰⁾

ETIOLOGÍA

Su etiología es de índole multifactorial, ya que aparte del componente de malabsorción se describen otros mecanismos involucrados.⁽⁷⁻⁸⁾

Usualmente la anemia es hipoproliferativa, lo cual refleja la alteración en la absorción de los nutrientes esenciales, entre ellos hierro, vitamina B12 y ácido fólico.⁽⁷⁾

Pero a pesar este componente de malabsorción, también se han descrito otros mecanismos que contribuyen a la génesis de la misma.

DEFICIENCIA DE HIERRO

La absorción del hierro se lleva a cabo a nivel del intestino delgado proximal y depende de múltiples factores, entre ellos la acidez intestinal y una mucosa intestinal íntegra.⁽⁷⁾

La atrofia de las vellosidades limita la absorción, y una de las mayores pruebas de ello, es el hecho de que muchos pacientes son refractarios al tratamiento con suplementos de hierro⁽⁶⁾, sobre todo aquellos pacientes en quienes aún no se ha establecido el diagnóstico y por lo tanto, no han iniciado una dieta libre de gluten.

Este aspecto cobra vital importancia a la hora de sospechar el diagnóstico de EC, ya que la anemia ferropénica refractaria al tratamiento puede ser la única manifestación de esta patología, sobre todo en niños.⁽⁷⁾ De hecho, la prevalencia de EC en pacientes con esta condición puede llegar incluso al 20%.⁽⁷⁾

En el 2004 se publicó un estudio de Barisani y cols. en el que se evaluó algunos factores que intervienen en el transporte de hierro, entre los cuales estaban:⁽¹¹⁾

- La ferroportina-1 (FP1): proteína transmembrana situada en la superficie basolateral de los enterocitos que es esencial para la transferencia del hierro a través de la barrera epitelial,
- El citocromo b duodenal (Dcytb): una reducida que se expresa en la membrana apical de los enterocitos de las vellosidades cuyo rol en la absorción del hierro aún no está claro,
- La hefaestina: un homólogo de la ceruloplasmina unido a la membrana que interviene en la exportación del hierro de los enterocitos,



- La expresión del receptor de transferrina 1 (TfR1).
- La actividad de la proteína reguladora de hierro (IRP).

Los resultados mostraron que todos estos factores estaban aumentados en pacientes con EC y anemia ferropénica, pero también en personas con anemia ferropénica sin EC. Además, la expresión de estos factores estaba inversamente relacionada con las reservas de hierro. Todo esto demuestra que los mecanismos regulatorios de la absorción de hierro son adecuados en personas con EC.⁽¹¹⁾ También, la expresión del DMT1 tanto a nivel de RNAm como proteico se encontraba aumentado en personas anémicas con EC y retornaba a valores normales luego del inicio de la dieta sin gluten y de la normalización de las reservas de hierro.⁽¹¹⁾

El tratamiento consiste en implementar una dieta libre de gluten y suplementación con hierro, pero se debe tomar en cuenta que la hemoglobina puede durar hasta 1 año en normalizar y las reservas de hierro pueden tardar hasta 2 años en repletarse.⁽⁷⁾

DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

Este elemento esencial para el metabolismo de los ácidos nucleicos y aminoácidos es absorbido principalmente a nivel de yeyuno. A pesar de que la anemia por deficiencia de folatos usualmente se presenta como una anemia macrocítica, el hecho de que con frecuencia se asocia a ferropenia hace que los hallazgos al frotis sean atípicos y no tengan la presentación típica.⁽⁷⁾

La carencia de ácido fólico está explicada por la pérdida de la superficie absorptiva de la mucosa yeyunal y el daño a nivel del enterocito.⁽¹²⁾

También, aunque en menor grado, pueden estar presentes otras alteraciones que contribuyan al déficit de folatos. Se plantea también que podría existir un déficit en algunas enzimas lisosomales que intervienen en su absorción, ya que estas organelas pueden estar afectadas en la EC.⁽¹²⁾

Otro factor es el hecho de que las células de la mucosa yeyunal contienen pequeñas cantidades de folato, y en personas con EC la exfoliación de estas células está aumentada con respecto a lo normal.⁽¹²⁾

Para establecer el diagnóstico de deficiencia de folatos se puede medir los niveles séricos y eritrocitarios de ácido fólico. En forma indirecta, los niveles elevados de homocisteína pueden ser de útiles para sospechar esta deficiencia.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

Este cofactor esencial y coenzima de múltiples procesos bioquímicos tiene como principal sitio de absorción el íleon distal, unido al factor intrínseco. Además, en menor cantidad, se da un proceso de absorción pasiva a lo largo de todo el intestino delgado.

La presencia de deficiencia de vitamina B12 se estima que oscila entre un 8 y un 41%.⁽⁷⁻¹²⁾

Las razones de esta deficiencia son variados, y entre ellos se incluyen los siguientes: gastritis autoinmune, hipoclorhidria, sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción, disminución de la eficiencia en la unión con factores de transferencia a nivel intestinal y disfunción del intestino delgado distal.⁽⁷⁾

DEFICIENCIA DE OTROS MICRONUTRIENTES

Se ha identificado malabsorción de algunos micronutrientes importantes para la eritropoyesis normal, como cobre, vitamina B6, ácido pantoténico y riboflavina.⁽⁷⁾

ANEMIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA

De acuerdo a los hallazgos documentados en un estudio realizado por Bergamaschi y cols. un 17% de los pacientes tenían evidencia de anemia de enfermedad crónica en el momento de su presentación.⁽¹³⁾

En respuesta a la inflamación, las citoquinas como interferón- γ (IF- γ), interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-10 (IL-10) y factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) son liberadas a la circulación. Entre sus acciones se encuentran:

- A nivel hepático inducen la producción de hepcidina, el cual es un reactante de fase aguda que inhibe la absorción duodenal del hierro.⁽¹⁴⁾
- Inducción de la expresión del DMT1 (“divalent metal transporter” o transportador de metales divalentes), cuyo rol es aumentar la captura de hierro y simultáneamente produce un fenómeno de “down-regulation” de la ferroportina-1 en los macrófagos. El efecto neto es un atrape del hierro circulante en el sistema retículo-endotelial.⁽¹⁴⁾

Se ha documentado elevación de los niveles de algunas citoquinas en personas con EC activa, como lo son la IL-1 β , IL-6, FNT- α y sobre todo el interferón- γ (IF- γ) como citoquina predomi-



nante.⁽¹³⁻¹⁴⁾ En el estudio de Bergamaschi se documentó una relación inversa entre los niveles de hemoglobina y los de IF- γ en pacientes con EC.⁽¹³⁾

También se ha implicado a la IL-15 en la fisiopatología de la EC y de la anemia por enfermedad crónica.⁽¹⁴⁾

De acuerdo al estudio realizado por Bergamaschi y col. se plantea la posibilidad de que exista también una producción disminuida de eritropoyetina para el grado de anemia encontrado.⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis de la anemia en la EC son complejos, e incluso hay muchos que no están claramente dilucidados.

A pesar de los múltiples factores que influyen en la presencia de anemia en personas con EC, la restricción del gluten en la dieta sigue siendo el principal pilar en el manejo de la EC y sus complicaciones.

Asimismo, la EC debe ser considerada en el abordaje de personas en quienes se documente anemia ferropénica o anemia de enfermedad crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Gastroenterological Association. *AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease*. Gastroenterology 2006;131:1977-1980.
2. Fasano A Berti I Gerarduzzi T *et al*. *Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States*. Arch Intern Med 2003;163:286-292.
3. Gomez JC Selvaggio GS Viola M *et al*. *Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area*. Am J Gastroenterol 2001;96:2700-2704.
4. Oliveira RP Sdepanian VL Barreto JA *et al*. *High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19:43-49.
5. Hopper AD Hadjivassiliou M Butt S y Sanders DS. *Adult coeliac disease*. BMJ 2007;335:558-562.
6. Hershko C y Patz J. *Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease*. Haematologica 2008;93:1761-1765.
7. Halfdanarson T Litzow MR y Murray JA. *Hematologic manifestations of celiac disease*. Blood 2007;109:412-421.
8. Chen CS Cumberler EU y Triebeling AT. *Coagulopathy Due to Celiac Disease Presenting as Intramuscular Hemorrhage*. J Gen Intern Med 2007;22:1608-1612.
9. Makharia GV Baba CS Khadgawat R *et al*. *Celiac disease: variations of presentations in adults*. Indian J Gastroenterol 2007;26:162-166.
10. Zipser RD Farid M Baisch D Patel B y Patel D. *Brief report: Physician Awareness of Celiac Disease. A Need for Further Education*. J Gen Intern Med 2005;20:644-646.
11. Barisani D Parafioriti A Bardella MT *et al*. *Adaptative changes of duodenal iron transport proteins in celiac disease*. Physiol Genomics 2004;17:316-325.
12. Hoffbrand AV Douglas AP Fry L y Stewart JS. *Malabsorption of Dietary Folate (Pteroylpolyglutamates) in Adult Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis*. BMJ 1970;4:85-89.
13. Bergamaschi G Markopoulos K Albertini R *et al*. *Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease*. Haematologica 2008;93:1785-1791.
14. Harper JW Holleran SF Ramakrishnan R Bhagat G y Green PHR. *Anemia in celiac disease in multifactorial in etiology*. Am J Hematol 2007;82:996-1000.