



Manifestaciones Osteoarticulares de la Enfermedad Celíaca

Actualización

Dra Ana Belén Gómez

Posgrado de Reumatología - UDELAR

Mayo 2020

Conceptos generales

- ◊ La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune inflamatoria intestinal, que es inducida por el gluten (particularmente su péptido gliadina) en individuos genéticamente susceptible (HLA-DQ2, HLA-DQ8). Componente hereditario.
- ◊ Ocurre en 1% de la población general.
- ◊ Se puede presentar con una clínica típica con síntomas digestivos así como atípica (osteoporosis, dermatitis, anemia, etc.)
- ◊ Difícil diagnóstico
- ◊ Cursa con riesgo aumentado de cáncer, con mayor incidencia en los linfomas de tubo digestivo.
- ◊ Anticuerpos para enfermedad celiaca: anticuerpos transglutaminasa tisular (antiTGt), anticuerpos antiendomiso (AAE), anticuerpo antigliadina (AAG), HLA DQ2/DQ8, biopsia .

Tres grandes grupos

- ◆ Manifestaciones osteoarticulares
- ◆ Enfermedades autoinmunes asociadas: Sd Sjögren más comúnmente asociado, un 56% de pacientes con este SD presentan un HLA-DQ2 positivo.
- ◆ Enfermedad celiaca y AR



Manifestaciones Osteoarticulares

- ◇ Osteoporosis
- ◇ Osteomalacia
- ◇ Artritis como manifestación de la EC
- ◇ Asociación con : AIJ, Sjögren, AR

Table 1
Clinical presentations of celiac disease.

Classic presentation	Non-classic presentations
Chronic diarrhea Failure to thrive/weight loss	<i>Gastrointestinal:</i> Recurrent abdominal pain, bloating, gastroesophageal reflux, vomiting, constipation, irritable bowel syndrome
<i>Malabsorption syndrome:</i> - micro/normo or macrocytic anemia (iron, folic acid, and vit. B12 deficiencies)	<i>Other:</i> Chronic asthenia, tooth enamel damage, recurrent oral ulcers, impaired reproductive capacity, neurological disorders (peripheral neuropathy, epilepsy, ataxia, migraine), psychiatric disorders, osteoporosis and osteomalacia, unexplained polyarthralgia
- edema due to hypoalbuminemia Steatorrhea	<i>Autoimmune diseases associated with celiac disease (Table 2):</i> Dermatitis herpetiformis, juvenile idiopathic arthritis, Sjögren syndrome, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, thyroiditis, type 1 diabetes, Addison's disease, etc.

Please cite this article in press as: Dos Santos S, Lioté F. Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity. Joint Bone Spine (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.007>

Osteoporosis

Se cree este vinculada a la atrofia del delgado con la consiguiente malabsorción de nutrientes.

La vitamina D al ser absorbida por el intestino delgado, genera una alteración del metabolismo fosfocálcico con una consecuente alteración en la mineralización ósea bajando MO.

Malabsorción de calcio.

Hiperparatiroidismo secundario vinculado a bajos niveles de calcio sérico aumentando resorción ósea.

Es frecuente la intolerancia a la lactosa, llevando a bajo consumo lácteo.

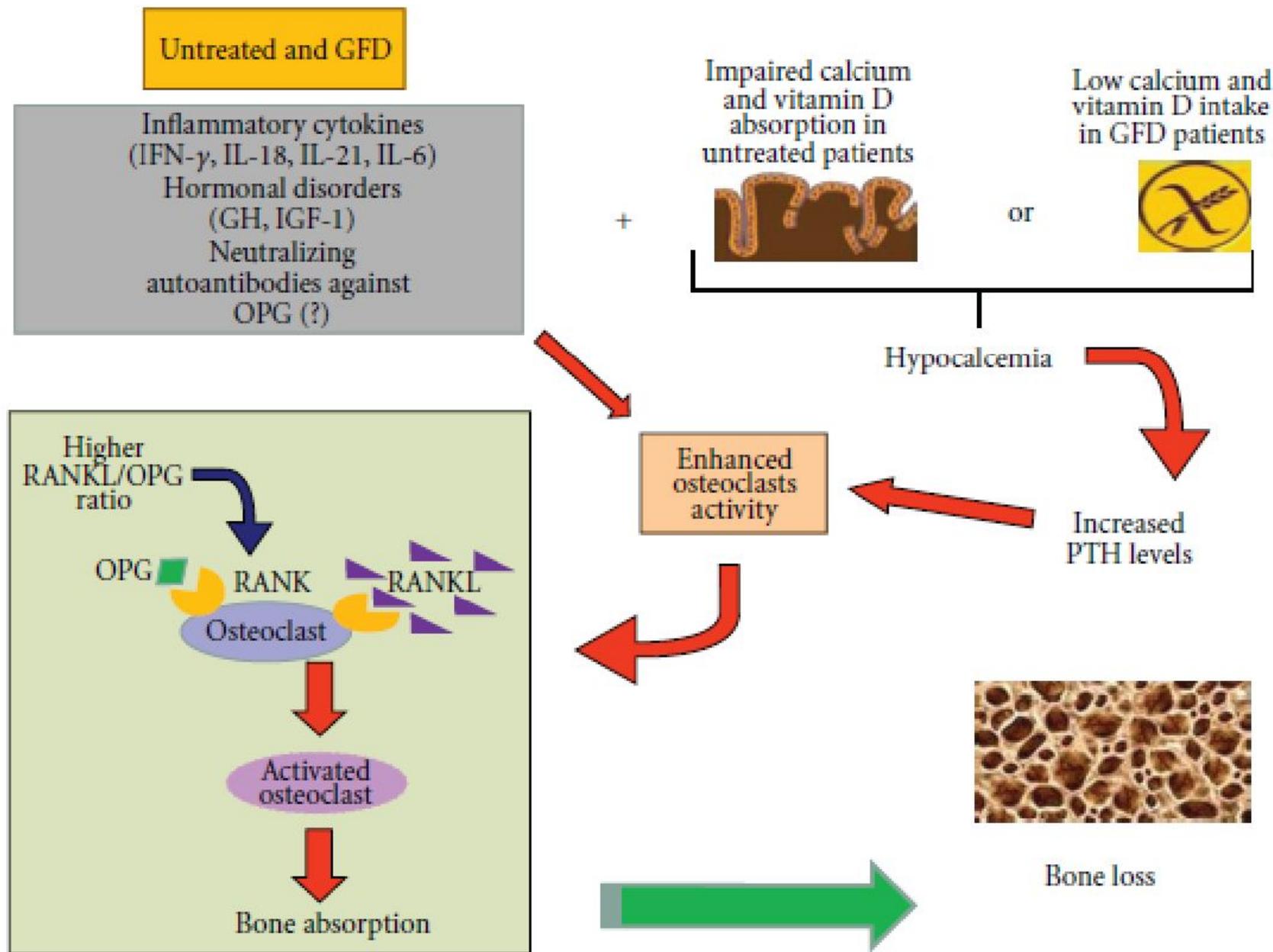
Malnutrición relacionada a la malabsorción de nutrientes y albumina, generando baja masa muscular e IMC descendidos.

Se vio un aumento del riesgo de fractura del 1,43% comparado con individuos no celíacos.

Inflamación sistémica con aumento de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) y el cociente OPG/RANKL \rightarrow estimulación osteoclastogénisis

Hipogonadismo: en mujeres puede ocasionar amenorrea o menopausia precoz, y en los hombres resistencia a andrógenos y exceso de prolactina.





Alteraciones estructurales del hueso

- Pérdida de hueso trabecular, con predominante disminución del número de trabéculas y en menor medida de su grosor
- Alteración de microarquitectura ósea
- Corticales: con grosor y densidad conservados

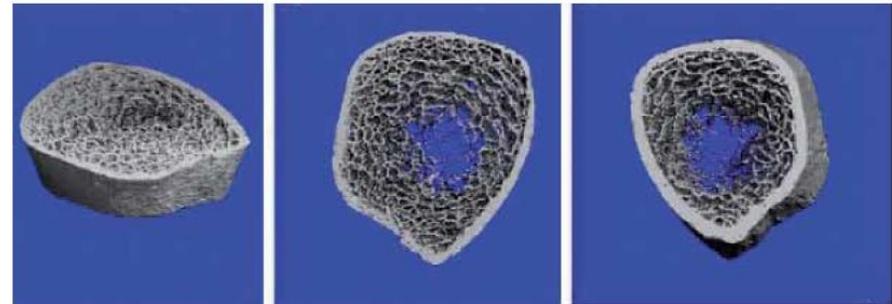


Figura 1A. Tibia distal de paciente con enfermedad celíaca.

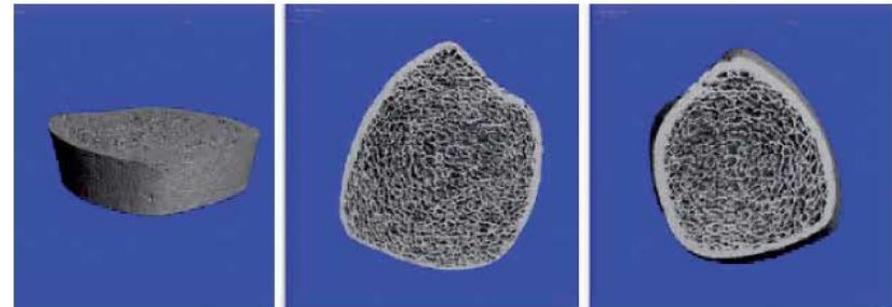
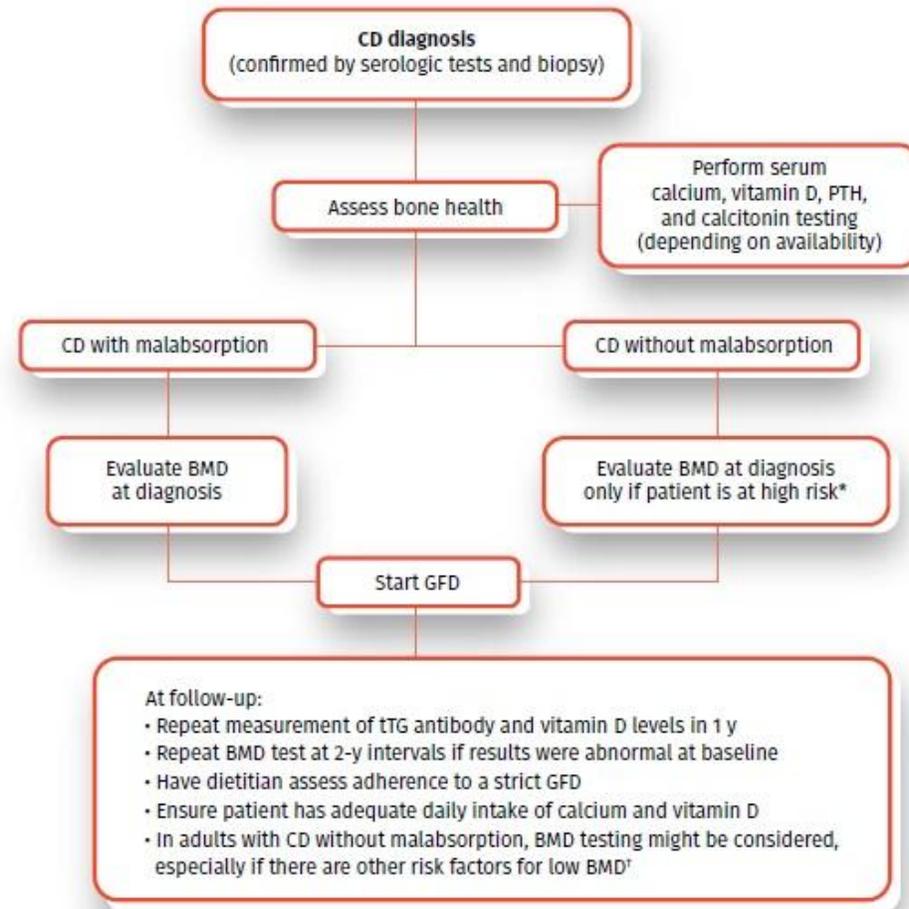


Figura 1B. Tibia distal de mujer sana premenopáusica.

Figura 1. Imágenes tridimensionales HR-pQCT de la tibia de la paciente y de una mujer sana premenopáusica de similar edad e índice de masa corporal.

Figure 1. Monitoring of bone health in adult patients with CD



BMD—bone mineral density, CD—celiac disease, GFD—gluten-free diet, PTH—parathyroid hormone, TtG—tissue transglutaminase.

*Patient is high risk if there is a long delay in diagnosis or there are clinical presentations suggestive of bone disease.

†Other risk factors for low BMD, for which there is level I evidence, include perimenopause or menopause in women, age > 50 y in men, a history of fragility fracture, and high TtG antibody titres.²⁷

Management of bone health in patients with celiac disease

Practical guide for clinicians

Donald Duerksen MD FRCPC Maria Ines Pinto-Sanchez MD MSc

Alexandra Anca MHS RD Joyce Schnetzler RD Shelley Case RD

Jenni Zelin MD MSc CCFP Adrianna Smallwood Justine Turner MD FRCPC

Elena Verdú PhD J. Decker Butzner MD FRCPC Mohsin Rashid MD MED FRCPC

Osteomalacia

- ◊ Debido a deficiencia de vitamina D como consecuencia de malabsorción
- ◊ La esteatorrea que se ve en estos paciente contribuye a la baja en la reabsorción del ciclo enterohepático de la 25(OH)D
- ◊ La administración de calciferol puede estar indicado en este tipo de pacientes , ya que se administra en su forma hidroxilada.

Recomendaciones para optimizar la salud ósea en la EC

La estricta adherencia a dieta libre de gluten hasta el momento es la única evidencia que demuestra mejora de la DMO de adultos y normalización en niños.

No hay un consenso actual que recomiende la suplementación con calcio o vitamina D en todos los pacientes celíacos.

De existir malabsorción intestinal se necesitarán dosis mas elevadas de vitamina D, y de no normalizar valorar calcitriol.

El uso de antirresortivos será individualizado ya que aún el beneficio en prevención de fracturas no es claro.

Si luego de 1 a 2 años de dieta libre de gluten con aporte de calcio y valores de vitamina D adecuados el paciente aún persiste con osteoporosis se puede considerar inicio de bifosfonatos o teriparatida.

Uso de probióticos, prebióticos y otros alimentos o nutrimentos que disminuyan el estrés oxidativo.



Artritis como manifestación de la enfermedad celíaca

- ◆ Puede preceder u ocurrir en ausencia de manifestaciones intestinales
- ◆ Patrón articular más común es un artritis simétrica poliarticular que afecta a articulaciones grandes (rodillas, caderas y hombros), también se ha descrito de pequeñas articulaciones.
- ◆ Casos de monoartritis, oligoartritis
- ◆ Puede haber compromiso axial y sacroileitis
- ◆ Mejoría de síntomas articulares con la dieta libre de gluten pero se ha descrito persistencia de síntomas en el 21,6% (por incumplimiento de la dieta?)

Enfermedades Autoinmunes Vinculadas a la enfermedad celíaca

- ◆ Se ve asociación en un 30,1% de los adultos y 20,7% en niños.
- ◆ El conocimiento de estas permite diagnósticos tempranos con intervenciones oportunas.
- ◆ Se ha visto una asociación al desarrollo de enfermedades autoinmunes y la vitamina D, aumentando la prevalencia de estas en países alejados de la línea del ecuador, o en personas con baja exposiciones solar y concentraciones séricas descendidas de vitamina D.

Table 2
Autoimmune conditions associated with celiac disease.

Established associations	Associations requiring confirmation	Associations reported sporadically
Dermatitis herpetiformis Type 1 diabetes Autoimmune thyroiditis Sjögren syndrome	Primary biliary cirrhosis Addison's disease Juvenile idiopathic arthritis	Rheumatoid arthritis IgA nephropathy Sarcoidosis Inflammatory bowel disease Autoimmune hepatitis Systemic lupus erythematosus Vasculitides Polymyositis Myasthenia

Please cite this article in press as: Dos Santos S, Lioté F. Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity. Joint Bone Spine (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.007>

Dermatitis Herpetiforme



Enfermedad Celiaca y Artritis Reumatoidea

Predominan en el sexo femenino

Difieren en sus desencadenantes ambientales

Recientes estudios apoyan al microbioma intestinal como actor fundamental en la salud/enfermedad

Genética: se han visto asociación de genes que no dependen del HLA, pero que pueden estar relacionados en la activación alterada de las células T y en su diferenciación, involucrando vías de inmunidad adaptativa e innata como base de la patogenia de la AR y la EC.

Table 1
Rheumatoid arthritis and celiac disease similarities and dissimilarities.

	Celiac disease	Rheumatoid arthritis
Incidence	1%	1%
Female predominance	+	++
Geoepidemiology	North-west to south-east gradient	North-west to south-east gradient
Environmental factors	Gluten, mTG, infections, stress, formula feed, increased diversity of dysbiosis	Infections, Porphyromonas gingivalis, increased diversity of dysbiosis, stress, smoking, Postpartum period, oral contraceptive pill, caffeine
Virus	EBV, HCV, tuberculosis	EBV, HCV, tuberculosis
HLA predisposition	DQ-2, DQ-8	DRB1, "shared epitope" HLADR "01, 04, PTNP22"
Anti-gliadin/anti-tTg/anti-neo-epitope antibodies	Non-specific/specific	Non-specific/non-specific (epiphenomenon)
Inducer enzymes, posttranslational modification	tTg, mTg, Deamidation, cross-linking	Tissue PAD, mPAD, Deimination-citrullination, carbamylation
Biomarkers (predictive, diagnostic)	Anti-tTg/neo-epitope tTg antibodies	Anti-citrullinated, anti-carbamylated protein antibodies
Adaptive and innate immunity	+++	+++
Intestinal inflammation	++	++
Target/associated organs	Small bowel/joint, bone, endocrine, heart, lung, brain, nerve, skin, pancreas	Joints/intestine, bone, endocrine, heart, lung, brain, nerve, vessels

Please cite this article as: Lerner A, Matthias T, Rheumatoid arthritis-celiac disease relationship: Joints get that gut feeling, Autoimmun Rev (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.07.007>

Anticuerpos

- ◊ Se ha identificado un aumento en la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasa en la AR a pesar de que estos sean más específicos de la EC.
- ◊ Un factor reumatoideo positivo ha mostrado una tendencia a la positividad de anticuerpos transglutaminasas.
- ◊ Se ha visto una producción de FR en la mucosa yeyunal en la EC activa. infiriendo que la respuesta inmune al gluten estimula la producción de FR en la mucosa intestinal.

Aspectos Clínicos

- ◊ Artralgias, poliartritis, rigidez matinal, sinovitis subclínica
- ◊ Se ha visto un aumento de la incidencia de AR en pacientes con EC con bajo nivel socioeconómico, edad mayor a 60 años y osteoporosis.
- ◊ Se ha observado en un 30% una disminución de los síntomas articulares luego de implementada una dieta libre de gluten.

Fisiopatología

- ◆ 4 aspectos principales:
 1. Factores medioambientales
 2. Permeabilidad intestinal
 3. Microbioma
 4. Generación enzimática antigénica de novo.

The gut-joint axis

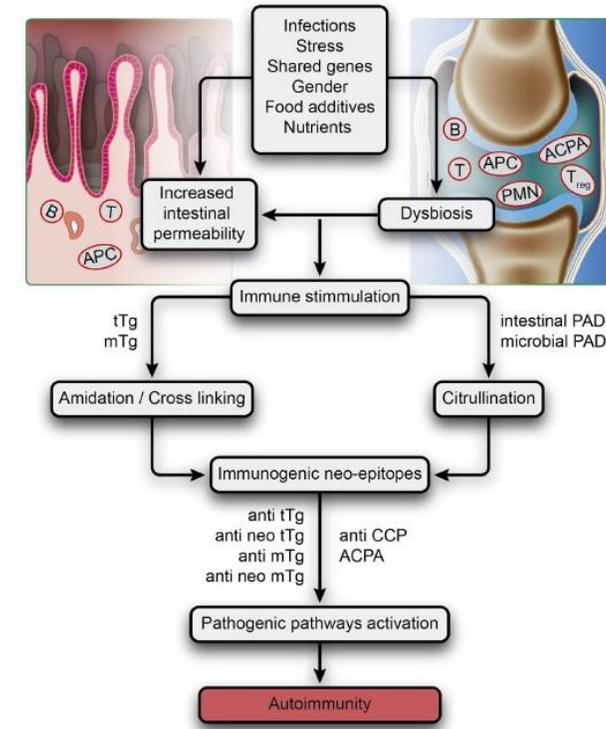


Fig. 1. A schematic presentation of the gut-joint axis. Shared genes and environmental factors between rheumatoid arthritis and celiac disease including dysbiosis, increase intestinal permeability, allowing foreign luminal antigens to stimulate the local immune system. Post translational modification of proteins, induced by microbial or intestinal specific enzymes through deamidation, cross-linking and citrullination, induced immunogenic neo-epitopes that activate systemic inflammatory immune pathways, resulting in autoimmunity and end organ damage.

Conclusiones

- ◊ Existe un aumento de la prevalencia de osteoporosis en la enfermedad celiaca. Aún no hay pautas claras de screening.
- ◊ Se recomienda que al momento del diagnóstico hacer una valoración de salud ósea, de ser de alto riesgo o presentar elementos de malabsorción intestinal o dg de EC tardío solicitar DMO.
- ◊ Antirresortivos de uso individualizado
- ◊ Pueden haber positividad de anticuerpos Anti CCP en EC y anti tTG en la AR sin necesariamente presentar ambas entidades aunque si pueden coexistir.
- ◊ EC/AR: a pesar de ser entidades diferentes comparten aspectos clínicos, epidemiológicos, ambientales, fisiopatológicos y aspectos genéticos no vinculados al HLA.
- ◊ Múltiples eventos gastrointestinales puede inducir respuestas inmunogénicas que terminen en alteraciones articulares.

GRACIA 

S