

CLINICAL NOTE

Celiac disease (CD), ulcerative colitis (UC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) in one patient: a family study

V. Cadahía, L. Rodrigo, D. Fuentes, S. Riestra, R. de Francisco and M. Fernández¹

Servicios of Digestive Diseases and ¹Pathology. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Spain

ABSTRACT

We discuss the case of a 17-year-old male who at the age of 7 was diagnosed with celiac disease (CD) together with ulcerative colitis (UC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). The patient was treated with gluten-free diet and immunosuppressive drugs (azathioprine), and currently remains asymptomatic.

The patient's younger, 12-year-old sister was diagnosed with CD when she was 1.5 years old, and at 7 years she developed type-I diabetes mellitus, which was difficult to control.

A family study was made, and both parents were found to be affected with silent CD. All were DQ2 (+). In relation to the case and family study, we provide a series of comments related to CD and its complications.

Key words: Celiac disease (CD). Ulcerative colitis (UC). Primary sclerosing cholangitis (PSC). Family study.

Cadahía V, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, de Francisco R, Fernández M. Celiac disease (CD), ulcerative colitis (UC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) in one patient: a family study. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 907-913.

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is a process which presents in genetically predisposed individuals –generally HLA-DQ2 (+) in around 90% of cases or HLA-DQ8 (+) in the re-

maining 7-10% of cases – as a consequence of an altered immune response to an extrinsic factor, namely gliadin, a protein contained in the flour of most cereals except corn.

In CD patients it is relatively frequent to find the presence of associated diseases such as type I diabetes, herpetiformis dermatitis, and autoimmune thyroiditis, among others (1-3).

The finding of moderate familial aggregation in patients with CD is normal. This ranges from 10% to 20% of cases (4), and family members may be asymptomatic or have atypical forms resulting in no search for cases, thus remaining undiagnosed for long periods of time.

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a liver disease of autoimmune nature in which genetic, acquired, or both factors are involved. Its association with other diseases is well demonstrated, most commonly including inflammatory bowel disease (IBD), mainly ulcerative colitis (UC) (in 70% of cases).

We present the case of a patient with CD associated with UC and PSC, all of which began in infancy, and in whose family study we found different presentation forms together with other associated diseases in the father and a sister, both of them affected.

CASE STUDY

A 17-year-old patient who was initially referred to our center from a local hospital some 10 years ago, at the age of 7, because of a persistent alteration of liver function tests for one year then.

His parents reported the existence of various intermittent diarrhea episodes since 6 months of age, which had been classified as irritable bowel syndrome (IBS).

No previous history of blood transfusions, episodes of acute hepatitis, jaundice, or pruritus were reported. Physical examination was negative, and the patient had a normal development for his age.

Recibido: 27-05-05.

Aceptado: 31-05-05.

Correspondencia: Valle Cadahía Rodrigo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Fax: 985 273 614. e-mail: vallecadahia@terra.es

A CBC was normal, and liver function tests showed a mixed pattern of cytolysis plus dissociated cholestasis, with AST = 133 ($n < 40$) IU/L; ALT = 211 ($n < 40$) IU/L; AP = 1.365 ($n < 180$) IU/L; GGT = 268 ($n < 50$) IU/L; total bilirubin = 2.2 ($n < 1$) mg/dl.

The screening for the various viral markers of hepatitis (A, B, C, CMV, EB, HS and VZ), and anti-toxoplasma antibodies were all negative. Non-organ specific auto-antibodies (ANAs, AMAs, AML, and anti-LKM1), and the early detection of metabolic disease (hemochromatosis, Wilson's disease, α_1 -antitrypsin deficiency) were also negative.

Laboratory studies showed the presence of ANAs (+) at low titres (1/40); EMAs (+) (1/80); anti-reticulin antibodies (+) (1/160), and p-ANCA (+) (1/320), all at medium-high titres. The remaining laboratory tests were normal.

For the study of diarrhea and the presence of positive serological markers of CD, an intestinal biopsy with a Watson-Crosby capsule was made. The histological study showed the presence of severe duodenal villi atrophy, with crypt hypertrophy together with the presence of severe lymphocytic infiltration in the submucosa, thus confirming the diagnosis of CD classified as Marsh stage 3c (Fig. 1A).

A sigmoidoscopy was performed and demonstrated the presence of a friable, edematous mucosa which bled easily on contact with the endoscope, multiple erosions, and superficial ulcerations. Colonic biopsies demonstrated the presence of chronic inflammatory infiltration of the submucosa, with the presence of crypt abscesses and epithelial erosions, this being diagnosed as moderate UC (Fig. 1B).

A liver biopsy was performed, in which the presence of a moderate portal and lobulillar inflammatory infiltrate with severe porto-portal and periductular fibrosis in the form of "onion layers" was seen, together with intense ductular proliferation, this being diagnosed as PSC (Fig. 1C).

In order to make a topographic diagnosis and for extension assessment an endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was made, which showed the presence of an intrahepatic "winter aspect" of the biliary tree in the canicular branches, and with "beaded ducts", together with a preserved extra-hepatic duct, thus confirming a predominance of intrahepatic involvement.

The patient was started on a gluten-free diet (GFD) and received ursodeoxycholic acid (900 mg/day) and 5-ASA (2 g/day). He remained asymptomatic, with improved liver function tests, for 2 years. The patient later presented with an episode of acute cholangitis, which responded favourably to antibiotic treatment at home, and a relapse of UC, which required admittance to hospital; azathioprine (150 mg/day) was then initiated, which is currently maintained. Two years ago, an upper GI endoscopy was performed and showed normal findings. Duodenal biopsies were made and were normal.

The patient is currently completely asymptomatic, living a normal life, and attending our outpatient clinic every 6 months.

FAMILY STUDY

One year after the index case was diagnosed, his younger sister, at 1.5 years of age, presented with diarrhea, abdominal pain, and vomiting, together with weight loss and growth retardation. Serological studies and jejunal biopsies were made, and the diagnosis of celiac disease (CD) in its classical form was confirmed; duodenal biopsies showed a moderate degree of atrophy (Marsh's stage 3b). A GFD was begun and a good clinical-laboratory response was seen. Six years later, at the age of 7.5 years, this patient presented with type I diabetes mellitus,

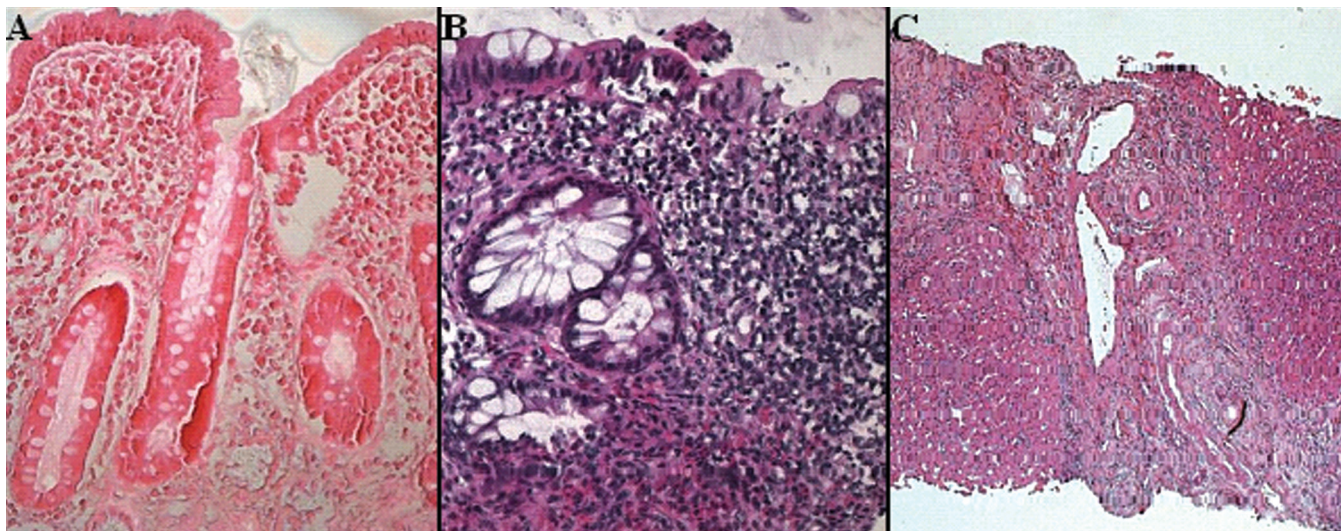


Fig 1.- A: villous atrophy; B: ulcerative colitis; C: primary sclerosing cholangitis.
A: *atrofia vellositaria*; B: *colitis ulcerosa*; C: *colangitis esclerosante primaria*.

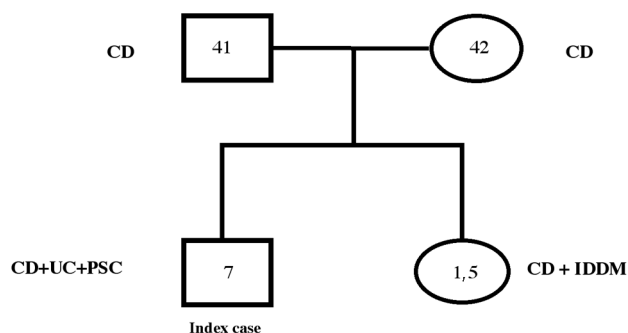


Fig. 2.- Familial tree (CD: celiac disease; UC: ulcerative colitis; PSC: primary sclerosing cholangitis; IDDM: type-I diabetes mellitus).
Árbol familiar (CD: enfermedad celiaca; UC: colitis ulcerosa; PSC: colangitis esclerosante primaria; IDDM: diabetes mellitus tipo 1).

which proved difficult to control. Three daily doses of rapid insulin are required for adequate control.

With these findings in a brother and sister, a family study was begun. Both were completely asymptomatic. Laboratory-wise, the mother had slight sideropenia. The father had normal laboratory tests, with a positive serological profile for CD and moderate duodenal villi atrophy (Marsh's stage 3b). Both were diagnosed with silent CD and started on a GFD. They continue to be asymptomatic without associated diseases, and do not currently show any laboratory changes. The findings in the family, laboratory, genetic, and histological studies show that all members of this family were affected, all four of them being DQ2 (+). The mother had a negative serology for CD, and showed no signs of villous atrophy at the duodenal biopsy, only a mild inflammatory infiltrate of the submucosa (Marsh's stage 2) (Table I).

DISCUSSION

The association between UC and PSC is well documented, and it is estimated that 3-5% of patients with UC may develop PSC along their lives (4).

However, the association between CD and PSC is much lower, with an estimated mean frequency of around 1.5% (5).

An association between CD and autoimmune chronic cholestatic liver diseases such as primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune cholangitis (AIC), which presents with an intermediate frequency between the above-mentioned figures, exists and is estimated to be around 3.5% of cases (6).

Only a few cases have been described thus far on this rare association between CD, UC and PSC. In the majority of cases UC precedes by several years the diagnosis of the other two diseases; this is different in our case, as the three conditions were diagnosed virtually simultaneously.

For this reason, above all in patients with CD, we recommend the use of an active search for associated diseases, not only digestive but also systemic conditions. This appears to be due to the fact that various processes share the same HLA class II haplotype, which could probably be the main predisposing factor for the development of other concomitant diseases autoimmune in nature (7,8).

It has been speculated whether the delay in making the diagnosis of CD and therefore in the initiation of a gluten-free diet (GFD) may favour the appearance of associated diseases, although this hypothesis is highly controversial and at present has not been clarified (9,10).

A study carried out with the aim of estimating the prevalence of CD in children and young people with type-I diabetes mellitus and the influence of its early diagnosis in the prevention of a later development of CD,

Table I. Demographic, clinical, laboratory, serologic, genetic, and pathological characteristics of the family study

Family relationship	Age/gender	Clinical	Biochemical	Serological	HLA	Intestinal biopsy Marsh stage
Index case	7/M	Diarrhea	Hypertransaminasemia	AGA (–) AEM 1/80 AR 1/160	DQ2 (+)	Subtotal atrophy (3c)
Sister	1.5/F	Diarrhea Abdominal pain Weight loss	Normal	AGA 1/68 AEM 1/320 AR 1/320	DQ2 (+)	Moderate atrophy (3b)
Father	41/M	Asymptomatic	Normal	AGA 42 AEM 1/320	DQ2 (+)	Moderate atrophy (3b)
Mother	42/F	Asymptomatic	Ferropenia	AGA (–) AEM (–)	DQ2 (+)	Submucosal infl. infiltrate (2)

M: male; F: female; AGA: anti-gliadin Ab; AEM: anti-endomysium Ab; AR: anti-reticulin Ab.

showed that the prevalence of this association is 7%, and the diagnosis of type-1 diabetes mellitus at an early age (< 4 years), and the fact of being female, are associated with a greater risk of having both diseases. Several studies also exist that had conflicting results regarding whether the early diagnosis of CD and the starting of a GFD prevents the development of other diseases with an immunological basis (11,12).

In our family, the younger sister was diagnosed at 1.5 years of age with CD, and in spite of a strict GFD she developed type-1 diabetes mellitus after 5 years. All members of this family were HLA-DQ2 (+), and –as is well known– this is a gene not only closely related to the development of CD, but also to the development of type-1 diabetes mellitus (13).

An increased risk of developing malignant neoplasms such as cholangiocarcinoma exists in patients with PSC, and a higher incidence of colon cancer develops in patients with ulcerous pancolitis, especially in cases with severe acute onset, standing for more than 10 years, although recent studies showed a possible prevention of colon cancer in patients treated with ursodeoxycholic acid in the long term (14).

Although the familiar aggregation of CD is 10-20%, in our case all members were affected, two of them with a diagnosis during infancy and with associated diseases, while the parents were diagnosed with silent forms of CD through a family study, and had a good response to GFD (15).

It is important therefore to routinely carry out a family study before making a diagnosis of CD, for the diagnosis of new cases –even if asymptomatic from GFD onset– may prevent the development of complications, and probably the appearance of associated diseases.

REFERENCES

1. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders in celiac disease. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 464-83.
2. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (Supl. 1): S87-91.
3. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2631-5.
4. Mac Faul GR, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Op Gastroenterol* 2004; 20: 275-80.
5. Smyth C, Kelleher D, Keeling PW. Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases. Inflammatory bowel disease, celiac disease and Whipple's disease. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 1013-32.
6. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13.
7. Harbier A, Rawa T, Orłowska J, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and coeliac disease in female siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 787-91.
8. Wurm P, Dixon AD, Rathbone BJ. Ulcerative colitis, primary cholangitis and coeliac disease: two cases and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 815-7.
9. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
10. Sategna C, Solerio E, Scaglione N, et al. Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2002; 49: 502-5.
11. Cerruti F, Bruno G, Chiarelli F, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1294-8.
12. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, et al. Gluten exposure and risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002; 50: 140-1.
13. Doolan A, Donaghue K, Fairchild J, Wong M, Williams AJ. Use of HLA typing in diagnosing celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 806-9.
14. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-93.
15. Rodrigo L, Riestra S, Fuentes D, González S, López-Vázquez A, López-Larrea C. Diversas formas clínicas de presentación de la enfermedad celíaca dentro de la misma familia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 612-9.

Enfermedad celiaca (EC), colitis ulcerosa (CU) y colangitis esclerosante primaria (CEP) asociadas en el mismo paciente: estudio familiar

V. Cadahía, L. Rodrigo, D. Fuentes, S. Riestra, R. de Francisco y M. Fernández¹

Servicios de Aparato Digestivo y de ¹Anatomía Patológica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 17 años, que a la edad de 7 años fue diagnosticado de enfermedad celiaca (EC) junto con una colitis ulcerosa (CU) y una colangitis esclerosante primaria (CEP) asociadas. Fue tratado con DSG e inmuno-supresores tipo azatioprina y se encuentra asintomático en la actualidad.

Su hermana menor de 12 años, fue diagnosticada de EC cuando tenía 1,5 años y a los 7 años desarrolló una DM tipo 1 de difícil control.

Se realizó un estudio familiar y ambos padres están afectados de una EC silente. Todos ellos son DQ2 (+). A propósito del caso y estudio familiar, se hacen una serie de consideraciones sobre la enfermedad celiaca y el desarrollo de complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad celiaca (EC). Colitis ulcerosa (CU). Colangitis esclerosante primaria (CEP). Estudio familiar.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es un proceso que se presenta en individuos genéticamente predispuestos, generalmente HLA-DQ2 (+) en alrededor del 90% de los casos, o HLA-DQ8 (+) en el 7-10% restante, como consecuencia de una respuesta inmune alterada frente a un factor extrínseco que es la gliadina, proteína contenida en la harina de la mayor parte de los cereales, con la única excepción del maíz.

En pacientes afectados con la EC, es relativamente frecuente encontrar la presencia de enfermedades asociadas como diabetes tipo I, dermatitis herpetiforme y tiroiditis autoinmune entre otras (1-3).

Igualmente es común el hallazgo de una moderada agregación familiar en pacientes con EC, que oscila entre el 10-20% de los casos (4), pudiendo encontrar familiares asintomáticos o con formas atípicas, en los que si no se realiza una búsqueda intencionada de casos, pueden permanecer sin diagnosticar, durante largos periodos de tiempo.

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática de naturaleza autoinmune, en la que están implicados factores genéticos, adquiridos, o ambos. Su asociación con otras enfermedades está muy demostrada y entre ellas la más frecuente es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), principalmente la colitis ulcerosa (CU) (en el 70% de los casos).

Presentamos el caso de un paciente con EC asociada con CU y CEP, comenzando todas ellas en la infancia y en cuyo estudio familiar encontramos diferentes formas de presentación de la EC junto con otras enfermedades asociadas en el padre y una hermana también afectados.

CASO CLÍNICO

Paciente de 17 años que acudió a nuestro centro por primera vez hace diez años, cuando tenía 7 años de edad, procedente de otro hospital comarcal, por presentar una alteración persistente de las pruebas de función hepática, de un año de evolución.

Como antecedentes de interés, referían sus padres la existencia de múltiples episodios diarreicos intermitentes, desde los seis meses de edad, que habían sido etiquetados como compatibles con un síndrome de colon irritable.

No refería antecedentes previos de transfusiones sanguíneas, episodios de hepatitis aguda, ictericia, ni prurito. La exploración física fue negativa, presentando el paciente un desarrollo estato-ponderal normal para su edad.

El hemograma fue normal y las PFH mostraban un patrón mixto de citolisis + colestasis disociada, con una AST = 133 (n < 40) UI/L; ALT = 211 (n < 40) UI/L; FA = 1.365 (n < 180) UI/L; GGT = 268 (n < 50) UI/L; Bil. total = 2,2 (n < 1) mg/dl.

La determinación de los diversos marcadores virales de hepatitis (frente al VA, VB, VC, CMV, EB, HS y VZ) así como los anticuerpos anti-toxoplasma fueron todos negativos, así como la determinación de auto-anticuerpos no-órgano específicos (ANAs, AMAs, AML y anti-LKM1) y el despistaje de diversas metabolopatías (hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit de α_1 -antitripsina) fue igualmente negativo.

Los estudios analíticos mostraron además de la referida alteración de las PFH, la presencia de ANAs (+) a título bajo (1/40); EMAs (+) (1/80); anticuerpos anti-reticulina (+) (1/160) y p-ANCA (+) (1/320), todos ellos a títulos medios-altos, siendo el resto de las determinaciones analíticas normales.

Para el estudio de la diarrea y por la presencia de marcadores serológicos positivos de enfermedad celiaca, se le realizó una biopsia intestinal con cápsula de Watson-Crosby. El estudio histológico mostró la presencia de una marcada atrofia de las vellosidades duodenales, con hipertrofia de las criptas y porción basal, junto con marcado infiltrado linfocitario en la submucosa, confirmando el diagnóstico de EC y siendo clasificado como estadio 3c de Marsh (Fig. 1A).

Se le realizó una rectosigmoidoscopia que mostró la presencia de una mucosa edematosa, friable, fácilmente sangrante al contacto con el endoscopio, con múltiples erosiones y ulceraciones superficiales. Las biopsias de colon mostraron la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico de la submucosa, con presencia de abscesos crípticos y erosiones epiteliales, siendo diagnosticado de colitis ulcerosa de grado moderado (Fig. 1B).

Se le practicó una biopsia hepática, en la que se objetivó la presencia de un infiltrado inflamatorio moderado portal y lobulillar, con intensa fibrosis porto-portal y periductular, en forma de capas de cebolla, junto con una proliferación ductulillar intensa, siendo informada como colangitis esclerosante primaria (CEP) (Fig. 1C).

Para realizar el diagnóstico topográfico y la extensión de esta última entidad, se le realizó una CPRE, que mostró la presencia de un árbol biliar intrahepático con pobreza en ramas canaliculares y con "ductos arrosariados", junto con una vía biliar extrahepática conservada, sin alteraciones llamativas, confirmando el predominio de la afectación intrahepática.

Se puso al paciente con dieta sin gluten (DSG) y se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico (900 mg/día) y 5-ASA (2 g/día), permaneciendo asintomático y con mejoría de las pruebas hepáticas durante 2 años. Pasado este tiempo, presentó un episodio de colangitis aguda, que evolucionó favorablemente con tratamiento antibiótico domiciliario y un brote de colitis ulcerosa que precisó ingreso hospitalario, a raíz del cual, se inició tratamiento

con azatioprina (150 mg/día), que mantiene hasta la actualidad. Hace 2 años se le realizó una gastroscopia que fue normal, con toma de biopsias duodenales que fueron también completamente normales, sin signos de atrofia, ni de inflamación.

El paciente se encuentra en la actualidad completamente asintomático, realizando una vida completamente normal, siguiendo controles semestrales por nuestro servicio.

ESTUDIO FAMILIAR

Un año después de ser diagnosticado el caso índice, su hermana menor, a los 18 meses de edad, comenzó a presentar diarrea, dolor abdominal y vómitos, junto con adelgazamiento y retraso de crecimiento, por lo se realizaron estudios serológicos y biopsias yeyunales, con los que se confirmó el diagnóstico de enfermedad celiaca (EC), en su forma clásica, con biopsia duodenal con atrofia moderada (estadio 3b de Marsh). Se inició dieta sin gluten con buena respuesta clínico-analítica. Seis años más tarde, a la edad de 7,5 años, esta paciente presentó una diabetes mellitus tipo I, de difícil control metabólico, con necesidad de tres dosis diarias de insulina hasta la actualidad.

Con los hallazgos de ambos hermanos se procedió a realizar el estudio de EC a sus padres que estaban completamente asintomáticos, presentando analíticamente la madre sólo una discreta ferropenia y el padre mostraba una analítica normal, con anticuerpos positivos y atrofia vellositaria moderada (estadio 3b de Marsh), siendo diagnosticados ambos de EC silente y puestos a DSG continuando estando ambos asintomáticos, sin enfermedades asociadas, ni mostrando alteraciones analíticas en la actualidad. Los resultados del estudio analítico, genético e his-

tológico familiar muestran que todos los miembros de la familia están afectados, siendo los cuatro DQ2 (+), y la madre presenta una serología negativa y en la biopsia duodenal no muestra signos de atrofia vellositaria, sino únicamente infiltrado inflamatorio a nivel de la submucosa (estadio 2 Marsh) (Tabla I).

DISCUSIÓN

La asociación entre CU y CEP está bien documentada y se calcula que entre un 3-5% de pacientes con CU, pueden desarrollar una CEP a lo largo de su vida (4).

Sin embargo la asociación entre EC y CEP es mucho menor, estimándose una frecuencia media en torno al 1,5% (5).

Se ha descrito también una asociación entre EC y hepatopatías colestásicas crónicas autoinmunes, tipo cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis autoinmune (CAI) que se presentan con una frecuencia intermedia entre las anteriores, y está situada en torno al 3,5% de los casos (6).

Hasta la actualidad existen pocos casos descritos de esta rara asociación EC, CU y CEP. En la mayor parte de los casos, la colitis ulcerosa precede varios años al diagnóstico de las otras dos enfermedades, a diferencia de nuestro caso, en el que se diagnosticaron los tres procesos, prácticamente de forma simultánea.

Por ello, ante todo paciente con enfermedad celiaca, recomendamos realizar una búsqueda activa de enfermedades asociadas, no sólo digestivas, sino también sistémicas. Ello parece ser debido a que diversos procesos comparten un mismo haplotipo HLA de clase II condicionado genéticamente, lo que sería probablemente el principal factor favorecedor para el desarrollo de otras enfermedades concomitantes de naturaleza autoinmune (7,8).

Tabla I. Características demográficas, clínico-analíticas, serológicas, genéticas y patológicas del estudio familiar

<i>Parentesco</i>	<i>Edad/sexo</i>	<i>Clínica</i>	<i>Bioquímica</i>	<i>Serología</i>	<i>HLA</i>	<i>Biop. intestinal Estadio de Marsh</i>
Caso índice	7/M	Diarrea	Hipertransaminasemia	AGA (–) EMA 1/80 AR 1/160	DQ2 (+)	Atrofia subtotal (3c)
Hermana	1,5/F	Diarrea Dolor abdominal Pérdida de peso	Normal	AGA 1/68 EMA 1/320 AR 1/320	DQ2 (+)	Atrofia subtotal (3b)
Padre	41/M	Asintomática	Normal	AGA 42 EMA 1/320	DQ2 (+)	Atrofia subtotal (3b)
Madre	42/F	Asintomática	Ferropenia	AGA (–) EMA (–)	DQ2 (+)	Infiltrado infl. (2)

M: masculino; F: femenino; AGA: anti gliadina; EMA: anti endomisio; AR: anti reticulina.

Se ha especulado acerca de si el retraso en efectuar el diagnóstico de la EC, y por tanto en la instauración de una dieta sin gluten (DSG), podría favorecer la aparición de enfermedades asociadas, aunque esta hipótesis está muy controvertida y por el momento no aclarada (9,10).

En un estudio llevado a cabo con el objetivo de estimar la prevalencia de enfermedad celiaca en niños y jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 y la influencia de su diagnóstico precoz, para la prevención de un desarrollo posterior de EC, señalan que la prevalencia de esta asociación es del 7% que el diagnóstico de la DM tipo 1 a una edad precoz (< 4 años) y el sexo femenino, están asociados con un mayor riesgo de presentar ambas enfermedades. Existen también varios estudios con resultados contradictorios en cuanto a que el diagnóstico precoz de la EC y el inicio por tanto temprano de una dieta exenta de gluten, evite el desarrollo de otras enfermedades de base inmunológica (11,12).

En nuestra familia, la hija menor fue diagnosticada al año y medio de edad de enfermedad celiaca y pese a llevar una estricta DSG, desarrolló al cabo de cinco años de tratamiento una DM tipo 1. Todos los miembros de la familia eran HLA-DQ2 (+), que como es bien conocido es

el gen que está íntimamente relacionado con el desarrollo de la enfermedad celiaca pero también con el de la diabetes mellitus tipo 1 (13).

Existe un riesgo aumentado del desarrollo de neoplasias malignas tipo colangiocarcinoma en los pacientes con CEP y de cáncer de colon en pacientes con pancolitis ulcerosa de comienzo juvenil, agudo grave, a partir de los 10 años de evolución, aunque hay trabajos recientes que señalan una posible prevención de este último, en pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico a largo plazo (14).

Aunque la agregación familiar de la EC está entre un 10-20%, en nuestro caso resultaron afectados todos sus miembros, dos de ellos con un diagnóstico en la infancia y con enfermedades asociadas, mientras que los padres fueron diagnosticados de formas silentes de EC a través del estudio familiar y presentaron también una buena respuesta a la DSG (15).

Es muy importante por tanto llevar a cabo de forma rutinaria un estudio familiar ante todo diagnóstico de EC para el despistaje de nuevos casos, aunque se encuentren asintomáticos, ya que la instauración de una DSG puede evitar el desarrollo de complicaciones y prevenir la aparición de enfermedades asociadas.