

Insuficiencia hepática aguda como presentación atípica de enfermedad celíaca

Florencia Miari,* Alejandra Ariovich,** Pablo Posternak,*** Eduardo Vainstein***

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune desencadenada por la exposición al gluten de la dieta en sujetos genéticamente predispuestos. Además del compromiso intestinal, su presentación clínica se caracteriza por la alta frecuencia de manifestaciones extraintestinales (50%), entre ellas, las lesiones hepáticas.¹ El compromiso hepático puede ser de tipo autoinmune o inflamatorio. Este último abarca un espectro que varía desde la elevación aislada de transaminasas, la manifestación más frecuente, hasta la falla hepática fulminante que, aunque excepcional, es la expresión inflamatoria más grave.^{1,2}

Presentamos un paciente con EC e insuficiencia hepática como manifestación inicial de su enfermedad.

Caso clínico

Varón de 14 años procedente del sur de la provincia de Buenos Aires que se presenta a la consulta con edemas en miembros inferiores, distensión abdominal, decaimiento de 10 días de evolución y tendencia al sueño en las 24 horas previas.

Antecedentes patológicos: Entre los 3 y 12 meses, tuvo tres internaciones con diagnóstico de neumonía, una de ellas con derrame pleural y múltiples interurrencias por episodios broncoobstructivos. Los estudios realizados por la patología respiratoria revelaron reflujo gastroesofágico, por lo que recibió tratamiento farmacológico hasta los 18 meses. Durante este período, requirió soporte nutricional enteral por desnutrición grave.

Antecedentes personales: Recién nacido de término, peso adecuado para la edad gestacional. Alimentación con pecho exclusivo hasta los 3 meses e introducción de semisólidos a los 10 meses de vida. El retraso en la incorporación de semisólidos fue consecuencia de las múltiples internaciones.

Antecedentes familiares: Madre con diarrea de un año de evolución sin diagnóstico. Dos

hermanas de 13 y 16 años con diagnóstico de bronquiectasias.

Examen físico al ingreso

- Regular estado general
- Frecuencia cardíaca 78/min; frecuencia respiratoria 24/min, presión arterial 100/75 mm Hg
- Inversión del ritmo sueño-vigilia
- Ictericia de piel y mucosas
- Anasarca
- Murmullo vesicular disminuido en ambas bases
- Abdomen distendido, blando, depresible. Dolor generalizado espontáneo y a la palpación. Matidez en semiluna desplazable, onda ascítica positiva. Hígado no palpable
- Sin signos de hepatopatía crónica
- Tanner III

Datos antropométricos: peso 40 kg (percentilo 10), talla 154 cm (percentilo 3-10), índice de masa corporal 16,8 (percentilo 5).

Estudios de laboratorio

- Glóbulos blancos 11.400/mm³ (S 68%, L 31%), hemoglobina 11 g/dl, hematocrito 33%, microcitosis e hipocromía, plaquetas 356.000/mm³
- Tiempo de protrombina 21%, KPTT 48", fibrinógeno 387 mg/dl (valor normal 169-450 mg/dl). Factor V 20%
- Bilirrubina total 3,08 mg/dl; bilirrubina directa 1,49 mg/dl, TGO 1146 U/l, TGP 597 U/l, FAL 2848 U/l, GGT 139 U/l (valor normal <26)
- Proteínas totales: 4,9 g/dl; albúmina 1,9 g/dl
- Calcio 7,5 mg/dl; fósforo 4 mg/dl; magnesio 2 mg/dl, potasio 3,1 mEq/l
- Glucemia 52 mg/dl
- Urea 25 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl
- Orina completa normal

* Residente de Posbásica, Servicio de Nutrición y Diabetes
** Becaria de la Sección Adolescencia
*** Unidad 5, Clínica Médica Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" Gallo 1330 (1425) Buenos Aires, Argentina

Ecografía abdominal: Hígado de bordes irregulares, atrófico, hiperecogénico, con abundante ascitis.

Radiografía de tórax: Infiltrado intersticial con áreas de atrapamiento aéreo, imágenes distales en anillo compatibles con ectasias bronquiales.

Los parámetros de laboratorio y los signos incipientes de encefalopatía determinaron la internación del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y el inicio de tratamiento médico por falla hepática fulminante.

Se inició el plan de estudios para determinar la etiología y la evaluación pretrasplante hepático.

- Anticuerpos para hepatitis autoinmune: FAN, ANCA, LKM, ASMA negativos
- Ceruloplasmina 40 mg/dl (valor normal 19-57)
- Delta F 508 y 20 mutaciones para detección de fibrosis quística: negativas
- Dosaje de alfa 1-antitripsina: 169 mg/dl (valor normal 120-240)
- Anticuerpos para detección de enfermedad celíaca
- Serologías para hepatitis A, B y C, citomegalovirus, toxoplasmosis, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad de Chagas, brucelosis: negativas

A los 10 días de internación, se reciben los siguientes resultados:

- Determinación de IgA normal
- IgA antiendomiso +++
- IgA antitransglutaminasa (+) 54 U (valor normal <4)

Durante la internación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, se observó una mejoría en los parámetros clínicos y de laboratorio, probablemente debido a la falta de exposición al gluten.

A los 15 días de evolución, la mejoría clínica del paciente permitió realizar la biopsia intestinal cuyo resultado fue atrofia vellositaria y enteropatía grado III, lo que confirmó el diagnóstico de EC. A fin de evaluar el grado del daño hepático, se efectuó la biopsia que informó hepatitis crónica grave con puentes necróticos.

A pesar de la mejoría clínica y de laboratorio, el paciente mostró conductas autoagresivas y síntomas depresivos (cortes, ideas suicidas y transgresiones en la dieta) que dificultaron el manejo

terapéutico y fue necesaria la intervención de los equipos de Neurología y Psicopatología.

Otros estudios complementarios

Los trastornos conductuales manifestados durante la internación y el diagnóstico de EC motivaron la búsqueda de lesiones en el sistema nervioso central. El electroencefalograma fue normal, la tomografía axial computarizada de cerebro reveló calcificaciones en la región occipital.

Los antecedentes personales y familiares de patología respiratoria junto con las imágenes radiológicas de tórax determinaron la búsqueda de lesiones en el parénquima pulmonar. La tomografía de tórax mostró bronquiectasias generalizadas. Este hallazgo, en el contexto de una enfermedad autoinmune, obligó al estudio de la función inmunológica. Se constató hipogammaglobulinemia con falta de respuesta humoral a antígenos polisacáridos y disminución grave de linfocitos B de memoria. Además, para evaluar el compromiso de la EC, se solicitó:

- Edad ósea: Correspondiente a la edad cronológica
- Densitometría ósea: pZ -3,2, osteoporosis

Evolución clínica

El paciente inició una dieta sin gluten y se observó una disminución progresiva de las transaminasas, con normalización de la función hepática. Además, se le indicó tratamiento con gammaglobulina endovenosa mensual, debido a la inmunodeficiencia.

Posteriormente se procedió al estudio inmunológico de la familia y se halló que la madre tiene anticuerpos positivos para EC, y una de las hermanas, hipogammaglobulinemia.

En la actualidad, el paciente continúa con seguimiento interdisciplinario a través de los Servicios de Clínica, Nutrición, Gastroenterología, Neumonología, Hepatología y Psicopatología.

Discusión

En 1977, se describió, por primera vez, el compromiso hepático en la EC, en pacientes adultos; a los 10 años, se comunican casos en Pediatría.^{3,4} Las lesiones hepáticas de la EC pueden ser autoinmunes o inflamatorias. Entre las primeras, se encuentran la hepatitis autoinmune, la colangitis esclerosante y la cirrosis

biliar primaria; la EC se detecta en el 3-6% de los casos.^{3,5}

Estas entidades que comparten con la EC los haplotipos del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II causan signosintomatología de enfermedad hepática crónica, pueden requerir tratamiento inmunosupresor para controlar la evolución y no revierten con una dieta sin gluten.⁵

Por su parte, las lesiones hepáticas inflamatorias o criptogenéticas se expresan mediante el aumento aislado y persistente de transaminasas y revierten con la dieta sin gluten, en un período que varía de 6 a 12 meses.²

Este cuadro se conoce también como hepatitis celíaca o criptogenética y fue descrito, por primera vez, en 1986.⁴ Se caracteriza por inflamación portal y lobular, y un incremento moderado de las enzimas hepáticas que no suele acompañarse de colestasis. Además, no hay hepatoesplenomegalia, signos clínicos de hepatopatía crónica ni hipergammaglobulinemia. Excepcionalmente, el estado inflamatorio puede avanzar hasta comprometer la función del hepatocito con la consiguiente falla hepática.⁵

De acuerdo con la literatura, un 40% de los pacientes adultos y un 54% de los niños con EC sin tratamiento presentan hipertransaminasemia,⁶ en tanto que un 9% de las hipertransaminemias crónicas de origen desconocido en adultos son causadas por EC no diagnosticada.^{1,5,7} No hay diferencias significativas entre pacientes pediátricos y adultos.⁸

Kaukinen⁹ publica un trabajo en el que se describe EC en 8 de 185 pacientes que requirieron trasplante por insuficiencia hepática. En ese mismo estudio, el autor revisa 11 casos de falla hepática coexistentes con EC.¹⁰

El mecanismo de lesión hepática en pacientes con EC es poco conocido. Su variabilidad y reversibilidad dependen de factores individuales, y de la duración y precocidad de la exposición al gluten. Estos pacientes tienen aumentada la permeabilidad intestinal a sustancias que, absorbidas en alta proporción por la mucosa intestinal dañada, pueden tener un efecto tóxico directo sobre el hígado.²

Por otro lado, la transglutaminasa podría transformar los antígenos dietarios o autoantígenos en factores precipitantes de una lesión inmune hepática. Asimismo, los péptidos derivados del gluten ricos en prolina y glutamina son inmunogénicos y, por lo tanto, responsables de gran parte de las lesiones. Otros factores, como

el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado secundario a la alteración del tránsito intestinal y las posibles alteraciones de los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), podrían jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad hepática crónica en los pacientes con EC.^{11,12}

Si bien se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el cual se produce una mejoría de la función hepática luego de introducir la dieta sin gluten, se sabe que, con ella, disminuye la absorción de sustancias tóxicas para el hígado, mejora el estado nutricional y desaparece el mecanismo inmunológico de lesión desencadenado por los péptidos de gliadina.¹¹⁻¹³

Nuestro paciente presentó una falla hepática aguda como manifestación inicial y aislada de EC. La definimos como una lesión hepática inflamatoria o hepatitis celíaca debido a la ausencia de anticuerpos para enfermedad hepática autoinmune, la remisión clínica al introducir la dieta sin gluten y la falta de estigmas de hepatopatía crónica. Si bien el paciente no tenía un adecuado seguimiento clínico, no se rescataron antecedentes de síntomas gastrointestinales típicos de EC.

En la anamnesis, se destacaron la introducción tardía del gluten que aumenta ligeramente el riesgo de desarrollar esta enfermedad y la corta duración de la lactancia materna, factor de riesgo de mayor relevancia.¹⁴⁻¹⁶

Además, el paciente tenía una comorbilidad inmunológica grave que pudo haber modificado la expresión de su enfermedad. Por este motivo, y debido a que la lesión criptogenética puede progresar a un trastorno hepático autoinmune, el paciente deberá continuar bajo estricto seguimiento clínico.

En cuanto a los trastornos conductuales, síntomas depresivos y autoagresiones observados, hay múltiples publicaciones referidas a las alteraciones de la conducta y la patología psiquiátrica en la EC, con presencia de calcificaciones cerebrales.¹⁷ Si bien no es un objetivo de esta comunicación el desarrollo de este aspecto, es interesante destacar que la localización en el área occipital de dichas calcificaciones fue descrita inicialmente por Gobbi en 1992, en el síndrome que lleva su nombre (EC, epilepsia y calcificaciones occipitales).¹⁸

Conclusiones

A través del caso presentado creemos importante resaltar la necesidad de realizar una

pesquisa de EC en todo paciente con hipertransaminasemia de etiología desconocida, como así también en la hepatopatía autoinmune. En este sentido, es significativo que se haya incluido esta entidad entre los estudios de pesquisa prehepático, más aún cuando la falla hepática sea de causa incierta.

La EC es una enfermedad autoinmune de impacto multisistémico, que nos obliga, como médicos clínicos, a buscar y evaluar todas sus posibles expresiones.

Agradecimientos

A las Dras. Miriam Toniatti y Ana Bonsignore por su colaboración para elaborar este artículo, y a todos los Servicios que intervinieron en el seguimiento del paciente.

Bibliografía

- Rubio Tapia A, Murray J. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46:1650-1658.
- Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allerg Immunol* 2009;36:62-70.
- Pollock DJ. The liver in coeliac disease. *Histopathology* 1977;1:421-430.
- Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, et al. Hepatic damage in children with celiac disease. *Min Ped* 1986;38:959-962.
- Maggiore G, Caprai S. The liver in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:117-119.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-657.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998;352:26-29.
- Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97:12.
- Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-888.
- Stevens F, McLoughlin R. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1015-1017.
- Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:515-518.
- Casswall T, Papadogiannakis N. Severe liver damage associated with celiac disease: finding six toddler-aged girls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:452-459.
- Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood epidemiological evidence. *Adv Exp Med Biol* 2002;503:115.
- Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293:2343-2351.
- Benito Conejero S. Calcificaciones cerebrales típicas como orientación de cuadro clínico inespecífico. *An Med Inter (Madrid)* 2006;23:3.
- Martínez Bermejo A, Polanco I. Alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad celíaca. *Rev Neurol* 2002;34(Supl. 1):S24-S33.
- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;340:439-443.
- ESPGHAN. Complementary feeding. A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2008;46:99-110.