

Casuística de interés

Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en la gestación: forma de presentación de la enfermedad celíaca

Thrombotic and hemorrhagic complications in Pregnancy: form of onset of the Celiac Disease

Dra. Cecilia Carrizo

Profesora Adjunta de Clínica Médica.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dra. Inés Sevrini

Profesora Adjunta de Clínica Médica.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2009 - XXXI;4:113-115

La Enfermedad Celíaca es una enteropatía autoinmune que afecta el intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos, precipitada por la ingesta de gluten con síntomas y signos predominantemente extraintestinales lo que retrasa su diagnóstico. Dentro de las manifestaciones hematológicas las complicaciones hemorrágicas y con menor frecuencia las trombóticas están descritas en la literatura. Presentamos el caso clínico de una paciente grávida con manifestaciones trombóticas a nivel obstétrico y complicaciones hemorrágicas maternas por déficit de factores vitamina K dependientes, las cuales fueron el hilo conductor y forma de presentación de esta enfermedad.

Palabras clave: Trombosis y enfermedad celíaca, Trastornos hemorrágicos y enfermedad celíaca, Enfermedad celíaca y embarazo.

SUMMARY: Arch Med Interna 2009 - XXXI;4:113-115

Celiac disease is an autoimmune enteropathy that affects the small intestine in genetically predisposed individuals, precipitated by the ingestion of gluten with multiple predominantly extraintestinal symptoms and signs which delays their diagnosis. Within the hematologic manifestations the bleeding and thrombosis complications are less frequently described in literature. We report the case of a pregnant patient with thrombotic obstetric events and maternal bleeding complications for deficiency vitamin K-dependent factors, which were the presentation form of this disease.

Keywords: Celiac disease and thrombosis, Bleeding disorders and celiac disease, Celiac disease and pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Celíaca constituye una patología digestiva en la cual su presentación sugiere más una alteración multisistémica que una enfermedad gastrointestinal. El Síndrome disabsortivo que determina lleva a manifestaciones predominantemente extradigestivas. Dentro de las hematológicas la más frecuentemente conocida lo constituye la anemia (2,8-8,7%), pudiendo desarrollar otras complicaciones hematológicas como las alteraciones en la crisis sanguínea menos descritas en la literatura.⁽¹⁾

Analizamos el caso clínico de una paciente con manifestaciones trombóticas a nivel obstétrico y complicaciones hemorrágicas a nivel materno por déficit de los factores vitamina K dependientes, las cuales fueron el hilo conductor y forma de presentación de esta patología.

OBJETIVO

Presentar un caso clínico donde la repercusiones obstétricas con complicaciones trombóticas y hemorrágicas en forma concomitante llevaron al diagnóstico definitivo de su enfermedad de fondo: Enfermedad Celíaca.

CASO CLÍNICO

Paciente de 30 años sin antecedentes familiares ni personales de trombosis, hipertensión arterial crónica no controlada, con antecedentes ginecoobstétricos (AGO) de 2 gestas previas con 1 aborto espontáneo anembrionado y 1 óbito de 36 sem. con retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) donde la anatomía patológica de la placenta informó infartos placentarios. Cursando su tercer embarazo de 14

semanas de gestación, se le incluye en el protocolo de estudio de trombofilia como etiología de sus complicaciones obstétricas, por lo que se solicita: MTHFR, FVL, G20210A, IL, ACA, APA, KPTT. De la paraclínica destacamos: MTHFR positiva heterocigoto (pendiente homocisteinemia basal), con ACA, IL y B2GP1 negativos en los 3 trimestres. Se inicia el tratamiento de acuerdo a las pautas actuales para pacientes con sospecha de trombofilia con enoxaparina 40 mg s/c día y 100 mg de AAS esta última hasta obtener los resultados negativos de los anticuerpos así como ácido fólico 5 mg.v/o día. Se controla mensualmente con D-dímeros por técnica de ELISA, ecografía obstétrica y ecodoppler fetoplacentario a partir de las 24 semanas de gestación. A las 18 semanas de gestación aumentan en forma progresiva y reiterada los D-dímeros (1,55; 1,90; 1,99 para un normal esperable para la edad gestacional de 1) por lo que se resuelve aumentar la enoxaparina a 60 mgs/s/c día con estabilización los mismos en 1,68 a las 22 sem. En la semana 23 agrega equimosis y hematomas espontáneos en MMII y MMSS, cursando en ese momento diarrea de 3 días de evolución. Se suspende la HBPM y se solicita crisis sanguínea urgente informando KPTT de 41 segundos y tiempo de protrombina de 12 % que se corrige con plasma alejando de esta manera la presencia de un inhibidor. Se plantea déficit de fibrinógeno, FII, V, VII y X así como se dosifica F VIII y F IX dadas las características de los hematomas de aspecto coagulopático a pesar de presentar un KPTT no alterado si bien podrían ser debidos al descenso del tiempo de protrombina. La dosificación de dichos factores revela una disminución del F IX de un 20%, con FV de 77% y FVIII de 354% con valores de referencia de: 70 – 120%, 60 – 150%, 60 – 150% respectivamente) y fibrinógeno de 352mg/dl no logrando obtener dosificación del FII, FVII ni del F X lamentablemente.

Revalorada la paciente se obtiene historia de deposiciones líquidas frecuentes de larga data similares a la actual autolimitados, que no requirieron internación ni solicitó consulta médica, con escaso aumento de peso durante la gestación por lo que se plantea enfermedad celíaca con déficit de factores vitamina K dependientes. Con el objetivo de poner de manifiesto un trastorno disabsortivo se comprueba: hemograma, con Hb: 10,3 y VCM: de 65,8, CHCM: 20,7, Ferritina 10,4, Albúmina de 2,6 g/dl, calcemia de 7,6 mg/dl. Presenta así una anemia ferropénica, una hipoalbuminemia e hipocalcemia. No se solicitó dosificación de ácido fólico debido a que la paciente ya lo estaba recibiendo pudiendo falsear el resultado. Se comienza con vitamina K 10 mgs i/v c/12 hs, luego s/c día con lo cual se normaliza el tiempo de protrombina asociada a dieta sin gluten. Desaparece la sintomatología clínica con cese del episodio diarreico y aumento de peso. Las dosis de vitamina K fueron espaciándose de acuerdo a los controles paraclínicos, realizándose inicialmente en forma diaria y luego semanal. Se intenta su aporte por v/o pero no se logra el mismo resultado lo que apoyaba aún más el trastorno disabsortivo planteado. El Fe v/o administrado posteriormente fue bien tolerado y se obtuvo buena respuesta terapéutica con normalización de las cifras de Hb y ferritina

Los Ac antiendomisio, anti gliadina y transglutaminasa resultaron positivos.

Con respecto a la HBPM la misma fue transitoriamente suspendida hasta normalizar la crisis luego de lo cual se reinstala a 40 mgs/c día durante el resto del embarazo. Las ecografías obstétricas con buen crecimiento fetal P 25- 50, con líquido amniótico normal. EcoDoppler fetoplacentarios normales.

A las 39 semanas se logra un feto vivo por cesárea con

anestesia regional con peso de 2.850 kg, apgar 9/10 sin presentar complicaciones tromboticas ni hemorrágicas tanto la madre como el bebé, continuándose con la HBPM durante los 30 días del puerperio.

La Fibrogastroscofia y biopsia realizadas finalizado el embarazo fueron positivas para el diagnóstico planteado: lámina propia con infiltrado linfoplasmocitario de grado moderado, atrofia vellositaria severa, Marsh III. Luego de lograr un buen control dietético la paciente no requirió más apoyo de vitamina K manteniéndose su crisis normal hasta la fecha. Queremos destacar que la dosificación de la proteína S (factor vitamina K dependiente) se presentó descendida en un 48% (60-150%), no así la proteína C, realizados al finalizar el puerperio cuyo valor seguramente fue más bajo en el momento de empuje y aumento de los D-dímeros. La proteína S normalmente desciende durante el embarazo de allí que su determinación al finalizar el puerperio tenga más valor para la sospecha etiológica planteada.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La Enfermedad Celíaca es una enteropatía autoinmune que afecta el intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos, precipitada por la ingesta de gluten. Su prevalencia es de aproximadamente 1,47/1000 nacidos vivos, a 1/100 variando de acuerdo a las diferentes áreas geográficas. Es decir, que en Uruguay debería haber unos 30.000 casos aproximadamente pero la Asociación de Celíacos del Uruguay (Acelu) sólo tiene registro de cerca de 3.300, lo que significa que solo un 10% presenta diagnosticada su enfermedad. Afecta a todas las edades, predomina en un 72% en el sexo femenino en nuestro país, con síntomas y signos múltiples predominantemente extraintestinales lo que atrasa su diagnóstico.^(2,3)

Debido al compromiso enterocitario puede producirse el déficit de vitaminas liposolubles como la Vitamina K lo que determina un déficit de los factores dependientes de esta vitamina: proteína C y S determinando estados de hipertrombicidad así como de los factores II, VII, IX y X produciendo manifestaciones hemorrágicas. En la literatura están descrito complicaciones ginecoobstétricas en esta patología vinculadas fundamentalmente a todos los trastornos disabsortivos que provoca: anemia por ferropenia o déficit de ácido fólico, hipoalbuminemia, hipocalcemia con las consecuencias pertinentes: amenorrea, infertilidad, menopausia precoz, abortos espontáneos y RCIU teniendo en cuenta que el ácido fólico, el hierro, la vit. K son además esenciales para la organogénesis.⁽⁴⁾

El desarrollo de enfermedad trombotica arterial y/o venosa, su repercusión a nivel obstétrico se ha vinculado en esta enteropatía en la mayoría de los casos a la presencia de anticuerpos anticardiolipina y antifosfolipídicos como patología autoinmune asociada, no siendo el caso de nuestra paciente.⁽⁵⁻¹⁰⁾ Debemos recordar que las proteínas C y S son factores vit. K dependientes, inhibidores fisiológicos de la coagulación que presentan una vida media corta en relación a los otros factores vit. K dependientes, a lo que se asocia su disminución fisiológica durante la gestación. Se puede producir así un desbalance entre los procoagulantes y anticoagulantes fisiológicos por descenso prematuro de los mismos favoreciendo los eventos tromboticos maternos como su repercusión a nivel obstétrico como el caso de nuestra paciente.⁽¹⁾

Es de destacar la asociación de déficit de proteína S con MTHFR heterocigoto, lamentablemente no pudimos realizar homocisteinemia basal donde una hiperhomocisteinemia asociada aumentaría el riesgo trombotico.⁽¹¹⁾ Esta alteración

se agrava al tener déficit de ac fólico como se observa en esta enteropatía, motivo por el cual se indicó ac. fólico al tratamiento de esta paciente. El control seriado con los D-dímeros puso de manifiesto en forma precoz esta complicación que se corrigió con el aumento de la HBPM.

Si bien en la literatura están descritos casos de complicaciones tromboticas y hemorrágicas⁽¹²⁻¹⁴⁾ como forma de presentación de esta enteropatía por déficit de los factores vit. K dependientes, no encontramos estas complicaciones que se presentarán en forma sucesiva en una misma paciente cursando una gestación. Esto constituyó un verdadero desafío para los médicos tratantes logrando con éxito un embarazo a término con feto vivo, de buen peso y sin complicaciones hemorrágicas ni tromboticas durante la cesárea y el puerperio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olano C, Trucco E, Gabús R, Maidana L, Zeballos E. Evaluación de los estados de hipertrombicidad en la enfermedad celíaca del adulto. *Revista GEN* Julio-Sep; 2006 60 (3)
2. Consultar: <http://www.gastro.hc.edu.uy/CLASES%2007-08/complic-celiac.pdf>
3. Asociación de Celíacos del Uruguay. Disponible en: www.acelu.org
4. Stazi AV, Trinti B. Reproductive aspects of celiac disease. *Ann Ital Med Int* 2005 Jul-Sep;20(3):143-57.
5. Jorge O, Jorge A, Camus G. Celiac disease associated with antiphospholipid syndrome *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Feb;100(2):102-3.
6. Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekbohm A, Montgomery SM Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with celiac disease. *Br J Haematol.* 2007 Oct;139(1):121-7.
7. Karoui S, Sellami MK, Laatar AB, Zitouni M, Matri S, Laadhar L. et al. Prevalence of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2007 Apr;52(4):1096-100. Epub 2007 Feb 21.
8. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, Cattaneo M, Tagliabue L, Rondonotti E. et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;3(6):574-80.
9. Gaggero P, Olano C, Tolva J, Zeballos E. Determinación de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico en pacientes celíacos adultos *Rev Col Gastroenterol* vol.22 no.2 Bogotá Apr./ June 2007
10. Solís G, Blanco C, Suárez A, Román F, Fernández E, Fernández N, Solís J, Mier L. Enfermedad celíaca materna no diagnosticada y riesgo de tener hijos con bajo peso al nacimiento. *Rev. esp. enferm. Rev. esp. enferm. dig.*;100 (6) Madrid jun. 2008.
11. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, Cattaneo M, Tagliabue L, Rondonotti E, Formenti S, De Franchis R, Vecchi M. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;3(6):574-80.
12. Vaynshtein G, Rosenbaum H, Grosiman G, Marcel A. Celiac sprue presenting as severe hemorrhagic diathesis due to vitmikh K deficiency. *IMAJ* 2004;6:781-783.
13. Djuric Z, Zivic S, Katic V. Celiac disease with diffuse cutaneous vitamin K-deficiency bleeding. *Adv Ther.* 2007 Nov-Dec;24(6):1286-9.
14. Chen C, Cumbler E, Triebing A. Coagulopathy due to celiac disease presenting as intramuscular hemorrhage. *J Gen Intern Med.* 2007;22(11):1608-1612.