

Coagulopatía asociada a síndrome de malabsorción por enfermedad celíaca

MANUEL JORQUERA-ROMÁN^{1B}, MARÍA FRANCISCA FUENTES-MONSALVE^{2B},
MARÍA FERNANDA RAMOS GONZALEZ³, FABIOLA SEPÚLVEDA ZARATE¹,
GUSTAVO CONTRERAS BRUCE¹.

Coagulopathy associated with celiac disease malabsorption syndrome

Abstract

This article describes a 19-y-old patient with abdominal pain and signs of malnutrition. She had been treated previously with an antibiotic for chronic diarrhea. Laboratory analyses showed the presence mild hypoalbuminemia, and considerably prolonged prothrombin time. Tests revealed that hemostasis improved after the patient received fresh frozen plasma and vitamin k. A coagulation profile showed a decrease in clotting factors V, VII, IX, and fibrinogen. Positive serology (immunoglobulin A antitissue transglutaminase and immunoglobulin A antiendomysial antibodies) and small bowel mucosal histopathology confirmed the presence of celiac disease (CD).

The girl recovered completely after she was put on a gluten-free diet. Vitamin K-deficiency is a rare complication that occurs in celiac disease manifestations. In addition to antibiotic therapy, treatment with other drugs that influence vitamin K resorption and metabolism may increase the risk of bleeding in patients with CD with hypoprothrombinemia.

Keywords: Celiac Disease, vitamin k deficiency, malabsorption syndrome.

1. Servicio de Medicina Adulto, Hospital Regional de Talca, Chile.

2. Escuela de Medicina, Universidad de Talca, Talca, Chile.

3. Médico en etapa de Destinación y Formación, CESFAM Las Américas, Talca, Chile.

a. Licenciado en Medicina.

b. Residente Especialidad de Medicina Interna.

Correspondencia

Manuel Jorquera Román.
E-mail: mJORQUERA@hospitaldetalca.cl.
Dirección: 1 norte #1951, Hospital de Talca.

Introducción

La enfermedad celíaca, también conocida como enteropatía sensible al gluten, es una enfermedad inflamatoria común del intestino delgado mediada por el sistema inmunitario causada por la sensibilidad al gluten de la dieta. Los estudios epidemiológicos que utilizan pruebas serológicas con verificación de biopsia han informado prevalencias de 1:70 a 1: 300 en la mayoría de los países.¹ Los pacientes pueden presentar signos clásicos, que incluyen diarrea con heces flotantes voluminosas, malolientes debido a esteatorrea y fla-

tulencia. Estos síntomas van acompañados de las consecuencias de la malabsorción, como pérdida de peso, anemia grave, deficiencia de vitaminas liposolubles A, D, E y K, deficiencia de minerales zinc, cobre calcio.² El tratamiento más efectivo es una dieta estricta libre de gluten.

Caso Clínico

Paciente de 19 años con antecedentes de anemia severa durante embarazo que requirió 10 dosis de hierro endovenoso, sin antecedentes quirúrgicos, alergias o consumo de

sustancias. Refiere historia desde 6 meses de evolución de dolor abdominal tipo cólico de predominio postprandial, EVA 6/10, asociado a deposiciones líquidas, intermitentes sin elementos patológicos que fueron aumentando en frecuencia e intensidad llegando a ser mayor a 15 veces por días. Destaca la pérdida de peso aproximadamente de 13 Kg en un periodo de 3 meses, con peso de ingreso 41 Kg (peso referencial 54 kg). Consulta en el servicio de urgencias ya que en la última semana se asocia a náuseas, vómitos, anorexia, coluria y acolia sin fiebre.

Al ingreso destaca al examen físico en urgencias un abdomen blando, depresible, doloroso en epigastrio e hipocondrio derecho, asociado a signo de Murphy esbozado, se aprecia enflequecida sin otros hallazgos a destacar, se solicitan exámenes de laboratorio que resumen en la tabla 1, dado que el cuadro clínico impresiona origen biliar y de probable resorte quirúrgico se solicita ecografía abdominal que reporta colecistitis aguda con múltiples cálculos. Vía biliar intra y extrahepática sin dilatación y páncreas morfología normal (Figura 1). Se decide hospitalizar en el servicio de medicina por cuadro de coagulopatía no precisada y asociada a desnutrición con albúmina 2,3 g/dL y se difiere cirugía. Durante hospitalización se transfunde con 4 unidades de plasma fresco congelado y se inicia tratamiento antibiótico con ceftriaxona 2 grs ev + metronidazol 500 mg c/8 hrs ev completando 7 días. Dado contexto se realiza estudio dirigido de síndrome diarreico crónico asociado a síndrome de malabsorción, se solicita una endoscopia digestiva alta que informa a la macroscopía el bulbo y la segunda porción con mucosa de aspecto nodular y pliegues disminuidos, compatibles con una duodenitis crónica, test de ureasa negativo, se toman 5 muestras para biopsia (Figura 2). Entre los exámenes inmunológicos se estudia anticuerpos anti-endomisio (IgA) que resulta positivo a una dilución >1/80 y anticuerpo anti-transglutaminasa

(IgA) que también resulta positivo >160 EU/mL. Sumando todos los antecedentes, se plantea el diagnóstico de enfermedad celíaca a la espera de la biopsia, se inicia dieta libre de gluten, se repone vitamina K 10 mg ev día, ácido fólico 5 mg día vo, calcitriol 0.25 mg con buena respuesta clínica, disminución de las deposiciones, mejoría del dolor abdominal y durante la hospitalización recupera aproximadamente 5 Kg. de peso y se da de alta hospitalaria. Al control ambulatorio se recibe resultado de biopsia compatible con enfermedad celíaca, la arquitectura celular se clasifica como 3b de Marsh-Oberhuber modificado y exámenes dentro de rango normal. (Figura 3)

Discusión

La enfermedad celíaca es la causa más común de síndrome de malabsorción en Europa y América del Norte.³ En la enfermedad celíaca, la exposición al gluten de la dieta causa inflamación de la mucosa, hiperplasia de las criptas y atrofia de vellosidades en el intestino delgado.⁴ El síntoma más frecuente en la enfermedad celíaca es la diarrea (43%); seguido de anemia (8%), pérdida de peso (6%) y dolor abdominal (5%). El restante 32% de los pacientes son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos.⁵

El retraso en el diagnóstico de la enfermedad celíaca es común, en promedio 11 años.⁶ Alrededor del 47% de los pacientes son diagnosticados de forma errónea y de aquellos con síntomas clásicos de enfermedad celíaca, el 59% son diagnosticados como síndrome del intestino irritable.⁷

En pacientes con enfermedad celíaca no tratada, en un 20% puede existir una alteración en el tiempo de protrombina (INR >1,4).⁸ Un estudio investigó la prevalencia de la alteración en el tiempo de protrombina en adultos con enfermedad celíaca no tratada. De un total de 390 pacientes con enfermedad celíaca, 72 pacientes (18,5%) mostraron un tiempo

de protrombina prolongado.⁹ La coagulopatía presente en pacientes con enfermedad celíaca es generalmente asintomática¹⁰ y se corrige rápidamente con la administración parenteral.¹¹ La vitamina K es una de las vitaminas liposolubles, existen 2 formas en que las adquirimos, la primera es con los alimentos donde se absorbe en el intestino delgado y el otro origen es bacteriano y se absorbe en el colon.¹² La vitamina K proveniente de los alimentos está unida a proteínas y es separada por las enzimas pancreáticas y solubilizada en micelas por las sales biliares antes de su absorción como quilomicrones para llegar al hígado. En los hepatocitos, la vitamina K es esencial para sintetizar los factores de coagulación, siendo crítica su presencia para poder carboxilar el ácido carboxiglutámico que esta presente en los factores VII, IX, X y protrombina.¹³ La carboxilación mejora la afinidad de estos factores por los fosfolípidos en la superficie de las plaquetas por lo su déficit provoca un aumento en el tiempo de coagulación. El tratamiento de elección para la enfermedad celíaca es mantener de forma permanente una dieta libre de gluten, aunque se espera que la resolución a nivel histológico puede tardar hasta 2 años en el 35% de los pacientes que se mantienen con una dieta libre de gluten.¹⁴

Conclusión

La enfermedad celíaca es una patología autoinmune que se presenta principalmente como un síndrome diarreico crónico, a medida que avanza la enfermedad pueden aparecer síntomas de malabsorción intestinal. Generalmente las alteraciones que se describen en la literatura son producto de la malabsorción del hierro, folato y vitamina B12, siendo el déficit de vitaminas liposolubles una presentación poco frecuente. El déficit de vitamina K asociado a alteración en las pruebas de coagulación es un hallazgo que se asocia a mayor morbilidad. Se han descrito casos de hema-

tomas cutáneos,¹⁵ hematuria¹⁶ y hemorragias severas,¹⁷ por lo que se debe tener en consideración al momento de realizar la anamnesis y examen físico en pacientes con diarrea crónica que se sospeche enfermedad celíaca.

Referencias

1. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14;18(42):6036-59.
2. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, Villanacci V, Carabellse N, Ricci C, Lanzini A. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):253-8.
3. Catassi C, Räscher IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994; 343:200-3.
4. Lebowitz B, et al. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018; 391(10115):70-81.
5. Lo W, Sano K, Lebowitz B, et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-398.
6. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 126-131.
7. Corazza GR, Brusco G, Andreani ML, et al. Previous misdiagnosis and diagnostic delay in adult celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 324- 325.
8. Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, et al. Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 219-223.
9. Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, et al. Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:219-23.
10. Laudage G, Schirp J. Life threatening epistaxis due to plasma coagulation disorder as a

partial manifestation of gluten sensitive enteropathy *Leber Magen Darm* 1995; 25: 94-96.

11. Bottaro G, Fichera A, Ricca O, et al. Effect of the therapy with vitamin K on coagulation factors in celiac disease in children: *Pediatr Med Chir* 1986; 8: 551-554.

13. Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. *Hematology/oncology clinics of North America*, 2000;14:339-53.

14. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood*. 1999;93:1798.

15. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease

on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459-463.

16. Djuric Z, Zivic S, Katic V. Celiac disease with diffuse cutaneous vitamin K-deficiency bleeding. *Adv Ther*. 2007 Nov-Dec;24(6):1286-9.

17. Duetz C, Houtenbos I, de Roij van Zijdewijn CLM. Macroscopic hematuria as presenting symptom of celiac disease. *Neth J Med*. 2019 Feb;77(2):84-85.

18. B. Granel, P. Rossi, Y. Frances, J.-F. Henry, Bilateral massive adrenal haemorrhage revealing coeliac disease, *QJM: An International Journal of Medicine*, 2005, Jan; 98 (1) 70-71.

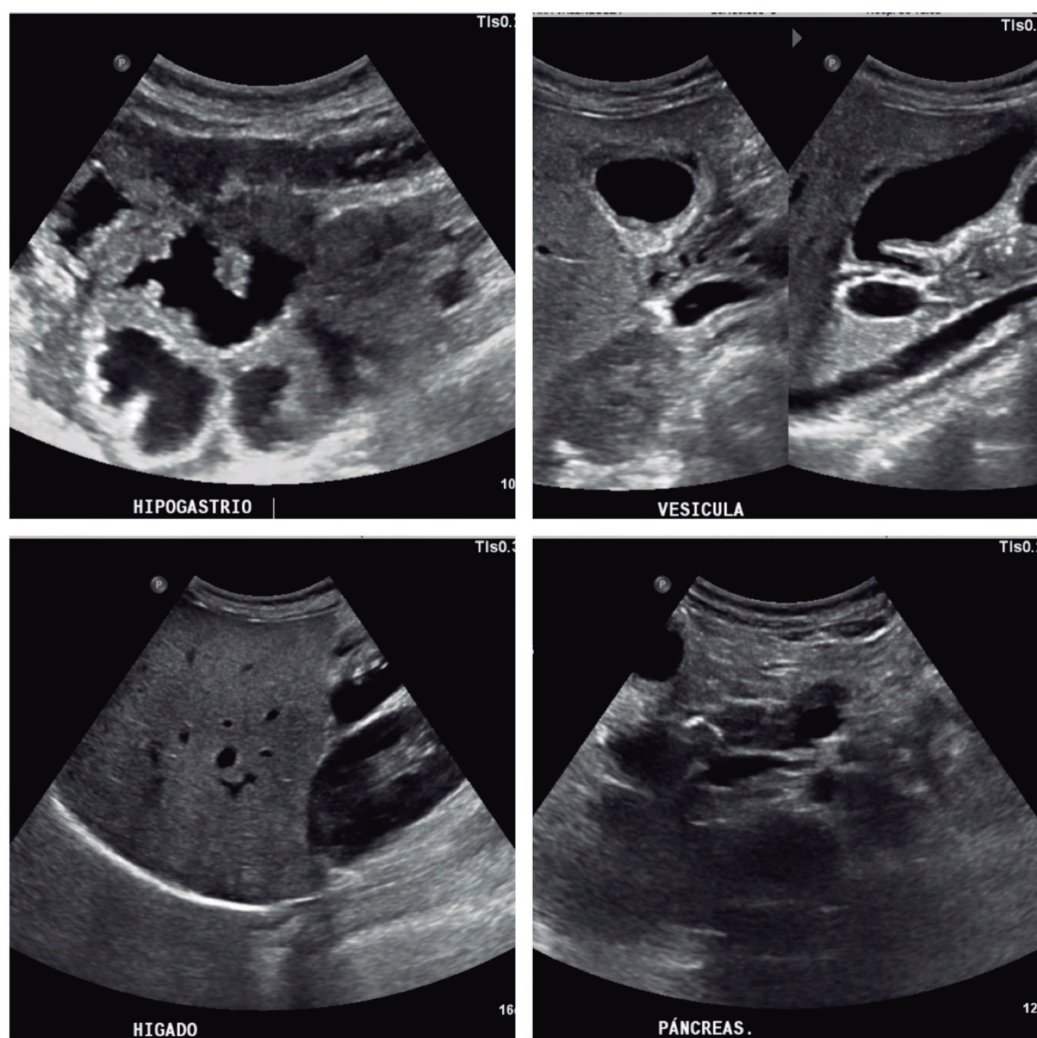


Figura 1 Ecografía abdominal.

Hígado de forma y tamaño conservado, ecogenicidad aumentada, de bordes lisos, no se identifican lesiones focales. La vesícula biliar de paredes mínimamente engrosadas de hasta 4 mm, con mínimo edema vesicular y Murphy ecográfico positivo, presenta escaso barro biliar en su interior y micro litiasis. Vía biliar intrahepática y extrahepática parcialmente visible por meteorismo colónico, en segmentos visibles no se evidencia material ecogénico endoluminal. Engrosamiento difuso parietal de las asas intestinales visibles. Abundante líquido libre abdominal pélvica de predominio en región pélvica.

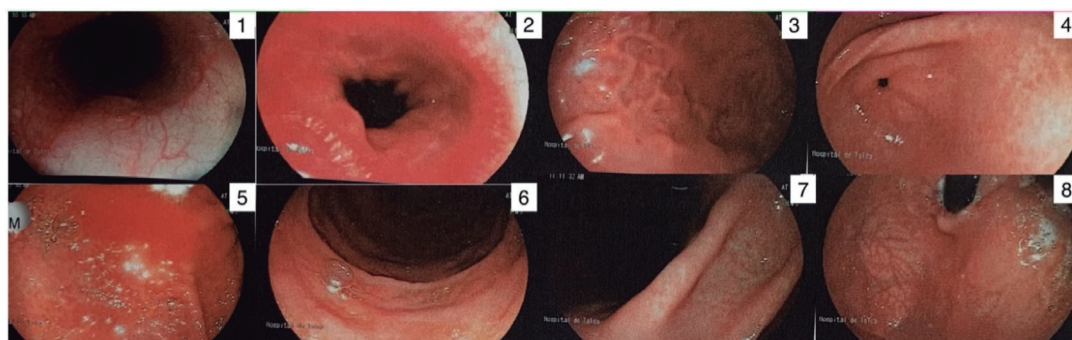


Figura 2 Endoscopia Digestiva alta

Esófago con mucosa de aspecto normal, Línea Z a 37 cm de la arcada y a 1 cm del pinzamiento hiatal. Estómago con mucosa normal y sin lesiones. En bulbo y segunda porción del duodeno se aprecia la mucosa de aspecto nodular y pliegues disminuidos, se concluye duodenitis crónica. Test de Ureasa negativo.

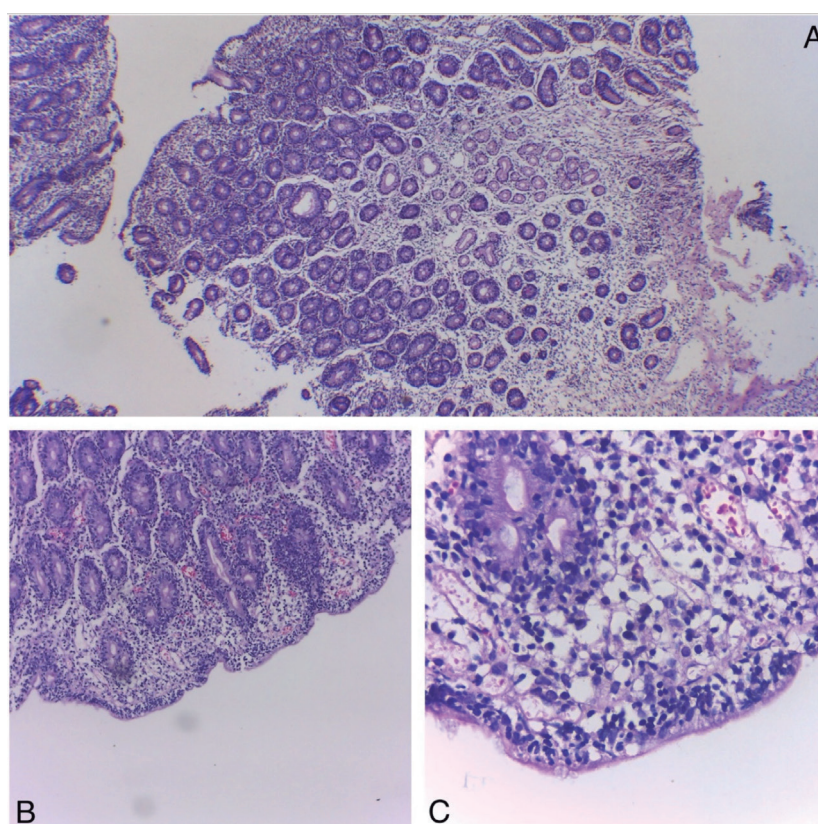


Figura 3 Biopsia de duodeno al microscopio de luz.

Tinción hematoxilina & Eosina, imagen A 40x, B 100X y C 400x: Fragmento de mucosa duodenal con distorsión de la arquitectura, con infiltrado aumentado de linfocitos. intraepiteliales de 43/100 células epiteliales. Hiperplasia de las criptas y vellosidades moderadamente aplanadas, (Clasificación 3b de Marsh-Oberhuber modificado). Lámina propia con infiltrado inflamatorio linfocitario.