

Hepatopatía y enfermedad celiaca en niños

Hepatopathy and Celiac Disease in Children

Ortiz-C LM, Samudio-D GC, Zacur M, Avalos DS.*

RESUMEN

Introducción: La enfermedad celiaca puede acompañarse de alteraciones hepáticas desde elevaciones enzimáticas, enfermedad grasa, hepatitis, etc. **Objetivo:** Para conocer su prevalencia y caracterizar la hepatopatía en pacientes celiacos se realizó este trabajo. **Material y Método:** Retrospectivo, de prevalencia, de enero de 1997 a diciembre de 2004. **Resultados:** 67 pacientes fueron incluidos, 38 mujeres y 29 varones (1:1,3). La edad de diagnóstico fue en promedio de 15,14 meses (8 meses - 11 años). La sintomatología de EC fue diarrea 86%, distensión abdominal 54%, náuseas y vómitos 46%, en 43% adelgazamiento, en 40% palidez, anorexia en 38%, cambio de carácter en 34%, edema 30% detención del crecimiento en 22%, astenia e hipotonía en 16% de los casos respectivamente. No se encontró síntoma patognomónico de afectación hepática. Se realizó ecografía abdominal en 12, en 6 (50%) se encontró hepatomegalia. Se midió la GOT en 29, encontrándose alteración en 15 (51%). Se categorizó a los aumentos, según su incremento de una, dos, tres, cuatro o cinco veces más que el valor normal. Considerando como de riesgo el incremento por encima de tres veces el normal, encontramos a 12 de los pacientes en esa situación. GPT: se midió GPT en 27, se encontró alteración de esta enzima en 9 (33%). También en ellos se realizó la categorización por aumento de uno a cinco veces el valor normal reportado por laboratorio, encontrándose que sólo en un caso los valores fueron mayores de cinco veces, en los restantes 8 pacientes el aumento fue sólo de una vez el valor normal. La edad promedio de los pacientes con transaminasitis fue de 2 años 4 meses, con una mínima de un año y máxima de 7 años. No hubo correlación entre síntomas de posible origen hepático y el aumento de GOT en los pacientes estudiados. Se registró mortalidad en un solo paciente (1,5%). **Conclusiones:** La transaminasitis se encontró en 30% de los pacientes con EC estudiados, por lo que siempre debería ser investigado.

Palabras claves: Hepatopatía, enfermedad celiaca, niños.

SUMMARY

Introduction: Celiac disease can be accompanied by hepatic changes including elevated enzyme levels, fatty liver disease, hepatitis, etc. **Objective:** This study was done to find the prevalence of and describe hepatopathy in celiac patients. **Materials and Methods:** A retrospective prevalence study covering the period January 1997 to December 2004. **Results:** The study included 67 patients: 38 girls and 29 boys (1:1.3). Age at diagnosis was on average 15.14 months (range: 8 months to 11 years). The symptom complex for celiac disease included diarrhea 86%, abdominal distension 54%, nausea and vomiting 46%, weight loss 43%, pallor 40%, anorexia 38%, changes in character 34%, edema 30%, failure to thrive and grow 22%, and debility and hypotonia in 16% of the cases. No pathognomonic symptoms of hepatic disorders were found. Abdominal ultrasound was done in 12 patients, in 6 (50%) of these hepatomegaly was found. AST was performed in 29 patients, with changes found in 15 (51%). The increases were classified as being one, two, three, four, or five times normal value. Using a three-fold or higher increase to define at risk patients, we found 12 patients in that state. ALT: ALT was performed in 27 patients, with enzyme changes found in 9 (33%). These patients were also classified as one- through five-times normal value according to the laboratory results; only one patient was found with a five-fold or greater value, in the other 8 patients the value was less than twice normal value. The average age of the patients with unexplained elevated liver enzymes (transaminasitis) was 2 years 4 months (28 months), with a range of from one-year to seven-years of age. No correlation was found between possibly hepatic symptoms and the elevated AST in the patients studied. Only one death was recorded (1.5%). **Conclusion:** Unexplained elevated liver enzymes (transaminasitis) were found in 30% of the patients with celiac disease studied, for which reason it should always be investigated.

Key words: Liver diseases, celiac disease, child.

* Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay.

INTRODUCCION

La enfermedad celiaca es una intolerancia del intestino delgado al gluten. Aunque la mayoría de los pacientes presenta síntomas relacionados al tracto gastrointestinal, se han descrito variadas manifestaciones extraintestinales, incluyendo un amplio número de enfermedades hepato biliares, como elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas, hepatitis inespecífica, enfermedad grasa hepática no alcohólica y enfermedad autoinmune y colestásica del hígado (1). Por otro lado la enfermedad celiaca (EC) puede causar una elevación inexplicada de los niveles enzimáticos hepáticos, que se normaliza con la dieta sin gluten.

También se ha encontrado asociación entre EC y cirrosis biliar primaria, pero hay poca información acerca de la asociación de EC y colangitis autoinmune (2). Este estado también fue mejorado con la dieta sin gluten, según el trabajo reportado por Sedlack y colaboradores.

Farre (3) realizó un estudio sobre 114 pacientes con enfermedad celiaca confirmadas por biopsia, en los cuales encontró aumento de aminotransferasas que se normalizó con dieta sin gluten. La prevalencia de hipertransaminasemia asintomática observó en 32% de la población al diagnóstico de EC, sin diferenciar en ese momento entre formas clásicas o atípicas. Encontró hipertransaminasemia como única manifestación en 4,3% de los casos. Otro hallazgo interesante en este grupo de pacientes consistió en que la alteración de las aminotransferasas fue más frecuente en los pacientes de 2,9 +/- 0,4 años de edad, en contraste con aquellos de 5 años, cuyas transaminasas eran normales. Sin embargo al separar la EC en sus formas clásica y atípica, la alteración de aminotransferasas para el grupo con forma clásica aumentó hasta un 73%.

Dugan (4) por su parte postula que la asociación de EC con otras enfermedades podría responder a una causa auto inmune y entre las manifestaciones ocasionadas por la misma se encuentra la hepatitis o transaminasitis, reportando hasta un 40% de niños con EC y este desorden. También él, como otros autores reporta la resolución clínica y laboratorial por medio de la dieta libre de gluten.

Otros autores también hablan de la asociación de EC y hepatopatía con alteración grave como colangitis y otras enfermedades autoinmunes (5).

Diferentes estudios (6) apoyan el hecho de que existen anomalías hepáticas en pacientes con EC no tratada. Por lo tanto se recomienda que las investigaciones para enfermedades hepáticas no diagnosticadas, debería incluir la prueba de transaminasas, ya que si bien es raro, de no tratarse la enfermedad hepática relacionada a EC podría progresar a enfermedad terminal. Es importante recalcar que la cirrosis biliar primaria ha sido claramente relacionada a EC.

Sin embargo, cuando se plantea la búsqueda de enfermedad celiaca en población con hipertransaminasemia crónica elevada de causa inexplicada, la prevalencia de EC en esta población sólo alcanzó 1,4%, por lo que este autor plantea, que debido a su baja prevalencia, las pruebas diagnósticas de EC tal vez no deberían ser una prueba de primera línea en este tipo de pacientes (7).

La asociación de EC con hepatopatías es un hecho, pero su origen aún no se encuentra determinado. Es sabido que la EC se encuentra epidemiológicamente asociada con infección crónica por hepatitis C. Debido a que esta infección es mucho más frecuentemente encontrada en enfermedades hepáticas auto inmunes, debería también ser investigada en pacientes con EC (8).

Otros autores citan a la EC como causa demostrada de hipertransaminasemia criptogénica. En un pequeño porcentaje de pacientes con EC se ha encontrado asociación con otras enfermedades auto inmunes, tales como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis auto inmune (9).

Se describen tres tipos de enfermedad hepática asociada a EC, y representan el espectro de la misma enfermedad, donde factores inherentes al tiempo de exposición al gluten pueden influenciar en la severidad y patrón de disfunción hepática (10).

Al momento del diagnóstico de EC, se puede encontrar disfunción hepática, caracterizada por leve aumento de las transaminasas con niveles normales de bilirrubina hasta en 54% de los niños, y en la mayoría de los casos puede normalizarse dentro de los 12 meses de exclusión del gluten.

La mayoría de los trabajos en pediatría describen la forma leve de afectación hepática, así tenemos que sobre 104 pacientes pediátricos turcos, con medias de edades entre 5,9 a 4,1 años, se encontró aumento de alanina aminotransferasa en 38,3% de los pacientes, niveles que retornaron a la normalidad con dieta libre de gluten (11).

En un grado más severo, se puede encontrar enfermedad histológica grave, incluyendo hepatitis crónica, fibrosis y cirrosis que se han reportado tanto en niños como en adultos, y aún en estas circunstancias de gravedad, responden a la dieta libre de gluten.

Es posible que los trastornos histológicos hepáticos descritos como transaminasitis o enfermedad hepática crónica pudieran ser causados por un proceso auto inmune.

Existe un riesgo incrementado de tres veces de que la cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria se presenten en personas con EC en relación con la población general. Los datos que sostienen la asociación de estas dos entidades con fenómenos auto inmunes son contradictorios, y parece ser más débil en su asociación con cirrosis biliar primaria (12).

También la afectación hepática, con base auto inmune ha sido epidemiológicamente asociada a la pre-

sencia de Hepatitis C (8).

Estudios realizados en niños con EC, como el de Lindblad (13) sobre 124 pacientes, 50% de ellos presentaron alteración de las transaminasas, aproximadamente 25% de los niños de 4 o más años de edad tuvieron marcadores hepáticos alterados durante el periodo de estudio. Cerca de 10% de los pacientes, desarrollaron cirrosis o fibrosis avanzada, siendo el momento del desarrollo de los mismos el período pre puberal o pubertad. Lo interesante de este estudio es que al hacer el seguimiento de estos pacientes, ninguno desarrolló enfermedad hepática en la vida adulta.

La importancia de determinar si el paciente posee una afectación crónica hepática está estudiada por muchos autores, pero es Zeuzem S., que con mucha claridad expone que esta comorbilidad empeora la malabsorción, y consecuentemente el cuadro clínico de la EC (14). En muchos casos la única manifestación de la EC puede ser el aumento de las transaminasas hepáticas, por lo que debe ser investigada esta enfermedad en los pacientes con hepatopatías crónicas (15).

Con la intención de establecer si los pacientes en edad pediátrica, con diagnóstico de EC que acuden a nuestro nosocomio, tiene afectación hepática, se realizó este trabajo.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo del estudio es evaluar la presencia de hipertransaminasemia en una población pediátrica con enfermedad celiaca.

Objetivos específicos

- 1.- Evaluar el nivel sanguíneo de la GPT en pacientes pediátricos con enfermedad celiaca
- 2.- Evaluar el nivel sanguíneo de la GOT en pacientes pediátricos con enfermedad celiaca

POBLACION

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Diagnóstico de enfermedad celiaca confirmada por anatomía patológica
- Tener medición de GPT y/o
- Tener medición de GOT

Criterios de exclusión

- Mayor de 18 años
- No tener medidas ninguna de las transaminasas en sangre

MATERIAL

Se utilizó las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de EC, confirmados por anatomía patológica y con o sin alteración de transaminasas en los estudios realizados.

METODO

Estudio retrospectivo, transversal de prevalencia. Realizado en un período de 9 años, desde enero de 1997 a diciembre de 2004

RESULTADOS

Un total de 67 pacientes fueron incluidos, de ellos 38 fueron mujeres y 29 varones, con una proporción 1:1,3 a favor de mujeres. (Fig. 1)

La edad de diagnóstico fue en promedio de 15,14 meses.

Con una mínima de 8 meses y una máxima de 11 años.

La procedencia fue variada, por tratarse de un centro de referencia de alta complejidad.

La sintomatología al ingreso, sobre 67 pacientes, fue la siguiente: diarrea 86% de los pacientes, distensión abdominal en 54%, náuseas y vómitos en 46% de los pacientes, en 43% de los pacientes se encontró disminución de tejido subcutáneo, también en alto porcentaje, 40%, se encontró palidez, anorexia en 38%, cambio de carácter en 34%, edema en 30% de los casos, detención del crecimiento en 22%, astenia e hipotonía en 16% de los casos respectivamente. Como podrá notarse los signos y síntomas más importantes que sobrepasaron en 45% de las presentaciones fueron diarrea, distensión abdominal, náuseas y vómitos. En ningún caso se relata la presencia de ictericia. (Fig. 2)

Al investigar la sintomatología hepática en forma más específica nos encontramos que, además de las náuseas y vómitos, que pudieran corresponder a su patología de base, no se encontró otro síntoma atribuible

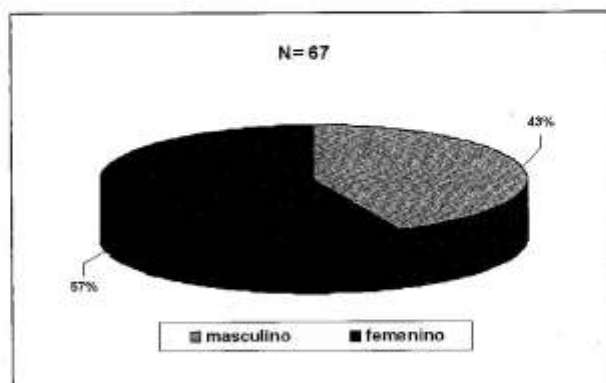


Figura 1: Distribución por sexo.

sólo a afectación hepática. Al examinar los estudios de imágenes encontramos lo siguiente: de 67 pacientes, se realizó ecografía abdominal en 12, de éstos, sólo en 6 pacientes (6,9%) del total de los 67 resultó con hígado aumentado de tamaño, pero si consideramos que sólo en 12 pacientes se realizó ecografía y que de ellos 6 o sea 50% tenía hígado aumentado de tamaño, se convierte en un porcentaje interesante de afectación hepática (Fig. 3).

Examinando los análisis laboratoriales de movilización de enzimas hepáticas, decidimos categorizar a aquellos pacientes que presentaran alguna alteración en las mismas, para ello analizamos en forma separada la alteración de GPT, y de GOT, además de analizar la alteración de ambas a la vez.

Del total de 67 pacientes, se midió la GOT en 29 pacientes, encontrándose alteración en esta enzima en 15 de ellos, lo que hace un total de 51 % de los casos examinados. Además se categorizó a los aumentos, según su incremento de una, dos, tres, cuatro o cinco veces más que el valor normal para el corte referido por el laboratorio, tomando en cuenta la edad del paciente. Considerando como de riesgo para el paciente un incremento de los valores normales por encima de tres veces, encontramos que 12 de éstos pacientes se

encontraban en esa situación, tal como se pasa a describir a continuación: con aumento de una y dos veces el valor normal de GOT se encontraron uno y dos pacientes respectivamente, con aumento de tres veces el valor se encontraron 4 pacientes, con aumento de 4 veces dos pacientes y con aumento de cinco veces el valor normal seis pacientes. Es importante acotar que de estos últimos pacientes ninguno presentó datos de falla hepática durante su internación. Todos estos resultados pueden verse en la figura 4.

Al analizar los datos de otra enzima hepática de importancia como la GPT encontramos los siguientes resultados: no se realizó GPT en 40 de los 67 pacientes (59%), de los restantes 27 pacientes en los que sí se realizó, se encontró alteración de esta enzima en 9 de ellos, lo que hace un total de 33% de alteración de los sí estudiados. También en ello se realizó la categorización por aumento de uno a cinco veces el valor normal reportado por laboratorio, encontrándose que sólo en un caso los valores fueron mayores de cinco veces, en los restantes 8 pacientes el aumento fue sólo de una vez el valor normal. Todos estos datos pueden verse en la figura 5.

La edad promedio de los pacientes con transaminasitis fue de 2 años 4 meses, con una mínima de un año y máxima de 7 años.

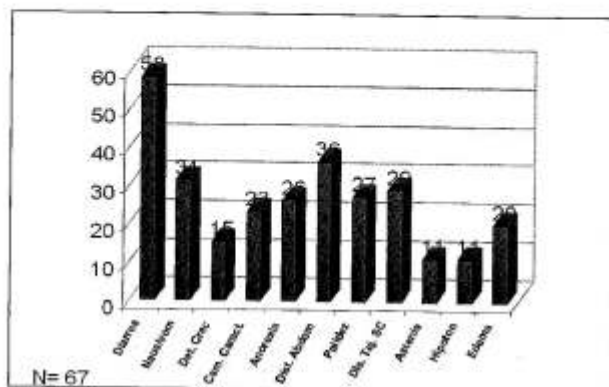


Figura 2: Signos y síntomas en pacientes celíacos

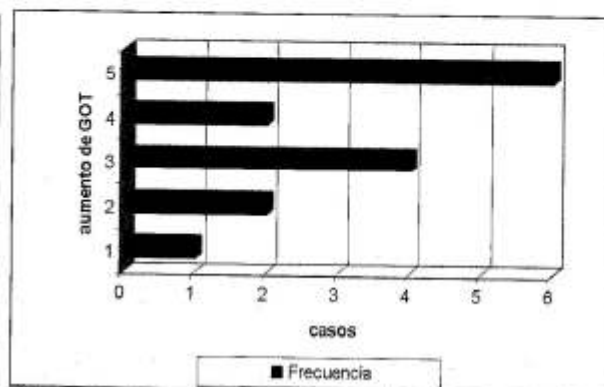


Figura 4: Aumento de GOT en paciente con Enfermedad Celíaca

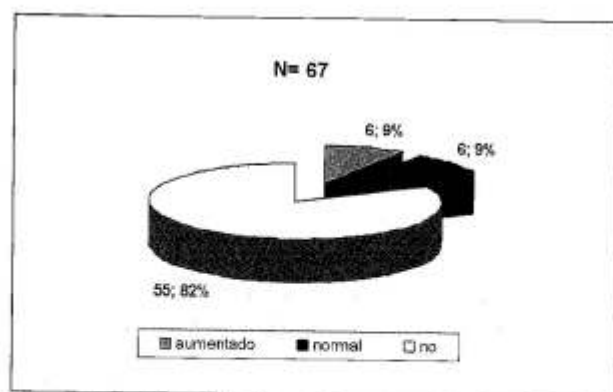


Figura 3: Afectación hepática según ecografía

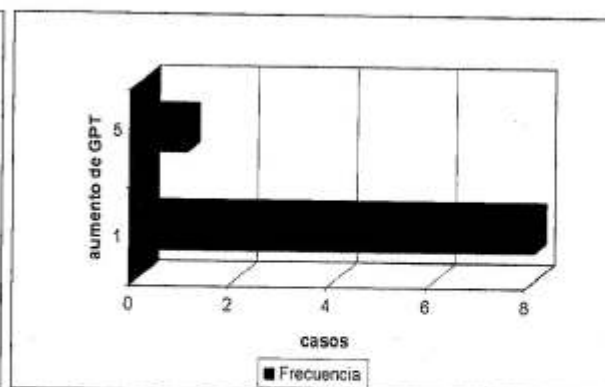


Figura 5: Aumento de GPT en pacientes con Enfermedad Celíaca

Tratando de establecer correlación entre síntomas de posible origen hepático y el aumento de GOT en los pacientes estudiados, analizamos a aquellos que tuvieron aumentos de dichas enzimas por encima de niveles considerados para nosotros como significativos, o sea, y cinco veces el valor normal de laboratorio para la edad, y encontramos los siguientes datos: para náuseas y vómitos se encontró que la relación no fue significativa, ya que se presentó en uno de los cuatro pacientes con aumento de 3 veces el valor normal, en los dos pacientes de cuatro veces el título aumentado y en 3 de los que lo tenían aumentado cinco veces. La relación, sin embargo no fue significativa. ($p= 0,2$)

Al analizar dolor abdominal en los pacientes con GOT aumentada, sólo uno de ellos presentó dolor abdominal, correspondiendo a uno de los que entraron en la categoría de cinco veces de aumento de los valores normales. ($p= 0,3$)

No encontramos otros síntomas abdominales de importancia estadística en el grupo con enzimas hepáticas aumentadas.

Ningún paciente presentó sangrado o signos de insuficiencia hepática. No se registró mortalidad ni letalidad en el presente estudio.

DISCUSION

En el presente trabajo de investigación de alteraciones hepáticas en pacientes con enfermedad celiaca hemos tratado de abarcar los siguientes aspectos de afectación: sintomatología, imágenes y laboratorio, unidos al desenlace final del paciente.

En la presente serie no hubo diferencia importante en la prevalencia de EC entre ambos sexos, al igual que lo reportado por la literatura (5-9) y la edad de presentación de los casos se corresponde con lo esperado para diagnóstico de enfermedad celiaca.

Si bien los síntomas de ingreso de los pacientes corresponden a los clásicos de la EC; se registraron durante su internación, en los pacientes a los cuales se les midió, aumento de GOT y GPT, alcanzando el porcentaje de afectación hepática diagnosticada de esta manera a un total de 33% de afectación medida por aumento de GOT, (a la cual a partir de este momento nos referiremos como transaminasitis) porcentaje similar de lo reportado por Farre sobre 114 pacientes, en los cuales no se diferenció entre portadores de EC típica o atípica (3). Nosotros, al igual que el citado autor, tampoco diferenciamos EC típica de la atípica en la búsqueda de la alteración de las enzimas hepáticas.

La edad de afectación hepática fue en promedio de 2,4 lo que se asemeja a lo encontrado por Dugan, quien relata mayor afectación a los 2,9 años (4).

Al comparar con otros investigadores, como Dugan (4-6), encontramos que nuestra prevalencia de

afectación hepática se encuentra en los valores esperados para los diferentes autores. Varios de ellos mencionan (8,11,12) la asociación de EC con hepatopatías autoinmunes, en nuestra presente serie fue incluido un paciente con estas características, por lo que se hace necesario seguir buscando y planteando esta posibilidad ante un paciente con EC o hepatopatía crónica inexplicada.

La afectación hepática medida por ultrasonografía, y detectada como un agrandamiento hepático, abre un capítulo más a las dudas que puedan plantearse: es el aumento del tamaño hepático por inflamación hepática por la EC, o por la desnutrición que acompaña la patología de base de estos pacientes? Con los resultados de este trabajo es imposible discernir la pregunta planteada, pero al tener tan alta prevalencia de agrandamiento hepático, (50% en los pacientes a los cuales se les realizó ultrasonido) es importante plantear que es un estudio que debiera realizarse independientemente de la sintomatología a fin de detectar su posible alteración.

La sintomatología propia de afectación hepática no pudo relacionarse en forma efectiva con la presencia de transaminasitis ni de hígado aumentado de tamaño pues tanto el dolor abdominal, náuseas y vómitos pudieran corresponder a su enfermedad de base, por lo que estudios de seguimiento son necesarios para establecer correlación entre transaminasitis, síntomas gastrointestinales y dieta sin gluten (13-16).

Es interesante hacer notar que de los 6 pacientes con GOT de un valor mayor de 5 veces el valor normal de las transaminasas, ninguno presentó signos ni síntomas de insuficiencia hepática, al igual que los diversos reportes en la literatura, (12,13,15) esto abre un capítulo interesante para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

- No hubo diferencias significativas de afectación por sexo en los pacientes portadores de EC con hepatopatía.
- Un tercio de los pacientes a los cuales se realizó investigación laboratorial de GOT/ GPT reveló presencia de transaminasitis.
- La edad de diagnóstico de transaminasitis fue de 2 años 4 meses, con una mínima de un año y máxima de 7 años.
- El aumento de tamaño hepático detectado por ultrasonografía fue de 50% en el grupo al cual se le realizó este estudio.
- No se encontraron síntomas específicos ligados al aumento de transaminasas, ni aún el los que tuvieron niveles mayores a tres a cinco veces los valores normales.
- No se registró mortalidad ni letalidad en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(2):107-12.
2. Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, Talwalkar JA. Celiac disease-associated autoimmune cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):3196-98.
3. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):3176-81.
4. Duggan JM. Coeliac disease: the great imitator. *Clinical Update. MJA.* 2004;180(10):524-26.
5. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Tampoia M, Bassetti D, Tozzoli R. Association of celiac disease with connective tissue diseases and autoimmune diseases of the digestive tract. *Autoimmun Rev.* 2003;2(6):358-63.
6. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):515-18.
7. Mugica F, Castiella A, Otazua P, Munagorri A, Recasens M, Barrio J, et al. Prevalence of coeliac disease in unexplained chronic hypertransaminasemia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2001;93(11):707-14.
8. Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):138-45.
9. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L. Liver involvement in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 1999;91(12):846-52.
10. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Chil.* 2002;87:293-96.
11. Demir H, Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int.* 2000;42(5):483-87.
12. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):401-05.
13. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology.* 1999;30(5):1151-58.
14. Zeuzem S. Gut-liver axis. *Int J Colorectal Dis.* 2000;15(2):59-82.
15. Mitchison HC, Record CO, Bateson MC, Cobden I. Hepatic abnormalities in coeliac disease: three cases of delayed diagnosis. *Postgrad Med J.* 1989;65(770):920-22.
16. Lindgren S, Sjoberg K, Eriksson S. Unsuspected coeliac disease in chronic 'cryptogenic' liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(7):661-64.