

EVALUACIÓN DE LOS ESTADOS DE HIPERTROMBICIDAD EN LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO

Dres. Olano Gossweiler Carolina *, Trucco Aguirre Elena*, Gabús Bagnulo Raúl **, Maidana Luis **, Zeballos Zas Elbio Juan †*.

* Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

** Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

Resumen

La Enfermedad Celíaca es una enteropatía que afecta el Intestino delgado, que se produce en individuos genéticamente predispuestos y es precipitada por la ingesta de gluten. Debido al compromiso enterocitario que en ella se observa puede producirse déficit de Vitamina K. Éste participa en la falta de inhibición de la coagulación, a través de las Proteínas C y S, generando estados de hipertrombicidad. Con el objetivo de determinar el riesgo de estos estados de hipertrombicidad, se estudiaron 20 pacientes celíacos adultos (>14 años), 15 mujeres y 5 hombres, con edades comprendidas entre 15 y 51 años. En 6 pacientes (30%) el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico era menor a un año y en 14 pacientes (70%) era mayor de un año. Once pacientes no cumplían dieta sin gluten (55%) y 9 (45%) la cumplían estrictamente. Dos pacientes presentaban clínica de trastornos de la crisis, uno con trombosis venosa portal y otro con sangrados. Se realizó la titulación de Proteína C, Proteína S y Antitrombina III observando un descenso de la Proteína C en 11 pacientes (55%), de ellos 4 tenían déficit severo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que cumplían o no la dieta así como tampoco en relación al tiempo de evolución desde el diagnóstico, en ninguna de las serinproteasas tituladas. Se concluye que serán necesarios futuros estudios, para establecer si se trata de un elemento más secundario a la malabsorción, o de una nueva asociación lesional.

SUMMARY

Celiac disease (CD) is an enteropathy affecting the small intestine in genetically predisposed children and adults, precipitated by the ingestion of gluten-containing foods. Due to the villous atrophy there could be a lack of vitamin K. This deficiency produces prothrombotic disorders due to the reduction in Vitamin K dependant protein C and S levels. With the aim of studying this prothrombotic disorders we analyzed 20 adult with CD, 15 females and 5 males, age range 15-51 ys. Six individuals (30%) were diagnosed not more than one year before, and 14 individuals (70%) more than one year before. Eleven patients did not keep a gluten free diet and nine of them kept a strict gluten free diet. Two patients had thrombotic disorders, one of them with portal vein thrombosis and the other with bleeding. Protein C, Protein S and antithrombin III levels were determined. A reduction in Protein C level was found in eleven patients (55%). In four of them the reduction was severe. The results were not statistically significant for none of the serinproteasas tested. The literature search show few papers describing the association between CD and thrombosis, without any definite conclusion in relation to the etiology. The lack of similar studies made not possible to compare this study with others. It was concluded that more studies are needed to know if the prothrombotic disorders are due to malabsorption or to another related disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Celíaca (EC), es una enteropatía que afecta principalmente al Intestino delgado, que se produce en individuos genéticamente predispuestos y es precipitada por la ingesta de alimentos que contienen gluten (proteína contenida en trigo, cebada y centeno) (1). Con una prevalencia aproximada en adultos para la región de 147 cada 100.000 nacidos vivos (extrapolada de datos obtenidos en Argentina), se la considera un modelo de enfermedad autoinmune, presentando predisposición genética, un estimulador exógeno (gluten) y un autoanticuerpo (Ac tTS). (2)(3)(4)(5)(6)(7)(8).

El diagnóstico de la EC está basado en la positividad de anticuerpos antigliadina (muy sensible pero poco específico), antiendomio y antitransglutaminasa tisular en pacientes con alteraciones características en la biopsia de intestino delgado (BID). Todas estas alteraciones revertirán con la dieta sin gluten (1)(9)(10)(11)(12)(13)(14).

Debido a este compromiso enterocitario, se puede producir un cuadro de malabsorción de carbohidratos, proteínas, grasas y vitaminas liposolubles, dentro de las cuales, el de Vitamina K puede producir hipocoagulación sanguínea por falta de carboxilación de los factores VII, IX, X y de la protrombina, manifestándose clínicamente por sangrados cutáneos, mucosos y viscerales. Sin embargo, este déficit de Vitamina K también participa a través de la Proteína C en la inhibición de la coagulación generando estados de hipercoagulabilidad. Se distinguen formas primarias, producto de una anomalía generalmente congénita de una determinada proteína del sistema hemostático. En las formas secundarias el riesgo trombótico está definido por una enfermedad de base, como por ejemplo neoplasia, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, síndrome nefrótico, obesidad, etc. (15).

Existen inhibidores fisiológicos de la coagulación que neutralizan los factores activados evitando que el proceso no rebase la zona lesionada, ellos son la Antritrombina I, Antitrombina II y Antitrombina III (AT III) que es el inhibidor fisiológico más importante, habiendo despertado gran atención ya que los individuos que carecen de ella presentan especial predisposición a la trombosis venosa. (16)

La Proteína C es una glicoproteína, Vitamina K dependiente, de peso molecular de 60000 daltons con marcada similitud estructural con los factores II, VII, IX y X que una vez activada desarrolla su acción anticoagulante por proteólisis parcial de los cofactores 5a y 8a que resultan inactivados, necesitando superficies fosfolípidicas (membranas celulares o plaquetarias) y de un cofactor que es la Proteína S la cual también es Vitamina K dependiente. (17)

El objetivo de este trabajo es la determinación de valores de Proteína C, S y AT III en pacientes celíacos adultos en busca de estados trombofílicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo donde se incluyeron 20 pacientes adultos (mayores de 14 años) con diagnóstico de EC realizado por la presencia de atrofia vellositaria intestinal, con buena evolución clínica luego de dieta exenta de gluten.

Se excluyeron aquellos pacientes en terapia anticoagulante de cualquier tipo (heparina, AAS, etc), tomadores de anticonceptivos orales o medicados con estrógenos, así como las embarazadas, pacientes en reposo o portadores de alguna enfermedad sincrónica favorecedora de los estados de hipercoagulabilidad: neoplasias, enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes, obesidad, síndrome nefrótico, etc.

Mediante un protocolo de extracción de datos se analizaron: sexo fenotípico, edad, tiempo de realizado el diagnóstico (primera biopsia intestinal (BID)), cumplimiento de la dieta sin gluten (según relato del paciente), manifestaciones clínicas de alteraciones de la coagulación, tanto de hipocoagulabilidad (sangrados cutáneos, mucosos o viscerales) así como de hipercoagulabilidad por trombosis venosas superficiales o profundas.

Se realizó la determinación de Proteína C, Proteína S y Antitrombina III usando kits comerciales STACLOT PROTEIN C, STACLOT PROTEIN S y ANTITROMBINA III del laboratorio Boehringer Mannheim) con rangos de normalidad de 70 -130 %, 65-140% y 80-120% respectivamente, por medio de la extracción de 6 cc de sangre venosa, en las condiciones establecidas por hematología (material descartable, técnico entrenado, etc) por punción de las venas del pliegue de codo y su colocación en tubos con anticoagulante. Las muestras se mantuvieron bajo correcta conservación en frío y fueron analizadas siempre por el mismo técnico con especial dedicación en el tema.

Los datos fueron obtenidos de una base de datos diseñada para este propósito en el programa EPI INFO del Center for Disease Control (Atlanta) que también se utilizó para la realización de los cálculos. Para las variables numéricas se utilizó como medida de centralización la media y como medida de dispersión el rango. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes. En el análisis de las variables se utilizó el test de Fisher. Se consideró un valor de p significativo a los valores menores o iguales a 0,05.

RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes, 5 hombres (25%) y 15 mujeres (75%), con edades comprendidas entre 15 y 51 años, con una media de 24 ± 11.

En 6 pacientes (30%) el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al momento de realizado el estudio era de un año o menos y en 14 (70%) era mayor de dicho lapso.

Nueve pacientes (45%) cumplían la dieta exenta de gluten, en contraposición a 11 (55%) que no lo hacían. Solamente 2 pacientes presentaban clínica de trastornos de la coagulación, uno de ellos con trombosis portal diagnosticada por ecografía doppler y otro con hematomas, gingivorragias y rectorragias de causa hemorroidal.

La Proteína C se encontró disminuida en 11 pacientes (55%) y normal o aumentada en 9 (45%). En 2 casos se encontraron valores en el límite inferior de la normalidad (71 y 72 %). Si se clasifican los valores por debajo de lo normal, en déficit severo (<50%) y leve (entre 50 y 70 %), 4 pacientes (36,3%) tenían deficiencia severa y 7 leve (63,6%). Del análisis comparativo entre ambos (severos y leves), no surgen diferencias significativas con respecto al cumplimiento de

la dieta o la evolución de la enfermedad ($p = 0,34$ y $0,27$ respectivamente).

La Proteína S estaba disminuida en solo un paciente (5%), siendo normal o aumentada en el resto (95%).

La Antitrombina III se encontró disminuida en 5 pacientes (25%) y normal o aumentada en 15 de ellos (75%). En ningún caso el déficit era severo (<50%). Si se relacionan estos resultados con el cumplimiento o no de la dieta, en relación a la Proteína C, la diferencia encontrada entre ambos grupos (tabla II), una vez realizado el test de Fisher, no mostró ser estadísticamente significativa ($p=0,6575$).

La Proteína S se encontró normal o aumentada (95%) en las dos situaciones analizadas, con $p = 0,5500$ sin significación estadística (tabla II).

La AT III mostró una mayor diferencia que las proteínas valoradas anteriormente, aunque no fue tampoco significativa ($p = 0,2213$) (tabla II).

Si se analiza la Proteína C y la Antitrombina III de los pacientes con menos de un año de realizado el diagnóstico, no existen diferencias en la comparación de valores disminuidos o normales (tabla III).

En los pacientes con diagnóstico mayor a un año, la Proteína C tampoco presentó diferencias, siendo más destacada los hallazgos tanto de la Proteína S y AT III con valores en su mayoría normales o aumentados (tabla III).

El test de Fisher realizado para estos valores no fue significativo ni tampoco el estudio conjunto de las dos variables como lo muestran las tablas II, III, IV, V.

DISCUSIÓN

En la EC, donde es posible observar déficit de Vitamina K, disminuyen las serinproteasas dependientes de esta vitamina (Prot C, Prot S y factores II, VII, IX y X). El equilibrio entre estos parámetros antagonicos puede no tener una notoria expresión clínica, sin embargo, la afectación en mayor grado en uno u otro sentido, puede determinar la aparición clínica y/o paraclínica de sangrado o trombosis. (15)(16)(17)

Desórdenes hemostáticos han sido informados en la EC, pero su frecuencia y su rol es difícil de establecer. Se han descrito aumentos transitorios en el recuento plaquetario, los que con frecuencia son fluctuantes, así como un caso aislado de disminución de la Proteína C que mejoraban con la dieta sin gluten o niveles elevados de anticuerpo anticardiolipina en una paciente con miocardiopatía dilatada y trombosis venosa profunda. (18) (19) (20) (21) (24). En otro reporte donde la asociación de EC y trombosis venosa profunda se suma al hallazgo de Colitis ulcerosa crónica, es más difícil de establecer la implicancia o no de la EC en su etiología dado que las enfermedades inflamatorias intestinales son protrombóticas en sí mismas. (22)

En el análisis de esta serie de 20 pacientes, la Proteína C se encontró disminuida en 11 de ellos, con expresión clínica compatible en solo un paciente, el cual presentaba trombosis portal sin hipertensión portal.

El análisis de las tablas, tanto en lo referente a la adhesión a la dieta como a la evolución de la enfermedad, no muestran diferencias de valor estadístico, lo que significa que el riesgo trombótico sería igual para aquellos pacientes que no cumplían la dieta o tenían diagnóstico menor a un año, con el consiguiente compromiso severo del intestino, de aquellos que seguramente tenían una mucosa parcialmente recuperada (pacientes que cumplían la dieta o tenían una evolución desde el diagnóstico mayor a un año).

Es importante destacar sin embargo que de los cuatro pacientes que presentaron un déficit de Proteína C catalogado como severo, tres de ellos no cumplían la dieta (dos de ellos con diagnóstico reciente y el tercero con 6 años de conocida la enfermedad pero sin adhesión al tratamiento).

Este estudio no pudo ser comparado con otros de la bibliografía internacional dado que no fueron encontrados análisis similares de valoración de Proteína C, S y AT III, en las búsquedas realizadas en los sistemas MEDLINE y LILACS de los últimos 30 años.

Un interesante caso clínico de EC que se presenta en forma de hemorragia por várices esofágicas secundarias a cavernoma de la vena Porta, implica a la Prot C y S en su etiología pero las mismas no fueron testeadas. (23)

Existe un estudio de 3 casos clínicos, donde se observa afectación de la vena hepática y esplenomegalia, así como una descripción de un caso de un niño de nacionalidad India con trombosis de la vena esplénica e historia de diarrea de 7 años de evolución en el que se le realizó diagnóstico de EC. En éstos, los autores señalan que la hipertrombicidad en celíacos afectaría principalmente las venas hepáticas, mesentéricas y el eje esplenoportal. Con respecto a la etiología, estos autores no llegan a conclusiones concretas pero se postula que el daño a nivel intestinal, con el pasaje de sustancias estimulantes de la trombocidad podría estar involucrado. Autores españoles describen un caso de Budd Chiari y EC implicando al déficit de Prot C y S en su etiología pero a diferencia del estudio anterior minimizan la influencia de factores geográficos. (25)

Los autores del presente trabajo coinciden con Marteau y col. en que son necesarios más estudios epidemiológicos para una mejor comprensión de la vinculación entre estas dos entidades y determinar si constituye un elemento secundario a la malabsorción o si se trata de una asociación lesional. (19)

CONCLUSIONES

Se han analizado 20 pacientes celíacos adultos en busca de estados trombofílicos en base a titulación de Proteína C, Proteína S y Antitrombina III, vinculándolos al cumplimiento de la dieta sin gluten y al tiempo de diagnóstico. Los hallazgos si bien no son estadísticamente significativos despiertan inquietud para la realización de futuros estudios, con análisis de otros parámetros, mayor número de pacientes y en diferentes momentos de la evolución.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof Dr Henry Cohen, Profesor Director de la Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina, por su invaluable colaboración en la corrección de este trabajo.

Tabla I: Datos clínicos y paraclínicos de la población analizada

No	Sexo	Edad	Tiempo Dg (años)	clínica	Cumple dieta	AT III 80-120%	Prot C 70-130%	Prot S 65-140%
1	M	42	0	+	NO	88	44	34
2	F	39	6	NO	NO	140	14	145
3	M	18	10	NO	SI	109	63	132
4	F	17	15	NO	SI	92	60	150
5	F	16	12	NO	SI	159	53	195
6	F	17	7	NO	SI	107	91	200
7	F	16	1	NO	SI	156	60	123
8	F	16	9	NO	NO	165	60	136
9	M	17	16	NO	SI	130	45	190
10	F	15	3	NO	SI	106	72	200
11	M	18	15	NO	NO	70	55	117
12	F	26	1	NO	NO	70	71	186
13	F	19	13	-	NO	84	125	142
14	F	18	0	NO	NO	79	142	65
15	F	16	15	NO	NO	100	142	120
16	F	18	0	NO	NO	62	35	66
17	F	20	14	NO	SI	65	158	142
18	M	36	0	NO	SI	135	165	120
19	F	40	3	NO	NO	120	82	145
20	F	51	28	NO	NO	100	62	120

BIBLIOGRAFÍA

- OMGE Practice Guideline: Celiac Disease February 2005
- Revers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005 Apr; 128(4 Suppl):47-51
- Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005 Apr; 128(4Suppl): 104-8.
- Dubé C, Rostom A, Richmond S, Cranney A, Saloojee N, Garrity Ch, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: A systematic review. *Gastroenterology* 2005 Apr; 128(4 Suppl): 57-67.
- Gomez JC, Selvaggio G, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelleto R, Echeverria R, Sugai E, Vazquez H, Maurino E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *AmJGastroenterol* 2001 Sep; 96(9): 2700-4.
- Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bardicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3
- Patel D, Kalkat P, Baish D, Zipser R. Celiac disease in the Elderly. *Gerontology* 2005; 51(3): 213-4.
- Kagnoff M. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005 Apr; 128 (4Suppl): 10-8.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease - active, silent, latent, potencial. *Gut* 1993; 34: 150-1
- Sategna-Guidetti C, Grosso S. Changing pattern in adult celiac disease: a 24-year survey. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1994; 6: 15-19.
- Green P. The many faces of celiac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005 Apr; 128(4 Suppl): 74-78
- Marsh MN. Clinical and pathological spectrum of celiac disease. *Gut* 1993 Dec; 34(12): 1740.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity Ch, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnosis accuracy of serologic test of celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology* 2005 Apr; 128 (4Suppl): 38-46
- Hill I. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005 Apr; 128 (4Suppl): 25-32.
- Castillo R, Ordinas A. Trombosis e hipercoagulabilidad. *Terapéutica antirombótica*. En Castillo R, Ordinas A. *Hematología clínica*. Ediciones Doyma 1991.
- Eby Ch. A review of the chipercoagulable state. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1993; 7(6): 1121-37.
- Martinez Bratons F. Estados pretrombóticos. *Medicine* 1988; 5(17) : 779-787.
- Graham DR, Bellingham AJ, Alsted E, Krasner N, Martindale J. Coeliac disease presenting as acute bleeding disorders. *Postgrad-MedJ* 1982; 58 (677): 178-9.
- Marteau P, Cadranet JF, Messing B, Gargot D, Valla D, Rambaud JC. Association of splenic vein obstruction and coeliac disease in North African subjects. *J Hepatol* 1994; 20 : 650-3.
- Nelson EW, Ertan A, Brooks FP, Cerda JJ . Thrombocytosis in patients with Celiac sprue. *Gastroenterology* 1976; 70 (6): 1042-4.
- Makhdoom Z, Randall N. Dilated Cardiomyopathy due to Anticardiolipin Syndrome in Association with Celiac Sprue. *J Clin Gastroenterol* 2000 ; 31 (1): 91-92.
- Casella G, Perego D, Baldini V, Monti C, Crippa S, Buda CA. . A rare association between ulcerative colitis (UC), celiac disease (CD), membranous glomerulonephritis, leg venous thrombosis, and heterozygosity for factor V Leiden. . *J Gastroenterol*. 2002;37(9):761-2..
- Thorburn D, Stanley AJ, Foulis A, Campbell Tait R. Coeliac disease presenting as variceal haemorrhage. *Gut* 2003; 52: 758.
- Lee E, Pulido J. Nonischemic central retinal vein occlusion associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc*. 2005 Feb;80(2):157.
- Manzano ML et al. Enfermedad Celiaca y Síndrome de Budd Chiari: Una asociación infrecuente. *Gastroenterol y Hepatol* 2002; 25(3): 159-61.
- Marsh MN. Screening for latent gluten sensitivity: questions many, but answers few. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(1):3-6

Tabla II: Prot C, Prot S y AT III vs cumplimiento de la dieta sin gluten

	PROTEÍNA C		PROTEÍNA S		AT III		TOTAL
	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada	
Cumple dieta	5	4	0	9	1	8	9
No cumple dieta	6	5	1	10	4	7	11
TOTAL	11	9	1	19	5	15	20
	P=0,65		p=0,55		p=0,22		

Tabla III: Proteína C, Proteína S y AT III vs tiempo de evolución desde el diagnóstico

	PROTEÍNA C		PROTEÍNA S		AT III		TOTAL
	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada	
Cumple dieta	5	4	0	9	3	3	6
No cumple dieta	6	5	1	10	2	12	14
TOTAL	11	9	1	19	5	15	20
	P=0,63		p=0,30		p=0,13		

Para cualquier información o separata contactar a la:
 Dra. Carolina Olano Gosswiler. Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.
 E-mail: carolinaolano@movinet.com.uy
 Fecha de Recepción Sep. 2005- Fecha de Revisión Abr. 2006- Fecha de Aprobación. Jun. 2006

Tabla IV: Prot C, Prot S y AT III vs cumplimiento de la dieta en pacientes con <1 año de realizado el diagnóstico

	PROTEÍNA C		PROTEÍNA S		AT III	
	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada
Cumple dieta	4	3	0	7	1	6
No cumple dieta	4	3	0	7	1	6
TOTAL	8	6	0	14	2	12

Tabla V: Prot C, S y AT III vs cumplimiento de la dieta en pacientes con > 1 año de realizado el diagnóstico

	PROTEÍNA C		PROTEÍNA S		AT III	
	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada	Disminuida	Normal o aumentada
Cumple dieta	1	1	0	2	0	2
No cumple dieta	2	2	1	3	3	1
TOTAL	3	3	1	5	3	3