

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Raquítismo fetal mortal y celiaquía materna no diagnosticada

Josep Soler-Bel^a, Irene Veganzones^{a,*}, Alexandra Navarro^b, Fernando Ramos^a, Elena Serra-Buxeda^a y Joan Carles Ferreres^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Joan de Déu de Manresa, Althaia, Xarxa Assistencial de Manresa, Barcelona, España
^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 25 de marzo de 2011; aceptado el 12 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 14 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Gestación;
Raqueítismo fetal;
Desarrollo fetal;
Malformaciones
congénitas;
Hipocalcemia;
Osteoporosis;
Artritis

Resumen La enfermedad celíaca es una enteropatía frecuente que se asocia a manifestaciones clínicas muy variadas en parte debidas a la malabsorción. En la mujer se ha asociado a alteraciones obstétricas y ginecológicas como abortos de repetición, retraso intrauterino de crecimiento, parto prematuro y bajo peso al nacer.

Presentamos el caso de una mujer con enfermedad celíaca no diagnosticada y con un parto eutóxico de feto muerto de 34 semanas de gestación con alteraciones morfológicas graves de hipomineralización compatibles con raquitismo.

En la literatura médica el raquitismo congénito secundario a malabsorción por enfermedad celíaca de la madre es excepcional. Se comentan los conocimientos actuales sobre el metabolismo fosfocalcico materno-fetal. Relacionamos la celiaquía activa con la hipocalcemia severa durante la gestación y con el raquitismo fetal mortal. Se sugiere la necesidad de un cribado de dicha enfermedad en las gestantes con signos de malabsorción o anomalías en el desarrollo del feto.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Celiac disease;
Pregnancy;
Fetal rickets;
Fetal development;
Congenital
abnormalities;
Hypocalcemia;
Metabolic bone
diseases;
Osteoporosis;
Arthritis

Fatal rickets in the fetus and undiagnosed maternal celiac disease

Abstract Celiac disease is a relatively frequent enteropathy associated with a wide range of clinical manifestations, due in part to malabsorption. In women, it has been associated with obstetric and gynecological alterations such as repeated miscarriages, intrauterine growth delay, premature delivery, and low birth weight.

We present the case of a woman with undiagnosed celiac disease who gave birth to a stillborn foetus via normal delivery after 34 weeks of gestation. The foetus presented severe morphological alterations due to hypomineralization which were compatible with rickets.

In the medical literature congenital rickets secondary to maternal celiac disease due to malabsorption is rare. We discuss the current knowledge on maternofoetal phospho-calcium metabolism and relate active celiac disease with severe hypocalcaemia during pregnancy and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irene.veganzones@gmail.com (I. Veganzones).

fatal rickets in the foetus. We recommend screening for celiac disease in pregnant women with signs of malabsorption or impaired fetal development.
 © 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad celíaca es una enteropatía de base inmunológica, relativamente frecuente, que ocurre en sujetos genéticamente predispuestos. La afectación progresiva de la mucosa intestinal provoca un síndrome de malabsorción con diferentes déficit nutricionales. Las manifestaciones clínicas, los problemas de salud y las complicaciones que se asocian a la enfermedad celíaca son muy variados¹⁻³.

En la mujer se ha asociado a alteraciones obstétricas y ginecológicas como infertilidad, abortos de repetición, retraso intrauterino de crecimiento, parto prematuro y bajo peso al nacer⁴⁻⁸.

Presentamos el caso de una mujer joven con enfermedad celíaca no diagnosticada y con un parto eutóxico de feto muerto de 34 semanas de gestación con alteraciones morfológicas graves de hipomineralización generalizada compatible con raquitismo fetal severo.

Se trata de uno de los pocos casos en que se relaciona claramente la enfermedad celíaca con alteraciones fetales graves, radicando su interés en el reconocimiento de estas complicaciones, evitables con un diagnóstico precoz y con un tratamiento adecuado.

Observación clínica

Paciente de 28 años, marroquí no saharaui. Residente en nuestro país desde hacía 6 años. Con buena integración a la vida occidental en costumbres y vestimenta.

Sin antecedentes familiares conocidos de interés. Antecedentes personales de trabajar en un restaurante y patológicos de anemia ferropénica crónica y diarreas intermitentes de unos 10 años de evolución que trataba con dieta astringente. Cuatro meses antes del ingreso actual presentó un parto eutóxico de feto muerto, que ampliaremos con detalle posteriormente.

Acude a nuestro hospital por un cuadro progresivo de dolor en la cadera derecha de 5 semanas de evolución que le dificultaba la deambulación. A la exploración: dolor a la movilización de la cadera derecha y en las articulaciones sacroiliacas. Durante la toma de la presión arterial se objetivó una contractura espasmódica de la mano. Explicaba espasmos carpopedales espontáneos desde hacia 7-8 meses, coincidiendo con el final del quinto mes de su primera gestación. En la analítica destacaba anemia ferropénica, múltiples déficit de vitaminas y oligoelementos indicativos de malabsorción, y anticuerpos antitransglutaminasa positivos (**tabla 1**). Se observaron signos de sacroilitis y coxitis bilateral en la gammagrafía ósea. En la resonancia magnética se apreció edema óseo en las alas sacras, en el hueso ilíaco periarticular y en la cabeza femoral bilateral de predominio derecho. La fibrogastroscopia evidenció pliegues edematosos y disminuidos de tamaño en la segunda porción duodenal. Las biopsias duodenales mostraron superficie

Tabla 1 Valores analíticos al ingreso hospitalario

Variables	Valores	Normal
Hemoglobina	9,6 g/dl	12-16
VCM	71 fl	88-99
Ferritina	2 ng/ml	11-160
Folatos	0,9 ng/ml	3-20
Vitamina B ₁₂	294 pg/ml	180-914
Tiempo de protrombina	3,3 INR	0,9-1,3
Fosfatasa alcalina	136 U/l	38-126
Albúmina	2,6 g/dl	3,4-4,8
Potasio	2,6 mmol/l	3,6-5,1
Calcio	5,5 mg/dl	8,4-10,2
Fosfato	3 mg/dl	2,5-4,5
Magnesio	1,6 mg/dl	1,7-2,9
PTH intacta	252 pg/ml	10-65
25-Vitamina D	7,1 ng/ml	12-54
1-25-Vitamina D	17 pg/ml	18-78
Ac IgA antitransglutaminasa	21,9 U/ml	< 2
HLA-B27	Positivo	

PTH: hormona paratiroides.

irregular con atrofia completa de las vellosidades. La densitometría ósea fue diagnóstica de osteoporosis: en columna lumbar de -3,77 DE, en tercio proximal de fémur derecho de -2,90 DE y izquierdo de -2,94 DE.

La paciente fue diagnosticada de enfermedad celíaca y siguió tratamiento con dieta sin gluten y suplementos de calcio y vitamina D con evolución rápidamente favorable.

Las alteraciones analíticas se normalizaron rápidamente excepto la parathormona intacta que no llegó a valores normales hasta los 11 meses. La densitometría ósea y nuevas biopsias duodenales fueron estrictamente normales en el control realizado a los 12 meses de seguimiento.

Historia obstétrica: 12 meses antes de nuestro ingreso hospitalario inició una primera gestación. Los controles realizados, según el protocolo habitual, durante el primer y segundo trimestre, fueron normales excepto por anemia (hemoglobina de 10,6 y 9 g/dl, respectivamente). La ecografía morfológica de control a las 21-22 semanas de gestación fue normal. Recibió suplementos de hierro, folato y yodo. A finales del segundo trimestre de gestación inició los primeros episodios de espasmos en las manos que evolucionaron a frecuentes espasmos carpopedales en el tercer trimestre. A las 32 semanas de gestación, unos 4 meses antes de nuestro ingreso hospitalario, presentó una amenaza de parto prematuro y la ecografía puso de manifiesto una hipoplasia torácica a expensas de costillas cortas y displasia ósea. Trece días después presentó un parto eutóxico con obtención de feto muerto. Posteriormente al parto, los espasmos carpopedales disminuyeron en frecuencia y principalmente en intensidad.

El resultado de la autopsia realizada al feto fue el siguiente: feto masculino de 34 semanas de gestación. Peso



Figura 1 Imagen de la calota craneal, después de retirar la piel. Se observa cómo transparentan las circunvoluciones cerebrales en la mitad anterior del cráneo y cómo hay una extensa hemorragia que afecta la región parietooccipital (imagen superior). Detalle del rosario costal izquierdo (imagen inferior).

de 1.544 g y longitud total de 41 cm. Hiperlaxitud articular con ligero acortamiento de las extremidades inferiores. Marcados defectos de osificación en el cráneo, rosario costal tipo raquitismo con fracturas (**fig. 1**) e irregularidades de osificación en epífisis de huesos largos. El estudio radiológico post mortem demostró hipomineralización de la calota y epífisis de huesos largos «en copa». Histológicamente se observó en los huesos largos línea de osificación irregular con persistencia de anchas columnas de cartílago intrametafisarias rodeadas de osteoide (**fig. 2**). Las diáfisis presentaban escasas trabéculas óseas de reducido tamaño. Hipoplasia pulmonar secundaria. Extensa hemorragia intraparenquimatoso parietal derecha y focos hemorrágicos en la matriz germinal, en el tronco y en el cerebelo. Maduración visceral adecuada para la edad gestacional. Todo ello compatible con raquitismo fetal.

Discusión

La paciente descrita, con antecedentes de diarrea y anemia de 10 años de evolución, ingresó en el hospital por artritis. Una vez diagnosticada de enfermedad celíaca por la sintomatología, la serología y la anatomía patológica, inició el tratamiento con dieta sin gluten con una rápida mejoría. La tetanía remitió inmediatamente con el aporte de calcio.

Las formas atípicas de presentación pueden cursar con sintomatología sistémica o clínica reumatólogica. Pero además la enfermedad celíaca puede coexistir junto con enfermedades del tejido conjuntivo⁹. Este hecho puede dificultar y retrasar el diagnóstico de la enfermedad.

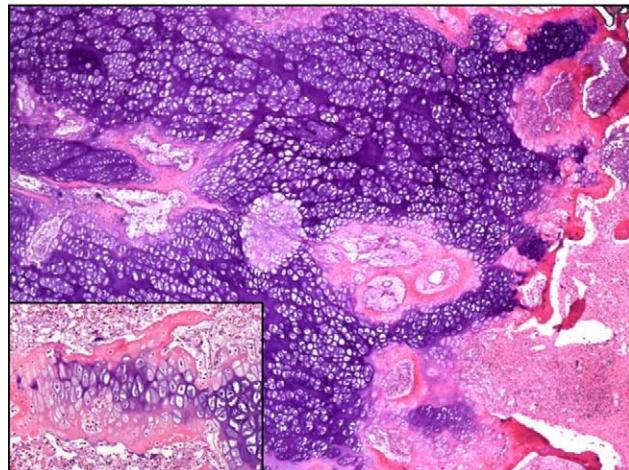


Figura 2 Imagen histológica de la línea de osificación del fémur proximal. Se observa marcada irregularidad de la misma con presencia de amplias trabéculas en la metáfisis, que contienen condrocitos hipertróficos y están rodeadas por una pobre formación de osteoide. Recuadro inferior izquierdo: detalle de una trabécula metafisaria con presencia de células condrocitarias hipertróficas.

En nuestra paciente la sintomatología de artritis desapareció en pocas semanas, sin recidivar en 20 meses de seguimiento. La artritis relacionada con la enfermedad celíaca se conoce desde hace años, afecta hasta en una cuarta parte de los pacientes y es similar a la de otras ente-ropatías. Se trata por lo general de una oligoartritis axial seronegativa y suele responder, aunque no siempre, a la dieta sin gluten¹⁰. También puede presentarse en forma de sacroilitis como afectación monoarticular. El mecanismo de producción es de tipo inmunológico.

La osteopenia-osteoporosis es frecuente en estos pacientes y tiende a la mejoría con el tratamiento dietético, aunque la densitometría ósea puede no normalizarse completamente^{11,12}, a menos que se haya iniciado el tratamiento a edades tempranas y con un estricto cumplimiento del mismo¹³. La deficiente absorción y el consecuente déficit de calcio y vitamina D con el hiperparatiroidismo secundario han sido considerados los mecanismos causales, pero recientemente también se han descrito mecanismos inmunitarios entre los cuales figuran un desequilibrio a favor de RANK-L en sistema RANK-L/RANK/osteoprotegerina¹⁴ y la detección de anticuerpos antiosteoprotegerina, los cuales interferirían en la actividad proosteoblástica de la misma¹⁵. Ambos mecanismos darían lugar a un aumento en la ratio RANK-L/OPG, y esto implicaría una mayor actividad osteoclástica. Nuestra paciente normalizó los valores de la densitometría ósea en un solo año sin precisar tratamiento con bifosfonatos.

La autopsia del feto evidenciaba un raquitismo fetal severo. Hasta el momento actual existen múltiples estudios con resultados que nos refieren problemas obstétricos en pacientes afectadas por enfermedad celíaca sin tratar⁴⁻⁸, entre los cuales figuran abortos de repetición, esterilidad y trastornos en el parto. El mecanismo de estas alteraciones aún no ha sido completamente aclarado. La malnutrición y los diferentes déficit de vitaminas y oligoelementos han

sido descritos como causantes, pero también se ha sugerido que alteraciones endocrinológicas y mecanismos inmunitarios puedan tener un papel importante^{4,8,16}.

No es fácil un análisis exhaustivo de las complejas alteraciones del metabolismo fosfocálcico materno-fetal que se hayan podido producir en este caso excepcional. Sabemos que la placenta es responsable de un transporte activo de calcio de la madre al feto y que las necesidades fetales de calcio aumentan de forma muy importante durante el tercer trimestre de la gestación. La principal adaptación de la mujer gestante para proveer esta necesidad fetal es incrementar la absorción intestinal de calcio desde el inicio de la gestación y, aun así, en algunos casos, precisa obtenerlo en parte de sus propios huesos para proveer a su futuro hijo. Varias hormonas han sido señaladas como críticas en la generación de este transporte activo de calcio a través de la placenta, en el aumento de la absorción intestinal de calcio y en el adecuado desarrollo del esqueleto fetal, pero aún son muchos los interrogantes¹⁷⁻¹⁹. En este sentido, recientes publicaciones nos muestran que una hipocalcemia mantenida y principalmente un déficit importante de vitamina D en la mujer gestante puede comportar para el feto complicaciones tipo raquitismo¹⁸⁻²¹.

Probablemente, al inicio de la gestación, nuestra paciente ya presentaba un déficit de vitamina D y osteopenia. Es frecuente la osteoporosis en pacientes con enfermedad celíaca de larga evolución como en nuestro caso y recientemente se ha demostrado una elevada prevalencia de déficit de vitamina D en mujeres embarazadas¹⁸. Clínicamente la paciente refería un empeoramiento de la diarrea a finales del segundo trimestre de la gestación y el inicio, poco después, de los episodios frecuentes y mantenidos de tetania que mejoraron tras el parto. Ello indica una hipocalcemia severa secundaria a la malabsorción intestinal. Este hecho impidió el adecuado transporte activo transplacentario de calcio y comportó la grave hipomineralización fetal. En la literatura médica hemos encontrado una única publicación de 1968 con un caso clínico de raquitismo congénito secundario a la malabsorción de la madre por enfermedad celíaca²².

Por último, cabe destacar la importancia de hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca dadas las múltiples afecciones sistémicas que ésta conlleva si no se trata correctamente.

Más específicamente, nuestra comunicación tiene implicaciones prácticas en el terreno de la obstetricia ya que relaciona claramente la enfermedad celíaca activa no tratada con anomalías fetales graves. Por consiguiente, dada la relativa frecuencia de esta enfermedad y el fácil tratamiento, sugerimos, junto con otros autores, que podría estar indicado un cribado precoz de la enfermedad celíaca mediante la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa^{5,8,23,24} en las gestantes que tuvieran un mínimo síntoma o alteración analítica indicativa de malabsorción o anomalías en el desarrollo del feto.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimiento al Dr J. Vilaseca Momplet del Servicio de Digestivo del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, por su ayuda en la orientación y corrección del manuscrito.

Bibliografía

- Rodrigo L, Garrote JA, Vivas S. Enfermedad celíaca. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:264-70.
- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 1:74-8.
- van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55:1037-46.
- Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:454-63.
- Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*. 2000;46:332-5.
- Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: a Nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2435-40.
- Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McCarthy FP, Pedersen MG, Kenny LC. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25: 528-34.
- Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effects on human reproduction: a review. *J Reprod Med*. 2010;55:3-8.
- Caramaschi P, Stanzial A, Volpe A, Pieropan S, Bambara LM, Carletto A, et al. Celiac disease in a rheumatology unit: a case study. *Rheumatol Int*. 2008;28:547-51.
- Lubrano E, Ciacci C, Ames PRJ, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol*. 1996;35: 1314-8.
- Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in North American Adult Population With Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:112-9.
- Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DAF. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2001;77:33-6.
- Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int*. 2008;19:1705-16.
- Velia S, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol*. 2008;14:498-505.
- Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Path FRC, Determann C, Hof R, et al. Osteoporosis Associated with Neutralizing Autoantibodies against Osteoprotegerin. *N Engl J Med*. 2009;361:1459-65.
- Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio M, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol*. 2010;105: 2254-61.
- Mitchell DM, Jüppener H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus neonate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:25-30.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:429.

19. Kovacs CS, Fuleihan G-H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:21–51.
20. Innes AM, Seshia MM, Prasad C, Al Saif S, Friesen FR, Chudley AE, et al. Congenital rickets caused by maternal vitamin D deficiency. *Paediatr Child Health.* 2002;7:455–8.
21. Thomas AK, McVie R, Levine SN. Disorders of maternal calcium metabolism implicated by abnormal calcium metabolism in the neonate. *Am J Perinatol.* 1999;16:515–20.
22. Begum R, Coutinho ML, Dormandy TL, Yudkin S. Maternal malabsorption presenting as congenital rickets. *Lancet.* 1968;291:1048–52.
23. Pope R, Sheiner E. Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen? *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279:1–3.
24. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;19:16.