

# Caso clínico

## Anemia y enfermedad celiaca en una paciente con síndrome de Down

Pere Sala Castellví<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Esperança Llorens Jové<sup>2</sup>, Purificació Ducet Vilardell<sup>3</sup>, Clara Vila Cerén<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Josep Elizari Saco<sup>1</sup>, Xavier Demestre Guasch<sup>1</sup>, Frederic Raspall Torrent<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital de Barcelona-SCIAS. Grupo Assistència. Barcelona.

<sup>2</sup>Consultor de Gastroenterología Pediátrica.

<sup>3</sup>Pediatra. Les Franqueses. Barcelona.

### Correspondencia:

Dr. Pere Sala Castellví

Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital de Barcelona-SCIAS.

Avinguda Diagonal, 660

08034 Barcelona

E-mail: neonatos@sciashdb.com

Artículo recibido: 22.02.08

### Resumen

Las personas con síndrome de Down (SD) tienen más probabilidades de presentar enfermedad celiaca (EC) que la población general. Se presenta un caso de EC que se manifiesta con anemia importante, en una chica adolescente con SD.

Paciente de sexo femenino de 13 años de edad, con SD, que ingresa por anemia acompañada de astenia, anorexia y alteración del ritmo intestinal de unas 4 semanas de evolución. Tiene antecedentes de menstruaciones abundantes y algún vómito antes del inicio de la enfermedad actual. Al constatar la palidez cutánea se le practica analítica y ésta indica una importante anemia, con cifra de hemoglobina de 4,7 g/dL, por lo que la paciente es derivada al hospital. La exploración física muestra una frecuencia cardiaca de 106xminuto, tensión arterial de 112/48 mmHg, palidez cutánea y de mucosas y soplo sistólico. La anemia es normocítica hipocroma y con ferropenia. Los estudios de imagen descartan patología hemorrágica gastrointestinal. El estudio de médula ósea también es normal. Se inicia tratamiento con sulfato ferroso por vía oral. Un mes después, la paciente vuelve a ingresar por dolor abdominal, vómitos y diarrea. Durante el ingreso se practican determinación de anticuerpos antiendomio y antitransglutaminasa tisular, que resultan positivos. La biopsia intestinal confirma EC. Se instaura una dieta sin gluten y se mantiene el tratamiento con hierro, tras lo cual sigue una evolución favorable y recuperación de la anemia.

Hay autores e instituciones que recomiendan la práctica de cribado de EC en personas asintomáticas con SD. En cualquier caso, en las que presentan sintomatología gastrointestinal o de otros tipos –como puede ser una anemia no explicable por otros motivos–, debe descartarse la posibilidad de EC.

**Palabras clave:** Anemia. Enfermedad celiaca. Síndrome de Down.

**Anaemia and celiac disease in a patient with Down syndrome.**

### Abstract

Down syndrome (DS) is associated with an increased risk of celiac disease (CD) than that found in general population. An adolescent girl with DS and CD presenting with severe anaemia is reported.

A 13 year-old girl was admitted to hospital for anaemia and a 4 week-history of asthenia, anorexia, and disturbed bowel habit. Her past medical history was remarkable for hypermenorrhea and occasional vomiting. Heart rate was 106xminute and blood pressure 112/48 mmHg. On physical exam she was pale and a systolic murmur was heard. Blood tests depicted a severe hypochromic normocytic anaemia with haemoglobin values of 4,7 g/dL. Gastrointestinal bleeding was ruled out on the basis of several image studies and a bone marrow study was also normal. Iron supple-

ment with ferrous sulphate was prescribed. A month later she was readmitted to hospital for abdominal pain, vomiting and diarrhoea. Serum endomysium antibodies and tissue transglutaminase antibodies were found to be positive and an intestinal biopsy confirmed the diagnosis of CD. She was started on a gluten-free diet and the iron supplement was maintained. She subsequently followed a favourable clinical course with cessation of gastrointestinal symptoms and correction of the anaemia.

Several authors have suggested that people with DS should be routinely screened for CD even if they are asymptomatic. Moreover, the existence of CD should be specially considered in people with DS who present with gastrointestinal symptoms or anaemia of unclear aetiologies.

**Keywords:** Anaemia. Celiac disease. Down syndrome.

## Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía de mecanismo inmunológico que se produce por una sensibilidad permanente al gluten en personas genéticamente susceptibles (1). Los pacientes con síndrome de Down (SD) pueden presentar diversos trastornos gastrointestinales y trastornos inmunológicos que pueden afectar al tracto gastrointestinal (2). Ante la marcada evidencia de asociación entre la EC y el SD, con una prevalencia de entre un 4% y un 17% (3), existe bastante unanimidad en torno a la necesidad de hacer un cribado de EC en las personas con SD (4). La mayoría de pacientes con EC manifiestan síntomas gastrointestinales como distensión abdominal, diarrea intermitente, anorexia y fracaso de crecimiento, aunque no sea el caso en aproximadamente un tercio de los pacientes con SD y EC. Además, comparados con los que no presentan EC, tienen más anemia, niveles bajos de hierro y calcio y percentiles de peso y talla más bajos. La anemia ferropénica que no responde al tratamiento con hierro oral es la manifestación no gastrointestinal más frecuente de la EC, principalmente en enfermos adultos. Si bien la anemia es un hallazgo frecuente en niños diagnosticados de EC, hay poca evidencia que demuestre que la EC sea frecuente en niños que presentan anemia (1).

Se presenta el caso de una paciente con SD que, pese a presentar sintomatología gastrointestinal inespecífica, debutó con una anemia importante que condujo hasta el diagnóstico de EC.

## Observación clínica

Niña de 13 años de edad con SD que ingresa enviada por su pediatra a causa de anemia. Antecedente de canal auriculoventricular intervenido al año de edad con

pequeña comunicación interventricular (CIV) residual asintomática. La enfermedad actual se inicia unas cuatro semanas antes con astenia, anorexia y alteración del ritmo intestinal que alterna deposiciones diarreicas con normales. Recibe tratamiento con cotrimoxazol sin mejora. En los últimos días, la astenia es mucho más marcada y su pediatra constata al visitarla palidez de piel. La analítica sanguínea detecta una anemia importante, con cifra de hemoglobina de 4,7 g/dL, motivo por el cual la paciente ingresa de inmediato en el hospital. Unos días antes del inicio de la enfermedad actual había presentado algún vómito con restos de color oscuro, y refieren que últimamente las menstruaciones son abundantes. La exploración física muestra una frecuencia cardíaca de 106 latidos/minuto, presión arterial de 112/48 mmHg, estado general conservado, palidez de piel y de mucosas, auscultación cardíaca con soplo sistólico eyectivo en mesocardio y foco pulmonar, abdomen sin masas ni visceromegalias. No se observan lesiones en la piel ni se palpan adenopatías, y el nivel de conciencia es normal. La analítica sanguínea al ingreso muestra: hemoglobina, 4,5 g/dL; VCM, 80 fl; HCM, 21,6 pg; CHCM, 26,8 g/dL; IDH, 19,8%; leucocitos, 6.400/mL (75%N, 18%L, 7%M); plaquetas, 439.000/mL; cifra de reticulocitos, 7,6%; morfología de los eritrocitos: anisocitosis, hipocromía y policromasia; reacción de Coombs directa negativa; sideremia, 17 mg/dL; transferrina, 288 mg/dL; índice de saturación de transferrina, 4,6%; ferritina, 63 ng/mL; haptoglobina, 197 mg/dL; proteínas totales, 73 g/L; albúmina, 29 g/L. La determinación de glucosa, ionograma, urea, creatinina, aminotransferasas (AST, ALT), LDH, ácido fólico, vitamina B12 y pruebas de coagulación fueron normales. Se practica mielograma, con resultado de normalidad. La detección de sangre oculta en heces es negativa. La ecografía abdominal demuestra la presencia de una pequeña cantidad de líquido libre peritoneal sin otros hallazgos patológicos. El enema opaco es normal y la gamagrafía con tecnecio-99m excluye el divertículo de Meckel. La paciente recibió un total de 2 unidades de concentrado de hemáties, con aumento de la cifra de hemoglobina a 10,8 g/dL, tras lo cual inició tratamiento con sulfato de hierro. Con una orientación diagnóstica inicial de anemia normocítica hipocroma por probables pérdidas sanguíneas, la paciente fue dada de alta del hospital. Aproximadamente un mes después, presentó un episodio de dolor abdominal, vómitos y deposiciones diarreicas, por lo que volvió a ingresar en el hospital. La práctica de una ecografía abdominal demostró discreta ascitis y distensión del colon derecho con abundante contenido líquido; el coprocultivo y la detección de antígeno de rotavirus en heces fueron negativos. La detección de sangre oculta en heces dio positivo débil. La determinación de anticuerpos Ig A antiendomiso y antitransglutaminasa tisular resultó positiva. El estudio de excreción de grasas en heces fue normal. La práctica de una biopsia yeyunal mostró atrofia de vellosidades, compatible con EC. Se retiró el gluten de la dieta y se

continuó el tratamiento con sulfato de hierro, con buena evolución clínica y normalización analítica.

## Discusión

Este caso clínico vuelve a mostrar que las personas con SD tienen predisposición a sufrir EC, y que una de las formas clínicas de presentación no digestiva más frecuente es la anemia.

La EC es un trastorno de tipo autoinmune desencadenado por un factor de tipo ambiental, el gluten, que es la principal proteína del trigo y de otros cereales similares, y que se produce en individuos genéticamente susceptibles. Afecta a adultos y a niños, con una tasa de entre un 0,3% y un 1% de la población europea y de las poblaciones descendientes de europeos. A pesar de que la tasa de diagnósticos ha aumentado, aún queda una proporción considerable de personas afectadas sin diagnosticar (5).

Son varias las condiciones que se asocian a un aumento de la prevalencia de EC: diabetes tipo I, tiroiditis autoinmune, SD, síndrome de Turner, síndrome de Williams, déficit de IgA y parientes de primer grado de enfermos celíacos (1).

Los pacientes con SD clásicamente pueden sufrir patologías de tipo gastrointestinal, como la atresia duodenal y la enfermedad de Hirschsprung. Desde 1975 se han publicado varios artículos que indican para la EC una prevalencia de entre un 4 y un 17% en personas afectas de este síndrome (3). Un estudio de Carnicer J et al. demuestra una prevalencia mínima registrada del 13,6% en el área de referencia de un hospital de Cataluña (6).

Las personas con SD también pueden sufrir con mayor frecuencia trastornos hematológicos mieloproliferativos, como el trastorno mieloproliferativo transitorio, la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica aguda (4). En el caso presentado, una anemia importante podía hacer pensar en alguna de estas complicaciones hematológicas, pero la normalidad de las otras dos series hematopoyéticas y del examen de la médula ósea las descartaron.

La mayoría de niños con EC presentan síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, vómitos, constipación, distensión abdominal y retraso de crecimiento. Una parte importante de pacientes con EC puede presentar manifestaciones extradigestivas, como dermatitis herpetiforme, hipoplasia del esmalte dental de la dentición permanente, osteopenia/osteoporosis, talla baja, retraso puberal, trastornos conductuales y anemia por déficit de hierro que no responde al tratamiento con hierro oral. Si bien los niños con SD y EC presentan en general sintomatología gastrointestinal, aproximadamente un tercio de ellos no tienen síntomas gastrointestinales y se presentan con anemia y ferropenia, hipocalcemia y retraso de peso y talla (1). La sintomatología (astenia, anorexia) que presentaba la paciente objeto de este estudio se atribuyó a la importante anemia que tenía, pero en su historia clínica también se

reflejaba una sintomatología gastrointestinal en forma de diarrea intermitente a la que probablemente no se le dio la suficiente importancia en el primer ingreso.

El diagnóstico de confirmación de la enfermedad es la biopsia de intestino delgado, pero previamente se recurre a las pruebas serológicas para identificar a los individuos a los que se les indicará una biopsia. Son varias las pruebas de las que se dispone: anticuerpos IgG e IgA antigliadina, IgA antirreticulina, IgA antiendomiso e IgA antitransglutaminasa tisular. Los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa tisular son los más sensibles y específicos para identificar individuos con EC. Los anticuerpos antigliadina ya no se recomiendan para identificar individuos con EC debido a su baja sensibilidad y especificidad (7).

La susceptibilidad a la EC está determinada en parte por una fuerte asociación con determinadas variantes (alelos) de las moléculas DQ2 y DQ8 del sistema HLA de clase II. En un 90-95% de los pacientes con EC se identifica el alelo HLA-DQ2, y en la mayoría de los pacientes restantes, el HLA-DQ8. Como estos alelos se pueden hallar en un 30-40% de la población general (especialmente el DQ2), su ausencia es importante por su gran valor predictivo negativo. El desarrollo de la EC es claramente poligénico, con la presencia de DQ2 o DQ8 como componentes esenciales. Otros genes no HLA también pueden estar implicados. La EC en las personas con SD está principalmente asociada a la presencia de DQ2, con una tasa de portadores del alelo cercana al 100%. Algunos pocos individuos con SD y EC son portadores de DQ8. No se ha encontrado asociación de EC en ninguno de los locus descubiertos en el cromosoma 21. Se desconoce, por lo tanto, la razón de la asociación de EC y SD y la variabilidad de frecuencia de esta enfermedad en los pacientes con SD (1,7).

La confirmación diagnóstica de la EC requiere la práctica sistemática de una biopsia intestinal. En los niños de más de 2 años de edad que presentan sintomatología sugestiva de EC, los hallazgos característicos en la biopsia de intestino delgado y una resolución clara de la sintomatología tras instaurar una dieta sin gluten permiten establecer un diagnóstico definitivo de EC, sin necesidad de biopsias posteriores (1). Dadas las características de los pacientes con SD, puede resultar difícil realizar la biopsia por vía oral con cápsula de succión, lo que hace preferible la práctica vía endoscópica con sedación, que además permite inspeccionar la mucosa y obtener varias muestras de distintos lugares (8).

Teniendo en cuenta los datos que demuestran que la incidencia de EC en los pacientes con SD es mayor que en la población general, parece lógica la necesidad de hacer un cribado de EC a todas las personas que presentan este síndrome (4). El cribado universal se ha recomendado desde trabajos publicados en la literatura, organizaciones profesionales y guías de salud. La mayoría de estudios de cribado utilizan la determinación de anticuerpos IgA antiendomiso y, más reciente-

mente, de antitransglutaminasa tisular (8). Algunos autores llegan a la conclusión de que hacen falta más estudios para poder hacer una recomendación de cribado universal basada en la evidencia (9). En este sentido, un estudio reciente sobre el coste-beneficio del cribado de EC en niños asintomáticos con SD para prevenir linfomas también llega a la conclusión de que se necesitan más datos para poder recomendarlo (10).

El tratamiento de la EC implica retirar el gluten de la dieta para toda la vida, es decir, los alimentos que contienen trigo, centeno y cebada. Algunos estudios clínicos sugieren que la avena es bien tolerada por la mayor parte de pacientes con enfermedad celíaca y puede mejorar el contenido nutricional de la dieta y la calidad de vida. Una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad, hay que tratar las deficiencias de vitaminas y minerales que sufren estos pacientes (7). En el caso presentado, la suplementación con hierro resultó necesaria y fundamental para recuperar la ferropenia y la anemia que presentaba la niña. Estos pacientes se benefician del apoyo de organizaciones como fuente muy valiosa de información, sobre todo en temas relacionados con la dieta (Celíacs de Catalunya, [www.celiacscatalunya.org](http://www.celiacscatalunya.org); PACE en el estado español, [www.celiacos.org](http://www.celiacos.org)). Es muy importante seguir una dieta totalmente exenta de gluten para evitar complicaciones que podrían aparecer a largo plazo, como el adenocarcinoma intestinal, la enteropatía asociada a linfoma de células T y la enfermedad celíaca refractaria.

En conclusión, los pacientes con SD presentan mayor predisposición a sufrir EC, razón por la cual diversos autores e instituciones recomiendan la práctica de cribado en este grupo de pacientes. Es importante tener un alto índice de sospecha de EC en las personas con SD, sobre todo si presentan sintomatología gastrointestinal, retraso de crecimiento o anemia de tipo ferropénico, a fin de realizar un diagnóstico relativamente precoz y evitar complicaciones a largo plazo.

## Bibliografía

1. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
2. Uibo O, Teesalu K, Metsküla K, Reimand T, Saat R, Sillat T et al. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1430-4.
3. Walker-Smith JA. Celiac disease and Down syndrome. *J Pediatr* 2000; 137: 743-4.
4. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1281-9.
5. Pratesi R, Gandolfi L. Celiac disease: a disease with many faces. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: 357-8.
6. Carnicer J, C Farre, J Artigas, I Lorente, G Ruiz, MJ Amengual et al. Prevalencia de enfermedad celíaca en el síndrome de Down. *SD-DS Rev Méd Intern Sínd Down* 1997; (2): 1-4.
7. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
8. Bonamico M. Wich is the best screening test for celiac disease in Down syndrome children?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 125-7.
9. Kawatu D, Leleiko NS. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics* 2006; 118: 816-7.
10. Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, Corkins MR, Downs SM. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics* 2006; 118: 594-602.

### FUNDACIÓ CATALANA SÍNDROME DE DOWN

C/ Comte Borrell, 201 - 08029 BARCELONA

Deseo recibir cuatrimestralmente y de forma gratuita la revista *SD-DS. REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN*. Remítanla, por favor, a la siguiente dirección:

☐ CATALÁN ☐ ESPAÑOL

Nombre: .....

Domicilio: .....

C. Postal: ..... Población: .....

☐ Deseo, para colaborar con la FCSD, a partir del próximo número, recibir la revista por correo electrónico.

E-mail: .....

Profesión: .....

Firma: .....

Especialidad: .....

Fecha: .....

Nota: Fotocopiar esta parte y enviarla por fax (932 157 699) o por correo ordinario a la FCSD. Gracias.

«**Política de confidencialidad:** En cumplimiento de aquello que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos están incluidos en un fichero automatizado titularidad de la Fundació Catalana Síndrome de Down. Sus datos serán tratados, garantizando siempre la confidencialidad de los mismos con la única y exclusiva finalidad de enviarle información sobre las actividades que realiza la Fundación, con finalidad divulgativa e informativa, y le garantizamos que en ningún caso se produce una cesión a terceros de los mismos. Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, enviándonos comunicación por escrito a la Fundació Catalana Síndrome de Down, C/ Comte Borrell, 201-203, Entl. 08029 Barcelona.»