

## Hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca y púrpura trombocitopénica idiopática en una niña de 4 años

J.C. Salazar Quero, A. Rodríguez Martínez, M. Rubio Murillo, B. Espín Jaime, A. Pizarro Martín

*Unidad de Digestivo Infantil. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospitales Universitarios «Virgen del Rocío». Sevilla*

### Resumen

La hepatitis autoinmune y la enfermedad celiaca son dos entidades de base inmune con demostrada relación entre sí. La púrpura trombocitopénica idiopática, o autoinmune, es una entidad de base inmune en la que la existencia de unos anticuerpos IgG frente a la superficie de las plaquetas provoca plaquetopenia. A su vez, se han descrito casos de presentación de hepatitis autoinmune junto con púrpura trombocitopénica idiopática, así como de enfermedad celiaca junto con púrpura trombocitopénica idiopática. Presentamos el caso de una niña de 4 años que presenta un cuadro de anemia ferropénica y púrpura trombocitopénica idiopática, junto con enfermedad celiaca y hepatitis autoinmune.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca, púrpura trombocitopénica idiopática.

### Abstract

*Title:* Autoimmune hepatitis, celiac disease and idiopathic thrombocytopenic purpura in 4 year old girl

Autoimmune hepatitis and celiac disease are two immune-mediated conditions, with proven association with each other. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune or immune-based entity in which the existence of IgG antibodies against platelet surface causes thrombocytopenia. The association between autoimmune hepatitis with idiopathic thrombocytopenic purpura and between celiac disease and idiopathic thrombocytopenic purpura has been previously described. We report the case of a 4 year old girl who presents with anemia and Idiopathic thrombocytopenic purpura, along with celiac disease and autoimmune hepatitis.

**Keywords:** Autoimmune hepatitis, celiac disease, idiopathic thrombocytopenic purpura.

Fecha de recepción: 9/09/13. Fecha de aceptación: 6/11/13.

**Correspondencia:** J.C. Salazar Quero. Unidad de Digestivo Infantil. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospitales Universitarios «Virgen del Rocío». Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. Correo electrónico: josesolrac@hotmail.com

**Cómo citar este artículo:** Salazar Quero JC, Rodríguez Martínez A, Rubio Murillo M, Espín Jaime B, Pizarro Martín A. Hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca y púrpura trombocitopénica idiopática en una niña de 4 años. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(9): e315-e320.

## Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) y la enfermedad celiaca (EC) son dos entidades con base inmunológica, caracterizadas por el desarrollo de una lesión hepática necroinflamatoria con progresión a fibrosis hepática y una enteropatía autoinmune, respectivamente. La etiología de la HAI es desconocida. Existe un trastorno en la inmunorregulación mediado por susceptibilidad genética que genera la producción de autoanticuerpos frente a antígenos hepatocelulares. Su diagnóstico se basa principalmente en la detección de hipertransaminasemia, hipergammaglobulinemia y alteraciones histológicas características en la biopsia hepática, habiéndose descartado otras causas de afectación hepática. La EC se caracteriza por la presencia de unos síntomas clínicos, anticuerpos específicos (IgA antitransglutaminasa, anti gliadina y anti endomisio), HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía, que, combinados entre sí, permiten establecer el diagnóstico. La asociación de ambas entidades se ha descrito hasta en un 2% de los enfermos celíacos, mientras que la presencia de EC entre los afectados de HAI alcanza el 12-16%. Se postula que puede existir un desequilibrio de unión entre el HLA DQ2 característico de la EC y el HLA DR3 de la HAI que favorezca esta asociación. Otros factores favorecedores propuestos son el sobrecrecimiento bacteriano, la inflamación intestinal crónica o la desnutrición crónica, que pueden facilitar la absorción de antígenos por vía portal que actúen como trigger para el desarrollo de una respuesta inmune frente al hígado<sup>1-3</sup>. La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una entidad caracterizada por la destrucción de plaquetas debida a la existencia de anticuerpos IgG frente a ellas. Su diagnóstico se basa en la detección de una cifra baja de plaquetas con normalidad en las otras series hematológicas, así como la observación en los estudios de coagulación de ausencia de enfermedad infecciosa y sistémica de base y presencia de megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea<sup>4</sup>.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 4 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que acude a urgencias por presentar fiebre de 2 días de duración, y se acompaña de epistaxis y rectorragia escasa en forma de hebras en las horas previas. En la exploración presentaba una ligera hepatomegalia de 2 cm y un soplo II/VI multifocal, una temperatura de 37,2 °C, una presión arterial de 105/60 mmHg, una frecuencia cardíaca de 85 lpm, un peso en el percentil 80 y una talla en el percentil 95. En el servicio de urgencias se le realizó un control de hemograma, bioquímica y coagulación con los siguientes resultados: hemoglobina 4 g/dL, hematocrito 14,7%, hematíes 2.750.000 cel/L, VCM 53 fl, plaquetas 24.000 cel/L, leucocitos 4.950 cel/L, neutrófilos 2500 cel/L, estudio de coagulación normal, glucosa 90 mg/dL, urea 21 mg/dL, creatinina 0,25 mg/dL, sodio 128 mEq/L, potasio 3,5 mEq/L, bilirrubina

total 0,37 mg/dL, proteínas totales 8,5 g/dL, proteína C reactiva 1,5 mg/dL y GPT 307 mU/mL. En el frotis de sangre periférica no se observaban células de aspecto inmaduro. La serie roja era marcadamente patológica, con una intensa anisocitosis con tendencia a la microcitosis e hipocromía marcada con poiquilocitosis moderada.

La paciente ingresó en planta de hematología para ampliar el estudio del cuadro de bicitopenia y descartar la existencia de una leucosis aguda. Ante la clínica de sangrado y plaquetopenia, se le transfundió al ingreso 2 unidades de concentrado de plaquetas y 300 mL de concentrado de hematies tras la extracción de sangre para un estudio de anemias, en el que se detectaron los siguientes valores: 2.590.000 hematies/L, hemoglobina 3,8 g/L, VCM 53,3 fl, CHCM 275 g/L, hematocrito 13,8%, HCM 14,7 pg, reticulocitos 1,02%, 4.850.000 leucocitos/L, segmentados 47,4%, eosinófilos 2,3%, monocitos 12%, linfocitos 12%, basófilos 0,4%, 33.000 plaquetas/L; metabolismo del hierro: sideremia 7 µg/dL, capacidad de fijación 531 µg/dL, ferritina 5 µg/L, IST 1%, vitamina B<sub>12</sub> 1369 µg/mL y ácido fólico 17,6 mg/mL. También presentaba un ligero descenso de la hemoglobina A<sub>2</sub>. No se detectaron hemoglobinas anormales. La haptoglobina era de 33,8 mg/dL y el test de Coombs directo era positivo (++++) anti-D. No presentaba signos de hemolisis. El estudio se completó con un aspirado de médula ósea, en el que se encontró una médula normocelular sin blastos, trombopenia megacariocítica y anemia ferropénica, así como una biopsia de médula ósea, en la que se observaba una médula hiper celular con hematopoyesis conservada e hiperplasia de la serie eritroide inmadura. Se identificaron las 3 series hematopoyéticas con predominio de la serie eritroide nucleada precursora, megacariocítica y serie granulocítica normal. Todos estos datos eran compatibles con la existencia de una PTI, con un descenso de la haptoglobina secundario a una afectación hepática.

Se inició también estudio digestivo, debido a la hipertransaminasemia existente al inicio. Desde el punto de vista clínico, la paciente se encontraba asintomática. Los resultados de los exámenes complementarios fueron los siguientes: radiografía de tórax normal, ecografía abdominal con hígado normal y ligera esplenomegalia, serología viral (VHA, VHB, VHC, parvovirus B19, VEB, CMV, VIH) normal, determinación de sangre oculta en heces positiva en la primera deposición, aunque fue negativa en las siguientes. En el control bioquímico se obtuvieron los valores de iones, urea, creatinina y ácido úrico fueron normales. La hiponatremia detectada en el servicio de urgencias desapareció en el siguiente control analítico realizado a las 12 horas, por lo que no se investigó. Se determinaron los siguientes valores: LDH 340 UI/L, GPT 325 UI/L, GOT 335 UI/L, GGT 90 UI/L, fosfatasa alcalina 217 U/L, bilirrubina total 0,51 mg/dL, colesterol total 90 g/dL y triglicéridos 55 mg/dL. En el proteinograma se detectaron los siguientes parámetros: albúmina 40%, alfa-1-globulina 3,6%, alfa-2-globulinas 7,6%, betaglobulinas 9,5%, gammaglobulinas 38,8%, IgG 2430 mg/dL, betamicroglobulina 2,79 mg/L, test del sudor negativo, perfil tiroideo normal, anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina normales, IgA anti gliadina 111 UI/mL, IgA antitransglutaminasa >80 UI/mL, ANA >1/320, anticuerpos anti-LKM >1/320, anticuerpos anti-LC-1 ++,

anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso negativos (ELISA), ceruloplasmina 36,4 mg/dL y alfa-1-antitripsina 143 mg/dL. Ante la sospecha de la existencia de una HAI tipo 2 y de una EC, se procedió a la realización de una biopsia intestinal y hepática, en la que se observó una atrofia intestinal de grado IIIc de Marsh y una hepatitis de interfase, con inflamación plasmocelular y transformación rosetoide, respectivamente. Posteriormente, se realizó a la paciente una colangiorresonancia magnética, con resultado normal, para descartar la existencia de colangitis esclerosante.

La paciente evolucionó favorablemente durante el ingreso. No volvió a presentar sangrado tras la transfusión de plaquetas y hematíes realizada al ingreso. Inició tratamiento con dieta sin gluten y prednisona a 2 mg/kg, junto con azatioprina 1,5 mg/kg/día (el nivel de TPMT antes de iniciar el tratamiento con azatioprina fue de 17 U/mL), tras la realización de la biopsia hepática e intestinal, con normalización en 1 mes de la cifra de transaminasas y plaquetas. lo que permitió la disminución progresiva de la dosis de corticoides hasta 0,2 mg/kg/día y una progresiva normalización de las cifras de hemoglobina y de ferropenia en el año siguiente.

## Discusión

Tanto la EC como la HAI presentan una asociación con otras enfermedades autoinmunes, y se ha documentado la asociación entre ambas enfermedades<sup>5,6</sup>. La existencia de EC y PTI, así como de HAI y PTI, es una relación rara que está documentada en la bibliografía internacional en varias publicaciones en casos aislados<sup>7-10</sup>. La presentación conjunta de las 3 entidades (PTI, HAI y EC) aún no se ha documentado. Todas tienen en común la existencia de una alteración inmunitaria con una base genética predisponente. Mientras que la evolución de la PTI suele ser la total recuperación al cabo de 2-3 meses, tanto la HAI como la EC son entidades crónicas que precisarán un tratamiento continuado, tanto farmacológico (la HAI) como dietético (la EC).

Presentamos el que consideramos el primer caso de EC, HAI y PTI en la infancia descrito en la bibliografía. El inicio del caso con anemia y trombopenia hizo que en un principio se pensara en una leucosis aguda o en una anemia hemolítica autoinmune concomitante, entidades descartadas por la ausencia de datos de hemólisis en la bioquímica y los datos del estudio de anemias, así como el resultado de la biopsia de médula ósea con alteraciones típicas de la PTI. La posterior evolución de la paciente con normalización de las cifras de ferropenia y de anemia tras la instauración de la dieta sin gluten permitió establecer el diagnóstico de anemia ferropénica secundaria a EC.

El manejo de cada entidad es específico de cada una de ellas. En el caso de la PTI, el uso de inmunoglobulinas o corticoides se realizará en función de la clínica y la cifra de plaquetas, ya que en

muchas ocasiones la resolución es espontánea; la HAI requerirá un tratamiento al inicio con corticoides y azatioprina, y la EC la instauración de una dieta sin gluten de manera estricta de por vida<sup>1,2,4</sup>.

## Conclusiones

La asociación de enfermedades de base autoinmune no es inusual, ya que muchas de ellas comparten mecanismos etiopatogénicos que hacen que un paciente pueda presentar varias enfermedades autoinmunes a lo largo de su vida. En el caso expuesto, el hecho de presentarse conjuntamente con una anemia hizo que se pensara inicialmente en un proceso leucémico o una anemia hemolítica, y fue sólo posteriormente, al descartar estas entidades y ampliar el estudio buscando otros procesos, como la EC (con la determinación de IgA antitransglutaminasa) y la HAI, cuando se llegó al diagnóstico definitivo. Por tanto, es importante tener presente que, ante un cuadro de PTI, se debe sospechar la existencia de otras enfermedades de base autoinmune, como la EC y la HIA, especialmente en los casos en que la clínica de presentación no sea una trombopenia aislada, como en el de nuestro estudio. Otro aspecto que cabe destacar es que la presencia de hipertransaminasemia en el contexto de una EC normalmente se debe a la propia enfermedad y desaparece con la instauración de una dieta sin gluten, pero en los casos de hipertransaminasemia mantenida, la solicitud de autoanticuerpos hepáticos y gammaglobulinas, así como la realización de una biopsia hepática, son necesarias para descartar la existencia de una HAI.

## Bibliografía

1. Manns M, Czaja A, Gorham J, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 2.193-2.213.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-160.
3. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1.912-1.933.
4. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2008; 55: 393-420.

5. Di Biase AR, Colecchia A, Scaiola E, Berri R, Viola L, Vestito A, et al. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 31: 253-260.
6. Leonardi S, Pavone P, Rotolo N, Spina M, La Rosa M. Autoimmune hepatitis associated with coeliac disease in childhood: report of two cases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18: 1.323-1.327.
7. Olén O, Montgomery SM, Elinder G, Ekbohm A, Ludvigsson JF. Increased risk of immune thrombocytopenic purpura among inpatient with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43: 416-422.
8. Rischewski J, Paulussen M, Kühne T. Celiacs disease is not a major risk factor for the development of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30: 185.
9. Yonezu M, Kakizaki S, Katakai K, Yoshinaga T, Higuchi T, Takagi H, et al. A case de autoimmune hepatitis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1997; 94: 610-614.
10. Yamaike N, Saigo K, Imoto S, Miyachi H, Morita S, Maeda Y, et al. Autoimmune hepatitis accompanied by idiopathic thrombocytopenic purpura and Sjogren's syndrome. *Intern Med.* 2002; 41: 72.