

Retraso del crecimiento intrauterino y enfermedad celiaca: ¿relación casual o causal?

S.T. Jiménez Gil de Muro¹, M. Moros Peña, M.D. Mínguez Herrero, L. Ros Mar¹
Centro de Salud Casablanca. ¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

Resumen

La enfermedad celiaca constituye una enfermedad autoinmune de gran relevancia en la edad pediátrica y, aunque se desconoce cómo se pone en marcha su desarrollo en pacientes genéticamente predispuestos, se postula que, entre otros, los factores fetales podrían tener influencia sobre el desarrollo posterior de esta enfermedad. Presentamos el caso de una niña con retraso del crecimiento intrauterino cuya madre sufrió una infección vírica durante la gestación, y que más tarde desarrolló enfermedad celiaca. Especulamos con la posibilidad de que la infección viral durante la gestación pudiera haber sido la causante del retraso del crecimiento intrauterino y del desarrollo de la enfermedad celiaca. La similitud existente entre los antígenos víricos y la gliadina explicarían que una exposición intraútero a dichos antígenos virales sensibilizara frente a la gliadina y, posteriormente, la exposición al gluten, a partir de su introducción en la dieta, pondría en marcha el resto de los mecanismos de la enfermedad.

Palabras clave

Enfermedad celiaca, retraso del crecimiento intrauterino, infección vírica intrauterina

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) se considera en la actualidad como una enfermedad autoinmune en la que concurren factores genéticos y ambientales, de modo que se requiere la combinación de ambos tipos de factores para que se desarrolle.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar EC se han descrito el bajo peso al nacer para la edad gestacional y la existencia de infecciones en el periodo neonatal¹.

La relación entre el crecimiento intrauterino retardado (CIR) y la EC puede explicarse de dos formas: ser la única manifestación de EC materna (hasta un 15% de las madres de niños CIR tienen marcadores serológicos de EC sin haber sido diagnosticadas previamente²) y transmitir, por tanto, al hijo la susceptibilidad genética para desarrollar celiacía; también podría deberse a una infección congénita que provocara el CIR y sensibilizara al feto frente a la gliadina (por similitud de ésta

Abstract

Title: Intrauterine growth retardation and celiac disease: a coincidence or a causal relationship?

Celiac disease is an autoimmune disease that has important consequences during childhood. Although the factors that trigger its development in genetically predisposed patients are unknown, it is thought that fetal factors, among others, could play a role in the later development of the disease. We report the case of a girl who presented intrauterine growth retardation and was later diagnosed as having celiac disease. Her mother had had a viral infection during pregnancy and we speculate that this circumstance could have caused both the intrauterine growth retardation and the development of celiac disease. The similarity between viral antigens and gliadin could explain why intrauterine exposure to those antigens would produce sensitization to gliadin and, thus, a later exposure to gluten, when introduced into the diet, would trigger the mechanisms of the disease.

Keywords

Celiac disease, intrauterine growth retardation, intrauterine viral infection

con antígenos víricos), con el posterior desarrollo de EC tras la exposición al gluten de la dieta.

Caso clínico

Niña a la que se detectó un CIR mediante ecografía a las 34 semanas de edad gestacional. Existía el antecedente materno de cuadro infeccioso con exantema entre las 28-29 semanas de gestación. A las 37 semanas, se indujo el parto por escaso crecimiento fetal. El parto fue vaginal, eutócico. La recién nacida pesó 2.040 g (inferior al percentil 10) y la longitud fue de 43 cm (inferior al percentil 10), siendo catalogada de CIR tipo I o armónico. Se le efectuaron serologías de *Toxoplasma* (inmunoglobulina G por análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas [ELISA]), *Lúes* (mediante análisis de hemaglutinación de *Treponema pallidum* [TPHA]) y rubéola (inmunoglobulina M por ELISA), que fueron negativas. La serología de citomegalo-

virus por técnica de fijación del complemento (FC) dio un título positivo de 1/64, no significativo de infección en sí mismo. Al alta hospitalaria, pesaba 2.340 g, y tomaba lactancia mixta con una leche de fórmula de inicio. El gluten se introdujo al sexto mes de vida. Su desarrollo de peso y talla desde el nacimiento se mantuvo por debajo del percentil 3, lo que parecía justificarse por su antecedente de CIR.

A los 2 años y 9 meses de edad, persistiendo el mismo retraso en las curvas de peso y talla, la paciente presentó deposiciones diarreicas y distensión abdominal con las siguientes determinaciones: anticuerpos antigliadina IgA, 9,24 UA (valores normales, 0-7); anticuerpos antigliadina IgG, 66,28 UA (valores normales 0-9); anticuerpos antirreticulina IgA, +1/180, y anticuerpos t-transglutaminasa IgA, 23,08 UA (positivo si >7). Su sistema HLA (antígenos de los linfocitos humanos) fue para el *locus* DR: DRB1*07, DRB1*11, DRB3* y DRB4*, y para el *locus* DQ: DQB1*02 y DQB1*03(7). En la biopsia yeyunal se observó atrofia total de las vellosidades intestinales e hiperplasia de criptas.

Tras el diagnóstico de enfermedad celiaca se instauró dieta sin gluten, se normalizaron los marcadores serológicos y la paciente evolucionó con una clara recuperación del crecimiento, estando hoy en día en el percentil 10 de peso y talla tras un año de dieta sin gluten.

Discusión

En el paciente celiaco existe una respuesta inmunológica alterada, fundamentalmente dirigida a las proteínas del gluten o a sus subproductos, pero con una amplia repercusión general. Además, esta enfermedad se asocia a enfermedades de base autoinmune como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), tiroiditis, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmune, cirrosis biliar, enfermedades reumáticas y otras³.

Las infecciones víricas, entre otras, son desencadenantes frecuentes de procesos autoinmunes en individuos con susceptibilidad genética, especialmente durante la vida fetal en que el sistema inmunorregulador es más vulnerable. Se ha relacionado la infección congénita por citomegalovirus, enterovirus y rubéola y el desarrollo de DM1 y enfermedad inflamatoria intestinal⁴⁻⁷.

En el caso de la enfermedad celiaca se ha implicado el adenovirus serotipo 12 (Ad12) en virtud de la reactividad inmunológica cruzada entre los epítomos que comparte la proteína de su región E1b y la A-gliadina, un componente principal de la alfagliadina. Estos péptidos serían expresados en las membra-

nas de las células presentadoras de antígenos unidos a las moléculas HLA clase II, lo que daría lugar a que fueran reconocidos y procesados por las subclases especializadas de linfocitos T gamma y delta. De esta forma, la infección sensibilizaría al individuo frente a la gliadina y podría desencadenar una serie de reacciones inmunológicas dirigidas contra la mucosa del intestino delgado⁸⁻¹⁰.

Como conclusión, recomendamos la determinación de marcadores serológicos de enfermedad celiaca en aquellas madres de niños CIR idiopáticos con el fin de diagnosticar esas formas atípicas de la enfermedad, y mediante dieta sin gluten, mejorar el pronóstico en futuros embarazos. Asimismo, aconsejamos incluir a los niños con el antecedente de crecimiento intrauterino retardado en el cribado de EC con marcadores serológicos tras la introducción del gluten en la dieta. ■

Bibliografía

1. Sandberg-Bennich S, Dahlquist G, Källén B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infection. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 30-33.
2. Gasbarrini A, Sanz Torre E, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet.* 2000; 356: 399-400.
3. Branski D, Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr.* 1998; 133: 181-186.
4. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet.* 1978; 1: 57-60.
5. Dahlquist G, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM: a population based case-control study. *Diabetes.* 1995; 44: 408-413.
6. Hyöty H, Hiltunen H, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infection in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes.* 1995; 44: 652-657.
7. Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1995; 11: 601-606.
8. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Bernardin JE, Kassarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med.* 1984; 160: 1.544-1.557.
9. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut.* 1987; 28: 995-1.001.
10. Barbeau WE, Novascone MA, Elgert KD. Is celiac disease due to molecular mimicry between gliadin peptide-HLA class II molecules cell interactions and those of some unidentified superantigen? *Mol Immunol.* 1997; 34: 535-541.