



## CARTAS AL EDITOR

## Enfermedad de Crohn con marcadores serológicos de enfermedad celíaca positivos

### Chrohn's disease with positive serological markers for coeliac disease

Sr. Editor:

La incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha visto incrementada en las últimas décadas en países del Sur de Europa<sup>1</sup>. En España, la tasa de incidencia global de EII en menores de 18 años ha aumentado desde 0,89 (IC del 95%, 0,7-1,1) a 2,51 casos (IC del 95%, 2,1-2,8)/100.000 habitantes/año para el período 1996-2009, siendo dicho incremento más evidente en la enfermedad de Crohn (EC) (de 0,48 a 1,57) que en la colitis ulcerosa (CU) (0,35 a 0,76)<sup>2</sup>. La exposición a diversos factores ambientales e infecciosos en individuos genéticamente predispuestos desencadena una respuesta inmunoinflamatoria anómala<sup>3</sup>. Las variantes genéticas condicionan distintos grados de susceptibilidad y afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA presentadoras de antígeno, permeabilidad intestinal (alteraciones algunas determinadas genéticamente; otras producto de la acción de diversas citocinas inflamatorias), procesamiento intracelular de bacterias y/o respuesta inflamatoria. En condiciones normales, en un sujeto sano y en ausencia de bacterias patógenas intestinales, las células dendríticas presentadoras de antígeno estimulan la diferenciación de células T naïve (Th0) hacia células T CD4+ reguladoras (Th3) frente a células efectoras Th1 (en el caso de la EC) o Th2 (predominantes en la CU), obteniéndose así la tolerancia inmunológica de dicha flora comensal<sup>4</sup>.

Presentamos el caso clínico de una niña de 4 años que ingresa para estudio por cuadro de dolor abdominal localizado en la fosa ilíaca derecha, fiebre con afectación del estado general, diarrea y pérdida de peso. Antropometría al ingreso: P: 11,5 kg (<p3), T: 98,7 cm (p10-25), índice de Waterlow para peso del 72% al ingreso. Antecedentes personales: perinatal normal. Peso de recién nacido: 2.630 g. Lactancia materna exclusiva 6 meses. Gluten introducido a los 10 meses.

En el estudio actual realizado destacan: VSG elevada: 50-98 mm/h; IgA anti gliadina: 74,4 U/ml, e IgA

antitransglutaminasa: 266 U/ml. La ecografía abdominal muestra un engrosamiento mural difuso del ciego y el colon descendente, así como adenopatías mesentéricas de tamaño significativo, junto con una acumulación de trazador en el ciego y algo menos intenso en el íleon, en el estudio gammagráfico con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. Se realiza una endoscopia digestiva completa con toma de biopsia: se observan lesiones inflamatorias a nivel de la válvula ileocecal, el ciego y el colon descendente, compatibles con EC de actividad leve. Se instaura tratamiento con mesalazina por vía oral y NEDC con fórmula polimérica, siendo la evolución clínica favorable. A los 6 meses del diagnóstico presenta un peso de 14,100 kg (p 3-10), normalización de IgA anti gliadina y antitransglutaminasa, tipificación HLA DQ2/DQ8 negativa y anticuerpos frente *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) positivos (21 U/ml). Actualmente se encuentra en remisión, con adecuado estado nutricional.

La combinación de la biopsia duodenoyeyunal negativa, tipificación HLA negativa para los haplotipos DQ2/DQ8, remisión clínica sin exclusión del gluten y normalización progresiva de los marcadores serológicos permitieron descartar con certeza la enfermedad celíaca. No hay que olvidar que la asociación de celiaquía y EII está descrita en la literatura, aunque con escasas referencias a la edad pediátrica<sup>5-9</sup>. Ambas enfermedades comparten un origen multifactorial que determina una respuesta inmunoinflamatoria anómala a favor de células T efectoras (LTh1 y 2). Defectos en la barrera intestinal con aumento en su permeabilidad facilitarían la translocación bacteriana y una mayor presentación de antígenos, fenómeno que se postula como el principal desencadenante de dicha respuesta anómala, en la que participan múltiples mediadores como la interleucina 15, sobreexpresada en ambas entidades. Incluso desde el punto de vista genético, hallazgos recientes muestran *loci* de riesgo comunes entre ambas enfermedades<sup>10,11</sup>. A pesar de la elevada especificidad de los tests serológicos de la enfermedad celíaca<sup>12</sup>, se ha descrito positividad de los mismos en ciertas entidades (anticuerpos antitransglutaminasa [TGt] positivos en EII, hepatopatía crónica, estadio final de la insuficiencia cardíaca o enfermedad artrítica entre otras)<sup>13,14</sup>. La presencia de TGt en sobrenadante fecal de enfermos con EII hace pensar en la presencia a nivel de la mucosa intestinal de esta proteína (liberada a la matriz extracelular tras producirse el daño tisular), estando relacionados los niveles de anticuerpo frente a TGt con el área afectada y/o la severidad de las lesiones, con una correlación positiva

entre las puntuaciones del score CDAI (*Crohn's disease activity index*) y los títulos de IgA anti-TGt. La expresión, por tanto, de anticuerpos frente TGt es un fenómeno relacionado más con la lesión de la mucosa que con el componente autoinmunitario de la propia enfermedad<sup>15,16</sup>. En base a los nuevos criterios ESPGHAN para el diagnóstico de enfermedad celíaca<sup>17</sup>, en un paciente con clínica compatible y cifras normales de IgA sérica total que, tras ser transferido al gastroenterólogo infantil, presentase títulos de IgA anti-TGt elevados ( $> \times 10$  los VN), estaría indicada la realización de anticuerpos antiendomiso y tipificación HLA DQ2/8. En caso de ser ambos positivos y existir respuesta clínica y analítica favorables tras la exclusión de gluten, se confirmaría el diagnóstico de celiaquía (obviando la biopsia intestinal, piedra angular del diagnóstico hasta hora). En los casos en que ambos resultasen negativos, la elevación de IgA antiTGt se interpretaría como un falso positivo, como en nuestra paciente.

## Bibliografía

- Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory Bowel Disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric National IBD Register. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1246–52.
- Martin De Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez MJ, IBD Working Group of SEGHN. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain: epidemiologic data of a 25-year period. En: XVIII Congreso de la SEGHN. Barcelona 2011 Mayo 5-7. Madrid: Ed. Ergon. *Revista Española de Pediatría*; 2011. p. 15.
- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:S3–9.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427–34.
- Cottone M, Cappello M, Puleo A, Cipolla C, Filippazzo MG. Familial association of Crohn's and celiac diseases. *Lancet*. 1989;2:338.
- Chakraborty A, Bremner AR, Moore I, Beattie RM. Coeliac disease and Crohn's disease: an association not to be forgotten. *Hosp Med*. 2003;64:684–5.
- Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Shared familial aggregation of susceptibility to autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2845–7.
- Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Inflammatory bowel disease in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:446–50.
- Martín de Carpi J, Vilar Escrigas P, Varea Calderón V. Co-existing coeliac and inflammatory bowel disease. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:94–5.
- Festen EA, Goyette P, Green T, Boucher G, Beauchamp C, Trynka G, et al. A meta-analysis of genome-wide association scans identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 as shared risk loci for Crohn's disease and celiac disease. *PLoS Genet*. 2011;7:e1001283.
- Einarsdottir E. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*. 2009;10:8.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, Sampson M, et al. The Diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S38–46.
- Weber P, Zimmer KP, Husemann S, Harms E. False-positive gliadin and endomysium antibodies and exocrine pancreatic insufficiency as pitfalls in the differential diagnosis of duodenal Crohn's versus celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1177–9.
- Sjöberg K, Eriksson S, Tenngart B, Roth EB, Leffler H, Stenberg P. Factor XIII and tissue transglutaminase antibodies in coeliac and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity*. 2002;35:357–64.
- Di Tola M, Sabatella L, Anania MC, Viscido A, Caprilli R, Pica R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory bowel disease: new evidence. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1092–7.
- Di Tola M, Sabbatella L, Picarelli A. Presence of AntiTissue Transglutaminase Antibodies as a sign of Tissue Lesion. *Clin Chem*. 2002; 48: 393-4.
- European Society for Pediatric Gastroenterology. Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136–60.

N. Quirós Espigares\*, J. Rubio Santiago, S. Rodriguez Barrero y J. Ortiz Tardío

*Unidad de Pediatría, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España*

\* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* nataliaquirosespigares@hotmail.com (N. Quirós Espigares).

doi:10.1016/j.anpedi.2012.02.016

## Bronquiolitis y convulsiones: no siempre por apneas

### Bronchiolitis and convulsions: not always due to apnoeas

*Sr. Editor:*

La infección aguda por VRS en lactantes se puede asociar a alteraciones hidroelectrolíticas con variable repercusión clínica<sup>1-5</sup>. Presentamos un lactante afectado de bronquiolitis aguda VRS positivo que presentó clínica de cianosis e hipotonía generalizada y en el que los resultados analíticos

condujeron a la sospecha diagnóstica de una patología poco frecuente que se puede asociar a la bronquiolitis.

Lactante niño de 7 semanas de edad que acude a urgencias por tos y mucosidad nasal de 3 días, sin fiebre. En las últimas 12 h se encuentra más decaído y con rechazo de las tomas. Presenta episodio de cianosis peribucal, hipotonía axial con hipertonia de extremidades, mirada fija y desconexión del medio, de menos de 1 minuto de duración. No movimientos tónico-clónicos ni relajación de esfínteres. Repite cuadro similar hasta en 4 ocasiones, asociando caída de SatO<sub>2</sub> hasta 70% y precisando reanimación con bolsa autoinflable. Se orienta el cuadro como crisis de apnea en paciente con bronquiolitis.