

## Caso Clínico

### Enfermedad celíaca: Causa poco frecuente de Amenorrea Primaria

*Dra. Paola Alba, Dra. Gabriela Vidal, Dr. Gabriel Faraj, Dr. Rubén Lutfi*

*Complejo "PFA" Churruca-Visca. Buenos Aires, Argentina.*

#### Introducción:

La enfermedad celíaca es un desorden malabsortivo en el cual las manifestaciones clínicas son variables. Si bien es una causa de retraso puberal en niñas, es poco sospechada y, por ende, puede llevar al diagnóstico tardío, lo que trae consecuencias a nivel óseo y de la talla final. La patogénesis de los desórdenes en el eje gonadal asociados a enfermedad celíaca no ha sido aún resuelta. Presentaremos el caso clínico de una paciente de 16 años que presentó amenorrea primaria y bajo peso secundario a celiaquía, y haremos referencia a los posibles factores involucrados en la asociación de este trastorno malabsortivo y las alteraciones en el eje gonadal.

#### Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 16 años y 3 meses de edad, que acude a la consulta por amenorrea primaria. Antecedentes personales: diarrea y retraso del crecimiento. Al examen físico: Peso 32 kg, Talla 1,48 m (< de PC 3) BMI (Índice de masa corporal) 15 (< PC 5), mamas III, vello pubiano I, palidez cutáneo mucosa. Laboratorio: FSH 4,55 mUI/ml; LH 1,85 mUI/ml; E <20 pg/ml. Anticuerpos Ig A antigliadina y antiendomiso positivos. Biopsia de duodeno: atrofia de vellosidades (grado 3) e infiltrado linfocitario intraepitelial.

Edad ósea: 13 años y 6 meses. Densitometría ósea de columna lumbar: osteoporosis. Ecografía ginecológica: útero infantil, anexos menores a 1cc. Se diagnostica enfermedad celíaca y se inicia tratamiento con dieta libre de gluten, calcio y vitamina D2. La paciente presentó la menarca a los 17 años y 2 meses. Talla final 1,65 m.

#### Discusión

La Amenorrea Primaria se define como la ausencia de menarca a la edad de 16 años en presencia o no de caracteres sexuales secundarios<sup>1</sup>. La causa más frecuente son las anomalías cromosómicas (45%) y en orden de frecuencia le siguen: el retardo puberal simple, las anomalías anatómicas, las hipotalámicas, las hipofisarias, las ováricas, las tiroideas, las suprarrenales y, por último, los trastornos relacionados a la malnutrición<sup>2</sup>.

La enfermedad celíaca es un desorden malabsortivo caracterizado por diarrea, dolor abdominal y trastornos extraintestinales secundarios a la malabsorción de micronutrientes. Es una enfermedad autoinmune cuyo factor desencadenante es el gluten, proteína presente en granos de trigo, avena, centeno y cebada. El gluten es digerido por las enzimas del ribete en cepillo del intestino. En los pacientes predispuestos genéticamente (se ha visto correlación entre la celiaquía y la presencia del HLA-DQ2 y DQ-8) los péptidos del gluten desencadenan una respuesta inflamatoria, resultando en un aumento de la IL-15 que activa a los linfocitos de la lámina propia que se convierten en citotóxicos para los enterocitos. Esto conlleva a la atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas, así como también la expansión clonal de linfocitos B y la producción de autoanticuerpos.

Las manifestaciones clínicas son variables, dentro de ellas son frecuentes la diarrea, la distensión y el dolor abdominal, aunque puede presentar también vómitos y constipación. La anemia, la hipocalcemia, el aumento leve de las transaminasas y la hipoproteinemia son manifestaciones generales habituales. En niños se suele observar retraso en el crecimiento, retraso puberal, irritabilidad y anorexia. En las mujeres celíacas la menarca es tardía y la menopausia más temprana acortando el período de fertilidad, la tasa de abortos es mayor y aumentan las complicaciones durante el embarazo respecto a aquellas que cumplen una dieta libre de gluten. La osteoporosis y las fracturas patológicas son complicaciones habituales<sup>3</sup>.

El diagnóstico está dado por la biopsia y la presencia de infiltrado inflamatorio intraepitelial, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria y la remisión de los síntomas con dieta libre de gluten. El screening se realiza midiendo anticuerpos IgA antitransglutaminasa y antiendomiso. Los anticuerpos antigliadina no son considerados suficientemente específicos y sensibles<sup>4</sup>.

He aquí un caso clínico de amenorrea primaria secundario a enfermedad celíaca. Una vez realizado el diagnóstico, la paciente realizó una dieta libre de gluten y en menos de un año presentó la menarca. Un caso similar fue publicado por Pradhan y col.<sup>5</sup>: se trataba de

una paciente de 20 años con amenorrea primaria y sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Presentaba talla normal con peso por debajo del percentilo 5, anemia y osteopenia. (Estadio Tanner 1). Luego de 6 meses de realizado el diagnóstico de celiaquía e iniciada la dieta, la paciente presentó elevación de las gonadotropinas, desarrollo puberal y menarca<sup>5</sup>.

La patogénesis de los desórdenes en el eje gonadal asociados a la enfermedad celíaca no ha sido aún resuelta. Una hipótesis es que el gluten actuaría como autoantígenos, generando anticuerpos contra órganos y hormonas involucrados en el desarrollo puberal. Otra hipótesis sería que la falta de micronutrientes secundario a la malabsorción tendría como consecuencia alteraciones en la SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) y en receptores proteicos. El zinc, el cobre y el selenio cumplirían determinadas funciones en el desarrollo puberal y en la secreción de GH, FSH y LH.

La edad de la menarca estaría estrechamente relacionada con el peso corporal. Así lo establece Abaci y col<sup>6</sup> en un publicación de 2 casos de pubertad retrasada y celiaquía. Ambas pacientes de 13 y 16 años presentaban peso, talla y BMI menor al percentilo 3, con Estadio Tanner 1 y edad ósea retrasada. Las gonadotropinas se encontraban en rango prepuberal. Se les diagnosticó enfermedad celíaca por biopsia e iniciaron la dieta libre de gluten. Entre los seis y doce meses post dieta iniciaron el desarrollo puberal y ganancia de peso y talla. Kaplowitz menciona que a lo largo del siglo XX ha disminuido la edad de la menarca, probablemente relacionada con el advenimiento de la Revolución Industrial y un aumento en la provisión y el consumo de alimentos, sobre todo en Europa y Estados Unidos, sugiriendo que el inicio de la pubertad no sólo dependería de la genética, sino que se verían involucrados factores epigenéticos como es el peso corporal<sup>7</sup>. La masa grasa debe representar un 17% del peso para la presentación de la menarca y un 22% para mantener los ciclos menstruales. El peso corporal promedio a la edad de la menarca es de 47,5 kg<sup>5</sup>. La leptina es un péptido de 16 kDa liberado por los adipositos derivado del gen ob. Actúa en el hipotálamo induciendo saciedad y regula la actividad simpática y el gasto energético. Cuando los depósitos de grasa son bajos, disminuye la leptina y, como consecuencia, aumenta el apetito, contribuyendo al aumento de peso. Estimula la secreción de GnRH a través de un mecanismo indirecto, probablemente a través del Neuropeptido Y secretado por las células de la glía. Su concentración es directamente proporcional a la masa grasa. Las concentraciones de leptina aumentan durante la pubertad, por lo que la hipoleptinemia secundaria al bajo peso estaría involucrada en el hipogonadismo hipogonadotrófico que suele apreciarse en las pacientes con

celiaquía y retraso puberal<sup>8</sup>. En contrapunto, se ha visto en ratas hembras carentes del gen ob la presencia de obesidad y esterilidad; el hecho de “adelgazarlas” no restaura la fertilidad pero sí lo hace la inyección de leptina, la cual eleva los niveles de LH y FSH. También se ha visto en cultivos de hipotálamo de rata incubado con leptina un aumento de la síntesis y secreción de GnRH. Esto demostraría, al menos en ratas, que la leptina tiene acción sobre el eje gonadal a nivel hipotalámico e hipofisario<sup>7</sup>.

Si bien según la evidencia existiría una asociación entre retraso en la edad de la menarca y la enfermedad celíaca, el estudio de 221 pacientes celíacas de Sferlazzas y col<sup>9</sup> no encontró dicha asociación. Las pacientes fueron divididas en dos grupos según hubiesen presentado (grupo A) o no (grupo B) la menarca en el momento del diagnóstico de celiaquía. Se comparó la edad de la menarca entre los dos grupos, con respecto a las edades de la menarca de las madres (no celíacas) y con un grupo de niñas sanas. Los resultados no encontraron diferencias significativas entre los grupos A y B, como tampoco con el grupo control. Aunque no se puede establecer retrospectivamente si el grupo A realizó correctamente la dieta y de qué forma influyó esto en la menarca. Encontraron relación entre las edades de la menarca de las niñas y las de sus madres.

La bibliografía avala la hipótesis de una relación entre el peso corporal y el desarrollo puberal. El screening de celiaquía está establecido para baja talla, pero no así en el retraso puberal, si bien nuestra paciente presentaba estigmas de celiaquía, puede presentarse tan sólo con bajo peso y amenorrea primaria por lo que, basados en los hallazgos experimentales y clínicos, creemos que la enfermedad celíaca debe ser considerada y descartada en todos los pacientes con alteraciones en el desarrollo puberal.

## Bibliografía

1. Current evaluation of amenorrea. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S219-25
2. Mugnolo D. Amenorrea Uterina. En: de la Parra I, Cor-telezzi M, Lombardi E, eds. *Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. Buenos Aires, Ascune Hnos, 2004:pp244-58
3. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23(4):464-83
4. Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43
5. Pradhan M, Manisha, Singh R, Dhingra S. Celiac disease as a rare case of primary amenorrhea: a case report. *J Reprod Med* 2007; 52:453-5

6. Abaci A, Esen I, Unuvar T, Arslan N, Bober E. Two cases presenting with pubertal delay and diagnosed as Celiac disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:607-9
7. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121;S208-17
8. Muñoz Calvo MT. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2003; VII (6) 429-37
9. Sferlazzas C, Arrigo T, Salzano G, Pellegrino S, La Fauci G, Rulli I, Magazzu G, De Luca F. Menarcheal age in celiac disease may not be delayed and may be irrespective of age at diagnosis and dietary management. *J Endocrinol Invest* 2008;31:432-5

---

## Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

---

### Drogas en esterilidad y seguridad fetal

#### *Drugs in infertility and fetal safety*

Dr. ELizur S. E, Dr. Tulandi T.

*Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada*

*Fertil Steril* 2008;89:1595-602

**Objetivo:** Evaluar la seguridad de las drogas usadas en el tratamiento de la esterilidad.

**Diseño:** Investigación de la bibliografía usando las palabras clave defectos al nacimiento, malformación congénita, clomifeno, inhibidor de la aromataasa, letrozole, gonadotrofina, metformina, agonista y antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofina, progesterona, progestina, y estrógeno. La investigación se llevó a cabo en revisiones sistemáticas de Medline, EMBASE, y la base de datos Cochrane.

**Resultado(s):** Los datos disponibles sugieren que el tratamiento con clomifeno, especialmente luego de varios ciclos, puede estar asociado con un riesgo levemente mayor de defectos del tubo neural y severa hipospadias en el producto de la concepción. Letrozole y metformina no parecen ser teratogénicos. Los datos

existentes en relación con los preparados gonadotróficos sugieren que no hay evidencia de teratogenicidad, aunque no hay información posterior a 1991. La progesterona micronizada, que es ampliamente usada en el tratamiento de la fertilización *in vitro*, parecería no aumentar el riesgo de defectos no genitales al nacimiento; sin embargo, podría haber una posible asociación débil entre otros agentes progestacionales e hipospadias.

**Conclusión(es):** La esterilidad per se es un factor de riesgo para anomalías congénitas. El tratamiento repetido con clomifeno podría estar asociado con un riesgo levemente mayor de hipospadias y defectos del tubo neural. Sin embargo, el aumento global del riesgo relacionado a varias drogas para la fertilidad es de solo 1% a 2%.