

26 Gastroenteropatía pierde-proteínas

Juan Monés

Unidad de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Universidad Autónoma de Barcelona

Concepto y definición

El término gastroenteropatía pierde proteínas (GEPP) incluye a un grupo de enfermedades poco frecuentes que tienen en común una excesiva pérdida de proteínas por el tubo digestivo provocando un estado de hipoproteinemia en la mayoría de los pacientes, que a su vez puede acompañarse de edemas, ascitis, derrame pleural y pericárdico. Hasta los años 1950 se pensaba que el origen de la hipoproteinemia se basaba en un defecto de síntesis, pero Citrin *et al*¹ observaron que tras la administración endovenosa de ¹³¹I-albúmina en pacientes con gastritis hipertrófica o enfermedad de Ménétrier se producía una pérdida excesiva de proteínas en el jugo gástrico, pudiendo ser éste el mecanismo de la hipoproteinemia. Dicha hipótesis fue confirmada en diferentes patologías tras el marcaje de diversas proteínas, objetivándose la existencia de pérdidas excesivas de proteínas en el tracto gastrointestinal, configurando el síndrome de GEPP también llamado gastroenteropatía proteinorreica o pierde proteínas.

En situaciones fisiológicas la pérdida gastrointestinal de albúmina y, en general, la de proteínas representa el 10% de su catabolización². En pacientes con GEPP las pérdidas de proteínas por el tracto gastrointestinal pueden llegar a representar el 50-60% del total, quedando tanto los depósitos de albúmina como su vida media disminuidos debido a que la síntesis de albúmina y proteínas no pueden compensar el exceso de pérdidas, aún a pesar de que la capacidad de síntesis puede permanecer en niveles normales (0,15 g/kg/día) e incluso estar discretamente incrementada. Su diagnóstico se basa en demostrar concentraciones altas de alpha-1-antitripsina en heces.

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 1. Conocer la conducta a seguir ante un paciente con edemas e hipoproteinemia, sin evidencia de proteinuria ni hepatopatía avanzada.
- 2. Cómo confirmar la pérdida de proteínas por el tubo digestivo, sobre todo con la determinación del aclaramiento de α 1 antitripsina.
- 3. Proporcionar información acerca del diagnóstico etiológico, clínica y aspectos generales del tratamiento.

REFERENCIAS CLAVE

1. Pérez-Mateo M. Malabsorción intestinal. En: Medicina Interna. Farreras, Rozman. Ed: Elsevier España S.A. 15ª Edición, 2004. Pag 198-211.
2. Monés Xiol J. Medidas generales en diarrea crónica y malabsorción. En: Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología. Ediciones Doyma, Madrid: 2001. Pag 149-55.
3. Karen E Kim. Gastroenteropatía perdedora de proteínas. En Enfermedades gastrointestinales y Hepáticas. Editorial Médica Panamericana..7ª edición. 2004. Pag 477-84.
4. Umar SB, DiBaise JK, Protein-Losing enteropathy: Case illustrations and clinical Review. *The American Journal of Gastroenterology* 2010;105:43-9
5. Marjet JA, Braamskamp M, Doman KM, Tabberts MM. Protein-Losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1179-85.

Etiopatogenia

El excesivo paso de proteínas a la luz gastrointestinal, se puede producir por tres mecanismos:

Sección 4. Intestino delgado y colon

- Incremento de la permeabilidad gastrointestinal en mucosa macroscópicamente normal.
- Erosiones o ulceraciones de la mucosa gastrointestinal.
- Obstrucción linfática.

Las principales enfermedades que pueden producir GEPP están resumidas en la tabla 1 y agrupadas según los tres mecanismos citados con anterioridad (figura 1). Dependiendo de la enfermedad causal, la pérdida de proteínas puede ser autolimitada, tal como ocurre en la gastroenteritis aguda³ o la neumonía en niños⁴, o bien mantenida en el tiempo si no se instaura un tratamiento adecuado, como sucede en la Enfermedad de Whipple o la celiacía, en la que la enfermedad es crónica y puede ser de difícil control⁵. Las enfermedades más importantes de GEPP según el mecanismo productor son:

- Incremento de la permeabilidad gastrointestinal** secundaria a daño microscópico o pérdidas celulares, pero sin erosiones ni ulceraciones. La entidad más conocida, es la infrecuente enfermedad de Ménétrier o gastropatía hipertrófica gigante, en la que las glándulas gástricas normales son reemplazadas por numerosas células secretoras de moco con la subsiguiente reducción

de células parietales (hipoclorhidria). Algunas de las etiologías que se le atribuyen son la infección por citomegalovirus y por *Helicobacter pylori*. El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que provoca isquemia intestinal, edema y alteración de la permeabilidad vascular intestinal por la vasculitis asociada, provocando una pérdida de proteínas a la luz gastrointestinal, que puede incrementarse en el caso de que desarrollen úlceras mucosas. También la gastroenteritis eosinofílica puede dar este síndrome, sobre todo en niños, debido a que la enorme infiltración de eosinófilos en el tejido gastrointestinal incrementa la permeabilidad de la mucosa, así como la púrpura de Schönlein Henoch en la que la hipoalbuminemia se debe a un aumento de la permeabilidad capilar. A veces se observa el síndrome de GEPP en la celiacía y Enfermedad de Whipple.

- Erosiones o ulceraciones de la mucosa gastrointestinal** que producen exudación. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn son ejemplos clásicos de GEPP secundaria a erosiones o ulceraciones de la mucosa, no obstante, el desarrollo de linfangiectasias que a veces acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal puede también aumentar la pérdida de pro-

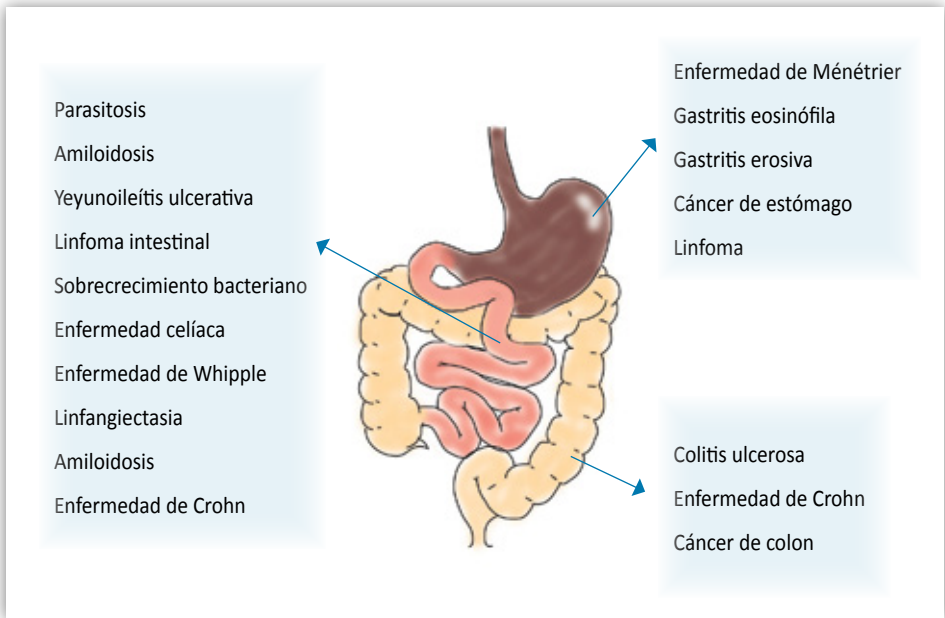


Figura 1. Enfermedades que con mayor frecuencia producen gastroenteropatía pierde-proteínas.

teínas. Se ha descrito el síndrome de GEPP en enfermedades tales como la amiloidosis, enfermedad del injerto contra el huésped, el síndrome carcinoide y ocasionalmente en carcinomas gastrointestinales. También puede aparecer el síndrome de GEPP de manera habitual en infecciones bacterianas (*Salmonella*, *Shigela*, etc.), parásitos (*Giardia lamblia*) o virus (*Rotavirus*), especialmente en niños y de forma autolimitada al periodo de la enfermedad.

- 1) **Obstrucción linfática.** Provoca pérdida de proteínas en el tubo digestivo a consecuencia de pequeñas roturas de los conductos linfáticos con pérdida de linfa. Hay una causa primaria muy infrecuente, la linfangiectasia intestinal que se caracteriza por una dilatación difusa de los vasos linfáticos intestinales, con acúmulo e incremento de presión de la linfa que conduce a una eventual ruptura de algunos de ellos y la llegada de linfa a la luz intestinal. Hay linfangiectasias secundarias, como sucede en aquellas situaciones en las que la presión venosa central está elevada (insuficiencia cardiaca congestiva, pericarditis constrictiva) o se produce una obstrucción de los vasos linfáticos por patologías tales como linfoma o sarcoidosis, en las que se produce una congestión de los vasos linfáticos de la pared intestinal con una pérdida secundaria de la linfa a la luz intestinal. Una causa específica de GEPP aparece en pacientes intervenidos de la operación de Fontan, que se realiza en complejas enfermedades congénitas cardíacas (atresia tricúspide o pulmonar, hipoplasia del corazón izquierdo, etc). En estos niños intervenidos se produce una hipertensión venosa y en algunos (5-10%) se acompaña de linfangiectasia y GEPP de causa no bien aclarada. Algunos autores la relacionan con procesos infecciosos post-intervención quirúrgica incluyendo enteritis por rotavirus, amigdalitis estreptocócica, etc⁶, donde la GEPP se asocia con una alta mortalidad de hasta el 50%.

En la GEPP, el paso de proteínas a la luz del tubo digestivo es independiente de su peso molecular, a diferencia del síndrome nefrótico (principal síndrome a considerar en el diagnóstico diferencial) en el que preferentemente se produce una pérdida urinaria de proteínas de bajo peso molecular. Por otro lado se produce una disminución más acusada de los niveles sanguíneos de las proteínas de vida media más larga como la albúmina o las inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), siendo el descenso menos

marcado en las proteínas de vida media más corta como la transferrina, el fibrinógeno, la insulina o la IgE. En los niveles de proteínas séricas también pueden influir otros factores a tener en cuenta tales como la síntesis hepática y la degradación endógena. La hipoproteinemia no es la única alteración analítica presente en el síndrome GEPP, pudiendo coexistir en ocasiones una hiposideremia, niveles reducidos de lípidos y de algunos oligoelementos, así como linfopenia por pérdida entérica de linfocitos debida a la obstrucción y rotura de los vasos linfáticos, asociando generalmente anomalías de la inmunidad celular.

Manifestaciones clínicas

La variedad de procesos que pueden conducir a una GEPP, permite intuir la diversidad de las manifestaciones clínicas. La hipoproteinemia es la causa de un síntoma y un signo común: el edema, que se origina debido a la disminución de la presión osmótica del plasma y al aumento de trasudación del espacio intravascular (capilares) al intersticio. Los edemas suelen aparecer en las extremidades inferiores, aunque en algunos pacientes (sobre todo en la linfangiectasia intestinal) se observa también edema facial o de extremidades superiores. Un estado de anasarca es poco frecuente.

En la GEPP hay hipoproteinemia. El descenso de proteínas séricas, excepto de albúmina, pocas veces tiene consecuencias clínicas relevantes. Por ejemplo la hipogammaglobulinemia (descenso de IgA, IgG e IgM) no suele predisponer a la aparición de infecciones, y el descenso de los factores de coagulación no necesariamente condiciona la aparición de diátesis hemorrágica. A su vez la disminución de proteínas fijadoras o transportadoras de hormonas produce una reducción analítica de sus niveles, pero no de su actividad, ya que se mantienen dentro de la normalidad hormonas libres no unidas a proteínas, como las tiroideas o el cortisol.

Hay algunos pacientes con GEPP que pueden presentar una malabsorción de grasas o hidratos de carbono, lo que puede conducir al desarrollo de una diarrea osmótica y a déficits de vitaminas liposolubles, con sus correspondientes manifestaciones clínicas. En la obstrucción linfática (linfangiectasia, intervención quirúrgica de Fontan, esclerosis mesentérica, pericarditis, etc.), existe una linfocitopenia con alteraciones de la inmunidad celular. Este tipo de pacientes con obstrucción linfática y GEPP

parece que están más predispuestos al desarrollo de infecciones.

Diagnóstico

El diagnóstico de la GEPP debe considerarse en todo paciente con hipoproteinemia (con o sin edemas), en el que razonablemente se ha descartado malnutrición proteica, síndrome nefrótico (proteinuria e hipercolesterinemia) y enfermedad hepática crónica avanzada (figura 2).

El hallazgo bioquímico por excelencia es la hipoproteinemia. Un estudio⁷ ha demostrado cómo un grupo de pacientes con GEPP muestran niveles bajos de proteínas totales (x: 4,3 g/dl), de albúmina (x: 2,1 g/dl) y de IgG (x: 226 mg/dl) así como de proteínas de vida media larga, mientras que se mantenían en los límites normales las proteínas de vida media corta como la prealbúmina o la transferrina. En la GEPP los niveles plasmáticos de colesterol pueden encontrarse normales o disminuidos. Estas diferencias en la distribución de las diferentes proteínas no se observan en los otros dos grandes grupos que pueden provocar hipoproteinemia y edemas (síndrome nefrótico y hepatopatía crónica avanzada). Además, en el síndrome nefrótico los niveles de colesterol en el plasma están elevados. En la linfangiectasia intestinal (pacientes con edema y diarrea por esteatorrea) además de la hipoproteinemia, se observa linfopenia y un descenso de las IgG, IgM e IgA, pero no de la IgE. Casi la mitad tienen disminuidos los niveles plasmáticos de fibrinógeno y transferrina. La constatación de estas peculiaridades analíticas justifica la realización de pruebas más específicas.

La prueba más fiable y usada en el pasado, pero no en la actualidad, es la determinación en heces de una macroproteína marcada con ¹³¹I, Tc-99m, o ⁵³Cr que ha sido previamente inyectada por vía endovenosa⁸. Sin embargo, este método es complejo (requiere la recogida de heces durante al menos una semana), caro y conlleva asociado una irradiación del paciente.

La $\alpha 1$ antitripsina (alpha 1 antitripsina) es una glicoproteína sintetizada por el hígado cuya función principal es inhibir las proteasas. Tiene un peso molecular similar al de la albúmina (50.000 d) y por

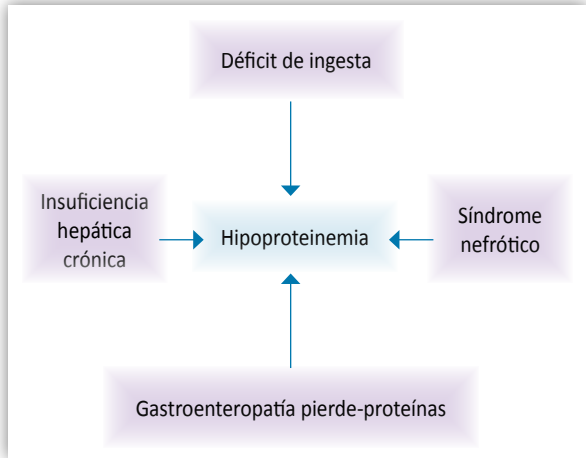


Figura 2. Causas más frecuentes de hipoproteinemia.

su actividad antiproteolítica no es digerida por las proteasas intestinales, excretándose mayoritariamente por las heces. Por lo tanto, la cuantificación de esta proteína en heces durante tres días es una forma indirecta, pero fiable, de conocer las pérdidas de proteínas por el tubo digestivo⁹. Sin embargo, tiene un mayor rendimiento si también se cuantifica su aclaramiento en plasma tras la recogida de heces durante tres días. Un aclaramiento de $\alpha 1$ antitripsina superior a 24 ml/día en un paciente sin diarrea o de 56 ml/día en los pacientes con diarrea, es claramente indicativo de pérdida patológica de proteínas en tubo digestivo¹⁰. Los pacientes con hemorragia digestiva o con prueba de sangre oculta en heces positiva pueden tener un aclaramiento de $\alpha 1$ antitripsina anormal, sin que necesariamente se deba interpretar como GEPP. Si hay sospecha de Enfermedad de Menétrier se recomienda la medición de proteínas en jugo gástrico, que están elevadas.

Una vez establecido el diagnóstico mediante la cuantificación de la $\alpha 1$ antitripsina, es necesario investigar la enfermedad de base, realizando las exploraciones complementarias adecuadas en función de la orientación clínica del caso (tabla 1). Si se repasan las diferentes etiologías de este síndrome es fácil deducir que en un notable número de pacientes será necesaria la práctica de una endoscopia digestiva alta con biopsias gástricas (sospecha de Menétrier, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad del injerto contra el huésped, etc...) o duodenales (celiaquía, linfangiectasia, enfermedad de Whipple, etc...). A menudo es necesario realizar

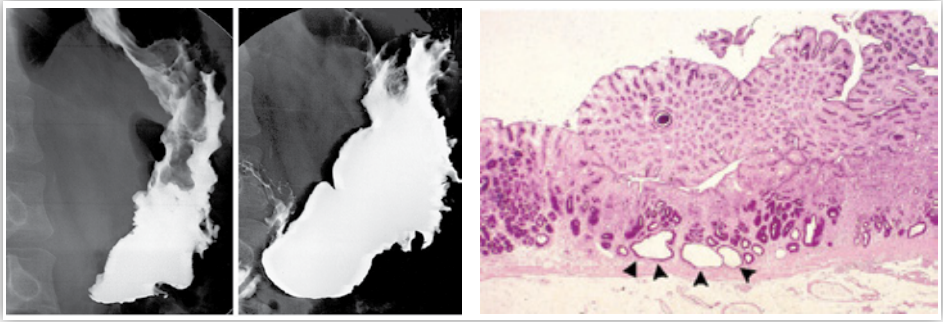


Figura 3. Paciente varón de 38 años que ingresa por cuadro clínico de epigastralgia, vómitos, edemas periféricos e hipoalbuminemia. El estudio radiológico puso de manifiesto la existencia de un engrosamiento de los pliegues gástricos. La realización de una macrobiopsia gástrica permitió establecer el diagnóstico de enfermedad de Ménétrier. En la imagen histológica se observa un engrosamiento de la mucosa, con hiperplasia foveolar y dilatación quística de las glándulas próximas a la submucosa (puntas de flechas). Cortesía de los Drs. Domínguez y Abascal.

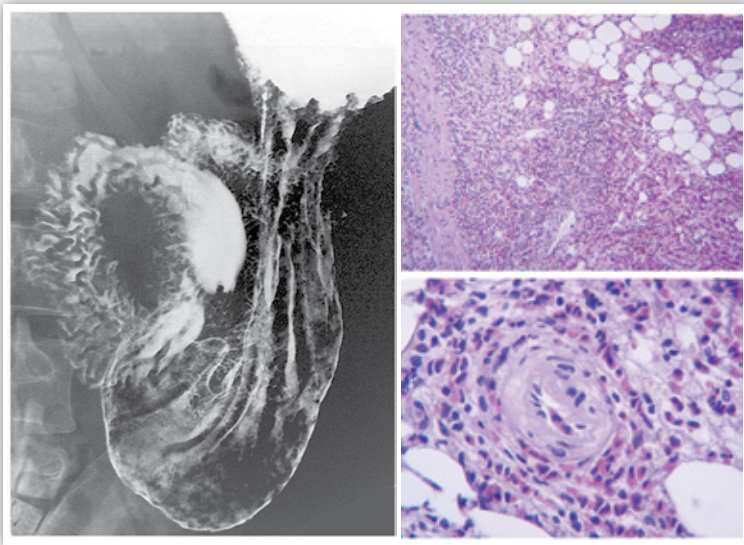


Figura 4. La gastroenteritis eosinofílica es otra entidad que puede cursar con enteropatía pierde-proteínas. En el estudio radiológico gastroduodenal se observa un engrosamiento de los pliegues gástricos y en las imágenes histológicas obtenidas tras la realización de una macrobiopsia gástrica observamos un infiltrado de eosinófilos de la submucosa y *muscularis mucosae* (foto superior) y la infiltración por eosinófilos de la pared de una arteriola (arteriolitis eosinófila) (foto inferior). Cortesía de los Drs. Domínguez y Vera.

una macrobiopsia de la mucosa para obtener un diagnóstico etiológico (figuras 3, 4 y 5). La resonancia magnética es capaz de detectar los linfáticos dilatados y prominentes de la linfangiectasia y puede confirmar la sospecha diagnóstica sin necesidad de realizar pruebas más invasivas como la enteroscopia con biopsia¹¹.

Tratamiento

El enfoque terapéutico de la gastroenteropatía pierde proteínas debe orientarse principalmente al tratamiento de la enfermedad de base, así como a la mejoría de la hipoproteïnemia y del edema. Se considerarán los siguientes principios:

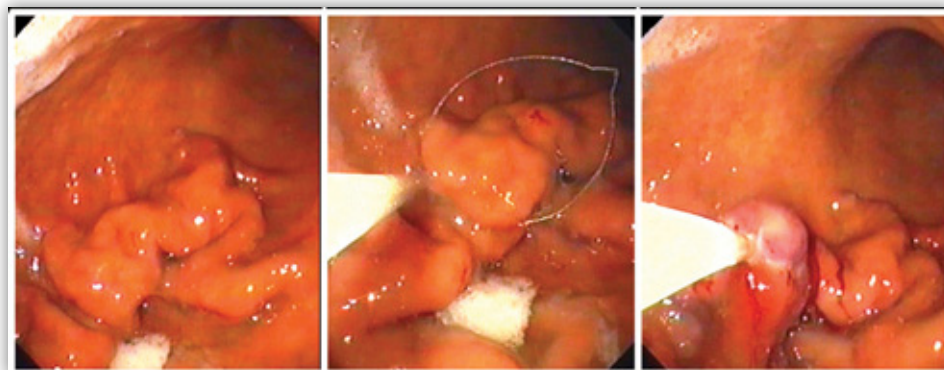


Figura 5. Macrobiopsia de un pliegue gigante.

- 】 **Son útiles las dietas basadas en disminución de lípidos**, incremento de las proteínas y suplementos con triglicéridos de cadena media (MCTs), sobre todo en entidades que cursan con obstrucción linfática como la linfangiectasia intestinal, la tuberculosis o sarcoidosis mesentérica y la enfermedad de Whipple.
- 】 **Para el tratamiento del edema, pueden utilizarse diuréticos, aunque tienen un valor limitado.** Para el edema de las extremidades inferiores se recomiendan medidas externas como medias elásticas y cuidados especiales para prevenir la celulitis.
- 】 **Los corticoides pueden ser de utilidad en algunos casos**, sobre todo con elevados marcadores serológicos o histológicos de inflamación. En casos especiales como los secundarios a lupus y en algunos idiopáticos se han documentado remisiones completas a los dos años¹². Se han publicado algunos pacientes con lupus y GEPP rebelde a corticoides, con buena respuesta a ciclofosfamida¹³.
- 】 El **octreótido** es un fármaco que se ha utilizado en este síndrome en los que la enfermedad de base es intratable constatando mejorías en unos pocos pacientes¹⁴.
- 】 Se han publicado casos de **enfermedad de Menétrier** que se han resuelto mediante diferentes enfoques terapéuticos, tales como la erradicación de *H. pylori*¹⁵, el tratamiento con cetuximab o la administración de ganciclovir en población infantil¹⁶.
- 】 Se han comunicado casos de niños con intervención de Fontan y GEPP, en los que el tratamiento con calcio y **vitamina D** para la hipocalcemia normalizó las proteínas plasmáticas y los edemas. Su supresión supuso recidiva y el retratamiento una nueva normalización. Se especula que el ión calcio podría actuar en la membrana celular formando una unión con la carga negativa de las cadenas proteicas, impidiendo su pérdida en el intestino¹⁷.
- 】 Recientemente se ha publicado un estudio de nueve niños intervenidos con la técnica de Fontan y con GEPP, en los que la administración de **budesonida** incrementó los niveles de albúmina a los 6 meses, incluso utilizando dosis de budesonida inferiores a las habituales que conllevó a una menor tasa de efectos secundarios. Sin embargo al cesar el tratamiento hubo recidiva de la hipoproteïnemia¹⁸.
- 】 Finalmente la **cirugía** puede ser necesaria en aquellos procesos localizados y sin posibilidades médicas (cáncer de estómago o colon, Enfermedad de Menétrier rebelde a tratamiento médico, pericarditis constrictiva, etc.). Recientemente se han comunicado varios casos de niños con intervención de Fontan y GEPP resueltos totalmente después de trasplante cardiaco¹⁹⁻²⁰.

Bibliografía

1. Citrin Y, Sterling K, Halsted JA. Mechanisms of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of gastric mucosa. *N Engl J Med* 1957;257:906-12.

2. Florent C, L'Hirondel C, Dexmazures C et. al. Intestinal clearance of α 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981;81:777-80.
3. Weizman Z, Binsztok M, Fraser D, Deckelbaum RJ, Granot E. Intestinal protein loss in acute and persistent diarrhea of early childhood. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:427-9.
4. Marjet JA, Braamskamp M, Doman KM, Tabberts MM. Protein-Losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1179-85.
5. Umar SB, DiBaise JK. Protein-Losing enteropathy: Case illustrations and clinical Review. *The American Journal of Gastroenterology* 2010;105:43-9.
6. Klar A, Shoseyov D, berkun Y, et al. Intestinal protein loss and hypoalbuminemia in children with pneumonia. *J Pediatr Gastroenterol* 2003;37:120-3.
7. Elinav E, Korem M, Ofran Y, et al. Hyperplastic gastropathy as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:60-3.
8. Lenz D, Hamsch J, Schneider P, et al. Protein-losing enteropathy in patients with Fontan circulation: Is it triggered by infection? *Crit Care* 2003;7:185-90.
9. Takeda H, Ishihama K, Fufui T, et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1963-5.
10. Kiratli PO, Erbas B, Ozen H, Kocak N. Tc-99m dextran scintigraphy in the diagnosis of protein losing enteropathy. *Ann Nucl Med* 2001;15:153-5.
11. Liu HF, Lu Q, Wang CG, et al. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. *Lymphol* 2008;41:111-5.
12. Dupont E, Cleuziou A, Gendre JP, Cenac A. Early and lasting remission of protein-losing enteropathy with corticosteroids. *Presse Med* 2002;31:1081-2.
13. Werner de Castro GR, Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Protein-losing enteropathy associated with systemic lupus erythematosus: response to cyclophosphamide. *Rheumatol Int.* 2005;25(2):135-8.
14. Toubia N, Schubert MI. Menetrier disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2008;11:103-8.
15. Di Vita G, patti R, Aragona F, Leo P, Montalto G. Resolution of Menetrier's disease after Helicobacter pylori eradicating therapy. *Dig Dis* 2001;19:179-83.
16. Hoffer V, Finkelstein Y, Balter J, Feinmesser M, Garty BZ. Ganciclovir treatment in Menetrier's disease. *Acta Paediatr* 2003;92:983-5.
17. Kim SJ, Park IS, Song JY, Lee JY, Shim WS. Reversal of protein-losing enteropathy with calcium replacement in a patient after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1456-7.
18. Thacker D, Patel A, Dodds K, Goldberg DJ, Seameo E, Rychik J. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:837-42.
19. Rueda J, Zoiro E, Arnau MA, Osa A, Martinez L, Almenar L, Palencia MA, Salvador A. Resolución de enteropatía pierde proteínas tras el trasplante cardiaco en pacientes jóvenes. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:937-940.
20. Gamba A, merlo M, Focchi R, et al. Heart transplantation in patients with previous Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:555-62.

