

## Enfermedad celiaca del adulto: un problema de salud frecuente, importante y de distribución mundial

La enfermedad celiaca (EC) es un proceso sistémico, de naturaleza autoinmune, relacionado con la presencia de una intolerancia permanente al gluten, que aparece en individuos genéticamente predispuestos y puede aparecer a cualquier edad de la vida.

Su prevalencia media a nivel mundial se sitúa alrededor del 1% en la mayoría de las poblaciones sin diferencias geográficas, étnicas, ni raciales, habiéndose producido un aumento notable de casos en las últimas décadas. A ello ha contribuido un mayor conocimiento de la enfermedad, no sólo en población infantil, sino también en el adulto, así como una mayor disponibilidad de los métodos diagnósticos, especialmente de la serología.

Aunque la EC ha sido considerada tradicionalmente como una enfermedad predominantemente de comienzo infantil, actualmente está demostrado de forma concluyente que la mayor parte de los pacientes se diagnostican en la edad adulta. Así en estudios recientes, como uno llevado a cabo en Finlandia, en el que determinaron la prevalencia de EC en adultos con edades comprendidas entre los 50-70 años, comprobaron que se alcanzaron tasas de EC del 2,1% muy superiores a las previamente descritas (1).

Así pues, conviene fomentar el reconocimiento de la EC y la búsqueda activa de casos en todas las edades de la vida y especialmente en la tercera edad.

La EC está presente en todo el mundo, si bien las diversas prevalencias varían de unos países a otros. Así en la región del Asia-Pacífico oscilan entre 1:50-1:500 en estudios serológicos realizados en adultos, incluyendo países tan distintos como Australia, Irán, Israel, Nueva Zelanda, Siria y Turquía. En contraste, la EC parece ser extremadamente rara en Japón y hasta hace poco se pensaba que era poco frecuente en la China (2).

En la India, al igual que sucede en gran parte del continente asiático, las prevalencias son más elevadas en los estados del Norte, en comparación con los del Sur del país. Existen tres factores que pueden explicar estas diferencias geográficas como son: a) una mayor disponibilidad de harina de trigo en unos países o regiones, por razones históricas y geográficas de cultivo; b) una diferente distribución en la población general de los marcadores genéticos de susceptibilidad conocidos, principalmente relacionados con el HLA-II y fundamentalmente el subtipo DQ2, que muestra diferencias geográficas, étnicas y raciales en su distribución a nivel mundial; y c) un mayor consumo de alimentos que contienen gluten, por un cambio en los estilos de alimentación, así regiones en que su dieta tradicional estaban basadas en el consumo de arroz, han ido incorporando cada vez más el estilo occidental de alimentación que tiene una mayor cantidad de productos elaborados con harina de trigo (pan y comidas de pasta).

## Editorial

Todo ello está descrito con gran claridad en el trabajo de Wu J y cols. (3) en un estudio realizado en una provincia del Norte de China, en el que a través de un despistaje serológico, llevado a cabo en 78 individuos pertenecientes a dos grupos de riesgo, como diabéticos tipo I y pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, encuentran una prevalencia del 2,5%, muy similar a la encontrada en otros estudios realizados en otras áreas geográficas tan distantes como Egipto en un estudio realizado en niños (4). Las explicaciones descritas anteriormente justifican plenamente estos resultados.

La EC presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tanto digestivas, como extraintestinales, dada su naturaleza autoinmune y sistémica.

En un estudio reciente realizado por el Dr. Vivas y cols. en el Hospital de León, analizando las diferencias entre la expresión de la celiaca entre niños y adultos, confirmaron que las formas clásicas con predominio de síntomas digestivos y cuadro de malabsorción, aparecen en niños en los dos primeros años de la vida. A partir de los 3 años de edad, aparecen las formas atípicas que son las predominantes en los adultos. En ambos grupos de edad predomina la afectación en el sexo femenino, con una proporción aproximada de 2:1. La presencia de atrofia vellositaria y títulos elevados de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (ATGt) (> 100 U/ml), predominan claramente en niños y se presentan muy excepcionalmente en los adultos (5).

En este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, el Dr. Fernández y cols. en el Hospital Povisa de Vigo, recogen una serie de pacientes con EC del adulto, a lo largo de un período de tiempo prolongado. Los autores confirman que el espectro de las manifestaciones clínicas es muy amplio. En aquellos pacientes con anemia ferropénica refractaria o con elevación fluctuante de transaminasas de causa no aclarada, se debe hacer despistaje de enfermedad celiaca. Señalan que tanto las manifestaciones atípicas, como un bajo índice de sospecha, pueden retrasar el diagnóstico durante varios años, incluso décadas. Concluyen señalando, estos autores, que vienen observando un aumento marcado de diagnósticos de EC en el adulto en el curso de los últimos años (6).

La EC en el adulto se presenta frecuentemente asociada con una serie de enfermedades, lo que en gran parte sirve de ayuda diagnóstica, ya que facilita su reconocimiento y pronta identificación. El riesgo de presentar una EC en familiares de primer grado se estima comprendido entre un 10-20%, pudiendo presentar diversas formas clínicas, siendo algo menor en los de segundo grado. Por lo tanto y dada su clara base genética es obligada la realización de un estudio familiar siempre que se diagnostica a un paciente de celíaco (7,8).

Esta enfermedad se asocia con cierta frecuencia con otros procesos endocrinos, como su frecuencia aumentada en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Su diagnóstico y el establecimiento de una dieta sin gluten (DSG), especialmente en los jóvenes, mejora el control de su diabetes, disminuye las necesidades de insulina e incrementa la mineralización ósea (9). Son también muy frecuentes los trastornos tiroideos asociados (tanto hiper, como hipotiroidismo), con una mayor prevalencia de la hipofunción y también pueden cursar con tiroiditis autoinmunes normofuncionantes con anticuerpos anti-tiroideos positivos. Se ha confirmado recientemente que los ATGt se depositan tanto en los folículos tiroideos, como en la matriz extracelular, por lo que pueden jugar un papel patogénico en su aparición y mantenimiento (10).

Diversos estudios realizados tanto en Europa como en Estados Unidos han señalado que la anemia ferropénica puede ser la primera manifestación de una EC, en ausencia de diarrea, siendo especialmente sugestiva cuando se trata de un paciente

## Editorial

que presenta una anemia crónica refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral (11). La ferropenia crónica es muy frecuente en población general. Cuando se presenta en mujeres jóvenes se interpreta a menudo como consecuencia de pérdidas menstruales aumentadas por reglas abundantes o frecuentes. El tratamiento sustitutivo con hierro oral suele producir una recuperación parcial o al menos transitoria, dependiendo del grado de ferropenia existente. Sin embargo, en pacientes con edad avanzada la respuesta es peor, o nula y así la presencia de anemia en mujeres postmenopáusicas conduce con una cierta frecuencia al diagnóstico de EC, una vez descartadas otras causas de sangrado digestivo a nivel del colon y tracto gastroduodenal superior (12).

Las alteraciones ginecológicas y de fertilidad en las mujeres son frecuentes e importantes en las pacientes con EC y deberían ser investigadas sistemáticamente en mujeres con clínica digestiva recurrente asociada, ya que su corrección es eficaz y mantenida, tras su diagnóstico y seguimiento con una DSG mantenida. De la misma manera, los varones pueden presentar también problemas relacionados con la esfera sexual de origen celiaco, tales como infertilidad y problemas de libido, cuya mejoría y corrección pasan por establecer correctamente dicho diagnóstico (13).

Dentro de las enfermedades neurológicas, una de las que se encuentra con mayor frecuencia asociada con la EC es la ataxia cerebelosa, especialmente de comienzo en edad avanzada. Se han descrito diversos mecanismos inmunológicos patogénicos y diferentes anticuerpos relacionados con el gluten que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y depositarse a nivel de las células de Purkinje, donde producen una respuesta inflamatoria marcada, con destrucción progresiva de dichas neuronas (14). La respuesta a la DSG suele ser más eficaz cuando se instaure en los primeros seis meses después del comienzo, pues posteriormente los resultados son menos eficaces. Recientemente se ha descrito que un isoenzima de la TGt, concretamente el subtipo 6, se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con ataxia relacionada con la EC y por tanto su positividad sería de ayuda para establecer el diagnóstico causal del proceso neurológico asociado (15).

La prevalencia de hipertransaminasemia (HT) está aumentada en niños y adultos con EC. Así en un estudio llevado a cabo por un grupo de pediatras en Barcelona, que incluyeron un total de 114 niños con EC, 60% con formas clásicas y 40% con presentaciones atípicas, los autores encontraron HT moderada, en el 32% de los casos al diagnóstico, siendo además la única manifestación en 5 pacientes (4,3%). Los pacientes que presentaban HT eran en general más jóvenes y tenían un predominio de formas clásicas en comparación con los que las tenían normales. Los valores de las aminotransferasas se normalizaron con la DSG en todos ellos tras un seguimiento mínimo de 1 año (16). Un porcentaje importante de adultos que presentan una enfermedad hepática con esteatosis no alcohólica (EHNA), sin riesgos metabólicos asociados, puede ser debida a la presencia de una EC asociada, no conocida. Así Bardella y cols. encontraron en una serie de 60 pacientes adultos con HT que tenían una TGt positiva en seis (10%). Después de una DSG y al cabo de seis meses, los enzimas hepáticos se normalizaron en todos los casos (17).

La EC se asocia frecuentemente con diversas alteraciones de la piel y mucosas, que aparecen en forma de brotes o erupciones y que frecuentemente son muy pruriginosas. De todas ellas la más frecuente y característica es la dermatitis herpetiforme (DH), que se caracteriza por la presencia de lesiones pápulo-vesiculosas en un principio, que posteriormente se cubren de costras, que pueden afectar diversas regiones del cuerpo, son de carácter simétrico por lo general y se distribuyen por ambas rodillas, nalgas, muñecas, pero son muy características también en la cara, ma-

## Editorial

nos y cuero cabelludo. La biopsia cutánea tomada en la vecindad de las lesiones, muestra unos depósitos lineales de IgA muy característicos, depositados a nivel de la capa basal de la epidermis. La frecuencia de la DH es elevada, ya que aparece hasta en un 25% de los pacientes celíacos y su presencia es una señal inequívoca de la existencia de una EC, aunque la clínica digestiva puede ser leve o estar ausente debido a que las lesiones duodenales son leves por lo general, facilitando su presencia mucho el diagnóstico de la intolerancia al gluten y son consideradas como la “tarjeta de presentación” de la EC. Además el 100% de los pacientes son DH, deben ser considerados como celíacos (18).

Los pacientes con EC, presentan un aumento de 70 veces mayor de presentar una colitis microscópica, en comparación con la población general (19). De igual modo, su prevalencia en pacientes que cumplen criterios del síndrome de intestino irritable, es más de 4 veces superior al de los controles, como ha sido confirmado en un metaanálisis recientemente publicado sobre el tema (20).

Podemos concluir señalando que la EC constituye un importante problema sanitario a nivel mundial, claramente infraestimado e infradiagnosticado (sólo se han identificado un 10% de los posibles casos). Para mejorar su situación clínica se necesita un mejor conocimiento de las múltiples facetas que presenta la enfermedad, claramente multidisciplinario y basado cada vez más en una estrecha colaboración entre todos los profesionales médicos implicados (atención primaria, digestólogos, hematólogos, ginecólogos, dermatólogos, neurólogos, reumatólogos, cirujanos e internistas, entre otros).

L. Rodrigo Sáez e I. Pérez Martínez

*Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 49.
2. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-51.
3. Wu J, Xia MB, von Blomberg MB, Zhao C, Yang XW, Crusius JBA, et al. Coeliac disease in China, a field waiting for exploration. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(8): 472-7.
4. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A, et al. Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spreads of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 136-40.
5. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernández M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2360-5; quiz 2366.
6. Fernández A, González L, De la Fuente J. Enfermedad celíaca: formas de presentación en el adulto. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(8): 466-71.
7. Rodrigo L, Riestra S, Fuentes D, González S, López Vázquez A, López Larrea C. Diversas formas de presentación clínica de la enfermedad celíaca dentro de la misma familia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 612-9.
8. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousari M, Pinto M, Ossan KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008; 31: 160-5.
9. Diniz-Santos DR, Brandão F, Adan L, Moreira A, Vicente EJ, Silva LR. Bone mineralization in young patients with type 1 diabetes mellitus and screening-identified evidence of celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1240-5.
10. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, Kim SY, Ciaccio EJ, Cheng J, et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid* 2008; 18: 1171-8.
11. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 153-6.

## Editorial

12. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of coeliac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 228-33.
13. Sanders DS. Coeliac disease and subfertility: association is often neglected. *BMJ* 2003; 327: 1226-7.
14. González S, Rodrigo L, Salas-Puig J, Astudillo A, Fuentes D, López-Vázquez A, et al. Ataxia mioclónica progresiva asociada con anticuerpos frente a las células de Purkinje en un paciente celiaco. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 918-21.
15. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008; 64: 332-43.
16. Farré C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3176-81.
17. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Fare M, Fracanzani AL, et al. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 333-6.
18. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 13-20.
19. Green PH, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1210-6.
20. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 651-8.