



CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO.

Santiago Vivas

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León.
Instituto de Biomedicina. Universidad de León.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) fue descrita inicialmente en niños y durante muchos años fue considerada una entidad pediátrica casi de forma exclusiva. Las principales características clínicas eran la malnutrición y retraso en el crecimiento junto con diarrea persistente y una elevada mortalidad entre la población infantil¹. Tanto la epidemiología como la clínica de la EC han cambiado en los últimos años con un aumento significativo de la prevalencia en los adultos de cualquier edad que no se sospechaba hasta hace poco. También se ha modificado la forma de presentación, desde la típica malnutrición hasta cuadros oligosintomáticos como anemia, osteoporosis e incluso asintomáticos como casos diagnosticados mediante cribado en grupos de riesgo.

El objetivo de esta revisión es reflejar las principales diferencias de la EC según la edad de presentación, destacando los aspectos más característicos de las formas adultas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia actual de la EC varía entre 1/100-500 sujetos según las diferentes poblaciones y el método utilizado, con una mayor presencia entre el sexo femenino en todos los estudios. En un reciente estudio epidemiológico realizado en Cataluña analizando la prevalencia mediante serología, se apreció que la prevalencia de la EC en niños (1/71) fue 5 veces superior a la detectada en adultos (1/357). La hipótesis que plantean los autores del estudio es que hay una tendencia hacia la latencia en la edad adulta que explicaría la menor prevalencia a medida que aumenta la edad de la pobla-

ción². Estudios con diseños similares en Brasil y en la India han encontrado también el doble de frecuencia de la EC en niños^{3,4}.

Sin embargo, estos datos contrastan con la prevalencia observada en población adulta en países europeos como Reino Unido (1,2%)⁵ y más sorprendente en Finlandia, en población adulta de mayor de 50 años, donde un 2,4% presentaba EC comprobada mediante biopsia⁶. En estos trabajos no se analizaba la población infantil, pero estas prevalencias superiores al 1%, incluso en población adulta de edad avanzada, son similares a las observadas en estudios pediátricos.

Una reciente revisión sistemática sobre la frecuencia mundial de la EC en los últimos años, basada en su mayoría en estudios europeos, encuentra cifras variables, pero que ofrecen tasas de prevalencia e incidencia elevadas y similares en muchos casos entre niños y adultos⁷.

Aunque la hipótesis de una evolución a la latencia en la EC infantil explicaría una menor frecuencia en adultos, son necesarios más estudios sobre la evolución natural de esta enfermedad para aceptarla. Lo que sí está claro es que las formas adultas están aumentando en frecuencia, alcanzando en algunos estudios cifras similares e incluso superiores a las de la edad pediátrica. Aquí influye también el tipo de cribado realizado y la población seleccionada, dado que en grupos de riesgo adultos como los familiares de primer grado los porcentajes pueden superar el 15% de afectación. También hay que tener en cuenta, como veremos más adelante, que los estudios basados en cribado serológico pueden no demostrar realmente la prevalencia en el adulto, donde los títulos de anticuerpos son más bajos e incluso negativos mientras que el daño histológico y la clínica son compatibles con EC.

CLÍNICA

El aspecto diferencial más claro entre niños y adultos es la expresividad clínica. Diferentes estudios han

CORRESPONDENCIA: Santiago Vivas
Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Asistencial Universitario de León.
Altos de Nava s/n • 24008 León.

TABLA I.-

PRINCIPALES HALLAZGOS CLÍNICOS SEGÚN LA EDAD DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Niños < 2 años	Niños >2 años	Adultos
Diarrea	Deposiciones blandas	Dispepsia/Intestino irritable
Malnutrición	Ferropenia	Estreñimiento
Distensión abdominal	Dolor abdominal	Ferropenia
Vómitos	Dispepsia	Osteoporosis
Irritabilidad	Retraso crecimiento	Artritis
Atrofia muscular	Cefalea	Elevación transaminasas
Anemia	Retraso pubertad	Síntomas extraintestinales

demonstrado que en niños el patrón clínico clásico de malabsorción se presenta al diagnóstico con frecuencia, mientras que en adultos la forma de presentación con síntomas clásicos ocurre en menos del 25% de los casos.⁸

En la **Tabla I** vemos un resumen de las diferentes manifestaciones clínicas de la EC según la edad de presentación. Se ha dividido en 3 grupos, dos de ellos en la edad infantil (lactantes y niños >2 años) y el grupo de adultos. Se observa cómo hay una tendencia a menor expresividad clínica a medida que aumenta la edad. En niños mayores y adultos predominan síntomas leves relacionados en muchos casos con un aumento en el volumen de las heces o del gas intestinal provocado por la malabsorción de lactosa o sobrecrecimiento bacteriano asociados. Incluso el estreñimiento puede ser la única manifestación presente en un el celíaco adulto.

Los síntomas o manifestaciones extraintestinales son muy frecuentes en la EC del adulto y pueden presentarse asociados a otros síntomas digestivos o ser los únicos presentes al diagnóstico: astenia, aftas, osteoporosis, lesiones cutáneas... Aunque en los niños celíacos también pueden estar presentes manifestaciones no digestivas de la enfermedad, son menos frecuentes o predomina más la clínica digestiva o el retraso en el crecimiento antes que, por ejemplo, una osteoporosis marcada.⁹

Existen numerosas enfermedades asociadas a la EC tanto en niños como en adultos. Sin embargo, parece que es más frecuente la existencia de una patología asociada en el adulto, y además que ésta sea de origen autoinmune como la diabetes tipo I, el síndrome de Sjögren o la dermatitis herpetiforme.^{10, 11}

La malnutrición no sólo es un hecho infrecuente sobre todo en adultos, sino que el sobrepeso o la obesidad pue-

den estar presentes al diagnóstico hasta en la mitad de los pacientes, mientras que menos del 15% están por debajo de su peso.^{12, 13} Estas cifras pertenecen a estudios europeos y de Estados Unidos, donde la prevalencia de obesidad en la población adulta es elevada. En niños también se pueden observar sobrepeso aunque con una frecuencia mucho menor. Por lo tanto, el sobrepeso en un adulto no debe ser motivo para bajar la sospecha de EC.

La dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable son dos patologías funcionales digestivas muy prevalentes en la población adulta, también presentes en la infancia. La prevalencia de EC en los adultos con dispepsia funcional o síndrome de intestino irritable puede superar el 10% de los casos en algunos estudios. Hoy día, antes de hacer un diagnóstico de estas dos patologías funcionales en el adulto, se debe descartar siempre una EC subyacente, bien mediante serología o directamente con endoscopia en la dispepsia funcional.^{14, 15}

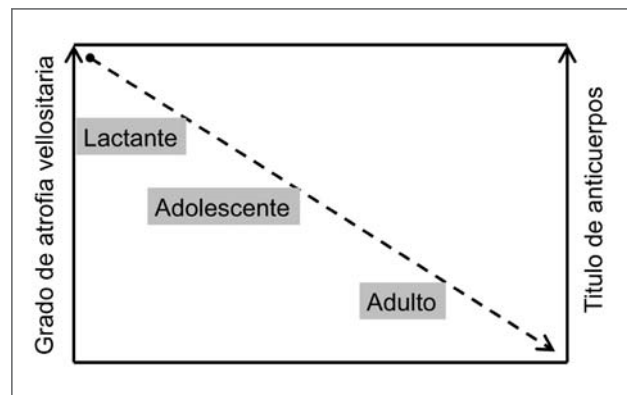


FIGURA 1.- Relación edad, título de anticuerpos y atrofia vellositaria

TABLA II.-

CRITERIOS PROPUESTOS POR CATASSI Y FASANO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA

- Síntomas típicos de enfermedad celiaca
- Anticuerpos de clase IgA específicos de EC a títulos altos (de tipo IgG en caso de déficit de IgA)
- Genotipo HLA DQ2 o DQ8
- Enteropatía compatible con EC en la biopsia duodenal
- Respuesta a la dieta sin gluten

Se requieren al menos 4 de los 5 criterios para el diagnóstico (3 de 4 si no se dispone de genotipado HLA).

DIAGNÓSTICO

Los títulos de anticuerpos antitransglutaminasa (tTGA) y el grado de lesión histológica muestran una correlación inversa con la edad.⁸ De este modo, a medida que aumenta la edad del diagnóstico disminuye el título de anticuerpos y el grado de atrofia vellositaria es menor o incluso solamente hay un patrón inflamatorio: enteritis linfocítica (Marsh I) o hiperplasia de criptas añadida (Marsh II), tal y como se refleja en la **Figura 1**.

Esta menor expresividad clínica, analítica e histológica en las formas adultas hace que su proceso diagnóstico sea más complejo que en las formas infantiles. Los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) fueron editados en 2012 para el diagnóstico de la EC en niños. Estos criterios actuales en pediatría permiten el diagnóstico de EC ante títulos elevados de tTGA sin necesidad de biopsia duodenal.¹⁶ Esto se basa de nuevo en la evidencia de que títulos altos de anticuerpos tienen un alto valor predictivo de atrofia vellositaria y se podría evitar la biopsia. Así, en la edad pediátrica se podrían evitar hasta el 75% de las biopsias duodenales, sin embargo en la edad adulta la presencia de títulos de anticuerpos elevados (>10 veces el valor normal) que permitan evitar la realización de biopsia para el diagnóstico sucede en menos de la mitad de los casos.¹⁷ Además, ante la presencia de síntomas como la dispepsia en el sujeto adulto, actualmente se realiza de forma rutinaria una endoscopia digestiva alta con biopsia duodenal, independientemente de la serología de enfermedad celiaca.¹⁴

Por lo tanto, ante un paciente adulto, nos encontramos que el diagnóstico se va a realizar en pocas ocasiones solamente con la presencia de títulos altos de tTGA. En el caso de títulos bajos habría que realizar una biopsia del duodeno para verificar el daño histológico e iniciar la dieta sin gluten. Sin embargo, es frecuente que, ante un paciente adulto con síntomas y serología negativa, se

encuentren en la biopsia de duodeno dos tipos de enteropatía:

1. Mucosa duodenal con atrofia vellositaria leve y aumento de linfocitos intraepiteliales (Marsh 3A). Ante la presencia de un genotipo HLA DQ2 ó DQ8 se debería instaurar una dieta sin gluten y evaluar la respuesta clínica e histológica. De este modo se cumplirían 4 de los 5 criterios propuestos por Catassi y Fasano para el diagnóstico de enteropatía sensible al gluten (**Tabla II**).¹⁸
2. Mucosa sin atrofia vellositaria pero con aumento marcado de linfocitos intraepiteliales (>25 LIE/100 enterocitos). En este caso estamos ante una enteritis linfocítica (Marsh I) cuya etiología puede ser muy variada e independiente de una EC: infección por *Helicobacter pylori*, consumo de AINEs, infecciones o enfermedad de Crohn entre otras. Si no hay sospecha de ninguna de estas condiciones y ante la presencia de un genotipado HLA compatible con EC se puede ampliar el estudio de la biopsia mediante:
 - Análisis de depósitos subepiteliales de antitransglutaminasa IgA.¹⁹
 - Citometría de flujo o inmunohistoquímica de la población linfocitaria duodenal para evaluar el predominio de la expresión del receptor gamma-delta en los linfocitos T que orientaría hacia EC.²⁰

Estas herramientas podrían orientar hacia una EC, pero para cumplir con los criterios propuestos por Catassi habría que evaluar la respuesta de esta enteritis linfocítica a la dieta sin gluten con una biopsia posterior junto con la mejoría clínica. No está clara la evolución de esta enteritis linfocítica asociada a enfermedad celiaca en el adulto ni su relación con las complicaciones que caracterizan a esta enfermedad. Por eso ante una enteritis linfocítica en un sujeto adulto con serología negativa el diagnóstico de EC debe realizarse con cautela y hacer un seguimiento.

POSIBLES DIFERENCIAS PATOGENICAS

El estudio de la microbiota intestinal en relación con la EC ha sido evaluado por diferentes estudios entre los que destacan los realizados por el grupo de trabajo de la Dra. Yolanda Sanz.²¹ El proceso de colonización en los primeros estadios de la vida y la interacción de la microbiota con el sistema inmune podrían jugar un papel importante en la patogenia de la EC. La composición de la microbiota intestinal tanto en biopsias duodenales como en las heces de niños y adultos celiacos muestra alteraciones en comparación con controles no celiacos.²² También se han encontrado diferencias entre la composición de la microbiota presente en el duodeno entre niños y adultos tanto celiacos como no celiacos.^{23, 24} En general, la riqueza de la microbiota es superior a medida que aumenta la edad como cabe esperar. Pero también se observaron diferencias en cuanto al tipo de comunidad bacteriana presente en niños y adultos. Aunque son datos especulativos, se podría suponer que la interacción de la microbiota con el sistema inmune fuera diferente según la edad y la distinta composición microbiana. Esto originaría diferente respuesta y podría tener relación con la diferente expresión clínica, analítica e histológica que vemos en los adultos.

Los linfocitos intraepiteliales (LIE) tienen un papel importante en la respuesta inmune que forma parte de la patogenia de la EC. Dentro de estos linfocitos, lo más característico de la EC, independientemente de la edad de presentación, es el aumento de los linfocitos CD3⁺ que expresan el marcador $\gamma\delta$. La función de los LIE $\gamma\delta$ no es del todo conocida, pero podrían tener un papel regulador dentro de la respuesta inmune.²⁵ Esto explicaría su relación con el grado de atrofia vellositaria tanto en niños como en adultos.²⁶ Otra población característica es

la CD3⁻, que sí se relaciona de forma inversa con la edad y en niños menores de 3 años se presenta con el doble de frecuencia que en adultos.²⁷ Quizás estos cambios en la poblaciones de LIE puedan tener una relación con las forma de presentación según la edad. El avance en el conocimiento de estos linfocitos y de la patogenia de la EC nos ofrecerá respuestas en un futuro próximo.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la EC consiste en realizar una estricta dieta libre de gluten (DSG). Una vez instaurada la dieta se observa una respuesta clínica en la gran mayoría de pacientes. Sin embargo, en los adultos a diferencia de los niños, hasta un 30% pueden seguir presentando síntomas a pesar de una correcta retirada del gluten en la dieta.²⁸ Este hecho obliga en las formas adultas a investigar otras posibles causas asociadas a la clínica en el paciente celiaco, principalmente: intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática, colitis microscópica o celiaca refractaria.

No solamente hay un porcentaje elevado de adultos que no responden a la DSG, sino que también se observa una falta de recuperación histológica durante el seguimiento. Estudios recientes demuestran que en más de un 50% de los adultos no hay una recuperación de la atrofia vellositaria, incluso después de 2 años de una correcta dieta.²⁹ En niños, aunque la información es más limitada, en la gran mayoría (95%) se recupera la mucosa duodenal en los 2 primeros años de diagnóstico.³⁰ La principal causa de esta falta de recuperación mucosa podría ser la ingesta continua e inadvertida de pequeñas cantidades de gluten en el adulto.

Una estricta adherencia a la dieta junto con la normalización de la mucosa duodenal deberían ser los objeti-

TABLA III.-

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A LA PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN EL ADULTO

- Prevalencia elevada, incluso en edades avanzadas
- Presentación oligosintomática y con manifestaciones extraintestinales
- La serología puede tener un bajo rendimiento diagnóstico
- La biopsia duodenal suele mostrar atrofia leve o enteritis linfocítica
- La enteritis linfocítica es una entidad frecuente dentro de la celiaca adulta
- El estudio de la biopsia duodenal por patólogo experto o mediante técnicas avanzadas de la población linfocitaria intraepitelial ayuda al diagnóstico
- El seguimiento debe conseguir un estricto cumplimiento dietético y una recuperación de la atrofia vellositaria
- Se deben identificar de forma precoz la presencia de complicaciones asociadas

vos principales del seguimiento en el adulto. La falta de cumplimiento dietético y la persistencia de daño histológico son los dos factores principales asociados al desarrollo de enfermedad linfoproliferativa en el adulto, que es la complicación más grave asociada a la EC.³¹ Un reciente estudio poblacional sueco observó que los pacientes celíacos con persistencia de atrofia vellositaria en el seguimiento, tenían el doble de riesgo de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa maligna, principalmente linfoma T.³² Estos hallazgos hacen que durante el seguimiento del celíaco adulto sea recomendable tener una biopsia de control a partir del segundo año de diagnóstico para evaluar la recuperación de la atrofia. Así podríamos identificar aquellos con más riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la EC y hacer un seguimiento más estrecho junto con una mayor vigilancia del cumplimiento dietético.

Tanto la aparición de complicaciones malignas asociadas a la EC como el desarrollo de enfermedad celíaca refractaria están asociados de forma prácticamente exclusiva a las formas adultas. Aunque ambas situaciones son poco frecuentes, obligan a realizar un seguimiento diferente al de la edad pediátrica.

CONCLUSIONES

En la **Tabla III** se resumen las principales diferencias asociadas a la edad de presentación de la EC. El principal objetivo de su conocimiento es orientar en el proceso diagnóstico y de seguimiento en el adulto que se deben enfocar de forma específica y diferente a la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dicke WK. Treatment of celiac disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 1951; 95: 124-30.
2. Marine M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 477-86.
3. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 747-50.
4. Makharia GK, Verma AK, Amarchand R, Bhatnagar S, Das P, Goswami A, et al. Prevalence of celiac disease in the northern part of India: a community based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 894-900.
5. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-5.
6. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekela 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.
7. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 226-45.
8. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez 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 6.
9. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
10. Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Radlovic N, Davidovic I, Sofronic L, Spuran M, et al. Serological and clinical comparison of children and adults with anti-endomysial antibodies. *J Clin Immunol* 2007; 27: 163-71.
11. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 127589.
12. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2356-9.
13. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 267-71.
14. Santolaria Piedrafita S, Fernandez Banares F. [Gluten-sensitive enteropathy and functional dyspepsia]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 78-88.
15. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 359-65 e1.
16. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
17. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4775-80.
18. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691-3.
19. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55: 1739-45.
20. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Maki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 28-32.
21. Laparra M OM, Sanz Y. Microbiota intestinal y enfermedad celíaca. In: AS RLYP, editor. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. 213. Barcelona, España: Omnia Science; 2013. p: 479-96.
22. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol* 2009; 62: 264-9.
23. Nistal E, Caminero A, Herran AR, Arias L, Vivas S, de Morales JM, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 649-56.
24. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Saenz de Miera LE, Rodriguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in

- healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie* 2012; 94: 1724-9.
25. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods* 2011; 363: 177-86.
 26. Calleja S, Vivas S, Santiuste M, Arias L, Hernando M, Nistal E, et al. Dynamics of Non-conventional Intraepithelial Lymphocytes-NK, NKT, and gammadelta T-in Celiac Disease: Relationship with Age, Diet, and Histopathology. *Dig Dis Sci* 2011.
 27. Camarero C, Leon F, Sanchez L, Asensio A, Roy G. Age-related variation of intraepithelial lymphocytes subsets in normal human duodenal mucosa. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 685-91.
 28. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 445-50.
 29. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1412-20.
 30. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459-63.
 31. Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekbom A, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 436-44.
 32. Lebowitz B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159: 169-75.