

# Enfermedad celíaca del adulto: estudio de 21 casos y revisión de la bibliografía

C. Campo López, R. Alonso Estellés, M. Montero Alonso, J. Todolí Parra, N. Bosch Aparicio<sup>a</sup> y J.R. Calabuig Alborch

Servicios de Medicina Interna y <sup>a</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

## RESUMEN

La celiaquía es una enfermedad crónica caracterizada por una lesión típica del intestino delgado y una malabsorción de nutrientes que responde a la retirada del gluten de la dieta. La enfermedad celíaca del adulto (o enteropatía sensible al gluten) es una afección frecuente e infradiagnosticada, ya que la forma de presentación varía entre: *a*) formas sintomáticas o clínicamente activas (incluyendo formas mono u oligosintomáticas); *b*) formas asintomáticas, subclínicas o silentes, y *c*) formas latentes. Presentamos un estudio descriptivo de una serie retrospectiva de pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca del adulto, con enfermedad sintomática o clínicamente activa, que requirieron hospitalización en un período comprendido entre enero de 1993 y junio de 2000. Se describe tanto la forma de expresión sintomática como las alteraciones biológicas, las exploraciones que certificaron el diagnóstico, las enfermedades asociadas, las complicaciones y la respuesta al tratamiento.

## CELIAC DISEASE IN ADULTS. STUDY OF 21 PATIENTS AND LITERATURE REVIEW

Celiac sprue is a chronic disease characterized by a typical lesion in the small intestine and nutrient malabsorption that improves on withdrawal of dietary gluten. Adult celiac disease (or gluten enteropathy) is a common and under-diagnosed disease since presentation varies among *a*) symptomatic or clinically active forms (including mono- or oligosymptomatic forms), *b*) asymptomatic, subclinical or silent forms, and *c*) latent forms. We present a descriptive study of a retrospective series of patients diagnosed with symptomatic or clinically active adult celiac disease who required hospitalization between January 1993 and June 2000. The form of

symptomatic expression, biological alterations, investigations that confirm the diagnosis, associated diseases, complications and response to treatment are described.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 236-239)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una enteropatía crónica desencadenada por una intolerancia persistente a ciertas proteínas del gluten de determinados cereales que provoca, en sujetos genéticamente predispuestos y a través de un mecanismo inmunitario, una lesión morfológica cuya expresión oscila entre cambios mínimos de la mucosa hasta una lesión florida caracterizada por una atrofia severa de las vellosidades, responsable de un cuadro variable de malabsorción intestinal<sup>1</sup>.

Dicha enfermedad puede expresarse como un síndrome de malabsorción completo pero, especialmente en adultos, las formas oligosintomáticas son muy comunes<sup>2</sup>. La enfermedad cursa con períodos de diarrea grasa y de elevada carga osmótica, distensión abdominal y pérdida de peso intercalados con otros de remisión<sup>3</sup>. En pacientes adultos debemos mantener un alto índice de sospecha ante muy diversas situaciones clínicas, como alteraciones del esmalte dental<sup>4</sup>, anemia ferropénica<sup>5-7</sup>, diátesis hemorrágica<sup>8</sup>, hipertransaminasemia<sup>9,10</sup>, esterilidad<sup>11</sup> o diferentes trastornos neurológicos como neuropatías, demencia o ataxia<sup>12-14</sup>, con el fin de llegar a un diagnóstico correcto. Establecer el diagnóstico de manera precoz es importante, pues la dieta exenta de gluten previene las complicaciones a largo plazo<sup>15</sup>.

La enfermedad celíaca del adulto es una afección frecuente e infradiagnosticada debido a sus manifestaciones atípicas, por lo que nos pareció interesante revisar las historias de los pacientes diagnosticados de dicha enfermedad en nuestro medio.

Correspondencia: Dra. C. Campo López.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido el 23-8-2000; aceptado para su publicación el 11-12-2000.

TABLA I. Métodos que contribuyeron al diagnóstico

Parámetro investigado	N.º de pacientes estudiados (%)
Hemograma	21/21 (100)
Bioquímica completa	21/21 (100)
Test D-xilosa	13/21 (70)
Test de Van de Kamer	3/21 (14)
Anticuerpos antigliadina	16/21 (76)
Anticuerpos antiendomiso	6/21 (29)
Anticuerpos antirreticulina	5/21 (24)
Radiología baritada	21/21 (100)
Biopsia endoscópica	21/21 (100)

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de una serie retrospectiva de pacientes que permanecieron hospitalizados entre los meses de enero de 1993 y junio de 2000 en el Hospital La Fe de Valencia por presentar manifestaciones clínicas que condujeron al diagnóstico de enfermedad celíaca del adulto. La búsqueda de casos se realizó mediante el sistema informático de registro de altas de archivos centrales del hospital. Se valoraron el número de pacientes diagnosticados, la clínica de comienzo, su repercusión analítica, las exploraciones utilizadas para el diagnóstico, las enfermedades asociadas, las complicaciones y la respuesta al tratamiento. Dado que se trata de un estudio retrospectivo no disponemos de todas las pruebas diagnósticas en toda la muestra. En la tabla I se exponen los procedimientos realizados en los distintos pacientes.

## RESULTADOS

De los 21 casos revisados, nueve eran varones y 12 mujeres, con una edad media en el momento del diagnóstico de 40 años (rango, 17-73 años).

Respecto a las manifestaciones clínicas, la sintomatología gastrointestinal fue la predominante, con diarrea en 18 pacientes (85%), estreñimiento en uno (4,7%) y epigastralgia en otro (4,7%). El caso restante ingresó por edemas en los miembros inferiores. En 11 pacientes (52% del total) se añadía un cuadro constitucional acompañante con astenia, anorexia y pérdida de peso más o menos importante.

En cuanto a las alteraciones analíticas, la anemia fue la más frecuente (76%), en su mayoría microcítica, aunque también se observó normocitosis y macrocitosis. En 7 casos la anemia ya era conocida previamente al cuadro que motivó el ingreso hospitalario. Otras alteraciones destacables fueron: ferropenia en 8 pacientes (38%), hipoproteíнемia en 11 (52%), hipoprotrombinemia en 9 (43%) con signos de sangrado sólo en un caso, e hipertransaminasemia también en 9 (43%) que ya era conocida en dos casos y estaba en estudio. En 10 pacientes se determinaron la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico: la primera estaba disminuida en 6 de ellos y el segundo en todos los casos.

La prueba que llevó al diagnóstico en todos los pacientes fue la biopsia intestinal y se observó atrofia vellositaria en la totalidad de los casos (fig. 1). Dicha atrofia fue total en 15 de los 21 pacientes (71%) y parcial en 6 (29%). Los hallazgos histológicos se describen en la tabla II. La endoscopia fue patológica en 13 sujetos (62%) y en la mayoría se apreció una mucosa pálida y deslustrada con escasez o ausencia de pliegues y aspecto atrófico. En todos los pacientes excepto en uno, la radiografía baritada objetivó signos de malabsorción y el test de la D-xilosa fue patológico en 12 de los 13 casos en los que se realizó.



Fig. 1. Biopsia duodenal (hematoxilina-eosina,  $\times 40$ ): atrofia vellositaria subtotal. Exocitosis linfocitaria epitelial con incremento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia.

TABLA II. Hallazgos histológicos

Rasgos histológicos	Pacientes n/n evaluable (%)
Atrofia vellositaria	
Parcial	6/21 (29)*
Subtotal	15/21 (71)
Hiperplasia de las criptas	18/19 (95)
Epitelio de superficie	
Exocitosis linfocitaria	17/19 (90)
Alteración núcleos basales	9/19 (47)
Basofilia citoplasmática	3/19 (16)
Atenuación del borde en cepillo	5/19 (26)
Lámina propia (incremento celularidad)	
Linfocitos	19/19 (100)
Células plasmáticas	19/19 (100)
Eosinófilos	9/19 (47)

\*En dos pacientes con atrofia vellositaria parcial no disponemos de más hallazgos histológicos, pues la biopsia fue realizada en otro centro.

Los anticuerpos antigliadina se determinaron en 16 pacientes y fueron positivos en 13 de ellos (81%). Se valoraron los anticuerpos antiendomiso en 6 pacientes, que fueron positivos en tres, así como los anticuerpos antirreticulina, que fueron negativos en los 5 pacientes en los que se determinaron.

En todos los sujetos se instauró una dieta sin gluten y los suplementos necesarios, ya fuera de hierro, vitamina K o calcio, entre otros. La evolución fue favorable y en todos

los pacientes desaparecieron las manifestaciones clínicas y recuperaron el peso en un período de 3-12 meses. Como enfermedades asociadas a la celiquía encontramos 2 casos de diabetes mellitus tipo 1, otro de calcificaciones cerebrales con epilepsia, un hipotiroidismo y una cirrosis biliar primaria. No hallamos ninguna complicación de las que se describen como asociadas a esta enfermedad.

## DISCUSIÓN

La celiquía es una enfermedad crónica caracterizada por una lesión de la mucosa del intestino delgado que determina la aparición de un síndrome malabsortivo<sup>1</sup>. Samuel Gee<sup>16</sup> describió sus características clínicas por primera vez en 1888, pero no fue hasta 1950 cuando Dicke relacionó el trigo con la enfermedad. Únicamente un tercio de los casos se diagnostican en la infancia<sup>17</sup>. La prevalencia de la enfermedad en Europa oscila, según diferentes países, entre 1/300 y 1/1.000 habitantes y ha aumentado mucho en las dos últimas décadas sobre todo por el incremento en el diagnóstico de formas subclínicas<sup>18,19</sup>.

Clásicamente, para el diagnóstico de enfermedad celíaca se requerían al menos dos biopsias, una diagnóstica que demostrara atrofia vellositaria, hiperplasia críptica, alteraciones del borde en cepillo y aumento de linfocitos intraepiteliales y en la lámina propia, y otra con normalización de la arquitectura de la mucosa tras la retirada del gluten de la dieta<sup>20</sup>. Desde hace algún tiempo se sabe que la sensibilidad al gluten no induce atrofia vellositaria en todos los casos y existen unas "lesiones mínimas" con morfología vellositaria conservada que también forman parte de la enfermedad. Los criterios diagnósticos del adulto difieren de los observados en pediatría, aunque la primera biopsia sigue siendo imprescindible. También deben determinarse en un principio los anticuerpos antiendomiso (AEA) y los IgA antitransglutaminasa tisulares. En adultos sintomáticos con biopsia compatible y serología positiva existe una correlación entre la mejoría clínica, la normalización de la mucosa intestinal y la negativización de los anticuerpos, por lo que la segunda biopsia se puede evitar. Esta última está justificada en adultos sintomáticos con biopsia compatible y marcadores serológicos negativos, adultos asintomáticos con una primera biopsia compatible, adultos asintomáticos con "cambios mínimos" y marcadores serológicos positivos tras un año de dieta sin gluten y cuando la respuesta clínica a la dieta sin gluten sea dudosa<sup>21</sup>.

De los 21 casos revisados se encontró mayor prevalencia en mujeres (12 casos), dato ya descrito en la bibliografía y que probablemente se deba a que, en la mujer, la enfermedad se diagnostica más pues la demanda metabólica es mayor durante la edad fértil y los déficit de hierro y calcio son más llamativos<sup>22</sup>. La edad media en el momento del diagnóstico (40 años) también coincide con la referida en otros estudios<sup>23</sup>.

Aunque en la edad adulta las formas oligosintomáticas son más frecuentes que en la infancia, la clínica gastrointestinal sigue siendo predominante<sup>24</sup>. En nuestro estudio, el 95% de los pacientes la presentaban, en su gran mayo-



Fig. 2. Radiología baritada intestinal: dilatación luminal y distorsión de pliegues intestinales como signos inespecíficos de malabsorción.

ría (85%) con diarrea. En un solo caso el comienzo de la enfermedad fue con edemas en los miembros inferiores por hipoalbuminemia, sin que se presentara clínica abdominal.

Entre las alteraciones analíticas, la anemia fue la más frecuente (76%), al igual que en otros estudios<sup>5-7</sup>, en su mayoría ferropénica por déficit de absorción de hierro, pero también macrocítica por falta de vitamina B<sub>12</sub> y/o ácido fólico. La hipoproteinemia se observó en el 52% de los casos, pero sólo se asoció a manifestaciones clínicas en un paciente<sup>25</sup>. Otra alteración analítica a tener en cuenta es la hipoprotrombinemia por déficit de absorción de vitamina K, que puede manifestarse como diátesis hemorrágica y llevar al diagnóstico en algunos casos<sup>8</sup>. En nuestra serie, aunque esta alteración se halló en un 43% de pacientes, sólo se observaron signos de sangrado en un caso en forma de equimosis. La hipertransaminasemia de origen no filiado (9 pacientes en nuestra serie) puede representar un signo de sospecha para investigar la presencia de esta enfermedad, ya que en algunos estudios aparece hasta en la mitad de los casos<sup>9,10</sup>.

La biopsia intestinal fue la prueba que condujo al diagnóstico en todos los casos, lo cual refleja que todos los pacientes se hallaban en fase clínicamente activa con lesión histológica avanzada. Las anomalías endoscópicas duodenales, como patrón en mosaico de la mucosa o disminución-ausencia de pliegues, se observan hasta en un 66% de casos con enfermedad celíaca<sup>26</sup>. En nuestro trabajo, la endoscopia resultó patológica en el 62% de los pacientes. Los datos de malabsorción intestinal en la radiología baritada (fig. 2), como dilatación luminal, distorsión de pliegues, fragmentación y floculación del contraste, son muy inespecíficos y pueden aparecer en muchas otras enfermedades que cursan con malabsorción<sup>27</sup>.

Recientes estudios epidemiológicos basados en la detección serológica de casos mediante la determinación de anticuerpos antigliadina y AEA sugieren que la frecuencia real de la sensibilidad al gluten es muy elevada, lo cual indica que muchos pacientes permanecen asintomáticos durante largo tiempo, e incluso toda la vida<sup>28,29</sup>. Como

marcadores serológicos los anticuerpos anti gliadina, antirreticulina y AEA presentan un alto rendimiento diagnóstico, especialmente los AEA, con sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Recientemente se han identificado los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular, con una sensibilidad del 95% y cuya determinación es más sencilla de realizar que la de los AEA, por lo que constituyen una alternativa válida para el cribado de la enfermedad en los grupos de riesgo. En nuestro estudio, los anticuerpos anti gliadina se determinaron en 16 pacientes y fueron positivos en 13 de ellos (81%). Los anticuerpos antirreticulina sólo se valoraron en cinco y fueron negativos y los AEA en 6, siendo positivos en 3 (50%). Estos resultados son poco valorables, pero habría sido interesante conocer las concentraciones de IgA sérica en estos pacientes con el fin de descartar un déficit de IgA asociado a la enfermedad celíaca, que explicaría la negatividad de los AEA en algunos casos<sup>21</sup>.

Al igual que en otros trabajos, la evolución fue satisfactoria con dieta sin gluten y los suplementos necesarios, desapareciendo la sintomatología y recuperando peso en un período entre 3 y 12 meses<sup>30</sup>. Dicha dieta debe mantenerse toda la vida, tanto en los pacientes con clínica evidente como en los que presentan una enfermedad subclínica, ya que la ingesta de pequeñas cantidades de gluten mantiene la actividad inflamatoria intestinal y predispone al linfoma.

Las enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca son muy variadas. En nuestra serie, la asociación más encontrada fue la diabetes mellitus tipo 1 en 2 casos (9,5%). No encontramos ningún caso de dermatitis herpetiforme, que es la asociación más descrita en otros trabajos<sup>31</sup>.

La tasa de mortalidad del paciente celíaco está incrementada en relación con la población general debido a las neoplasias (linfoma T intestinal, el adenocarcinoma de intestino delgado y los carcinomas de esófago y faringe)<sup>32</sup>. En nuestra serie no encontramos ninguna complicación de este tipo, probablemente debido al corto período de seguimiento.

Para terminar este trabajo cabe recordar la necesidad de investigar a los familiares de primer grado de cualquier paciente con enteropatía sensible al gluten mediante el cribado serológico correspondiente, dada la elevada prevalencia de seropositivos (1-18%) en esta población de riesgo<sup>33</sup>. Esta posibilidad de detección precoz no siempre es considerada, lo que contribuye a que la enfermedad sea infradiagnosticada y que su diagnóstico se demore, retrasando el inicio de la dieta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Trier JS. Coeliac sprue. En: Feldman ed. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease (6ª ed.). Filadelfia: Saunders, 1998; 1557-1573.
2. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1077-1081.
3. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755-1759.
4. Aine L, Maki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 241-245.
5. Bhattacharyya A, Patel MK, Tymms DJ. Coeliac disease in adults: variations on a theme. *J R Soc Med* 1999; 92: 286-289.
6. Dickey W, Hughes D. Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2182-2186.
7. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-696.
8. Cabrera T, Gomollón F, Simón MA, Uribarrena R, Álvarez R. Diátesis hemorrágica como manifestación clínica inicial de la enfermedad celíaca. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 28-31.
9. Ramos M, Julve R, Primo J, Fernández J, Gómez AB, García L. Hipertransaminasemia: sospecha para el diagnóstico de enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 501-504.
10. Mugica F, Aranzadi MJ, Recasens M, Almagro F, Manugorri A, Eloegui E et al. Enfermedad celíaca del adulto e hipertransaminasemia. *Rev Esp Enferm Digest* 2000; 92: 78-85.
11. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis Sci* 1994; 12: 186-190.
12. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Wars A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347: 369-371.
13. Collin P, Pirttilä T, Nurmikko T, Somer H, Eriilä T, Keyriläinen O. Celiac disease, brain atrophy and dementia. *Neurology* 1991; 41: 372-375.
14. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1990; 340: 439-443.
15. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease: effect of gluten-free diet. *Gut* 1989; 30: 333-338.
16. Gee S. On the celiac affection. *Saint Bartholomew's Hospital Reports* 1888; 24: 17-20.
17. Trier J. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-1719.
18. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti-gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996; 412 (Supl): 29-35.
19. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203.
20. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Vissakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
21. Humbert P, Yuste R. Nuevos conceptos sobre la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 290-299.
22. Corazza G, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1995; 9: 329-350.
23. Bode SH, Godmand-Hoyer E. Incidence and prevalence of symptomatic celiac disease among adults in Denmark. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 2100-2104.
24. Hawkes ND, Swift GL, Smith PM, Jenkins HR. Incidence and presentation of coeliac disease in South Glamorgan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 345-349.
25. Polanco I. Enfermedad celíaca y nutrición. *Acta Pediatr Esp* 1988; 46: 370-374.
26. Cosme A, Indart A, Barrio J, Ojeda E, Alzate LF. Enfermedad celíaca: valor diagnóstico de la visión endoscópica de micrónúcleos en el bulbo duodenal. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 151-152.
27. Van Bergeijk JD, Mulder CJJ, Meijer JWR. Correlation of duodenal endoscopy and histology in coeliac disease. *Gastroenterology* 1992; 102: A250.
28. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 1999; 245: 63-68.
29. Gandolfi L, Pratesi R, Córdoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689-692.
30. Hallert C, Granno C, Grant C, Hultén S, Midhagen G, Strom M et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 933-938.
31. Weinstein WN, Brow JR, Parker F, Rubin CE. The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis. II. Relationship of the small intestinal lesion to gluten. *Gastroenterology* 1971; 60: 362-369.
32. Cottone M, Termini A, Oliva L, Magliocco A, Marrone C, Orlando A et al. Mortality and causes of death in celiac disease in a Mediterranean area. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2538-2541.
33. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggest that adult celiac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994; 35: 61-64.