

Celiac disease in the adult

Celiac disease (CD) is an autoimmune systemic condition –the only one with a well-established origin– resulting from permanent gluten intolerance, which primarily involves the gut. It is characterized by the presence of chronic mucosal inflammation in the small bowel, which may be associated with highly variable clinical manifestations. It may develop at any age, both during childhood and adolescence, and is relatively common in the adult; it is increasingly diagnosed even in elderly patients (up to 20% of patients are older than 60 years at the time of diagnosis).

The causal agent is gluten, a protein present in cereal –mainly wheat, barley, rye and oats, but not corn– flour. It affects predisposed individuals whose most susceptible genetic features are identified in the HLA-II histocompatibility system of human leukocytes, and whose most common markers include HLA-DQ2 (90%) and HLA-DQ8 (5-10%). However, such genetic markers are a necessary but insufficient condition, since with a non-negligible frequency (5-10%) celiac patients are encountered who are DQ2- and DQ8-negative, and thus other still not well-established genotypes may exist that probably correspond to the class-I HLA system, including MICA and MICB.

Most affected individuals show sustained clinical remission when strictly on a gluten-free diet (GFD), which must be kept indefinitely for life as a result of this illness having genetic grounds.

Until recently, CD was considered a rare disease, but is known nowadays to be universally distributed, to involve all races, and to be one of the most common genetic diseases with a mean prevalence of 1-2% in the general population, being clearly underestimated and subdiagnosed worldwide. This would represent an estimate of 3 million people affected by CD in Europe, and around 450,000 in the whole of Spain (only around 45,000 are currently diagnosed).

Selected ethnic groups may have a prevalence lower than that suggested for the Caucasian race but not far from them, as the worldwide distribution of CD is pretty homogeneous, the only exception extant being the Saharan population with a mean estimate of 10%, the highest heard of thus far (1-6).

Most common gastrointestinal manifestations include frequent abdominal pain and distension episodes, prolonged digestion, and altered bowel habit (diarrhea and/or constipation) in association with trace element, vitamin and mineral deficiencies, this being the reason that it is often accompanied by anemia, osteoporosis, and other extra-intestinal manifestations.

While diarrhea was almost considered a necessary symptom, this is not the case in the adult, and up to 50% of patients have constipation predominantly, which on many an occasion becomes refractory to all sorts of therapy used. It is also fit to remember that up to 30% of celiac patients have obvious overweight at diagnosis.

Editorial

Among serologic tests, the measurement of anti-gliadin IgA antibodies (AGA) has completely fallen into disuse, and justifiably abandoned, as sensitivity and specificity are very low (around 50%).

In its stead IgA antibodies against tissue transglutaminase (TTG) are used, which are measured using ELISA, exhibit high sensitivity and specificity (80-95%), and are to be preferred *versus* anti-endomysium antibodies (EMA), as these are tested using immunofluorescence and explore the same substrate, namely tissue transglutaminase type 2 (TTG), thus having the same diagnostic reliability; as their measurement is labour-intensive and costly, only the former are measured in daily clinical practice.

The findings of duodenal biopsy must be interpreted in detail by a pathologist experienced and interested in this condition and according to Marsh's criteria (modified), which stratify this disease in 4 types or stages. Biopsy samples are usually collected during endoscopy, and 4-6 well-oriented samples should be submitted, as these are often irregular, patchy lesions.

CD may be diagnosed with a normal duodenal biopsy (stage 0), or just an increased percentage of intraepithelial lymphocytes above 30% (stage 1), or crypt hyperplasia and presence of inflammatory infiltrates in the submucosa (stage 2), all of them with well-preserved villi. It is not until stage 3 that villi atrophy develops, which is substratified in three categories: mild (A), moderate (B), and total or subtotal (C). Finally, stage 4 or hyperplasia is now only rarely seen.

Routine use of Marsh's classification in the study of duodenal biopsies is of relevant help when recognizing occult, doubtful cases, and must be always the case when performing a diagnostic gastroscopy in patients belonging to so-called "at-risk groups" regarding CD, including those with chronic diarrhea, refractory ferropenic anemia, and so on (7-13).

Duodenal biopsy is still considered by most authors the "gold standard" in the diagnostic process, albeit its usefulness in the adult is presently controversial given the high diagnostic sensitivity of serologic methods currently available.

The wide spectrum of this disease must be recognized and related to the reported range of laboratory and histopathologic disturbances. It is with a combination of clinical, laboratory, and duodenal biopsy findings, plus patient response to GFD, that a diagnosis is most easily reached.

For diagnosis confirmation in uncertain cases several potential strategies may be agreed upon according to patient and family preferences. Amongst them we shall quote the following: a) periodically repeat serology and lab tests; b) perform a full family exploration; c) perform a new endoscopy with biopsy collection (less accepted); and d) try GFD for 6 months, monitoring clinical response as well as serologic and laboratory changes.

All patients newly diagnosed with CD should prompt a systematic screening of all first-degree relatives, as these have a high risk for CD even in a subclinical form, with a prevalence around 12%; second-degree relatives also are more involved when compared to the general population. Monozygotic twins are highly concordant, around 75%, whereas the frequency encountered in dizygotic twins does not differ from that seen in first-degree relatives, which reveals the presence of a strong genetic influence in this condition (14,15).

Patients with type-1 diabetes mellitus have a high frequency of accompanying CD, the percentage oscillating between 3 to 8%. Children with Down's syndrome have this disease even more frequently –5-12%. CD is also associated with other genetic disturbances such as Turner's syndrome, Williams' syndrome, IgA deficiency, and a number of autoimmune conditions.

Editorial

The small intestine has a considerable functional reserve, which accounts for the fact that many patients have few or no gastrointestinal symptoms, and most exhibit no malabsorption.

Clinical presentation is highly variable and depends upon various factors, including patient age, gluten susceptibility extent, and amount of cereal flour ingested with the diet, as well as other factors unknown so far.

CD exhibits strong clinical variability among patients involved, with a very wide spectrum of manifestations. The classic presentation is characterized by frequent diarrhea and steatorrhea episodes, abdominal distension, limb edemas, and severe asthenia. The latter form of presentation is most uncommon in the adult.

In contrast, the usual form of presentation is oligosymptomatic, with atypical complaints such as constipation, predominantly extra-digestive manifestations or absolute lack of symptoms, the so-called "silent forms". It is clear from a number of recently performed epidemiologic studies that CD may be 10 times more common than presently perceived.

Disease presentation may be related to an extrinsic episode of acute gastroenteritis (AGE), a trip abroad (particularly tropical countries), stress, or surgery.

Patients with functional dyspepsia or irritable bowel syndrome meeting Roma II clinical criteria have a potential for being celiac in 10-20% of cases.

The presence of herpetiform dermatitis-like skin lesions, characterized by the presence of vesicles, scabs, and localized fissures on the extensor surfaces of limbs, but also on the palms and soles as well as the scalp, associated with severe pruritus, is seen in 1 of 4 celiac patients (25%) and are so typical that they are designated "skin CD" and considered a celiac patient's "calling card" (14-18).

On occasion extra-intestinal manifestations are very prominent and varied in nature –neurological (headaches, ataxia, multiple sclerosis, narcolepsy, etc.), rheumatic (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, fibromyalgia), hematologic (thrombocytopenic purpura), etc. (19).

CD impairs perceived health status in affected individuals, which improves up to normal levels when on a chronic GFD as Casellas et al. revealed after an HRQoL study in 60 celiac patients (20).

CD therapy consists only of a strict gluten-free diet that must be continually kept. Gluten-free foods are usually more costly (5-fold on average) than normal foods, and entail difficulties regarding strict adherence, which notably restricts social life for involved patients. A therapy trial using a gluten-free diet may be attempted in uncertain cases –patients demonstrating a positive clinical and laboratory response are very likely to have concealed CD.

Many patients report a fast improvement when on GFD, which develops as early as within 48 hours. Notwithstanding, response is not so early in a variable percentage of cases (20-40%) and may take several weeks in becoming apparent, while lab-confirmed objective results are better seen after 2-4 months (21,22).

Products containing wheat, barley or rye must be fully excluded from the diet. In fact, a complete exclusion of gluten is very difficult to attain and then keep, as wheat is used as a thickening agent in many manufactured products, including canned food, sausage, foie-gras, chocolate, ice-cream, etc.

The only gluten-free cereal is corn, which is therefore allowed in the celiac patient's diet whether raw or roasted, in salads, etc. Corn flour, if pure (100%) regarding preparation, processing and manufacture, may be used for bread, cookies, baby foods, and sweets, which may render a celiac patient's diet more bearable.

Editorial

Dairy products must be avoided in non-treated patients, as secondary lactase deficiency is often associated with celiac disease. After 1-2 months on gluten-free diet milk derivatives may be gradually reintroduced as far as the patient has no complaints following ingestion, since lactose intolerance is secondary to gluten and usually regresses within 3 months with strict gluten-free diet adherence. On the other hand, dietary calcium and proteins are essential to correct existing mineral deficiencies, given the high prevalence of osteoporosis seen in celiac patients.

Beer must be completely avoided, even alcohol-free brands, as its manufacture involves the fermentation of various gluten-containing cereals, including barley and rye, and the same can be said of whisky based on malt distillation procedures.

Approximately 70% of patients experience symptom improvement after 2 weeks on GFD. The rapidity and extent of histologic regression are unpredictable, but there is invariably a delay versus clinical improvement, and may not be apparent in repeat biopsies until after three to six months. While histologic findings usually regress in children, one half of adults only achieve a partial histologic resolution. When there is severe ferropenic anemia the administration of iron preparations through the endovenous or intramuscular route is recommended for a few months in order to shorten recovery time.

The most common cause of failed response is incomplete diet adherence, which may be intentional or unintentional; hence, support groups such as national or regional celiac disease associations are essential for adequate patient education regarding gluten-free foods, suggesting safe products and brands.

As Dr. Casellas et al. point out in the present issue of our journal, it is essential that patients be well motivated regarding strict GFD adherence, and they should also know for certain which foods and manufactured products may be safely used, and which should be avoided (23).

Adequate disease control may be obtained through appropriate coordination and cooperation among professionals involved, particularly specialists and primary care physicians, and based on clear, objective information from regional celiac sprue associations and sources such as specialized dietary services or even the world-wide web.

Health authorities should help this kind of patients by lowering gluten-free food prices, providing this sort of diet in school dining rooms, subsidizing "celiac menus" in restaurants, and lending financial support to families in need.

Several issues may be of help, as listed in the following decalogue:

1. Have a better understanding of CD, think of it as a very common disease (1-2% general population), and consider celiac sprue in the differential diagnosis of multiple gastrointestinal or otherwise conditions.

2. Obtain a careful clinical history since childhood, looking for a relation of periodic complaints to food ingestion, exploring the family's history of celiac disease and associated immunoallergic conditions such as recurrent rhinitis, pharyngoamigdalitis, otitis, sinusitis, bronchial asthma, thyroiditis, and various dermatitides.

3. Systematic searching in patients with iron deficiency and/or chronic ferropenic anemia refractory to replacement therapy using oral iron preparations, and routinely collecting duodenal biopsies during upper gastrointestinal endoscopies.

4. In the presence of sustained hypertransaminasemia, in the absence of a history of liver disease, and when viral markers are negative, screening for CD, which is associated to the former conditions in around 10% of cases.

5. If endocrine disturbances such as hypo- or hyperthyroidism, or simply positive anti-microsomal antibodies with normal thyroideal function are present, and in

Editorial

the presence also of associated diabetes mellitus, particularly in insulin-dependent cases, consider a potential CD.

6. Consider that screening serology, particularly the measurement of anti-transglutaminase antibodies, is often negative in adult patients.

7. Remember that duodenal biopsy is usually normal or has minimal changes, and that an experienced pathologist deeply interested in the diagnosis of CD and routinely using Marsh's classification in his or her reports is needed.

8. Bear in mind that being DQ2 (+) is a necessary but insufficient condition, and that increasingly more cases are being diagnosed in DQ2 (-) individuals.

9. In doubtful cases gluten-free diet may be suggested for a minimum of 6 months, and then patient clinical and laboratory response is observed (*"ex-ivantibus"* diagnosis).

10. Finally, all gastroenterology departments should include monographic "Small Bowel Units" for the protocolized study of these patients, and said Units should be fitted with modern functional techniques such as capsule endoscopy and double-balloon entoscopy.

L. Rodrigo Sáez

*Service of Digestive Diseases. Central University Hospital of Asturias.
School of Medicine. Oviedo, Asturias. Spain*

References

1. James WJ, Scout BB. Celiac disease: the cause of the various associated disorders? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1119-21.
2. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.
3. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
4. Lo W, Sano K, Lebowl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-8.
5. Fergusson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150-1.
6. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
7. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, et al. Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512-5.
8. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population in northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
9. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosa architecture. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2027-33.
10. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyronpalo S, Maki M, Partanen J, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 428-33.
11. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with th high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2002; 50: 336-40.
12. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 61-5.
13. Fernández E, Riestra S, Rodrigo L, Blanco C, López-Vázquez A, Fuentes D, et al. Comparison of six human anti-transglutaminase ELISA-tests in the diagnosis of celiac disease in the Saharawi population. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3762-6.
14. Rodrigo L, Riestra S, Fuentes D, González S, López Vázquez A, López Larrea C. Diversas formas de presentación clínica de la enfermedad celíaca en la misma familia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 612-9.
15. Cadahía V, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, de Francisco R, Fernández M. Enfermedad celíaca (EC), colitis ulcerosa (CU) y colangitis esclerosante primaria (CEP) asociadas en el mismo paciente: Estudio familiar. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 907-13.
16. Antonioli DA. Celiac disease: A progress report. *Modern Pathol* 2003; 16: 342-6.

Editorial

17. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 13-7.
18. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-40.
19. 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 paciente con enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 917-26.
20. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Percepción del estado de salud en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 794-804.
21. Wong RC, Steele RH, Reeves GE, Wilson RJ, Pink A, Adelstein S. Antibody and genetic testing in celiac disease. *Pathology* 2003; 35: 285-304.
22. Dewar DH, Ciclitira J. Clinical features of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S19-S24.
23. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Epidemiología actual y accesibilidad al seguimiento de la dieta de la enfermedad celíaca del adulto. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98 (6): 408-19.

La enfermedad celíaca en el adulto

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico, de naturaleza auto-inmune, el único de etiología bien definida, debido a una intolerancia permanente al gluten, que afecta primariamente al tubo digestivo. Se caracteriza por la existencia de una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado, que se puede acompañar de manifestaciones clínicas muy variadas. Puede aparecer en cualquier edad de la vida, tanto en el niño, como en la adolescencia, siendo relativamente frecuente en el adulto y cada vez se diagnostica más, incluso en los ancianos (hasta un 20% de pacientes presentan más de 60 años, en el momento del diagnóstico).

El agente responsable es el gluten, que es una proteína contenida en la harina de los cereales, fundamentalmente el trigo, la cebada, el centeno y la avena, pero no el maíz. Afecta a individuos predispuestos cuya genética más susceptible está identificada en el sistema HLA-II de histocompatibilidad de los leucocitos humanos y cuyos marcadores más habituales son el HLA-DQ2 (90%) y HLA-DQ8 (5-10%). Sin embargo, dichos marcadores genéticos son una condición necesaria, pero no suficiente, pues con una frecuencia no despreciable (5-10%) se encuentran pacientes celíacos que son DQ2 y DQ8 negativos, por lo que deben existir otros genotipos no bien identificados por el momento que probablemente correspondan al sistema HLA de clase I, entre los que se encuentran el MICA y MICB.

La mayor parte de los individuos afectados presentan una remisión clínica mantenida cuando se mantienen de forma estricta en dieta sin gluten (DSG), que ha de ser naturalmente indefinida y de por vida, al tratarse de un proceso de base genética.

Hasta hace algunos años la EC era considerada como una enfermedad rara, pero actualmente se conoce que presenta una distribución universal, que afecta a todas las razas y que es una de las enfermedades de base genética más frecuente, pues su prevalencia media es del 1-2% en población general y está claramente subestimada e infra-diagnosticada en todo el mundo. Ello supondría una estimación de unos 3 millones de personas afectas en Europa y unas 450.000 en toda España por EC (actualmente están solamente diagnosticados unos 45.000).

Editorial

Ciertos grupos étnicos pueden presentar una prevalencia menor que la señalada para la raza blanca, pero realmente a escasa distancia de la previamente señalada, pues la distribución de la EC a nivel mundial es bastante homogénea, con la única excepción de la población saharauí que muestra la más alta, con una estimación media del 10% de la población (1-6).

Las manifestaciones digestivas más frecuentes consisten en la presencia de episodios frecuentes de dolor y distensión abdominal, digestiones lentas y pesadas, alteración del hábito intestinal (diarrea y/o estreñimiento), asociados con deficiencias de oligoelementos, vitaminas y minerales, por lo que frecuentemente se acompaña de anemia, osteoporosis y otras manifestaciones extra-intestinales.

Aunque la diarrea era considerada casi como un síntoma obligado, en el adulto no ocurre así, pues hasta un 50% de pacientes presentan estreñimiento predominante y en muchas ocasiones muy rebelde a todo tipo de tratamientos empleados. Es también conveniente recordar que hasta un 30% de los celíacos, presentan signos de sobrepeso evidente al momento del diagnóstico.

De los estudios serológicos la determinación de anticuerpos anti-gliadina IgA (AGA) actualmente ha caído totalmente en desuso y ha sido completa y justificadamente abandonada, ya que presenta una muy baja sensibilidad y especificidad (en torno al 50%).

En su lugar se utilizan de forma rutinaria los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TTG) de tipo IgA que se determinan por ELISA y muestran una elevada sensibilidad y especificidad (80-95%) y se prefieren a los anticuerpos anti-endomisio (EMA) ya que estos se estudian mediante inmuno-fluorescencia y analizan el mismo sustrato, que es la transglutaminasa tisular de tipo 2 (TTG), por lo que presentan la misma fiabilidad diagnóstica y, puesto que su determinación es engorrosa y cara, hacen que sólo se determinen estos últimos en la práctica clínica habitual.

Los hallazgos de la biopsia duodenal deben ser interpretados con detalle por un patólogo experto e interesado en el diagnóstico de esta enfermedad, siguiendo los criterios de Marsh modificados que clasifican esta enfermedad en 4 tipos o estadios. Las biopsias habitualmente se toman por endoscopia y es conveniente enviar de 4-6 muestras bien orientadas, ya que se trata muchas veces de lesiones irregulares y de distribución parcheada.

Se puede diagnosticar una EC con biopsia duodenal normal (estadio 0), o con sólo aumento en el porcentaje de linfocitos intraepiteliales superior al 30% (estadio 1) o con hiperplasia de las criptas y presencia de infiltrado inflamatorio de la submucosa (estadio 2) todos ellos con morfología vellositaria bien conservada. No es hasta el estadio 3, en el que aparece la atrofia de las vellosidades, subclasificada en tres categorías, a saber: leve (A), moderada (B) y total o subtotal (C). Finalmente el estadio 4, o de hipoplasia, actualmente es muy difícil de observar.

La utilización rutinaria de la clasificación de Marsh para el estudio de las biopsias duodenales, ayuda mucho al reconocimiento de casos ocultos, dudosos, y se debe hacer de forma rutinaria durante la realización de una gastroscopia con fines diagnósticos en pacientes pertenecientes a los denominados "grupos de riesgo" para presentar una EC, tales como los que cursan diarrea crónica, anemia ferropénica refractaria y otros (7-13).

La biopsia duodenal sigue siendo considerada por la mayoría de los autores como el "patrón oro" en el proceso diagnóstico, si bien su utilidad en el adulto es muy discutible en el momento actual, dada la elevada sensibilidad diagnóstica de los métodos serológicos actualmente disponibles.

Hay que reconocer el amplio espectro clínico de la enfermedad y relacionarlo con una serie de alteraciones de laboratorio e histopatológicas observadas. Es justo

Editorial

la combinación de los datos clínicos, analíticos, de biopsia duodenal y la respuesta a la DSG, con los que en conjunto se llega más fácilmente al diagnóstico.

Para la confirmación diagnóstica ante casos dudosos, existen varias posibles estrategias a pactar de acuerdo con las preferencias del paciente y su familia. Entre ellas señalaremos las siguientes: a) repetición de la serología y analítica de forma periódica; b) realizar un estudio completo familiar; c) volver a hacer una nueva endoscopia con tomas de biopsia (menos aceptada); y d) hacer un tratamiento de prueba con DSG durante 6 meses, observando la respuesta clínica, así como los cambios analíticos y serológicos.

Ante todo caso diagnosticado recientemente de EC, se debe realizar un estudio de despistaje sistemático, o *screening*, a todos los familiares de primer grado, ya que presentan un riesgo elevado de padecerla incluso de forma subclínica, con una prevalencia media en torno al 12% y los de segundo grado también tienen mayor grado de afectación que la población general. Los gemelos monozigóticos presentan una concordancia elevada, en torno al 75%, mientras en los dizigóticos, la frecuencia encontrada no difiere de la observada en los familiares de primer grado, lo que pone de manifiesto la existencia de una fuerte influencia genética relacionada con la presencia de esta enfermedad (14,15).

Los pacientes que presentan una diabetes mellitus tipo I, presentan una elevada frecuencia de EC asociada en un porcentaje que oscila del 3 al 8%. Los niños con síndrome de Down presentan la enfermedad aún con una mayor frecuencia, del 5 al 12%. La EC se encuentra también asociada con otras alteraciones genéticas, tales como el síndrome de Turner, el de Williams, el déficit de IgA y diversas enfermedades autoinmunes.

El intestino delgado posee una considerable reserva funcional y ello explica el por qué muchos pacientes presentan pocos o ningún síntoma digestivo y la mayoría no cursan con rasgos de malabsorción.

El tipo de presentación clínica es muy variable y depende de diversos factores, tales como la edad del paciente, grado de sensibilidad al gluten y cantidad de harina de cereales ingerida con la dieta, así como de otra serie de factores desconocidos por el momento.

La EC presenta una marcada variabilidad clínica entre los pacientes afectos y su espectro es muy amplio. La presentación clásica se caracteriza por cursar con episodios frecuentes de diarrea con esteatorrea, distensión abdominal, edemas en extremidades y astenia acentuada. Esta última forma de presentación, es extremadamente infrecuente en el adulto.

Por el contrario, la forma más habitual es la oligosintomática, con síntomas atípicos como el estreñimiento, con síntomas predominantemente extra-digestivos o completamente asintomática, constituyendo las denominadas "formas silentes". Está claro a partir de diversos estudios epidemiológicos realizados recientemente, que la EC posiblemente sea 10 veces más frecuente, de lo que se diagnostica actualmente.

El comienzo de la enfermedad puede estar relacionado con un episodio de agudización extrínseco, tal como un episodio de gastroenteritis aguda (GEA), un viaje al extranjero (especialmente a países tropicales), estrés o cirugía.

Pacientes con dispepsia funcional o síndrome de colon irritable, cumpliendo los criterios clínicos Roma II, tienen la posibilidad de ser realmente celíacos entre un 10-20% de los casos.

La presencia de lesiones cutáneas tipo dermatitis herpetiforme, caracterizadas por la presencia de vesículas, costras y fisuras localizadas en la superficie extensora

Editorial

de las extremidades, pero también en palmas de las manos, planta de los pies, cuero cabelludo, acompañadas de intenso prurito, aparecen en 1 de cada 4 pacientes celíacos (un 25%) y son tan características que son consideradas como la EC cutánea y la "tarjeta de visita" de presentación del paciente celíaco (14-18).

En ocasiones las manifestaciones extra-intestinales son muy prominentes y pueden ser de naturaleza muy diversa, neurológicas (cefaleas, ataxias, esclerosis múltiple, narcolepsias, etc.) reumáticas (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, fibromialgias) hematológicas (púrpura trombopénica), etc. (19).

La EC deteriora la percepción del estado de salud de los individuos que la padecen y mejora hasta alcanzar resultados equiparables a los de la población general cuando siguen una DSG de forma mantenida, tal como pusieron de manifiesto Casellas y cols. en un estudio de CVRS en 60 pacientes celíacos (20).

El tratamiento de la EC consiste única y exclusivamente en la realización de una dieta estricta sin gluten, de forma continuada. Los alimentos exentos de gluten son en general más costosos (unas 5 veces más, de promedio) que los contenidos en una dieta normal y presentan dificultades por las limitaciones que conlleva su estricta adherencia, pues limita notablemente la vida social de los pacientes que la presentan. Se puede intentar un ensayo terapéutico con dieta sin gluten en casos dudosos, porque si la respuesta de los pacientes es clínica y analíticamente positiva, es muy probable que el paciente tenga una EC larvada.

Muchos pacientes refieren una mejoría rápida con DSG, que se presenta tan precozmente, como en las primeras 48 horas. No obstante, en un porcentaje variable (20-40%) de los casos, la respuesta no es tan precoz y tarda varias semanas en ser claramente manifiesta y los resultados objetivos confirmados por la analítica se observan mejor al cabo de 2-4 meses (21,22).

Los productos que contienen trigo, cebada o centeno deben ser excluidos por completo de la dieta. En realidad, la eliminación completa del gluten es muy difícil de conseguir y mantener, ya que el trigo se usa como espesante en muchos productos elaborados, tipo conservas, embutidos, foie-gras, chocolates, helados, etc.

El único cereal que no contiene gluten es el maíz y por tanto su uso está totalmente permitido en la dieta del celíaco, bien en forma de granos crudos, tostados, en ensalada. La harina de maíz, siempre que sea pura (100%) y no vaya mezclada ni en su preparación, ni en su elaboración, ni manufacturación puede ser utilizada para elaborar pan, galletas, papillas y dulces, que pueden hacer más llevadera la dieta del paciente celíaco.

Los productos lácteos deben evitarse en pacientes no tratados, porque a menudo coexiste con la enfermedad celíaca una deficiencia de lactasa secundaria. Después de 1-2 meses de dieta sin gluten, pueden reintroducirse los lácteos de forma progresiva, siempre que el paciente no presente molestias relacionadas con su ingesta, ya que la intolerancia a la lactosa es secundaria al gluten y desaparece por completo en un periodo generalmente menor de tres meses, con un seguimiento normal de una dieta estricta sin gluten. Por otro lado, el aporte de calcio y proteínas de la alimentación es imprescindible para la corrección de las deficiencias del metabolismo mineral existentes, por la elevada prevalencia de osteoporosis que se encuentra en los pacientes celíacos.

La cerveza debe suprimirse por completo, incluso aunque no contenga alcohol, porque está elaborada a través de la fermentación de diversos cereales que contienen gluten como la cebada y el centeno, así como el whisky elaborado por destilación de la malta.

Editorial

Aproximadamente un 70% de los pacientes experimentan una mejoría sintomática tras dos semanas de seguir una DSG. La rapidez y el grado de reversión histológica son impredecibles, pero invariablemente hay un retraso con respecto a la mejoría clínica y puede no ser evidente en biopsias repetidas hasta tres a seis meses. Aunque los hallazgos histológicos suelen revertir en niños, la mitad de los adultos sólo tienen una resolución histológica parcial. Cuando existe anemia ferropénica marcada, se recomienda la administración de preparados de hierro por vía intramuscular o intravenosa durante unos dos meses, con el fin de acortar el periodo de su recuperación.

La causa más común de fallo en la respuesta es la adherencia incompleta a la dieta, que puede ser intencional o no, por lo que los grupos de apoyo como las asociaciones regionales y nacionales de enfermos celíacos son fundamentales para la correcta instrucción del paciente en la alimentación evitando el gluten, señalando marcas comerciales y productos seguros que previamente analizados son, con toda garantía, totalmente exentos de gluten.

Como señalan el Dr. Casellas y cols. en el presente número de la revista, es fundamental que los pacientes estén bien motivados a seguir estrictamente una DSG de forma estricta y continuada y conozcan con seguridad el tipo de alimentos y productos manufacturados que pueden consumir y cuáles son los que tienen que evitar (23).

El control idóneo de la enfermedad se consigue con una buena coordinación y colaboración de todos los profesionales implicados, especialmente los médicos especialistas y de asistencia primaria, así como con una información clara y objetiva proporcionada a través de las asociaciones regionales de celíacos y otras fuentes de información como servicios dietéticos especializados e incluso internet.

Las autoridades sanitarias deberían ayudar a este tipo de pacientes rebajando el precio de los alimentos sin gluten, facilitando este tipo de alimentación en los comedores escolares, subvencionando la existencia de "menús celíacos" en restaurantes y con ayudas económicas a las familias que lo necesiten.

Existen varios aspectos que pueden servir de ayuda y se pueden resumir en el siguiente decálogo:

1. Conocer mejor la EC, pensar que es una enfermedad muy frecuente (1-2% de la población general, la presenta) e introducirla en el diagnóstico diferencial de múltiples procesos digestivos y de cualquier otra localización.

2. Hacer una historia clínica cuidadosa desde la infancia, buscando la relación de sus molestias periódicas con la ingesta, preguntando por antecedentes familiares de celíaca y por enfermedades asociadas de tipo inmuno-alérgico, tales como rinitis de repetición, faringo-amigdalitis, otitis, sinusitis, asma bronquial, tiroiditis y dermatitis de diversas características.

3. Búsqueda sistemática en pacientes con ferropenia y/o con anemia ferropénica crónica refractaria al tratamiento sustitutivo con preparados de hierro oral, con realización de biopsias duodenales de forma rutinaria cuando se lleve a cabo la endoscopia digestiva alta.

4. Ante toda hipertransaminasemia mantenida, en ausencia de antecedentes de enfermedad hepática conocida y con marcadores virales negativos, realizar despistaje de EC, puesto que se asocia en el 10% de los casos aproximadamente.

5. Si existen alteraciones endocrinas asociadas, tales como hipo- o hipertiroidismo, o simplemente positividad de anticuerpos anti-microsomales con normofunción tiroidea y ante diabetes mellitus asociada, especialmente en los casos insulín-dependientes, buscar la posibilidad de EC en estos pacientes.

Editorial

6. Pensar que la posibilidad de que la serología de despistaje, fundamentalmente la determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa, resulta negativa, en pacientes adultos.

7. Recordar que la biopsia duodenal con frecuencia es normal o presenta cambios mínimos y se necesita de un patólogo experto y con gran interés por el diagnóstico de la EC y que utilice de forma rutinaria la clasificación de Marsh en sus informes.

8. Hay que tener presente que la condición de ser DQ2 (+) es necesaria, pero no suficiente y cada vez se encuentran más casos en sujetos DQ2 (-), que son igualmente celíacos.

9. En casos de duda, se puede proponer la realización de una dieta sin gluten durante un mínimo de 6 meses y volver a evaluar al paciente desde el punto de vista clínico y analítico, para ver la respuesta (diagnóstico “*ex-iuvantibus*”).

10. Finalmente en todos los Servicios de Digestivo sería necesario la creación de “Unidades Monográficas de Patología del Intestino Delgado” en las que se estudien de forma protocolizada todo este tipo de enfermos, complementada con las modernas técnicas de pruebas funcionales, cápsula endoscópica y enteroscopia de doble-balón.

L. Rodrigo Sáez

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias.
Facultad de Medicina. Oviedo, Asturias*