

ENFERMEDAD CELÍACA DE PRESENTACIÓN TARDÍA EN PACIENTES ADULTOS

Fidelina Cañete¹

¹Facultad de Estudios de Posgrado, Universidad del Norte, Paraguay

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune crónica que ocurre en individuos genéticamente predispuestos después de la ingestión de gluten de trigo y fracciones proteicas relacionadas de otros granos. Durante mucho tiempo, la enfermedad celíaca se consideró una enfermedad de la infancia y se pensaba que rara vez se presentaba en personas mayores. Ahora hay cada vez más pruebas que muestran una mayor tasa de diagnóstico entre los adultos. Informes recientes sugieren una tendencia hacia una mayor incidencia de la enfermedad celíaca, particularmente entre las personas mayores. A pesar del creciente conocimiento sobre la enfermedad celíaca, se sabe muy poco acerca de esta afección en las personas mayores. Esta falta de conciencia, junto con la menor frecuencia de síntomas típicos en pacientes celíacos mayores en comparación con los más jóvenes, conduce a retrasos significativos en el diagnóstico de enfermedad celíaca en esta población que a su vez aumenta la morbilidad y la mortalidad en este grupo. Esta revisión se centra en la epidemiología, presentaciones clínicas, complicaciones, diagnóstico y manejo de la

enfermedad celíaca en la población de edad avanzada. En adultos, la enfermedad celíaca puede persistir durante muchos años antes del diagnóstico, causando síntomas sutiles o bastante preocupantes y puede presentarse por primera vez con complicaciones fatales graves. Una mayor conciencia de la incidencia y la presentación clínica de la enfermedad celíaca en los adultos es esencial para prevenir retrasos prolongados en el diagnóstico. Si bien el tratamiento para la enfermedad celíaca es relativamente sencillo, los adultos, sobre todos los de edad avanzada, presentan desafíos específicos en el manejo de su enfermedad celíaca, particularmente en vista de tener que realizar cambios radicales en la dieta y hacer frente a las complicaciones de la malabsorción de larga data. Un enfoque integral y multidisciplinario para el tratamiento de la enfermedad celíaca debería reducir la morbilidad en estos pacientes. Un enfoque de gestión adaptado a los desafíos particulares que presentan los pacientes celíacos de edad avanzada es crucial para su éxito.

Palabras claves: Enfermedad celíaca; adultos mayores; síndrome de malabsorción; gluten

ABSTRACT

Celiac disease is a chronic autoimmune enteropathy that occurs in genetically predisposed individuals after ingestion of wheat gluten and related protein fractions from other grains. Celiac disease was long considered a childhood disease and was thought to rarely occur in older people. There is now an increasing body of evidence showing a higher diagnosis rate among adults. Recent reports suggest a trend toward a higher incidence of celiac disease, particularly among older people. Despite increasing knowledge about celiac disease, little is known about celiac disease in older people. This lack of awareness, together with the lower frequency of typical symptoms in older celiac patients compared to younger ones, leads to significant delays in the diagnosis of celiac disease in this

population, which in turn increases morbidity and mortality in this group. This review focuses on the epidemiology, clinical presentations, complications, diagnosis, and management of celiac disease in the elderly population. In adults, celiac disease can persist for many years before diagnosis, causing subtle or quite troubling symptoms, and can present for the first time with serious fatal complications. Increased awareness of the incidence and clinical presentation of celiac disease in adults is essential to prevent prolonged delays in diagnosis. While treatment for celiac disease is relatively straightforward, adults, especially older adults, present specific challenges in managing celiac disease, particularly in view of having to make radical dietary changes and cope with the complications of long-standing malabsorption. A comprehensive and multidisciplinary approach to the treatment of celiac disease should reduce morbidity in these patients. A management approach tailored to the particular challenges presented by elderly celiac patients is crucial to their success.

Keywords: Celiac Disease; elderly adults; malabsorption syndrome; gluten free diet

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune crónica que ocurre en individuos genéticamente predispuestos después de la ingestión de gluten de trigo y fracciones proteicas relacionadas de otros granos (1). En pacientes con enfermedad celíaca, la transglutaminasa tisular se une a péptidos derivados de gliadina a nivel intestinal y desamida ciertos residuos de glutamina en estos péptidos. Las células presentadoras de antígeno que expresan HLA-DQ2 o -DQ8 luego presentan estos complejos de transglutaminasa de tejido gliadina a las células T. El proceso de desamidación aumenta la afinidad de las células T a los péptidos de gliadina. Estas células T luego ayudan a las células B a producir anticuerpos contra la gliadina y los antígenos de transglutaminasa tisular a través de la

propagación del epítipo. Dicha respuesta inflamatoria da como resultado daño de la mucosa en formas de infiltración linfocítica, hiperplasia de la cripta y acortamiento o pérdida de las vellosidades, lo que a su vez conduce a mala absorción (2-4). Como resultado, los pacientes presentan diarrea, pérdida de peso, esteatorrea o síndromes de desnutrición tales como anemia y disminución de la masa ósea debido a deficiencias de nutrientes importantes (hierro, ácido fólico, calcio y vitaminas liposolubles).

Además de las morbilidades que resultan de la mala absorción, la enfermedad celíaca también se asocia con otras enfermedades y tumores malignos autoinmunes, lo que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad entre estos pacientes (5-7). El riesgo de trastornos y cánceres autoinmunes aumenta particularmente en pacientes celíacos mayores, y se muestra que está asociado tanto con la edad como con la duración de la exposición al gluten (8,9).

A pesar del creciente conocimiento sobre la enfermedad celíaca, se sabe muy poco acerca de esta afección en las personas mayores (10). Esta falta de conciencia, junto con la menor frecuencia de síntomas típicos en pacientes celíacos mayores en comparación con los más jóvenes, conduce a retrasos significativos en el diagnóstico de enfermedad celíaca en esta población que a su vez aumenta la morbilidad y la mortalidad en este grupo (5,11). Esta revisión se centra en la epidemiología, presentaciones clínicas, complicaciones, diagnóstico y manejo de la enfermedad celíaca en la población de edad avanzada.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

La metodología seleccionada para esta tesis fue la revisión bibliográfica sistematizada, según lo establecido por la Facultad de Estudios de Posgrado de la Universidad del Norte. Este tipo de investigación consiste en realizar una investigación exhaustiva sobre un tema específico y acotado usando como base investigaciones recientes publicadas en revistas científicas internacionales. En esencia, la investigación bibliográfica es una investigación rigurosa sobre otras investigaciones hechas previamente, mediante un sistema sólido y riguroso. Su propósito final, como el de toda investigación, consiste en generar conocimiento novedoso que emerge como consecuencia de haber realizado dicha investigación.

Con el fin de garantizar una adecuada revisión sistemática e incrementar la fiabilidad y reproducibilidad del proceso, se siguieron las guías PRISMA (por sus siglas en inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, es decir, Elementos Preferidos para el Reporte de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis), disponibles en <http://prisma-statement.org/>. PRISMA es un conjunto mínimo de elementos basado en evidencia para la presentación de informes en revisiones sistemáticas y metaanálisis. PRISMA se centra en la presentación de informes de revisiones que evalúan ensayos aleatorios, pero también puede utilizarse como base para informar de revisiones sistemáticas de otros tipos de investigación, en particular evaluaciones de intervenciones.

El tema seleccionado y esta tesis fueron aprobadas por la Dirección de Investigación y Divulgación Científica de la Universidad del Norte.

Identificación de fuentes de información

Para la selección de fuentes de información se recurrieron a las bases de datos de MEDLINE, BioMed Central, Scopus y ScienceDirect a través del portal del Centro de Información Científica del CONACYT (CICCO), disponible en <https://cicco.conacyt.gov.py/>. El Portal CICCO ofrece el acceso al texto completo de miles de recursos de información (revistas, artículos, libros, entre otros, en diferentes formatos) de colecciones especializadas pertenecientes a las editoriales más prestigiosas a nivel mundial ELSEVIER y CABI a través del descubridor bibliográfico WordCat de la OCLC, así como a colecciones perpetuas de las prestigiosas editoriales IEEE, SAGE, Springer Nature, Wiley, Oxford University Press (OUP), Ebsco y Clarivate Analytics.

Usando el Portal CICCO se buscaron artículos de investigación con los siguientes términos: “enfermedad celíaca”, “adultos mayores”, “síndrome de malabsorción”, “gluten”, y sus equivalentes en inglés.

Criterios de selección

Solamente se incluyeron artículos de investigación original publicados en revistas científicas internacionales indexadas revisadas por pares que se encontraban disponibles en su versión completa. Los artículos científicos fueron revisados de acuerdo con su contenido, calidad y solidez del diseño metodológico y pertinencia de los resultados para el tema investigado.

Usando los criterios antedichos se identificaron a través del Portal CICCO potenciales artículos de investigación. Los resúmenes de los artículos fueron revisados y aquellos que fueron considerados apropiados fueron consultados en su versión completa.

Resultados de la selección

Tras la aplicación de los criterios especificados previamente, fueron seleccionados 124 artículos de investigación, que fueron ingresados a la base de datos de Zotero de la autora para su registro y análisis. Los artículos de investigación fueron analizados y los resultados relevantes fueron extraídos para la confección de la presente revisión bibliográfica sistematizada.

EPIDEMIOLOGÍA

Durante mucho tiempo, la enfermedad celíaca se consideró una enfermedad de la infancia y se pensaba que rara vez se presentaba en personas mayores (12). Ahora hay cada vez más pruebas que muestran una mayor tasa de diagnóstico entre los adultos. Informes recientes sugieren una tendencia hacia una mayor incidencia de la enfermedad celíaca, particularmente entre las personas mayores (13). En 1960, solo el 4% de los pacientes con enfermedad celíaca recién diagnosticados tenían más de 60 años (14). Pero estudios posteriores mostraron que el 19-34% de los casos nuevos de la enfermedad celíaca se diagnostica en este grupo de edad (11,15-18). Curiosamente, una encuesta de 2440 pacientes celíacos en los Estados Unidos informó que la proporción de pacientes con enfermedad celíaca diagnosticados en los ancianos es similar a la de los pacientes diagnosticados antes de los 18 años edad (16% versus 15%, respectivamente) (10). Un estudio informó que las tasas de incidencia de enfermedad celíaca (nuevos casos de enfermedad celíaca por 100 mil personas-año) en personas los mayores de 65 años aumentaron significativamente de 0.0 en 1950–1959 a 15.1 en 2000–2001 (13). Datos recientes sugieren que las tasas de incidencia siguen aumentando entre todos los grupos de edad, incluidos los ancianos.

La prevalencia estimada de la enfermedad celíaca es ahora de aproximadamente el 1% en la población general (19,20). A principios de la década de 1990, la prevalencia de la enfermedad celíaca diagnosticada en los Estados Unidos se estimaba en 1 de cada 5,000 (21). Casi al mismo tiempo, los informes de Europa mostraron una prevalencia 10–20 veces mayor de la enfermedad celíaca en Suecia e Italia (22,23). Posteriormente, un gran estudio multicéntrico en los Estados Unidos realizó un examen serológico para la enfermedad celíaca y encontró una prevalencia general de 1 en 133 entre los pacientes sin riesgo, una prevalencia similar a la de los estudios europeos (19). Curiosamente, se informa que la prevalencia de la enfermedad celíaca comprobada por biopsia en adultos es del 1.2% (20) y un gran estudio basado en la población en personas entre 45 y 76 años ha demostrado una prevalencia seropositiva del 1.2% para la enfermedad celíaca no detectada (24). Más recientemente, un estudio de Finlandia encontró una prevalencia aún mayor de enfermedad celíaca comprobada por biopsia (2.13%) en personas mayores (52–74 años) (25). Un estudio reciente ha demostrado que la enfermedad celíaca puede ocurrir realmente por primera vez en un individuo anciano, a pesar de toda una vida de tolerancia aparente la ingestión de gluten no sólo es que se diagnostica a esta edad (26).

Al igual que otros trastornos autoinmunes, la enfermedad celíaca ocurre con mayor frecuencia en mujeres, con una relación mujer/hombre de 2:1 (10,27). Tanto en hombres como en mujeres, la tasa de incidencia de enfermedad celíaca continúa aumentando hasta los 65 años. La tasa de incidencia comienza a disminuir en las mujeres, mientras continúa aumentando gradualmente en los hombres. No obstante, la tasa de incidencia sigue siendo más alta en mujeres de edad avanzada mayores de 65 años en comparación con los hombres de edad avanzada de la misma edad (13,15).

PATOGENESIS

Las respuestas inmunitarias anormales innatas y adaptativas contra el gluten en pacientes con enfermedad celíaca son causadas por un entorno proinflamatorio expresado por una infiltración intraepitelial masiva y la aparición de la hiperplasia característica de la cripta y la atrofia vellosa (20,21) que conduce a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La respuesta inmune adaptativa actúa principalmente en la lámina propia de la mucosa intestinal, mientras que la respuesta inmune innata afecta preferentemente a la capa epitelial. Las células dendríticas que presentan antígenos conducen al resultado (proinflamatorio o tolerogénico) de respuestas inmunes específicas de antígeno. Además, las células dendríticas promueven el mantenimiento de la tolerancia inmune hacia los nutrientes y los comensales, pero a su debido tiempo, inician respuestas inmunes hacia los patógenos invasores (22).

Después de la desaminación del péptido de gluten por la enzima transglutaminasa tisular (tTG), (23) las células dendríticas envían péptidos a través del complejo mayor de histocompatibilidad II, incluido el antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2 o HLA-DQ8, realizando la presentación del antígeno a las células T vírgenes CD4+. En consecuencia, la respuesta de las células T son células T proinflamatorias Th1/Th17 específicas del gluten, lo que resulta en una interrupción de la tolerancia oral al gluten. Estas células T producen una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, que incluyen interferón- γ , factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), IL-18 e IL-21 (24–26) que estimulan otras células inmunitarias del intestino estableciendo una retroalimentación proinflamatoria positiva que conduce al daño tisular.

Probablemente, el primer desencadenante de la lesión de la mucosa es la producción de IL-15 por linfocitos intraepiteliales después de la exposición al gluten (27,28), lo que conduciría a una mayor permeabilidad epitelial indirectamente, debilitando las uniones estrechas entre las células epiteliales del intestino, y también induciendo directamente apoptosis. Esto favorecería

el transporte de péptidos de gluten a la lámina propia donde las células dendríticas activadas por IL-15 reconocerían péptidos de gluten (después de su desaminación por el tTG), iniciando así la respuesta inmune adaptativa específica de antígeno secundaria responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (29).

PRESENTACIONES CLÍNICAS

En los últimos 20 años se ha hecho evidente que la enfermedad celíaca produce un espectro de características clínicas que se extienden desde la malabsorción severa con profundas deficiencias nutricionales hasta la presentación con un solo síntoma como anemia, osteoporosis acelerada u osteomalacia. Por razones desconocidas, la presentación de síntomas intestinales es menos prominente en pacientes celíacos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes (28). En cambio, los signos de deficiencias de micronutrientes pueden ser la primera y, a menudo, la única presentación de la enfermedad en los ancianos.

La anemia está presente en el 60–80% de los pacientes ancianos con enfermedad celíaca (11,17) y se ha atribuido principalmente a la deficiencia de micronutrientes, particularmente hierro. Las deficiencias de otros nutrientes como el folato y la vitamina B12 pueden representar un porcentaje menor de anemias en estos pacientes que, junto con la deficiencia de hierro, a veces causa frotis periférico dimórfico (28-32). Se presume que la anemia de la enfermedad celíaca es multifactorial y la inflamación sistémica también puede ser un factor contribuyente en la etiología de la anemia en la enfermedad celíaca (29). Se demuestra que algunos pacientes celíacos anémicos tienen altos niveles de ferritina (un reactivo de fase aguda) y velocidad de sedimentación globular (VSG), lo que sugiere inflamación sistémica y anemia de enfermedad crónica en estos pacientes (29,33).

Si bien los síntomas abdominales siguen siendo comunes en los pacientes celíacos de edad avanzada, muchos de estos individuos presentan síntomas más leves, como distensión abdominal, flatulencia y molestias abdominales que dificultan el diagnóstico. Los síntomas clásicos de malabsorción como la diarrea, la pérdida de peso y el dolor abdominal son menos comunes en pacientes celíacos de edad avanzada (34). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la enfermedad celíaca es la causa más común de esteatorrea en personas mayores de 50 años y la segunda causa más común en los mayores de 65 años (35). Sin embargo, parece que la disfunción intestinal inducida por malabsorción se tolera bien entre las personas de edad avanzada. La diarrea, aunque es una característica común, puede ser leve o intermitente en pacientes celíacos mayores y algunos pacientes pueden incluso presentar estreñimiento (17,36). Además, algunos pacientes pueden no presentar ningún síntoma intestinal, una condición llamada enfermedad celíaca silenciosa (37).

Las deficiencias de calcio y vitamina D pueden ser otra característica clínica de la enfermedad celíaca que conduce a una disminución de la masa ósea, particularmente en pacientes de edad avanzada que ya son susceptibles a trastornos óseos metabólicos (38,39). La desnutrición también puede causar hipoalbuminemia en estos pacientes, lo que además puede conducir a hipocalcemia e hipomagnesemia. La hipoalbuminemia en sí misma también puede presentarse con edema y ascitis en estos pacientes (17). En aproximadamente el 20% de los pacientes celíacos, pueden ocurrir cambios hepatocelulares que se presentan con una prueba de función hepática anormal, una condición llamada hepatitis celíaca. Esto a su vez puede conducir a estudios adicionales para la exclusión de otras causas de la enfermedad hepática (40). Se muestra que una dieta libre de gluten tiene efectos beneficiosos sobre la resolución de los síntomas de la hepatitis celíaca.

Además de los síntomas gastrointestinales y los trastornos de desnutrición que resultan de la afectación intestinal, la enfermedad celíaca también puede presentarse a través de sus trastornos y complicaciones asociadas. La dermatitis herpetiforme, bien reconocida como la manifestación cutánea de la enfermedad celíaca, puede ser la primera presentación de sensibilidad al gluten en pacientes celíacos (42). La dermatitis herpetiforme ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad celíaca y es más común en hombres que en mujeres con una relación hombre a mujer de aproximadamente 2:1 (43,44). La edad promedio de presentación es de aproximadamente 40 años, y la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 70 años. Sin embargo, puede ocurrir a cualquier edad, incluso en la infancia. La enfermedad se presenta con una erupción papulovesicular extremadamente pruriginosa en las superficies extensoras (codos, rodillas, glúteos y cuero cabelludo) (44,45). Alrededor del 80% de los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran alteraciones intestinales consistentes con enfermedad celíaca en la evaluación endoscópica o histopatológica. Sin embargo, solo el 20% de estos pacientes inicialmente tienen síntomas gastrointestinales de enfermedad celíaca (46). El diagnóstico se realiza mediante tinción por inmunofluorescencia directa de la muestra de piel perilesional que muestra depósito de IgA granular en la unión dermoepidérmica, más prominentemente dentro de las puntas papilares (45). La base de la terapia se basa en la instrucción de una dieta libre de gluten que controla la patología subyacente y da como resultado una resolución lenta de los síntomas. La terapia con dapsona podría usarse para la supresión de los síntomas iniciales e incluso de forma intermitente para brotes ocasionales.

Otras enfermedades autoinmunes también se asocian frecuentemente con la enfermedad celíaca y pueden proporcionar indicios de sospecha de enfermedad celíaca en un paciente anciano. Los trastornos tiroideos autoinmunes son las enfermedades autoinmunes asociadas más comunes en pacientes celíacos de edad avanzada, y la mayoría de los pacientes presentan hipotiroidismo (28,47). Además, el riesgo de linfoma intestinal y

otras enfermedades malignas asociadas con la enfermedad celíaca es mayor en personas de edad avanzada (48) y algunos pacientes pueden presentar con complicaciones agudas de tales enfermedades, como obstrucción intestinal o perforación (49-51). Ocasionalmente, la enfermedad celíaca puede presentarse con cavitación de los ganglios linfáticos mesentéricos y atrofia esplénica o con ulceración intestinal con o sin malignidad subyacente (52-54).

El siguiente cuadro muestra los síntomas y complicaciones más frecuentes de la enfermedad celiaca en pacientes adultos.

Cuadro 1. Tasas de síntomas en la presentación y complicaciones.

Presentación/complicación	Frecuencia
Anemia	60–80%
Osteopenia / enfermedad ósea	70%
Malabsorción	50–80%
Dermatitis herpetiforme	25%
Hepatitis celíaca	20%
Sprue colagenosa	20%
Tiroiditis autoinmune	15%
Ataxia y neuropatía	15%
Enfermedad celiaca refractaria	5%
Cardiomiopatía idiopática dilatada	6%
Linfoma de células T	4%
Diabetes tipo 1	3%

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la enfermedad celíaca en adultos puede ser un gran desafío para los médicos de atención primaria. Esto puede deberse en parte a los síntomas clínicos sutiles, el bajo índice de sospecha de enfermedad celíaca en las personas de edad avanzada y la distracción hacia afecciones más amenazantes como tumores malignos (10,28). Por ejemplo, los cambios leves en los hábitos intestinales pueden ser fácilmente atribuido a los cambios funcionales en la vía intestinal debido a enfermedades como el síndrome del intestino irritable, trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión) o incluso ser considerado como parte del proceso normal de envejecimiento. Una encuesta de pacientes celíacos de edad avanzada ha demostrado que un número sustancial de estos pacientes son diagnosticados incorrectamente como síndrome del intestino irritable muchos años antes de que se diagnostique su enfermedad celíaca, lo que lleva a un retraso promedio de 17 años en el diagnóstico (10). Además, síntomas como la anemia en un paciente celíaco anciano puede llevar a una evaluación exhaustiva para descartar un cáncer de colon antes de que se considere la enfermedad celíaca.

Se consideran varias enfermedades en un paciente anciano que presenta síntomas de malabsorción. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la isquemia del intestino delgado y la insuficiencia pancreática exocrina (en asociación con pancreatitis crónica o cáncer pancreático) pueden ser más comunes en los ancianos y, a veces, pueden manifestarse con malabsorción crónica. Estos trastornos pueden simular la enfermedad celíaca en un paciente anciano o pueden ocurrir en pacientes celíacos ancianos debido a su edad avanzada (37,55). La enteropatía autoinmune, aunque es una condición extremadamente rara, también se ha descrito en pacientes mayores. También se puede observar enterocolitis no granulomatosa o enteritis autolimitada en los pacientes de edad avanzada. Las neoplasias malignas, en particular los cánceres de tracto gastrointestinal

deben incluirse como parte del diagnóstico diferencial en un paciente anciano que presenta anemia o pérdida de peso.

En general, los pacientes celíacos de edad avanzada probablemente tienen las mismas probabilidades de tener anomalías serológicas que los pacientes más jóvenes. La asociación de HLA con enfermedad celíaca persiste en este grupo de edad. El diagnóstico de enfermedad celíaca en los pacientes de edad avanzada se realiza de la misma manera que en los pacientes celíacos más jóvenes. Las pruebas serológicas se utilizan con frecuencia para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad celíaca. La base de las pruebas serológicas para la enfermedad celíaca se basa en la medición de (auto) anticuerpos, particularmente el isotipo IgA. El diagnóstico generalmente se confirma mediante la evaluación histológica de la biopsia del intestino delgado, que es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Es importante que los médicos de atención primaria conozcan las ventajas y desventajas de cada prueba de diagnóstico y seleccionen la mejor opción según las necesidades individuales de cada paciente.

Las pruebas serológicas actuales disponibles para el diagnóstico de la enfermedad celíaca incluyen autoanticuerpos anti-endomisiales (EMA) y anti-transglutaminasa tisular (TTG), así como anticuerpos contra péptidos de gliadina (Cuadro 2).

Cuadro 2. Valores diagnósticos de las pruebas de anticuerpos para la enfermedad celíaca en la población adulta (EMA, anticuerpo endomisial; TTG, transglutaminasa tisular; DGP, péptidos de gliadina desamidada).

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
EMA IgA (59)	85–100	~100
TTG IgA (56,59)	80–100	90–100

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
TTG IgG (56,60)	20–60	>95
DGP IgA (60,61)	75–95	>95
DGP IgG (60–62)	65–90	>95
Gliadina IgA (56,59)	60–90	80–100
Gliadina IgG (56,59,60)	40–80	70–90

Para las pruebas EMA, se utiliza el esófago de mono o el cordón umbilical humano como sustrato. La prueba se considera altamente específica, con una especificidad reportada cercana al 100% en la mayoría de los estudios (56,57). La sensibilidad también es alta (>90%) en la mayoría de los informes. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la sensibilidad disminuye significativamente en pacientes con un grado leve de daño intestinal y puede alcanzar hasta un 30% en pacientes con atrofia vellosa parcial (56-58). El costo de las pruebas EMA es alto, lo que además de la naturaleza subjetiva y cualitativa de la prueba limita su aplicabilidad para el diagnóstico de rutina de la enfermedad celíaca. La prueba TTG IgA, por otro lado, no tiene estas limitaciones de la prueba EMA y tiene una sensibilidad (~90%) y especificidad (~95%) comparables a la de EMA (59). Por lo tanto, se recomienda la medición TTG IgA como la detección inicial prueba para la enfermedad celíaca (1). Los anticuerpos anti-gliadina que alguna vez se usaron con frecuencia para el diagnóstico de la enfermedad celíaca ya no se recomiendan debido a su baja sensibilidad y especificidad (59). En cambio, pruebas recientemente desarrolladas que utilizan péptidos de gliadina desamidada (DGP) como antígeno se muestran significativamente más precisos que la prueba de anticuerpos de gliadina convencional para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (60,61).

A pesar de la buena sensibilidad y especificidad de estas pruebas de anticuerpos, se puede pasar por alto a una serie de pacientes celíacos si se usan sólo pruebas serológicas. Similar a las pruebas EMA, los anticuerpos TTG y DGP tienen más resultados falsos negativos en pacientes con un grado más leve de enteropatía (60,62). Otra posibilidad para una prueba falsa negativa en un paciente celíaco es la deficiencia de IgA. En este contexto, el isotipo IgG de anticuerpos relevantes se puede utilizar como prueba de diagnóstico. Se muestra que la DGP IgG es significativamente más sensible que la TTG IgG para el diagnóstico de la enfermedad celíaca y, por lo tanto, puede ser más útil en estas circunstancias (60,62). Un inmunoensayo múltiple recientemente desarrollado puede medir simultáneamente los anticuerpos TTG y DGP IgA e IgG con una precisión similar a la del ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (62). Las pruebas de combinación pueden aumentar la sensibilidad y la detección de pacientes con deficiencia de IgA, pero aun así varios pacientes celíacos, particularmente aquellos con atrofia vellosa parcial, siguen siendo seronegativos para todos los anticuerpos relevantes. Por lo tanto, es importante que los pacientes se sometan a una biopsia intestinal cuando existe una alta sospecha de enfermedad celíaca a pesar de una serología negativa (60,63). La biopsia intestinal también puede confirmar el diagnóstico en pacientes seropositivos y proporcionar información de referencia sobre el grado de daño intestinal para una evaluación adicional de respuesta al tratamiento.

El diagnóstico histológico de la enfermedad celíaca se realiza por la presencia de enteropatía en las muestras de biopsia duodenal. El aumento del infiltrado de linfocitos intraepiteliales, la hiperplasia de la cripta y la atrofia vellosa son las tres características histológicas de la enteropatía celíaca (64). No hay cambios relacionados con la edad en el intestino de las personas mayores y, por lo tanto, el diagnóstico histológico de la enfermedad celíaca no difiere del de los pacientes jóvenes (37). Si bien uno podría dudar en someter a un paciente muy anciano con múltiples comorbilidades a una biopsia intestinal como prueba primaria o inicial para la enfermedad celíaca, los pacientes mayores tienen más probabilidades de someterse a

una endoscopia (para excluir otras causas de sus síntomas) y tener su primer diagnóstico hecho por biopsias duodenales en lugar de serología. Sería importante en estos pacientes proporcionar evidencia de apoyo por medio de pruebas serológicas específicas y, si es negativo, compatibilidad genética compatible con HLA para la enfermedad celíaca (60,62,63). Es importante un seguimiento estrecho de los pacientes de edad avanzada para garantizar una respuesta adecuada y la corrección de los síntomas y las consecuencias de la mala absorción. Cabe señalar que la curación del intestino puede ser lenta en pacientes mayores diagnosticados con enfermedad celíaca.

COMPLICACIONES

Trastornos autoinmunes

La enfermedad celíaca tiene muchas características de un trastorno autoinmune, incluida una fuerte asociación con moléculas de MHC de clase II, presencia de autoanticuerpos (anti-transglutaminasa tisular), afectación de múltiples órganos y desregulación de respuestas inmunes innatas y adaptativas (65-69). Como suele ser característico, la enfermedad celíaca se asocia frecuentemente con otros trastornos autoinmunes (67,68). Es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de estas asociaciones, ya que puede mejorar particularmente la búsqueda de casos entre pacientes de edad avanzada con síntomas menos típicos. Además, conocer un mayor riesgo de tales enfermedades en pacientes celíacos conduce a un mejor manejo de estos pacientes en términos de diagnóstico y tratamiento del trastorno autoinmune asociado.

En general, los trastornos autoinmunes son 3-10 veces más prevalentes en pacientes celíacos y 5 veces más prevalentes en familiares de pacientes celíacos en comparación con la población general (70-74). De manera similar, la enfermedad celíaca ocurre con mayor frecuencia en pacientes

con trastornos autoinmunes (75-77) así como en aquellos que tienen un pariente afectado con enfermedad celíaca (19). El riesgo es mucho mayor cuando ambas condiciones están presentes juntas. Alrededor del 25% de las personas que tienen un trastorno autoinmune y un historial familiar positivo de enfermedad celíaca tienen enteropatía celíaca a través del examen (74). Se demuestra que el riesgo de autoinmunidad está directamente asociado con la edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad celíaca (8,78). Aunque algunos autores atribuyen esta asociación a la duración de la exposición al gluten, otros (8) han encontrado sólo la edad como un predictor significativo de autoinmunidad en la población adulta (78).

La asociación de la enfermedad celíaca con enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1 y los trastornos autoinmunes de la tiroides (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) está bien establecida (79-84). En contraste con la población infantil, donde la diabetes tipo 1 se asocia más comúnmente con la enfermedad celíaca (80,81), pacientes celíacos mayores presentan una menor prevalencia de diabetes tipo 1. En cambio, los trastornos tiroideos autoinmunes se asocian frecuentemente con la enfermedad celíaca en los ancianos (82,85).

La participación del sistema nervioso y hepatobiliar en la enfermedad celíaca también se produce a través de procesos inmunomediados. Los trastornos autoinmunes del hígado colestásico como la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria son más frecuentes en pacientes celíacos que en la población general (41,86). Estos trastornos son diferentes a la hepatitis celíaca, la que no ocurre a través de procesos autoinmunes. La respuesta al tratamiento dietético también es diferente entre las enfermedades hepáticas autoinmunes y la hepatitis celíaca. A diferencia de la hepatitis celíaca que tiene una buena respuesta a una dieta libre de gluten, el daño hepático colestático autoinmune no parece responder de manera eficiente a la exclusión del gluten (41,86).

La ataxia y la neuropatía son dos complicaciones neurológicas principales de la enfermedad celíaca que pueden ser particularmente problemáticas en los pacientes de edad avanzada (87-89). La alteración del control del equilibrio debido a la participación del sistema nervioso conduce a un mayor riesgo de caídas en estos pacientes, lo que aumenta aún más el riesgo de fracturas óseas, particularmente en pacientes celíacos de edad avanzada con baja densidad ósea. El deterioro cognitivo, en particular la demencia acelerada, también se ha observado en pacientes mayores con enfermedad celíaca y, desafortunadamente, puede no responder a una dieta libre de gluten (90).

Enfermedad celíaca refractaria

La enfermedad celíaca refractaria se define como una mala absorción significativa en un paciente con enteropatía grave que ha tenido una falta de respuesta inicial a una dieta libre de gluten o recurrencia de síntomas a pesar de la estricta adherencia a la dieta. La enfermedad celíaca refractaria es un diagnóstico de exclusión. La causa más común de falta de respuesta en la enfermedad celíaca es la contaminación de la dieta con gluten (91). Incluso cantidades mínimas de gluten utilizadas en píldoras, cápsulas, adhesivo de envoltura, almidón alimentario modificado, conservantes y estabilizadores pueden prevenir la curación del intestino, lo que puede provocar la persistencia de síntomas. Otras condiciones que deben descartarse antes de realizar el diagnóstico de enfermedad celíaca refractaria incluyen colitis microscópica, insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano pequeño, síndrome del intestino irritable e intolerancia a la lactosa (91,92). Hay enteropatías raras que pueden imitar la patología de la enfermedad celíaca en los ancianos y puede causar una aparente falla en la respuesta al tratamiento. Estos incluyen enteritis autolimitada, enteropatía autoinmune, enfermedad de colágeno e incluso lesiones por AINEs (93,94).

La enfermedad celíaca refractaria se clasifica en dos tipos según el inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales: tipo I policlonal con fenotipo normal y tipo II monoclonal con fenotipo anormal (95,96). Alrededor del 5% de los pacientes celíacos pueden desarrollar enfermedad celíaca refractaria con la mayoría de los pacientes pertenecientes al grupo de ancianos. En un estudio de 57 pacientes de Mayo Clinic, la mediana (rango) de edad para el diagnóstico de enfermedad celíaca refractaria fue de 58 (30–76) y 70 (47–76) años para los tipos I y II, respectivamente (97). El diagnóstico de enfermedad celíaca en la mitad de los pacientes con enfermedad celíaca refractaria se realizó después de 54 años (tipo I) y 61 (tipo II) años. En el mismo estudio, se informó que la supervivencia acumulada de cinco años fue del 80% en el tipo I, pero solo el 45% en los pacientes con el tipo II y las principales causas de muerte fueron el estado refractario (tipo I) y el linfoma de células T asociado a enteropatía (tipo II) (97). Desafortunadamente, en aquellos pacientes con tipo II que desarrollan linfoma asociado a enteropatía, el pronóstico es muy malo (98). En el nuevo sistema propuesto para la estadificación de la enfermedad celíaca refractaria, se encontró que la edad (mayor de 65 años) era ser uno de los cinco factores pronósticos con efecto negativo en la supervivencia de pacientes con enfermedad celíaca refractaria (97).

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos aumenta en pacientes celíacos, particularmente en aquellos con edad avanzada. Se informa que el riesgo relativo para el desarrollo de linfoma intestinal en pacientes celíacos es de 5 a 300 en diferentes estudios (99,100). La incidencia de linfoma es mucho mayor después de la sexta década de la vida, y ocurre con mayor frecuencia en pacientes que fueron diagnosticados con enfermedad celíaca entre los 50 y 80 años (9). Los linfomas de células T asociados a enteropatía tienen la asociación más fuerte con la enfermedad celíaca y se presentan con lesiones multifocales y ulcerativas. Esto explica la alta tasa de perforación intestinal en estos pacientes que a veces puede ser la

presentación inicial de la enfermedad. También existe un alto riesgo de perforación al comienzo de la quimioterapia. Los linfomas no Hodgkin y los adenocarcinomas de vía gastrointestinal también son más comunes en pacientes celíacos de lo esperado (48,101). Curiosamente, el riesgo de cáncer de mama se reduce en pacientes celíacos (6,102). La mayoría de los estudios muestran una mayor tasa de mortalidad en pacientes celíacos que no siempre se ha atribuido al aumento del riesgo de cáncer en estos pacientes (6,7,103). Incluso los pacientes asintomáticos (enfermedad celíaca silenciosa) tienen una tasa de mortalidad más alta en comparación con la población general (104). Se ha observado que una dieta libre de gluten tiene un efecto protector sobre el riesgo de malignidad en pacientes celíacos (101,105).

Riesgo cardiovascular

Aunque las manifestaciones cardiovasculares desempeñan un papel secundario en la enfermedad celíaca en comparación con las enfermedades autoinmunes, parece que ser celíaco confiere un mayor riesgo de muerte debido a eventos cardiovasculares (106,107). De hecho, se ha demostrado que las personas con enfermedad celíaca tienen un mayor riesgo de muerte y otros estudios (107) han demostrado un mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica incidente, muerte por isquemia o enfermedad cardiovascular. Además, uno de estos estudios informó un riesgo doblemente mayor de enfermedad de la arteria coronaria en pacientes con enfermedad celíaca (107) mientras que el riesgo de angina e insuficiencia cardíaca se elevó a 30–40%. Sin embargo, se ha estimado que la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes afectados por enfermedad celíaca es de aproximadamente 6% (106). En un importante estudio de detección de enfermedad celíaca, realizado en 52 sujetos afectados por miocardiopatía dilatada idiopática, 3 de 52 pacientes (6%) mostró una atrofia vellosa intestinal (123). En un estudio italiano (108) que incluyó a 187 pacientes, 110 con insuficiencia cardíaca y 77 con arritmias, para quienes se realizó un diagnóstico de miocarditis autoinmune, el 4.4%

fue positivo para EMA y TGA, en comparación con el 0.6% de los controles sanos. Otro estudio fue particularmente interesante a este respecto, ya que identificó la prolongación del intervalo QT en un tercio de los pacientes celíacos estudiados, en comparación con ninguna alteración en pacientes que padecían de pancreatitis crónica y otros trastornos intestinales (109). En pacientes con enfermedad celíaca, una relación inversa entre la prolongación del intervalo QT y el potasio en sangre se ha encontrado, de ahí la recomendación de complementar la dieta con administración de potasio (110).

Los mecanismos biológicos que vinculan la enfermedad celíaca, la insuficiencia cardíaca crónica y otras afecciones cardiovasculares no se comprenden completamente, pero se han sugerido varias vías posibles. Una de éstas podría estar relacionada con la evidencia de que los pacientes con enfermedad celíaca tienen una inflamación crónica de bajo grado, lo que podría conducir a la aterosclerosis y al daño vascular (111). Además, los pacientes que siguen una dieta libre de gluten no siempre consumen un equilibrio saludable de grasas, carbohidratos y fibras (112,113), contribuyendo a la patogénesis del proceso aterosclerótico. Al respecto, un estudio de casos y controles (114) mostró que la enfermedad celíaca está asociada con un aumento del grosor de la media e íntima de las arterias carótidas, un marcador intermedio bien conocido de disfunción endotelial y enfermedad macrovascular.

Otra hipótesis que vincula la enfermedad celíaca y el daño cardíaco es el mecanismo autoinmune desencadenado por la gliadina, como ya se demostró para otros trastornos autoinmunes asociados con la enfermedad celíaca (115). Además, el efecto favorable de una dieta libre en gluten muestra que la mejora en la función cardíaca puede deberse a una mayor absorción de nutrientes y oligoelementos, desempeñando un papel beneficioso en la contractilidad miocárdica y la estabilidad eléctrica, así como en la absorción de fármacos cardiovasculares. Sin embargo, también hay evidencia de que los anticuerpos TTG tienen un efecto antiangiogénico

(116-118) que puede alterar el funcionamiento normal del sistema vascular. Sin embargo, la enfermedad celíaca, cuando no se trata o cuando la adherencia a una dieta libre en gluten es pobre, podría conducir a la mala absorción de nutrientes y, por lo tanto, a bajas concentraciones circulantes de folato o altas concentraciones séricas de homocisteína (119), que están implicadas en la patología de la enfermedad cardiovascular. La atrofia vellosa puede dificultar la absorción de varios nutrientes, como tiamina, riboflavina, magnesio, calcio, selenio y carnitina, que son activos en el metabolismo miocárdico. En particular, un incremento en los niveles de carnitina puede ser efectivo para el rendimiento cardíaco, como algunos autores ya han observado en pacientes con enfermedad celíaca y miocardiopatía dilatada tratados con una dieta libre en gluten (122).

Sin embargo, con respecto a la incidencia del factor de riesgo de enfermedad cardiovascular entre los pacientes celíacos, se ha observado previamente que la mortalidad por cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular (123) fue menor que la de la población general, lo que supone la hipótesis de una acción protectora de la enfermedad celíaca contra las condiciones mencionadas anteriormente, tal vez debido a los bajos niveles de colesterol, triglicéridos y fibrinógeno. Recientemente, un estudio de cohorte de población a nivel nacional (124) realizado en 3790 pacientes celíacos confirmó efectivamente una reducción en el riesgo de hipertensión e hipercolesterolemia y, por lo tanto, de infarto de miocardio, pero mostró un ligero aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular.

Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere que las manifestaciones cardiovasculares también se pueden dar en la enfermedad celíaca. Por lo tanto, en los pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares, y especialmente la miocardiopatía dilatada idiopática, podría ser razonable sospechar una enfermedad celíaca, dado el evidente efecto favorable causado por una dieta libre en gluten sobre el rendimiento miocárdico.

MANEJO DE LOS PACIENTES

El tratamiento de la enfermedad celíaca se basa en el estricto cumplimiento de una dieta sin gluten. A pesar de la alta tasa de cumplimiento de la dieta reportada en los pacientes celíacos de edad avanzada (11), el manejo de la enfermedad celíaca en estos pacientes tiene algunos desafíos específicos. En primer lugar, los pacientes suelen tener hábitos alimenticios de por vida que pueden ser difíciles de romper. También pueden tener recursos financieros o sociales limitados y movilidad limitada que restringe su capacidad de viajar a proveedores sin gluten. Los pacientes de edad avanzada pueden residir en centros de vida asistida donde puede ser difícil proporcionarles una dieta sin gluten. Cuestiones adicionales se relacionan con una ingesta nutricional deficiente y problemas de visión que limitan su capacidad de leer listas de ingredientes que a menudo tienen un tamaño diminuto.

Se debe alentar a los pacientes a buscar apoyo de la comunidad y se debe reclutar a los miembros de la familia y probablemente deben participar en la consulta dietética del paciente. La comunicación directa entre el nutricionista y el encargado de servicios gastronómicos en la institución del paciente, si está institucionalizada, es probable que sea necesaria para lograr una dieta libre de gluten. En el paciente muy anciano o debilitado que tiene síntomas relativamente menores, la consideración de no tratar al paciente con una dieta libre de gluten puede tener alguna razón. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes a menudo pueden tener una mejora dramática en los síntomas crónicos, incluso de los síntomas no gastrointestinales, después de la adhesión a una dieta libre de gluten, y no se debe perder la oportunidad de esta recuperación.

Los pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca deben ser remitidos a un gastroenterólogo para asegurar un manejo óptimo de la enfermedad y sus complicaciones asociadas (36). Es importante que los pacientes sean investigados por la presencia de anemia, deficiencia de calcio y vitamina D,

osteoporosis y enfermedades de la tiroides y el hígado. durante las visitas de seguimiento. Los suplementos de calcio y vitaminas deben fomentarse en estos pacientes y deben usarse junto con bifosfonatos si la osteoporosis está presente.

CONCLUSIONES

La enfermedad celíaca es un trastorno común, no solo en los niños y jóvenes, sino también en los adultos. Puede persistir durante muchos años antes del diagnóstico, causando síntomas sutiles o bastante preocupantes y puede presentarse por primera vez con complicaciones fatales graves. Una mayor conciencia de la incidencia y la presentación clínica de la enfermedad celíaca en los adultos es esencial para prevenir retrasos prolongados en el diagnóstico. Si bien el tratamiento para la enfermedad celíaca es relativamente sencillo, los adultos, sobre todos los de edad avanzada, presentan desafíos específicos en el manejo de su enfermedad celíaca, particularmente en vista de tener que realizar cambios radicales en la dieta y hacer frente a las complicaciones de la malabsorción de larga data. Un enfoque integral y multidisciplinario para el tratamiento de la enfermedad celíaca debería reducir la morbilidad en estos pacientes. Un enfoque de gestión adaptado a los desafíos particulares que presentan los pacientes celíacos de edad avanzada es crucial para su éxito.

RECONOCIMIENTOS

Este artículo fue evaluado y revisado por la Dirección de Investigación y Divulgación Científica, siendo defendido y aprobado como tesis del programa de Maestría en Enfermería de la Facultad de Estudios de Posgrado, Universidad del Norte (Asunción, Paraguay).

Correspondencia: Mg. Fidelina Cañete, Facultad de Estudios de Posgrado, Universidad del Norte, Paraguay
(fidelgonzalez@hotmail.com)

Fecha de recepción: 31 de agosto de 2020

Fecha de aceptación: 15 de septiembre de 2020

Fecha de publicación: 22 de octubre de 2020

REFERENCIAS

1. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731–43.
2. Guandalini S, Gokhale R. Update on immunologic basis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18(1):95–100.
3. Marietta EV, Rashtak S, Murray JA. Correlation analysis of celiac sprue tissue transglutaminase and deamidated gliadin IgG/IgA. *World J Gastroenterol*. 2009;15(7):845–8.
4. Sollid LM, Molberg O, McAdam S, et al. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? *Gut*. 1997;41(6):851–2.
5. Hovdenak N. Celiac disease in the elderly. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1995;115(12):1491–3.
6. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population-based cohort study. *BMJ*. 2004;329(7468):716–9.
7. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2006;38(6):374–80.
8. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology*. 1999;117(2):297–303.
9. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Lymphoma risk in coeliac disease of later life. *Digestion*. 1982;23(2):89–92.
10. Patel D, Kalkat P, Baisch D, et al. Celiac disease in the elderly. *Gerontology*. 2005;51(3):213–4.

11. Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut*. 1994;35(1):65–7.
12. Coeliac disease in the elderly. *Lancet*. 1984;1(8380):775–6.
13. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):19–27.
14. Green PA, Wollaeger EE. The clinical behavior of sprue in the United States. *Gastroenterology*. 1960;38:399–418.
15. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J*. 1980;281(6250):1258–60.
16. Campbell CB, Roberts RK, Cowen AE. The changing clinical presentation of coeliac disease in adults. *Med J Aust*. 1977;1(4):89–93.
17. Freeman H. Clinical spectrum of biopsy-defined celiac disease in the elderly. *Can J Gastroenterol*. 1995;9(1):42–6.
18. Beaumont DM, Mian MS. Coeliac disease in old age: 'a catch in the rye' *Age Ageing*. 1998;27(4):535–8.
19. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, 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(3):286–92.
20. Cook HB, Burt MJ, Collett JA, et al. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(9):1032–6.
21. Talley NJ, Valdovinos M, Petterson TM, et al. Epidemiology of celiac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(6):843–6.
22. Ascher H, Kristiansson B. The highest incidence of celiac disease in Europe: the Swedish experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(5):S3–6.
23. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. Celiac disease in the general population: should we treat asymptomatic cases? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(5):S10–2. discussion S2-3.
24. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003;52(7):960–5.
25. Vilppula A, Collin P, Maki M, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis*. 2008;40(10):809–13.
26. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1217–25.
27. Feighery C, Weir DG, Whelan A, et al. Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(11):919–25.

28. Freeman HJ. Adult celiac disease in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2008;14(45):6911–4.
29. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007;82(11):996–1000.
30. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(1):54–60.
31. Pittschieler K. Folic acid concentration in the serum and erythrocytes of patients with celiac disease. *Pediatr Padol*. 1986;21(4):363–6.
32. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):745–50.
33. Gariballa S, Forster S. Effects of acute-phase response on nutritional status and clinical outcome of hospitalized patients. *Nutrition*. 2006;22(7-8):750–7.
34. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci*. 2007;52(4):1087–95.
35. Price HL, Gazzard BG, Dawson AM. Steatorrhoea in the elderly. *Br Med J*. 1977;1(6076):1582–4.
36. Johnson MW, Ellis HJ, Asante MA, et al. Celiac disease in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(12):697–706.
37. Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis*. 2007;25(2):144–50.
38. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest*. 1979;64(3):729–36.
39. Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, et al. Effect of age on calcium absorption. *Lancet*. 1970;2(7672):535–7.
40. Freeman H, Lemoyne M, Pare P. Coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(1):37–49.
41. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med*. 2008;99(6):595–604.
42. Reunala T. Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. *Ann Med*. 1998;30(5):416–8.
43. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(1):13–20.
44. Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut*. 1984;25(2):151–7.
45. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, et al. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):588–600.

46. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(3 Pt 2):371–83.
47. Midhagen G, Jarnerot G, Kraaz W. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated dis-eases. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(8):1000–4.
48. Swinson CM, Slavin G, Coles EC, et al. Coeliac disease and malignancy. *Lancet*. 1983;1(8316):111–5.
49. Johnston SD, Watson RG. Small bowel lymphoma in unrecognized coeliac disease: a cause for concern? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(6):645–8.
50. Connon JJ, McFarland J, Kelly A, et al. Acute abdominal complications of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1975;10(8):843–6.
51. Finan PJ, Thompson MR. Surgical presentation of small bowel lymphoma in adult coeliac disease. *Postgrad Med J*. 1980;56(662):859–61.
52. Matuchansky C, Colin R, Hemet J, et al. Cavitation of mesenteric lymph nodes, splenic atrophy, and a flat small intestinal mucosa. Report of six cases. *Gastroenterology*. 1984;87(3):606–14.
53. Tonder M, Sorlie D, Kearney MS. Adult coeliac disease. A case with ulceration, dermatitis herpetiformis and reticulosarcoma. *Scand J Gastro-enterol*. 1976;11(1):107–11.
54. Robertson DA, Dixon MF, Scott BB, et al. Small intestinal ulceration: diagnostic difficulties in relation to coeliac disease. *Gut*. 1983;24(6):565–74.
55. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):157–61.
56. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
57. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):888–94.
58. Rostami K, Kerckhaert J, von Blomberg BM, et al. SAT and serology in adult coeliacs, seronegative coeliac disease seems a reality. *Neth J Med*. 1998;53(1):15–9.
59. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S25–32.
60. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, et al. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2008;6(4):426–32. quiz 370.
61. Sugai E, Vazquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(9):1112–7.
 62. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, et al. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(6):805–13.
 63. Rashtak S, Murray JA. Tailored testing for celiac disease. Ann Intern Med. 2007;147(5):339–41.
 64. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') Gastroenterology. 1992;102(1):330–54.
 65. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. Gastroenterology. 1993;105(3):910–22.
 66. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, et al. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. Hum Immunol. 1992;35(3):188–92.
 67. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease beyond the gut. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(7):722–3.
 68. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? Curr Opin Immunol. 2005;17(6):595–600.
 69. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. Autoimmun Rev. 2008;7(8):644–50.
 70. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? Ital J Gastroenterol Hepatol. 1997;29(1):18–21.
 71. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. Curr Gastroenterol Rep. 2006;8(5):383–9.
 72. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(7):753–8.
 73. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36(4):470–3.
 74. Petaros P, Martellosi S, Tommasini A, et al. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. Dig Dis Sci.

- 2002;47(7):1427–31.
75. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(6):674–9.
76. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007;5(3):184–92.
77. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S52–6.
78. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, et al. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001;49(4):502–5.
79. Talal AH, Murray JA, Goeken JA, et al. Celiac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(8):1280–4.
80. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(5):612–4.
81. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, et al. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2483–8.
82. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(11):927–31.
83. Counsell CE, Ruddell WS. Association between coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut*. 1995;36(3):475–6.
84. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):63–6.
85. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut*. 1994;35(9):1215–8.
86. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2609–13.
87. Green PH, Alaedini A, Sander HW, et al. Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(7–8):791–9.
88. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S92–7.
89. Biani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*. 2008;195(1–2):171–5.

90. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, et al. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1440–6.
91. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2016–21.
92. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):445–50.
93. Goldstein NS. Non-gluten sensitivity-related small bowel villous flattening with increased intraepithelial lymphocytes: not all that flattens is celiac sprue. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(4):546–50.
94. Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1282–90. quiz 45.
95. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000;356(9225):203–8.
96. Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology*. 2000;37(1):70–7.
97. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136(1):99–107. quiz 352-3.
98. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373–8.
99. Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*. 2006;82(973):705–12.
100. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):126–31.
101. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in coeliac disease—effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989;30(3):333–8.
102. Brottveit M, Lundin KE. Cancer risk in coeliac disease. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2008;128(20):2312–5.
103. Anderson LA, McMillan SA, Watson RG, et al. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or “gluten sensitivity” *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):146–51.
104. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2009

105. Silano M, Volta U, Vincenzi AD, et al. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53(4):972–6.
106. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480–486.
107. Gajulapalli RD, Pattanshetty D. Coronary artery disease prevalence is higher among celiac disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:A115.
108. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation*. 2002;105:2611–2618.
109. Corazza GR, Frisoni M, Filippini C, Gullo L, Poggi VM, Gasbarrini G. Investigation of QT interval in adult coeliac disease. *BMJ*. 1992;304:1285.
110. Etheridge S, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, Mason JW. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1777–1782.
111. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129–2138.
112. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2356–2359.
113. Wild D, Robins GG, Burley VJ, Howdle PD. Evidence of high sugar intake, and low fibers and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:573–581.
114. Curione M, Danese C, Viola F, et al. Carnitine deficiency in patients with coeliac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:279–283.
115. Peracchi M, Trovato C, Longhi M, et al. Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2850–2854.
116. Kallikokoski S, Sulic AM, Korponay-Szabo IR, et al. Celiac disease-specific TG2-targeted autoantibodies inhibit angiogenesis and in mice by interfering with endothelial cell dynamics. *PLoS One*. 2013;8:e65887.
117. Myrsky E, Caja S, Simon-Vecsei Z, et al. Celiac disease IgA modulates vascular permeability in vitro through the activity of transglutaminase 2 and RhoA. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:3375–3385.
118. Myrsky E, Kaukinen K, Syrjanen M, Korponay-Szabo IR, Maki M, Lindfors K. Coeliac disease-specific autoantibodies targeted against transglutam-

- inase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:111–119.
119. Dickey W, Ward M, Whittle CR, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological re-coverly. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:682–688.
120. Homocysteine Studies Collaboration Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015–2022.
121. Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012;66:544–551.
122. Curione M, Barbato M, Viola F, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of gluten free diet on cardiac performance. *Digest Liver Dis*. 2002;34:867–871.
123. Whorwell PJ, Alderson MR, Foster KJ, Wright R. Death from ischaemic heart-disease and malignancy in adult patients with coeliac disease. *Lancet*. 1976;2:113–114.
124. West J, Logan RFA, Card TR, et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed celiac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:73–79.