

Document de Consens sobre la Malaltia Celíaca a Catalunya (versió abreujada)

Barcelona, 2016

Coordinació

Ricard Carrillo - CAMFIC

Conxa Castell - ASPCAT

Autors

Gemma Castillejo de Villasante – Societat Catalana Pediatria – H. Sant Joan de Reus
Fernando Fernández Bañares - Societat Catalana Digestologia – Hospital Universitari.
Mútua Terrassa. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestives (CIBERehd)

Maria Esteve Comas – Societat Catalana de Digestologia – Hospital Universitari. Mútua
Terrassa. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y
digestives (CIBERehd)

Juan José Mascort - CAMFIC

Eugènia Ortola - Societat Catalana de Pediatria –CAP Pare Claret

Iván Villar Balboa - CAMFIC

Carmen Farré Masip - H. Sant Joan de Déu

Òscar Segarra Canton -H. Vall d'Hebron

Ricardo Pujol Borrell – H. Vall d'Hebron

Jaume Serra Farró - ASPCAT

Ricard Carrillo - CAMFIC

Joan Lozano - CAMFIC

Elísenda Vílchez - Associació de Celíacs de Catalunya

© 2016, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Agència de Salut Pública de Catalunya

1a edició:

Barcelona, febrer de 2016

Assessorament lingüístic:

Servei de Planificació Lingüística del Departament de Salut

Sumari

1. Definició.....	5
2. Taula 1 Criteris diagnòstics de la malaltia celíaca en adults	5
3. Taula 2 Situacions en les quals cal oferir estudi de malaltia celíaca.	6
4. Taula 3 Classificació dels marcadors serològics de la malaltia celíaca.	8
5. Criteris de derivació a l'atenció especialitzada	9
6. Algoritme 1.1 Diagnòstic en nens/adolescents amb símptomes suggestius de malaltia celíaca	10
7. Algoritme 1.2 Diagnòstic en nens/adolescents amb símptomes suggestius de malaltia celíaca	12
8. Algoritme 2 Diagnòstic en nens/adolescents asimptomàtics que pertanyen a algun grup de risc	13
9. Algoritme 3 Pacient adult que presenta símptomes o signes compatibles amb malaltia celíaca	14
10. Algoritme 4 Pacient ADULT que pertany a algun grup de risc de malaltia celíaca	15
11. Algoritme 5 Interpretació de resultats dels mètodes diagnòstics de malaltia celíaca.....	16
12. Tractament	18
13. Algoritme 6 Seguiment compartit (entre atenció primària i especialitzada) dels pacients diagnosticats de malaltia celíaca.....	19

1. Definició

La MC és una forma crònica d'enteropatia de mecanisme immunitari desencadenada pel consum de gluten en persones genèticament predisposades.

Es caracteritza per la presència de manifestacions clíniques variables relacionades amb el gluten, anticossos específics de MC, l'heterodímer HLA-DQ2 i/o HLA-DQ8 i enteropatia.

Cereals que <u>SÍ</u> que contenen gluten			Cereals que <u>NO</u> contenen gluten*		
Català	Castellà	Anglès	Català	Castellà	Anglès
blat	trigo	wheat	arròs	arroz	rice
sègol	centeno	rye	blat de moro	maíz	corn
ordi	cebada	barley	quinoa	quinua	quinoa
espelta	espelta/esca	spelt	mill	mijo	millet
kamut	nda kamut	kamut	amarant	amaranto	amaranth
			fajol	trigo	buckwheat
			melca	sarraceno	sorghum
				sorgo	
triticale (híbrid del blat i sègol) <i>Trithordeum</i> (híbrid del blat i l'ordi)			* Aquests cereals es poden consumir sempre que en el procés d'elaboració no hagin estat contaminats per gluten (han d'estar envasats i sense moldre). Els que es venen a granel o mòlts poden estar contaminats. Els cereals mòlts es poden consumir si estan envasats i disposen de la certificació «sense gluten».		

La civada en estat pur (no contaminada per farina de blat) no sembla que influeixi en la patogènesi de la MC. La toxicitat de la civada varia en funció de la forma de cultivar-la.⁵

2. Taula 1 Criteris diagnòstics de la malaltia celíaca en adults

Al menys 4 de 5 o (3 de 4 si no es disposa de l'estudi HLA-DQ2/DQ8)	
1	Síntomes típics de MC
2	Anticossos de classe IgA específics de MC amb títols alts
3	Determinació d'HLA-DQ2 i/o DQ8¹
4	Enteropatia compatible amb MC en la biòpsia intestinal²
5	Resposta a la DSG³
<p>Nota: Una historia familiar de MC afegeix evidència al diagnòstic. ¹La positivitat per a l'HLA-DQ2 inclou persones amb la meitat del heterodímer (HLA-DQB1*02 positiu). ²Inclou lesions Marsh-Oberhuber tipus 3, Marsh-Oberhuber tipus 1-2 associades a la presència d'anticossos específics de MC amb títols baixos/alts o Marsh-Oberhuber tipus 1-3 associades a dipòsits subepitelials d' IgA i/o augment de limfòcits CD3 + TCR$\gamma\delta$+. ³Es requereix resposta histològica en pacients amb serologia negativa o associats a dèficit d' IgA. HLA: antigen leucocitari d'histocompatibilitat; MC: malaltia celíaca.</p>	

Font: Adaptada de: Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. Am J Med. 2010;123(8):691-3.

En cap cas es retirarà el gluten de la dieta abans de finalitzar l'estudi diagnòstic

3. Taula 2 Situacions en les quals cal oferir estudi de malaltia celíaca.

Síntomes i signes d'etiologia no filiada¹

Síntomes i signes digestius	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea crònica o intermitent - Síntomes de síndrome d'intestí irritable - Síntomes gastrointestinals persistents i inexplicables incloent-hi nàusees o vòmits i dispèpsia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal còlic i/o distensió de caràcter recidivant - Elevació d'enzims hepàtics persistent i inexplicable
Malabsorció micronutrients	<ul style="list-style-type: none"> - Anèmia per dèficit de ferro inexplicable o altres dèficits (vitamina B12 i àcid fòlic) 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteopènia / osteoporosis (adult jove/infants) - Fractures per traumatismes mínims
Síntomes específics en infants / adolescents	<ul style="list-style-type: none"> - Retard del creixement en pes i talla - Retard puberal. Menarquia retardada - Anorèxia - Distensió abdominal i flatulències 	<ul style="list-style-type: none"> - Restrenyiment - Aftes orals recorrents - Hipoplàsia de l'esmalt dental - Irritabilitat
Altes símptomes i signes	<ul style="list-style-type: none"> - Fatiga perllongada (“<i>tired all the time</i>”) - Pèrdua de pes sobtada o inesperada 	<ul style="list-style-type: none"> - Infertilitat inexplicable - Avortaments involuntaris i recorrents
Grups de risc		
Familiars de primer grau²	- Familiars de primer grau de pacients diagnosticats de MC.	
Malalties autoimmunitàries i altres immunopatologies	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetis mellitus de tipus 1 - Tiroïditis autoimmunitària - Hepatitis autoimmunitària - Dermatitis herpetiforme³ - Dèficit selectiu de immunoglobulina A 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Sjögren - Lupus eritematós sistèmic - Colitis microscòpica - Artritis crònica juvenil
Alteracions cromosòmiques	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Down - Síndrome de Turner 	- Síndrome de Williams
<p>¹Cal descartar altres malalties més freqüents i/o greus abans de considerar que els símptomes i/o signes són secundaris a la MC. Per consens, cal que els símptomes siguin persistents o recidivants.</p> <p>²Els familiars de segon grau també presenten més risc de MC i, per tant, cal considerar-ne l'estudi diagnòstic si presenten símptomes, signes o condicions associades a la MC.</p> <p>³ És la manifestació cutània de la MC. Es presenta en el 20-30% dels pacients amb MC i la seva presència és un signe inequívoc (100%) de l'existència de MC concomitant.</p>		

4. Taula 3 Classificació dels marcadors serològics de la malaltia celíaca.

<p>Anticossos antitransglutaminasa tissular</p>	<p>Són els marcadors serològics d'elecció per l'alta sensibilitat i especificitat que tenen.</p> <p>Un 2,5% dels pacients amb MC presenten un dèficit selectiu d'IgA sèrica total. En els casos en què es confirmi un dèficit d'IgA cal determinar la presència d'ATGT de classe IgG.</p> <p>L'alta sensibilitat i especificitat dels ATGT ha qüestionat la biòpsia com a mètode de referència en l'edat pediàtrica. La Societat Europea de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica (ESPGHAN) proposa la possibilitat de diagnosticar la MC sense biòpsia en el cas de nens i adolescents amb símptomes, i que mostrin valors d'ATGT de classe IgA deu vegades superiors al límit màxim de l'interval de normalitat, confirmats amb AEM positius i un estudi genètic positiu.⁹</p> <p>En adults no es poden aplicar aquests criteris perquè no s'obtenen títols tan alts en les proves serològiques; són més freqüents les formes histològiques lleus amb serologia negativa. D'altra banda, la MC refractària es diagnostica principalment en l'edat adulta i, per tant, és fonamental disposar de la biòpsia basal en els casos que no responen a la DSG.</p>
<p>Anticossos antiendomisi</p>	<p>La determinació es fa per immunofluorescència indirecta. Els AEM estan actualment recomanats per l'ESPGHAN com a tècnica serològica confirmatòria en cas que s'apliqui el protocol diagnòstic sense estudi histològic intestinal.</p>
<p>Anticossos antigliadina deamidada</p>	<p>Els anticossos contra pèptids de gliadina deamidada (AGD) són més sensibles i específics que els clàssics anticossos antigliadina (desaconsellats per l'ESPGHAN), però no tenen la precisió diagnòstica dels ATGT^{10,11} i presenten una cinètica diferent.¹²</p>
<p>IgA: immunoglobulina A; IgG: immunoglobulina G; ATGT: anticossos antitransglutaminasa tissular; AEM: anticossos antiendomisi; AGD: anticossos antigliadina deamidada.</p>	

<p>Interpretació del resultat de l'estudi de predisposició genètica HLA-DQ2 i/o DQ8</p>
<p>Estudi de predisposició genètica negatiu Determina que el diagnòstic de MC sigui molt improbable (valor predictiu negatiu > 99%).</p> <p>Estudi de predisposició genètica positiu Determina que la MC és possible, però, ni de bon tros, segura. L'estudi de predisposició genètica és poc específic, ja que el 25-30% de la població general</p>

és DQ2 positiva i la majoria no presentaran MC. Els pacients asimptomàtics que pertanyen a grups de risc de MC (familiars de primer grau, DM de tipus 1, etc.), i en els quals l'estudi de predisposició genètica és positiu, s'haurien de sotmetre periòdicament a controls clínics i analítics, ja que poden patir la MC en un futur

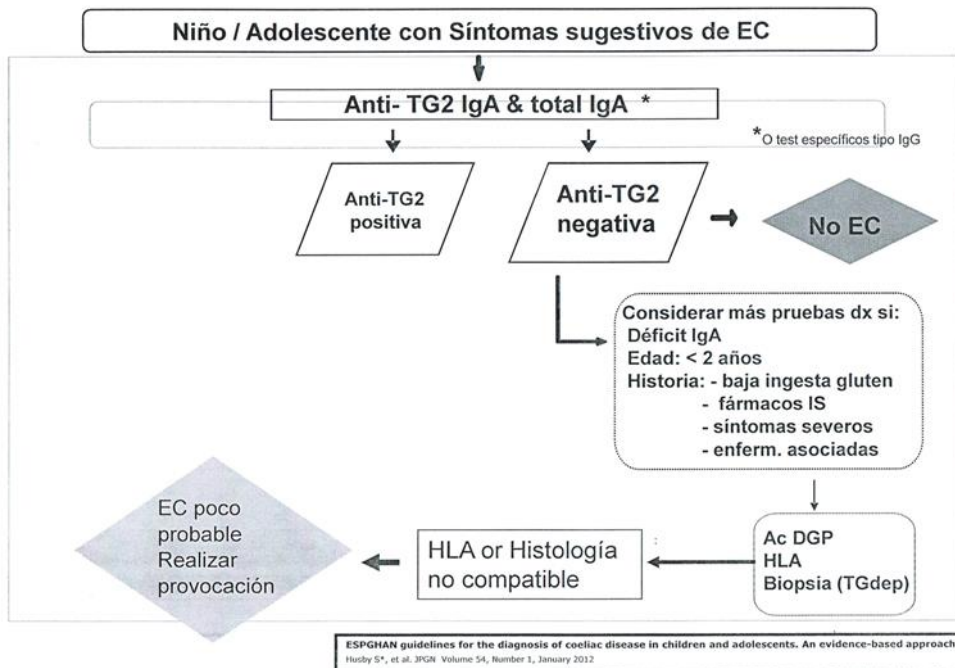
Perquè l'estudi de predisposició genètica doni positiu, cal que les dues combinacions al·lèliques que es detallen en la taula següent (a la dreta de cada gen) siguin positives. No n'hi ha prou amb un sol al·lel positiu perquè l'estudi genètic doni positiu i, com s'ha esmentat, és infreqüent diagnosticar pacients celíacs que tinguin solament un al·lel HLA-DQ2 positiu.

HLA-DQ2.5 positiu	Transmissió HLA-DQ2.5 en <i>cis</i> (al·lells procedents d'un sol progenitor)	HLA- <u>DQA1*0501</u> + HLA- <u>DQB1*0201</u> +
	Transmissió HLA-DQ2.5 en <i>trans</i> (HLA-DQ2.2 /HLA-DQ7.5) (al·lells procedents dels dos progenitors)	HLA- DQA1*0201 i DQB1*0202 + amb HLA-DQA1*0505 i DQB1*0301 +
HLA-DQ8 positiu (transmissió sempre en <i>cis</i>)	HLA- DQA1*0301 + HLA-DQB1*0302 +	
HLA-DQ2.2 positiu	HLA-DQA1*0201- <u>B1*0202</u> +	

5. Criteris de derivació a l'atenció especialitzada

A l'inici: per fer el diagnòstic inicial i per assegurar el compliment de la DSG després del diagnòstic¹

Pacients amb prova serològica positiva.



Pacients amb prova serològica negativa i simptomatologia sospitosa de MC amb estudi genètic positiu (HLA-DQ2.5 +).

Durant el seguiment: per resposta inadequada a la DSG²

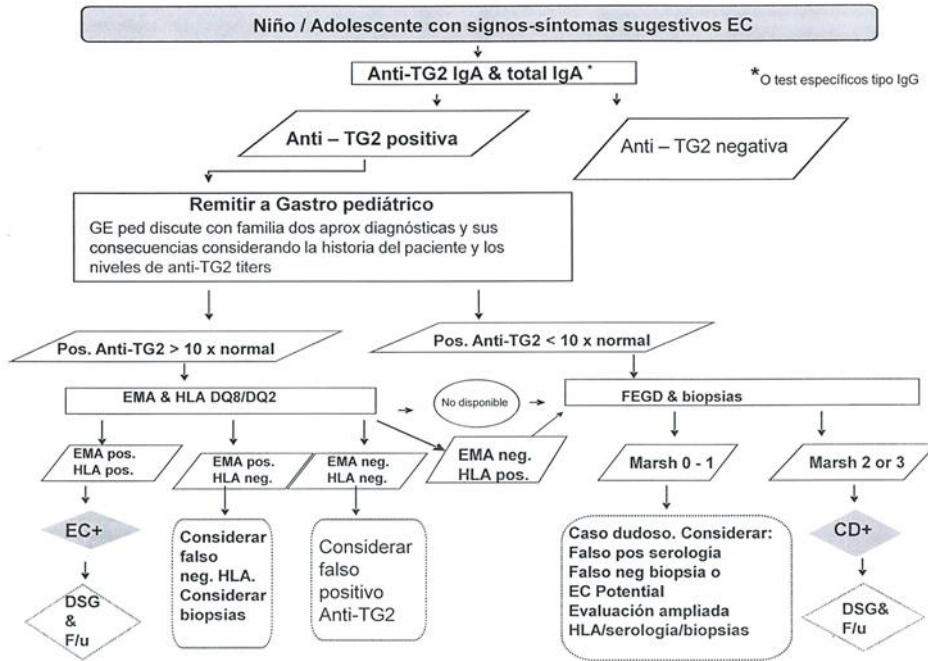
Si la biòpsia és patològica	La causa principal és l'incompliment de la DSG. ¹
Si la biòpsia és normal	Cal descartar comorbiditat (insuficiència pancreàtica, intolerància a disacàrids, creixement bacterià excessiu, malabsorció, etc.)

¹ Alguns pacients requereixen atenció especialitzada per complir la DSG
² Molt freqüent a la MC de l'adult. Se sospita per persistència de la simptomatologia, prova serològica positiva o totes dues.

6. Algoritme 1.1 Diagnòstic en nens/adolescents amb símptomes suggestius de malaltia celíaca

Font: Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Apr;54(4):572. PubMed PMID: 22197856. Reproduït amb autorització.

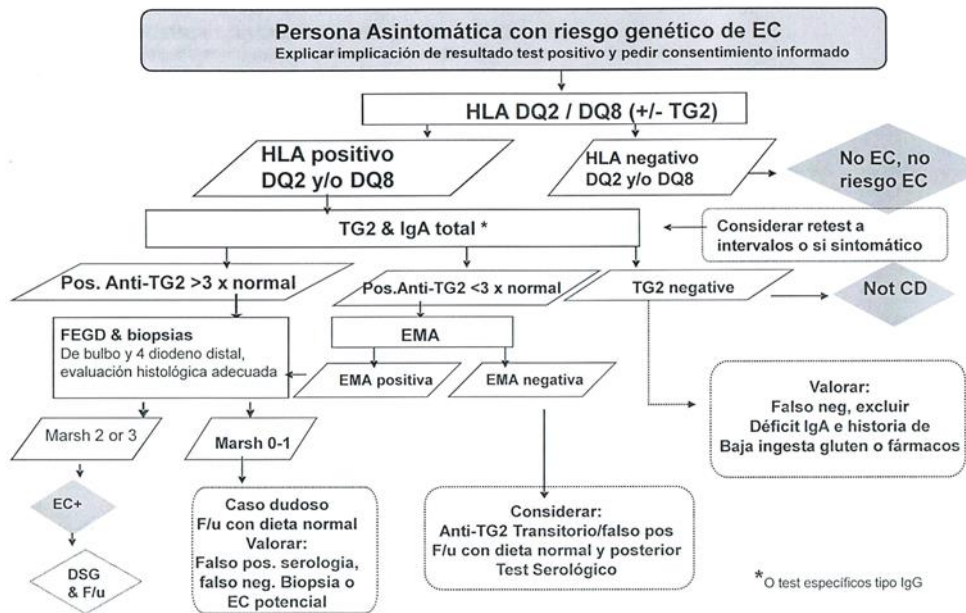
7. Algoritme 1.2 Diagnòstic en nens/adolescents amb símptomes suggestius de malaltia celíaca



Font: Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Apr;54(4):572. PubMed PMID: 22197856. Reproduït amb autorització.

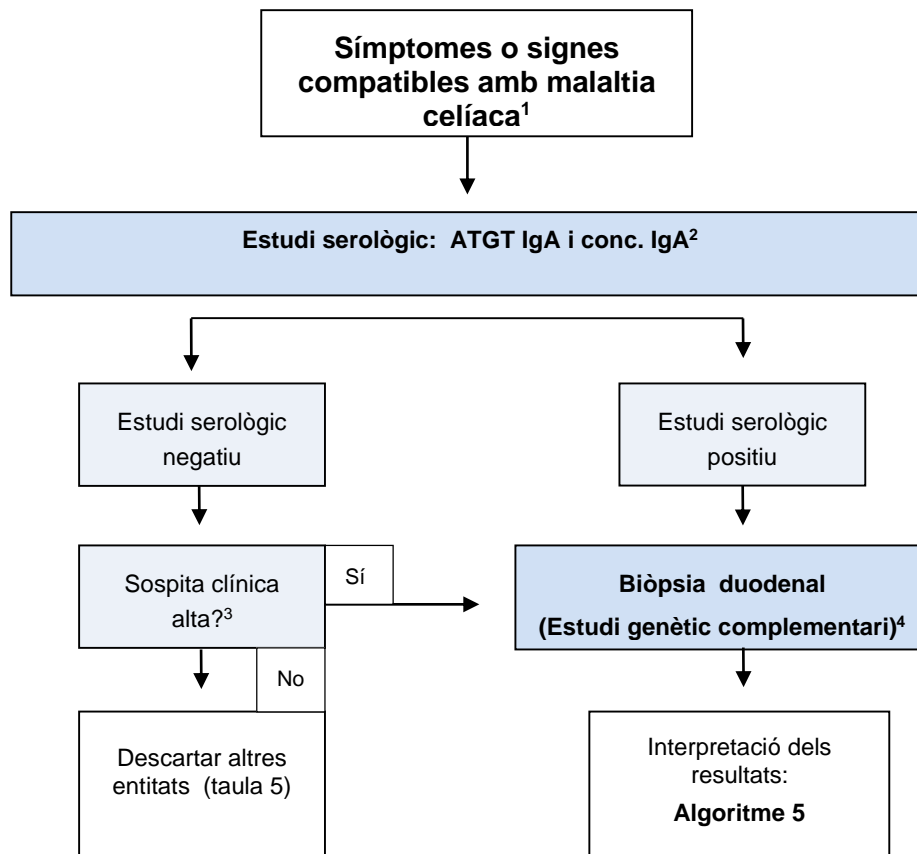
8. Algorisme 2 Diagnòstic en nens/adolescents asimptomàtics que pertanyen a algun grup de risc

ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach
Husby S*, et al. JPGN Volume 54, Number 1, January 2012



Font: Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Apr;54(4):572. PubMed PMID: 22197856. Reproduït amb autorització.

9. Algoritme 3 Pacient adult que presenta símptomes o signes compatibles amb malaltia celíaca



¹ La taxa d'identificació de la MC amb l'aplicació sistemàtica d'un programa de cribatge mitjançant proves serològiques en pacients amb símptomes compatibles és fins a 32 vegades més alta que amb el diagnòstic convencional no dirigit. El dolor i/o distensió abdominal, la diarrea, l'anèmia i l'astènia crònica sembla que són els símptomes guia més prevalents.

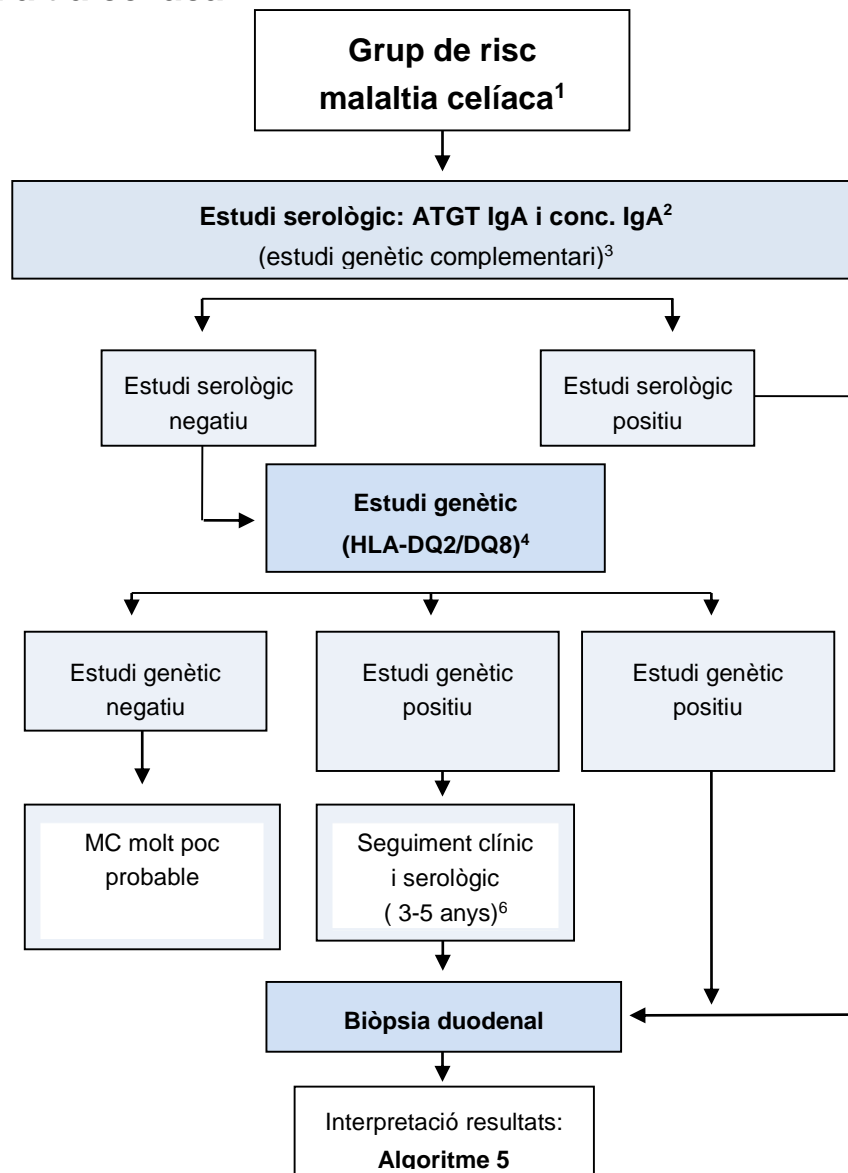
² Si es confirma un dèficit d'IgA, cal fer una determinació d'ATGT de classe IgG +/- AGD de classe IgG.

³ Si la sospita clínica és alta, s'ha de fer la biòpsia intestinal, independentment del resultat de les proves serològiques.

⁴ La utilitat diagnòstica de l'estudi genètic per delimitar la població susceptible de biòpsia intestinal no s'ha avaluat mai en aquesta situació, però probablement sigui menor que en els grups de risc de MC. Tanmateix, en aquest grup de pacients amb símptomes compatibles de MC, l'estudi genètic permet interpretar el resultat de la biòpsia intestinal quan es detecta enteropatia.

MC: malaltia celíaca; ATGT: anticossos antitransglutaminasa tisular; AGD: anticossos antigliadina deamidada; IgA: immunoglobulina A; IgG: immunoglobulina G.

10. Algoritme 4 Pacient ADULT que pertany a algun grup de risc de malaltia celíaca



¹ Els pacients que pertanyen a algun grup de risc de la MC es descriuen en la taula 2.

² Si es confirma un dèficit d'IgA, cal fer una determinació d'ATGT de classe IgG +/- AGD de classe IgG.

³ En els familiars de primer grau s'ha de determinar solament l'haplotip del cas índex (DQ2 o DQ8) i indicar la biòpsia solament en els pacients que comparteixen el mateix haplotip del cas índex. Un estudi genètic negatiu té un gran valor predictiu negatiu i, en el cas de familiars de primer grau, descarta la MC i evita la necessitat de controls periòdics.

En els familiars de primer grau, l'estudi genètic HLA DQ2/DQ8, seguit de biòpsia intestinal en els casos positius, permet identificar el triple de pacients amb enteropatia sensible al gluten que no pas si únicament es duu a terme l'estudi serològic.³⁸

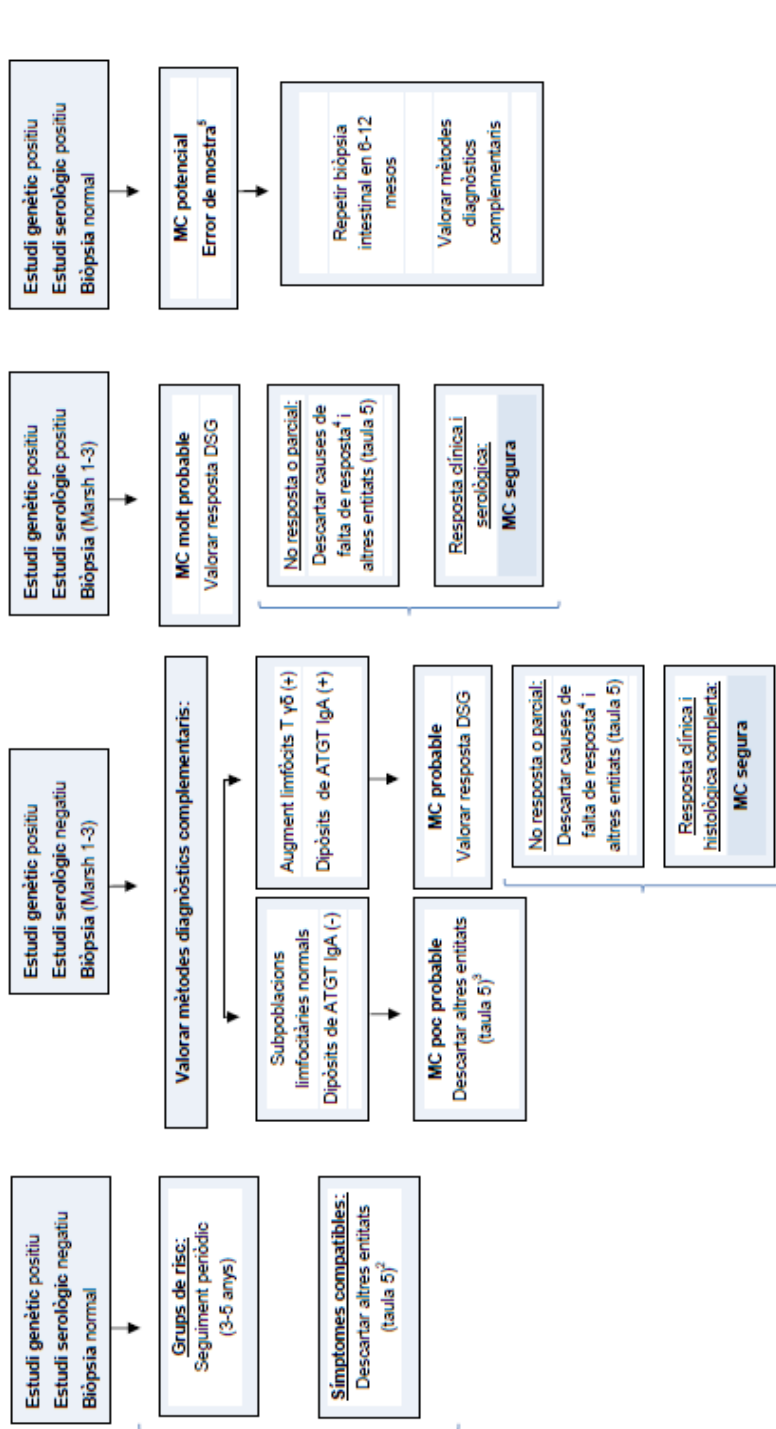
⁴ A diferència dels familiars de primer grau, en la resta de grups de l'estudi genètic, seguit de biòpsia intestinal, té menys utilitat diagnòstica. Per tant, es recomana la biòpsia en els pacients amb prova serològica positiva i/o clínica compatible. Un estudi genètic positiu proporciona més precisió diagnòstica i permet identificar els pacients per als quals cal de fer un seguiment clínic i serològic.

⁵ Síntomes clínics compatibles: símptomes (dolor i/o distensió abdominal, diarrea, pèrdua de pes, etc.); alteracions analítiques (anèmia ferropènica, alteració de la funció hepàtica inexplicable, etc.); alteracions de la densitat mineral òssia.

⁶ La periodicitat dels controls no està establerta, però és recomanable un seguiment clínic i serològic cada 3-5 anys.

ATGT: anticossos antitransglutaminasa tisular; AGD: anticossos antigliadina deamidada; IgA: immunoglobulina A ; IgG: immunoglobulina G; HLA: antigen leucocitari d'histocompatibilitat.

11. Algoritme 5 Interpretació de resultats dels mètodes diagnòstics de malaltia celíaca



Pacients amb estudi genètic negatiu:

Familiar de primer grau amb estudi genètic negatiu: Es descarta MC => Fi del seguiment. Altres grups de risc amb estudi genètic negatiu: MC poc probable => Fi del seguiment.
 Síntomes compatibles de MC que tenen un estudi genètic negatiu: MC molt poc probable. Si persistència de la sospita clínica i es realitza una biòpsia intestinal que es normal: Es descarta MC => Fi del seguiment.

² Pacients amb símptomes compatibles i biòpsia normal es descarta el diagnòstic de MC i s'ha de pensar en altres entitats que poden ocasionar una clínica indistingible de MC (taula 5).
³ Pacients amb estudi genètic positiu, serologia negativa i biòpsia patològica (Marsh-Oberhuber tipus 1-3) però amb estudi de sub poblacions limfocitàries i dipòsits de ATGT IgA negatiu s'ha de descartar altres entitats que poden produir una lesió histopatològica indistingible de la enteropatia sensible al gluten (taula 5).
⁴ Causes de no resposta DSG: Ingesta inaparent de gluten, jejunitis ulcerativa, limfoma intestinal de cèl·lules T, MC refractària. Comorbilitat amb altres entitats de clínica similar (taula 5).
⁵ La lesió de la MC pot tenir una distribució irregular i per tant una serologia positiva en pacients de grups de risc o amb símptomes compatibles amb una biòpsia normal, indica que probablement s'ha produït un error de mostra. Existeixen també evidències que la producció d'autoanticossos específics precedeixen a la aparició de la lesió.
 MC: malaltia celíaca; ATGT: anticossos antitransglutaminasa tissular; IgA: immunoglobulina A; DSG: dieta sense gluten.

12. Tractament

L'únic tractament disponible per la MC és el seguiment estricte de la DSG durant tota la vida, que implica l'eliminació de tots els aliments que contenen blat, ordi i sègol.

L'incompliment de la DSG pot comportar a curt termini persistència dels símptomes i complicacions a llarg termini.

13. Algoritme 6 Seguiment compartit (entre atenció primària i especialitzada) dels pacients diagnosticats de malaltia celíaca

