

# Document de consens sobre la malaltia celíaca a Catalunya

Barcelona, febrer de 2016

## **Coordinació**

Ricard Carrillo – CAMFIC

Conxa Castell – ASPCAT

## **Autors**

Gemma Castillejo de Villasante – Societat Catalana de Pediatria – H. Sant Joan de Reus  
Fernando Fernández Bañares – Societat Catalana de 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

Carme Farré Masip – H. Sant Joan de Déu

Òscar Segarra Cantón – 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. Objectius.....	7
2. Idees clau .....	7
3. Definició .....	8
4. Epidemiologia .....	8
5. Formes clíniques de presentació de la malaltia celíaca.....	9
6. Diagnòstic.....	10
7. Sospita clínica.....	11
8. Estudi serològic .....	13
9. Estudi de predisposició genètica .....	14
10. Estudi histològic.....	17
11. Mètodes diagnòstics complementaris d'utilitat en casos dubtosos.....	18
12. Diagnòstic diferencial de la malaltia celíaca.....	19
13. Criteris de derivació a l'atenció especialitzada.....	20
14. Algoritme 1.1. Diagnòstic en infants/adolescents amb símptomes indicatius de malaltia celíaca	21
15. Algoritme 1.2. Diagnòstic en infants/adolescents amb símptomes indicatius de malaltia celíaca	22
16. Algoritme 2. Diagnòstic en infants/adolescents asimptomàtics que pertanyen a algun grup de risc .....	23
17. Algoritme 3. Pacient adult que presenta símptomes o signes compatibles amb malaltia celíaca	24
18. Algoritme 4. Pacient adult que pertany a algun grup de risc de malaltia celíaca.....	25
19. Algoritme 5. Interpretació de resultats dels mètodes diagnòstics de malaltia celíaca .....	27
20. Tractament.....	28
21. Seguiment.....	30
22. Algoritme 6. Seguiment compartit (entre atenció primària i especialitzada) dels pacients diagnosticats de malaltia celíaca.....	31
23. Annexos.....	33
23.1 Annex 1. Aliments permesos (no contenen gluten amb tota seguretat). .....	33
23.2 Annex 2. Aliments prohibits (contenen gluten amb tota seguretat).....	34

23.3	Annex 3. Estudi genètic. Informació complementària: nomenclatura i forma de transmissió	37
23.4	Annex 4. Estudi genètic. Mètodes de determinació .....	38
24.	Referències bibliogràfiques .....	39
	Bibliografia web .....	43

# Introducció

La malaltia celíaca (MC) és una patologia freqüent que es manifesta tant en la infància com en l'edat adulta. Es considera que una gran proporció de malalts celíacs romanen sense detectar. Aquest retard diagnòstic es deu a diversos factors:<sup>1</sup>

- l'ampli espectre de manifestacions clíniques de la MC i la seva inespecificitat;
- l'alta freqüència de formes lleus, monosimptomàtiques o paucisimptomàtiques, clínicament poc expressives, principalment en l'edat adulta;
- l'existència de MC asimptomàtica amb lesió histològica compatible, detectada generalment en el context de grups de risc;
- l'escàs coneixement dels professionals sanitaris sobre la MC, les diverses formes de presentació i els criteris diagnòstics, i
- l'accessibilitat escassa a certes proves diagnòstiques (proves serològiques, biòpsia duodenal, estudi genètic i estudis complementaris d'immunofluorescència en teixits i subpoblacions limfocitàries).

L'únic tractament eficaç per als malalts celíacs és una dieta sense gluten (DSG) que ha de ser estricta i l'han de seguir durant tota la vida. Els pacients que no la segueixen presenten un augment de comorbiditat i complicacions a llarg termini com alteració de la densitat mineral òssia i un risc més alt de fractures, anèmia ferropènica, infertilitat, avortaments espontanis, determinades neoplàsies d'intestí prim, etc.<sup>1,2</sup>

El diagnòstic precoç de la MC és molt beneficiós, no solament perquè es pot millorar la salut dels pacients gràcies a la reversibilitat dels símptomes amb la DSG, sinó també per evitar les malalties i complicacions associades a la MC. Actualment, la cerca activa de casos en pacients amb símptomes, signes i/o grups de risc de MC és la millor estratègia per augmentar la detecció de la malaltia.<sup>3,4</sup> En aquest sentit, és fonamental la tasca que poden dur a terme els pediatres i els metges de família des de l'atenció primària.

Aquest document ha estat elaborat en col·laboració amb la Societat Catalana de Pediatria, la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària i la Societat Catalana de Digestologia, i l'ha impulsat l'Associació de Celíacs de Catalunya i l'Agència de Salut Pública de Catalunya.

# 1. Objectius

## Objectiu principal

- Incrementar el diagnòstic precoç de la MC en infants i en adults.

## Objectius secundaris

- Conèixer que la MC és una patologia freqüent, tant en l'edat pediàtrica com en l'adult.
- Revisar les diverses formes clíniques de presentació de la MC.
- Establir els criteris i el procés diagnòstic de la MC, des de la sospita clínica fins al diagnòstic definitiu.
- Donar recomanacions específiques sobre el tractament de la MC.
- Promoure el seguiment adequat del pacient amb MC.
- Definir criteris de derivació a l'atenció especialitzada.

# 2. Idees clau

- La MC és molt prevalent en el nostre entorn.
- Es pot manifestar a qualsevol edat, tant en infants com en adults.
- La forma de presentació és molt variada, i va des de la forma clàssica fins a les formes monosimptomàtiques o asimptomàtiques, la qual cosa en dificulta el diagnòstic.
- Hi ha grups de risc en els quals és convenient fer un cribratge de MC.
- Actualment, es disposa d'eines diagnòstiques que permeten el **diagnòstic precoç** de la MC, la qual cosa evita el deteriorament de la salut i les complicacions a llarg termini.
- Tots els estudis per al diagnòstic s'han de fer mentre el pacient segueix una dieta amb gluten.
- Disposem de marcadors serològics molt sensibles i específics per al diagnòstic.
- L'únic tractament és la DSG.
- És important que els professionals sanitaris facin un seguiment dels pacients diagnosticats de celiaquia per verificar el compliment correcte de la DSG i evitar l'aparició de complicacions a llarg termini.
- La ingesta de gluten, voluntària o no, es considera la causa més freqüent de fracàs terapèutic.

### 3. 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/escanda	spelt	mill	mijo	millet
kamut	kamut	kamut	amarant	amaranto	amaranth
triticale (híbrid del blat i sègol) <i>Trithordeum</i> (híbrid del blat i l'ordi)			fajol	trigo sarraceno	buckwheat
			melca	sorgo	sorghum
			* 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.<sup>5</sup>

### 4. Epidemiologia

La MC és la patologia intestinal crònica genèticament determinada més freqüent. Es tracta d'una malaltia comuna al món que afecta aproximadament entre 1 de cada 100 i 1 de cada 500 persones de la població.<sup>4</sup>

Les dades obtingudes en un estudi epidemiològic elaborat a Catalunya, amb inclusió ajustada per edat i sexe a l'estructura de la població,<sup>6</sup> mostren que la prevalença de MC és d'1 de cada 204 persones, amb les ràtios segons l'edat i sexe següents:

- en infants d'1 a 14 anys, 1:71;
- en adults, 1:357;
- dona-home, 2,5:1.



## 5. Formes clíniques de presentació de la malaltia celíaca

Formes simptomàtiques	
<b>Malaltia celíaca clàssica</b>	Forma de presentació més freqüent en l'edat pediàtrica i molt poc freqüent en adults. Síntomes i/o signes de malabsorció (diarrea, esteatorrea, pèrdua de pes, anèmia ferropènica, retard del creixement).
<b>Malaltia celíaca no clàssica</b>	Més freqüent en l'edat adulta i normalment en forma monosimptomàtica o oligosimptomàtica. No es detecten símptomes de malabsorció de macronutrients. És freqüent la malabsorció selectiva de micronutrients (ferro, calci, vitamina D, etc.). Els símptomes són gastrointestinals (dolor abdominal, reflux gastroesofàgic, vòmits, restrenyiment, símptomes compatibles amb la síndrome de l'intestí irritable, distensió abdominal, etc.) o bé extraintestinals (anèmia ferropènica, pèrdua de massa òssia, alteració de transaminases, trastorns de fertilitat).
Altres formes	
<b>Malaltia celíaca asimptomàtica</b>	Després d'una anamnesi acurada no es detecten símptomes malgrat el fet de tenir una lesió intestinal característica. Es detecta en estudis poblacionals o en avaluacions de grups de risc genèticament determinats. D'acord amb el Consens d'Oslo, <sup>7</sup> el terme <i>silent</i> és equivalent al terme <i>asimptomàtic</i> i no s'hauria d'utilitzar.
<b>Malaltia celíaca subclínica</b>	Aquest terme es reserva per a pacients amb símptomes o signes que no han estat prou intensos com per iniciar cap investigació que confirmi la malaltia o la descarti. Són pacients que presenten símptomes mínims (p. ex. fatiga) que moltes vegades solament es reconeixen amb la millora produïda per la DSG.
<b>Malaltia celíaca potencial i Malaltia celíaca latent</b>	El terme <i>potencial</i> es refereix a pacients que presenten una biòpsia intestinal normal, però amb un increment del risc d'aparició de la MC per la presència de determinats marcadors moleculars o cel·lulars (proves serològiques positives o increment de limfòcits $\gamma\delta$ al duodè, p. ex.). En relació amb el terme <i>latent</i> , presenta diverses accepcions segons la literatura mèdica, però la més acceptada és la relativa a un pacient que, seguint una dieta amb gluten, presenta una biòpsia intestinal normal quan prèviament havia estat diagnosticat inequívocament de MC. Es refereix també als pacients que en un futur presentaran MC. Com que els dos termes s'han utilitzat indistintament, el

	Consens d'Oslo <sup>7</sup> recomana no utilitzar el terme <i>latent</i> .
<b>Malaltia celíaca refractària</b>	Persistència o recurrència de símptomes o signes de malabsorció i amb atròfia de les vellositats intestinals malgrat una DSG durant més de 12 mesos, després d'excloure altres causes d'atròfia de les vellositats. Es divideix en dos tipus: <sup>7</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCR de tipus I: la població de LIE duodenals presenta un fenotip normal i el reordenament dels gens del TCR és policlonal.</li> <li>• MCR de tipus II: el fenotip dels LIE està alterat i constitueix una població aberrant. Hi ha pèrdua dels marcadors de superfície (CD3, CD4 i CD8), i es manté l'expressió de CD3 intracitoplasmàtic. Hi ha reordenament oligoclonal o monoclonal del TCR.</li> </ul>
<b>Risc genètic d'aparició de MC</b>	Es limita a familiars de pacients amb MC que comparteixen els heterodímers HLA-DQ2 i/o DQ8.
MCR: malaltia celíaca refractària; LIE: limfòcits intraepiteliais; TCR: receptor dels limfòcits T.	

## 6. Diagnòstic

Una anamnesi i una exploració física acurada han de permetre establir un diagnòstic de sospita en pacients que:

- presenten simptomatologia clàssica;
- presenten simptomatologia no clàssica;
- pertanyen a grups de risc.

No hi ha cap lesió histològica patognomònica de MC, per la qual cosa el diagnòstic es basa en la combinació de criteris clínics, les proves serològiques, l'anàlisi histològica de diverses biòpsies de duodè, l'estudi genètic i la resposta a la DSG.

Per aquest motiu, s'han proposat diversos criteris diagnòstics de la MC que combinen factors clínics i analítics. Uns dels més acceptats són els criteris diagnòstics proposats per Catassi (taula 1).<sup>8</sup>

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

Almenys 4 de 5 (o 3 de 4 si no es disposa de l'estudi HLA-DQ2/DQ8)	
1	Símptomes típics de MC
2	Anticossos de classe IgA específics de MC amb títols alts
3	Determinació d'HLA-DQ2 i/o DQ8 <sup>1</sup>
4	Enteropatia compatible amb MC en la biòpsia intestinal <sup>2</sup>
5	Resposta a la DSG <sup>3</sup>

Nota: una història familiar de MC afegeix evidència al diagnòstic.

<sup>1</sup> La positivitats per a l'HLA-DQ2 inclou persones amb la meitat de l'heterodímer (HLA-DQB1\*02 positiu).

<sup>2</sup> Inclou 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 $\gamma\delta$ +

<sup>3</sup> Es requereix resposta histològica en pacients amb serologia negativa o associats a dèficit d'IgA.

HLA: antigen leucocitari d'histocompatibilitat; MC: malaltia celíaca.

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 no s'ha de retirar el gluten de la dieta abans de finalitzar l'estudi diagnòstic.**

## 7. Sospita clínica

A la taula 2 es descriuen les diferents situacions clíniques en funció dels símptomes, signes o grups de risc associats a MC, en les quals cal sospitar celiaquia i, per tant, està indicat oferir l'estudi diagnòstic de MC.

**Taula 2. Situacions en les quals cal oferir l'estudi de malaltia celíaca**

<b>Símptomes i signes d'etiologia no filiada<sup>1</sup></b>		
<b>Símptomes i signes digestius</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diarrea crònica o intermitent</li><li>- Síntomes de síndrome d'intestí irritable</li><li>- Síntomes gastrointestinals persistents i inexplicables incloent-hi nàusees o vòmits i dispèpsia.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dolor abdominal còlic i/o distensió de caràcter recidivant</li><li>- Elevació d'enzims hepàtics persistent i inexplicable</li></ul>
<b>Malabsorció de micronutrients</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anèmia per dèficit de ferro inexplicable o altres dèficits (vitamina B12 i àcid fòlic)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Osteopènia / osteoporosi (adult jove/infants)</li><li>- Fractures per traumatismes mínims</li></ul>
<b>Símptomes específics en infants / adolescents</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Retard del creixement en pes i talla</li><li>- Retard puberal. Menarquia retardada</li><li>- Anorèxia</li><li>- Distensió abdominal i</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Restrenyiment</li><li>- Aftes orals recurrents</li><li>- Hipoplàsia de l'esmalt dental</li><li>- Irritabilitat</li></ul>

	flatulències
<b>Altes símptomes i signes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatiga perllongada (<i>tired all the time</i>)</li> <li>- Pèrdua de pes sobtada o inesperada</li> <li>- Infertilitat inexplicable</li> <li>- Avortaments involuntaris i recurrents</li> </ul>
<b>Grups de risc</b>	
<b>Familiars de primer grau<sup>2</sup></b>	- Familiars de primer grau de pacients diagnosticats de MC.
<b>Malalties autoimmunitàries i altres immunopatologies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetis mellitus de tipus 1</li> <li>- Tiroïditis autoimmunitària</li> <li>- Hepatitis autoimmunitària</li> <li>- Dermatitis herpetiforme<sup>3</sup></li> <li>- Dèficit selectiu de immunoglobulina A</li> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- Lupus eritematós sistèmic</li> <li>- Colitis microscòpica</li> <li>- Artritis crònica juvenil</li> </ul>
<b>Alteracions cromosòmiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Down</li> <li>- Síndrome de Turner</li> <li>- Síndrome de Williams</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Cal 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><sup>2</sup> Els familiars de segon grau també presenten més risc de MC i, per tant, cal considerar-ne l'estudi diagnòstic si presenten símptomes, signes o anomalies associades a la MC.</p> <p><sup>3</sup> És la manifestació cutània de la MC. Es presenta en el 20-30% dels pacients amb MC i la presència és un signe inequívoc (100%) de l'existència de MC concomitant.</p>	

## 8. Estudi serològic

A la taula 3 es descriuen els anticossos utilitzats en l'estudi serològic de la MC. Aquests anticossos són molt sensibles i específics per al diagnòstic de la MC amb atròfia. Tanmateix, presenten una baixa sensibilitat per al diagnòstic de la MC histològicament lleu, que és una forma freqüent en l'edat adulta i pràcticament inexistent en l'edat pediàtrica.

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

<p><b>Anticossos antitransglutaminasa tissular</b></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.<sup>9</sup></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><b>Anticossos antiendomisi</b></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><b>Anticossos antigliadina deamidada</b></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<sup>10,11</sup> i presenten una cinètica diferent.<sup>12</sup></p>
<p>IgA: immunoglobulina A; IgG: immunoglobulina G; ATGT: anticossos antitransglutaminasa tissular; AEM: anticossos antiendomisi; AGD: anticossos antigliadina deamidada.</p>	

## 9. Estudi de predisposició genètica

La MC està genèticament condicionada per la configuració del sistema HLA (antigen leucocitari d'histocompatibilitat). Els gens HLA-DQ2 (DQA1\*05xx + DQB1\*02xx) i/o HLA-DQ8 (DQA1\*03 + DQB1\*0302) codifiquen els heterodímers DQ2 i/o DQ8 (proteïnes presentadores d'antigen) necessàries perquè el gluten sigui presentat al sistema immunitari. Sense aquests gens i aquestes proteïnes, la MC no pot aparèixer.

<b>Interpretació del resultat de l'estudi de predisposició genètica HLA-DQ2 i/o DQ8</b>
<p><b>Estudi de predisposició genètica negatiu</b> Determina que el diagnòstic de MC sigui molt improbable (valor predictiu negatiu &gt; 99%).</p> <p><b>Estudi de predisposició genètica positiu</b> 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 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 <u>positiu</u>, s'haurien de sotmetre periòdicament a controls clínics i analítics, ja que poden patir la MC en un futur.</p>

### Què s'entén per *estudi de predisposició genètica positiu*?

Per *estudi de predisposició genètica positiu* s'entén la positivitats dels gens HLA-DQ2.5, HLA-DQ8 i/o HLA-DQ2.2 («mig» HLA-DQ2).

Més del 90% dels celíacs són HLA-DQ2.5 positius; els restants, o són HLA-DQ8 positius o HLA-DQ2.2 positius (combinació d'al·lels: DQB1\*0202 amb DQA1\*0201).

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.

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

La major part de laboratoris ofereixen anàlisis per determinar la positivitat del gen HLA-DQ2 (transmès en *cis* com a HLA-DQ2.5 en homozigosi o heterozigosi, o transmès en *trans* com a HLA-DQ2.2/HLA-DQ7.5), del gen HLA-DQ8 i de l'HLA-DQ2.2 (al·lel B del DQ2), a més de la positivitat o no dels al·lels que els conformen.

El risc genètic màxim correspon al genotip HLA-DQ2.5, sobretot si el pacient és homozigot (DQ2.5/DQ2.5). En canvi, les persones HLA-DQ8 o HLA-DQ2.2 positives tenen un risc molt baix de patir la MC.

Per tant, en pacients amb prova serològica negativa i símptomes (intestinals o extraintestinals) de l'espectre de la celiàquia, només un estudi amb resultat positiu per a HLA-DQ2.5 ens pot ajudar a prendre la decisió de fer una biòpsia duodenal diagnòstica.

L'HLA-DQ8 i l'HLA-DQ2.2 són útils en les situacions següents:

- 1) en el context d'estudis familiars, quan el cas índex és positiu per a aquests gens, per tal d'estudiar la resta de la família;
- 2) per interpretar correctament una biòpsia duodenal patològica amb lesions de l'espectre celíac (de Marsh I a Marsh III) quan les proves serològiques són negatives. En aquesta situació, la positivitat de qualsevol dels haplotips de predisposició afavoreix el diagnòstic de MC en presència de lesions duodenals compatibles.

A l'**annex 3** trobareu informació complementària sobre nomenclatura i forma de transmissió, i a l'**annex 4**, els mètodes de determinació.





## 10. Estudi histològic

L'estudi histològic és essencial en l'estratègia diagnòstica de la MC (especialment en l'adult) i, a més, permet establir la gravetat de la lesió.

Atès que les lesions histològiques poden tenir una distribució irregular, cal prendre diverses mostres per a la biòpsia intestinal (dues del bulb i quatre del duodè distal).

La classificació de Marsh, modificada per Oberhuber,<sup>13</sup> estableix l'espectre histològic de la MC. A la taula 4 es descriuen altres classificacions, com les proposades per Corazza<sup>14</sup> o Ensari.<sup>15</sup> La més utilitzada al nostre medi és la de Marsh-Oberhuber, però ha estat molt qüestionada perquè considera un nombre massa alt de categories a l'hora de classificar la lesió, la qual cosa dificulta la reproductibilitat interobservador. La classificació de Corazza estableix només tres graus de lesió: grau A, o enteritis limfocítica (sense atròfia); grau B, o atròfia subtotal; i grau C, o atròfia total. En la classificació més recent, Ensari proposa mantenir els mateixos graus de gravetat de la lesió que en la classificació de Corazza, però canvia el terme *grau* per *tipus*, per evitar l'ús d'un terme que els patòlegs utilitzen per a la gradació de tumors.

**Taula 4.** Classificació histològica de l'enteropatia sensible al gluten.

Criteri histològic			Classificació Marsh modificada (Oberhuber) <sup>13</sup>	Classificació Corazza <sup>14</sup>	Classificació Ensari <sup>15</sup>
Limfòcits intraepitelials segmentats <sup>(A)</sup>	Hiperplàsia de criptes	Atròfia de les vellositats			
Sí	No	No	Tipus 1	Grau A	Tipus 1
Sí	Sí	No	Tipus 2		
Sí	Sí	Sí (parcial)	Tipus 3a	Grau B1	Tipus 2
Sí	Sí	Sí (subtotal)	Tipus 3b		
Sí	Sí	Sí (total)	Tipus 3c		

<sup>(A)</sup> ≥ 40 limfòcits intraepitelials per 100 enteròcits, segons la classificació Marsh modificada (Oberhuber); ≥ 25 limfòcits intraepitelials per 100 enteròcits, segons la classificació de Corazza.

En pacients amb estudi serològic negatiu, la determinació de l'HLA DQ2/DQ8 i la resposta clínica i histològica a la DSG són importants per arribar al diagnòstic de MC, ja que l'espectre de lesions histopatològiques de l'enteropatia sensible al gluten no és específic d'aquesta entitat (taula 5).

## 11. Mètodes diagnòstics complementaris d'utilitat en casos dubtosos

La determinació de dipòsits subepitelials d'IgA antitransglutaminasa tissular a la mucosa intestinal, mitjançant immunofluorescència o amb la realització d'un limfograma intraepitelial per citometria de flux, podria facilitar el diagnòstic de pacients amb un quadre clínic que forma part de l'espectre de la MC.<sup>16</sup> Els criteris de l'ESPGHAN, i també els criteris de Catassi i Fasano, aconsellen emprar mètodes complementaris en els casos dubtosos (lesió histològica Marsh 1 i prova serològica negativa).

### Determinació de limfòcits intraepitelials amb receptor dels limfòcits T (TCR $\gamma\delta$ +)

La subpoblació de limfòcits T TCR  $\gamma\delta$ + està incrementada en la MC tractada i també en la no tractada i en la MC latent o potencial. Aquests limfòcits també s'han detectat en pacients amb enteropatia lleu. Aquest augment de TCR  $\gamma\delta$ + no s'ha observat en altres malalties intestinals comunes<sup>17</sup> i, per tant, la determinació pot ser útil per al diagnòstic diferencial de l'enteropatia sensible al gluten.

El patró citomètric celíac complet (LIE TCR  $\gamma\delta$ + >8,5%, amb una disminució de LIE CD3- < 10%) té una especificitat del 100% per al diagnòstic de MC, mentre que el patró citomètric celíac incomplet (LIE TCR  $\gamma\delta$ + > 8,5%, però amb normalitat de LIE CD3- > 10%) té una especificitat del 91%.<sup>18</sup>

### Dipòsits subepitelials d'IgA antitransglutaminasa tissular

En la MC es poden detectar dipòsits subepitelials d'ATGT IgA en la mucosa intestinal i també en els vasos sanguinis.<sup>19</sup> A diferència del patró d'infiltració limfocitària, aquests anticossos es detecten generalment en la MC no tractada, i milloren discretament el rendiment diagnòstic de les proves serològiques. Per tant, la presència d'aquests anticossos reforça el diagnòstic de la MC en els casos dubtosos.

## 12. Diagnòstic diferencial de la malaltia celíaca

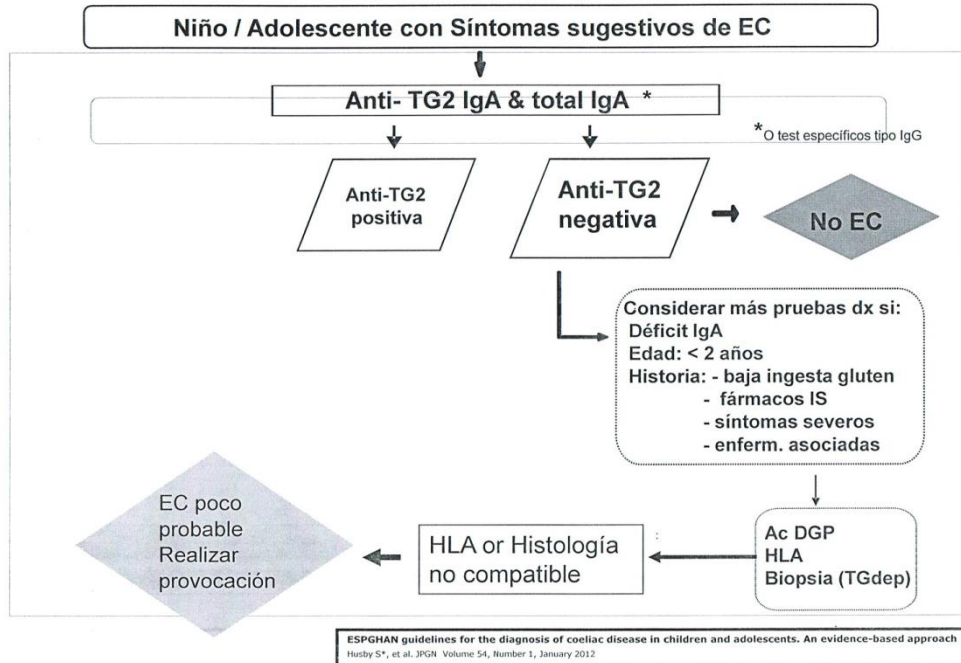
Taula 5. Diagnòstic diferencial de la malaltia celíaca

<b>Biòpsia duodenal normal</b>	<p>Insuficiència pancreàtica</p> <p>Intolerància a disacàrids</p> <p>Creixement bacterià excessiu</p> <p>Patologia funcional</p>	<p>Colitis microscòpica</p> <p>Malabsorció d'àcids biliars</p> <p>Anèmia ferropènica per pèrdues</p>
<b>Enteritis limfocítica</b>	<p>Infecció per <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Lesió per fàrmacs (p. ex. AINE)</p> <p>Parasitosi per <i>Giardia lamblia</i></p> <p>Hipersensibilitat alimentària</p> <p>Deficiència d'IgA</p> <p>Immunodeficiència comú variable</p> <p>Malaltia de Crohn</p> <p>Enteropatia associada a la sida</p> <p>Creixement bacterià excessiu</p>	<p>Hipogammaglobulinèmia o agammaglobulinèmia</p> <p>Amiloïdosi</p> <p>Limfangiectasi intestinal</p> <p>Enteritis per radiació</p> <p>Hipertiroidisme</p> <p>Gastroenteritis infecciosa</p> <p>Malaltia de Whipple</p> <p>Enteritis eosinofílica</p>
<b>Atròfia de vellositats</b>	<p>Esprue tropical</p> <p>Enteropatia autoimmunitària</p> <p>Limfoma intestinal</p> <p>Intolerància alimentària (p. ex. intolerància o al·lèrgia a les proteïnes de la llet de vaca)</p>	<p>Parasitosi per <i>Giardia lamblia</i></p> <p>Enteropatia per fàrmacs (olmesartan)</p> <p>Isquèmia crònica d'intestí prim</p>

### 13. Criteris de derivació a l'atenció especialitzada

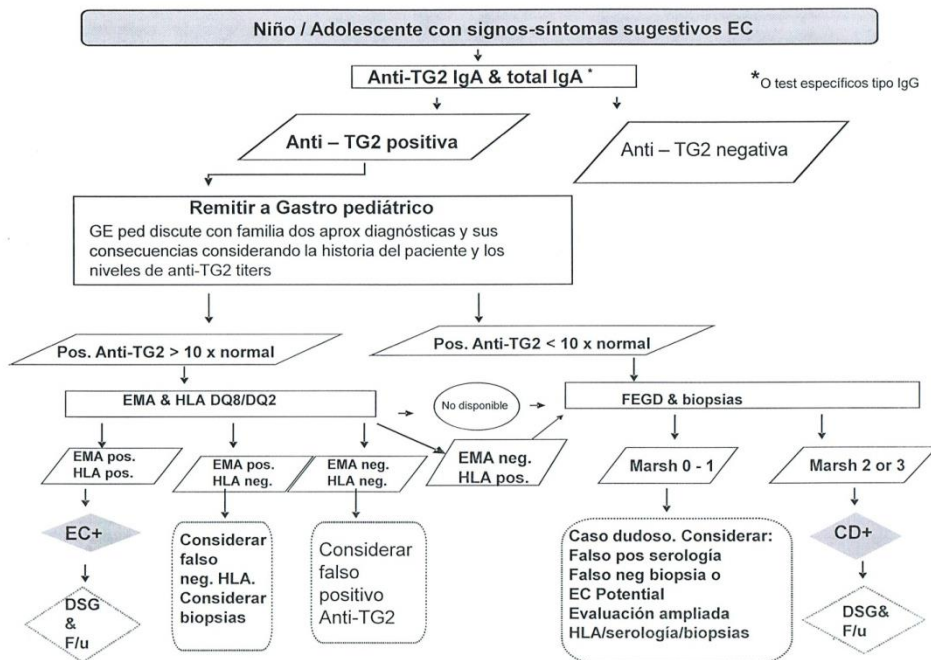
A l'inici: per fer el diagnòstic inicial i per assegurar el compliment de la DSG després del diagnòstic <sup>1</sup>	
Pacients amb prova serològica positiva.  Pacients amb prova serològica negativa i simptomatologia sospitosa de MC amb estudi genètic positiu (HLA-DQ2.5 +).	
<b>Durant el seguiment: per resposta inadequada a la DSG<sup>2</sup></b>	
Si la biòpsia és patològica	La causa principal és l'incompliment de la DSG. <sup>1</sup>
Si la biòpsia és normal	Cal descartar comorbiditat (insuficiència pancreàtica, intolerància a disacàrids, creixement bacterià excessiu, malabsorció, etc.)
<sup>1</sup> Alguns pacients requereixen atenció especialitzada per complir la DSG <sup>2</sup> Molt freqüent a la MC de l'adult. Se sospita per persistència de la simptomatologia, prova serològica positiva o totes dues.	

## 14. Algoritme 1.1. Diagnòstic en infants/adolescents amb símptomes indicatius de malaltia celíaca



Font: Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; 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;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Fe d'errates a: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(4):572. PubMed PMID: 22197856. Reproduït amb autorització.

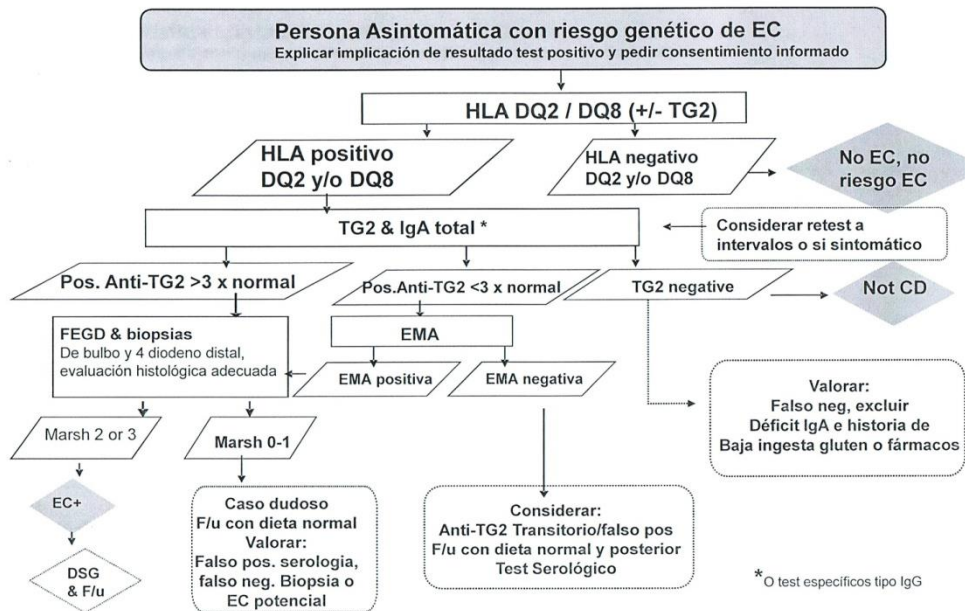
## 15. Algoritme 1.2. Diagnòstic en infants/adolescents amb símptomes indicatius de malaltia celíaca



Font: Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; 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;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Fe d'errates a: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(4):572. PubMed PMID: 22197856. Reproduït amb autorització.

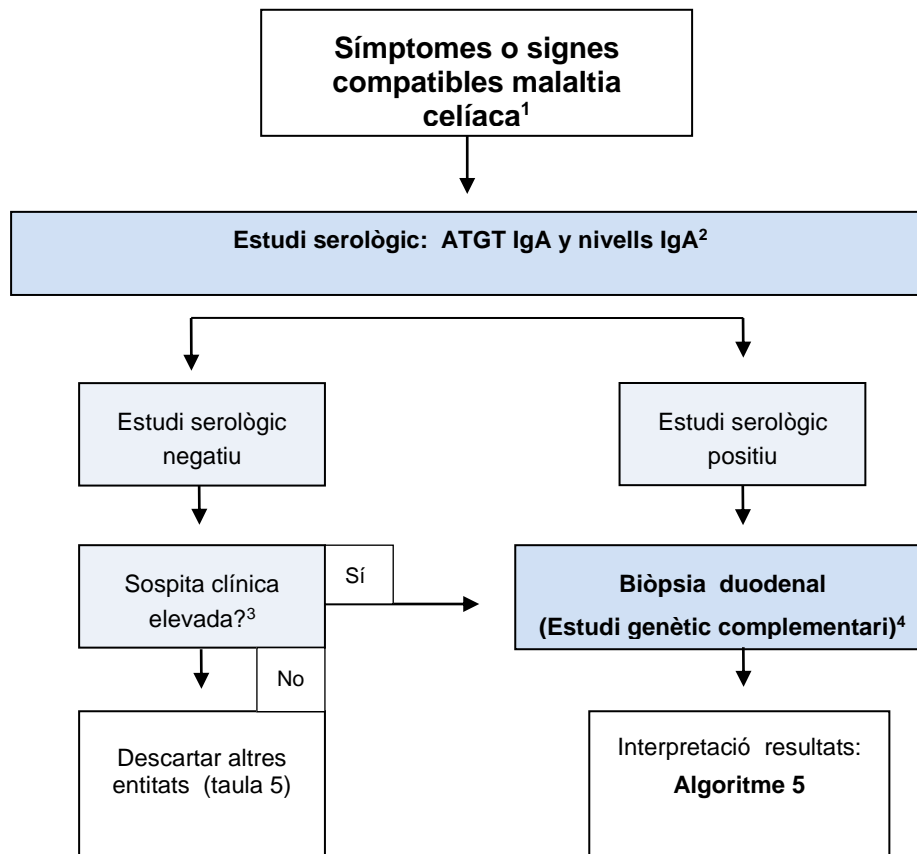
## 16. Algoritme 2. Diagnòstic en infants/adolescents asimptomàtics que pertanyen a algun grup de risc

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, et al.; 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;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Fe d'errates a: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(4):572. PubMed PMID: 22197856. Reproduït amb autorització.

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



<sup>1</sup>L'aplicació sistemàtica d'un programa de cribatge mitjançant serologia de MC en pacients amb símptomes compatibles permet identificar fins a 32 vegades més la MC que amb el diagnòstic convencional no dirigit. El dolor i/o distensió abdominal, diarrea, anèmia i astènia crònica semblen ser els símptomes guia més prevalents.

<sup>2</sup>Si es confirma un dèficit de IgA s'haurà de fer una determinació d'ATGT de classe IgG +/- AGD de classe IgG.

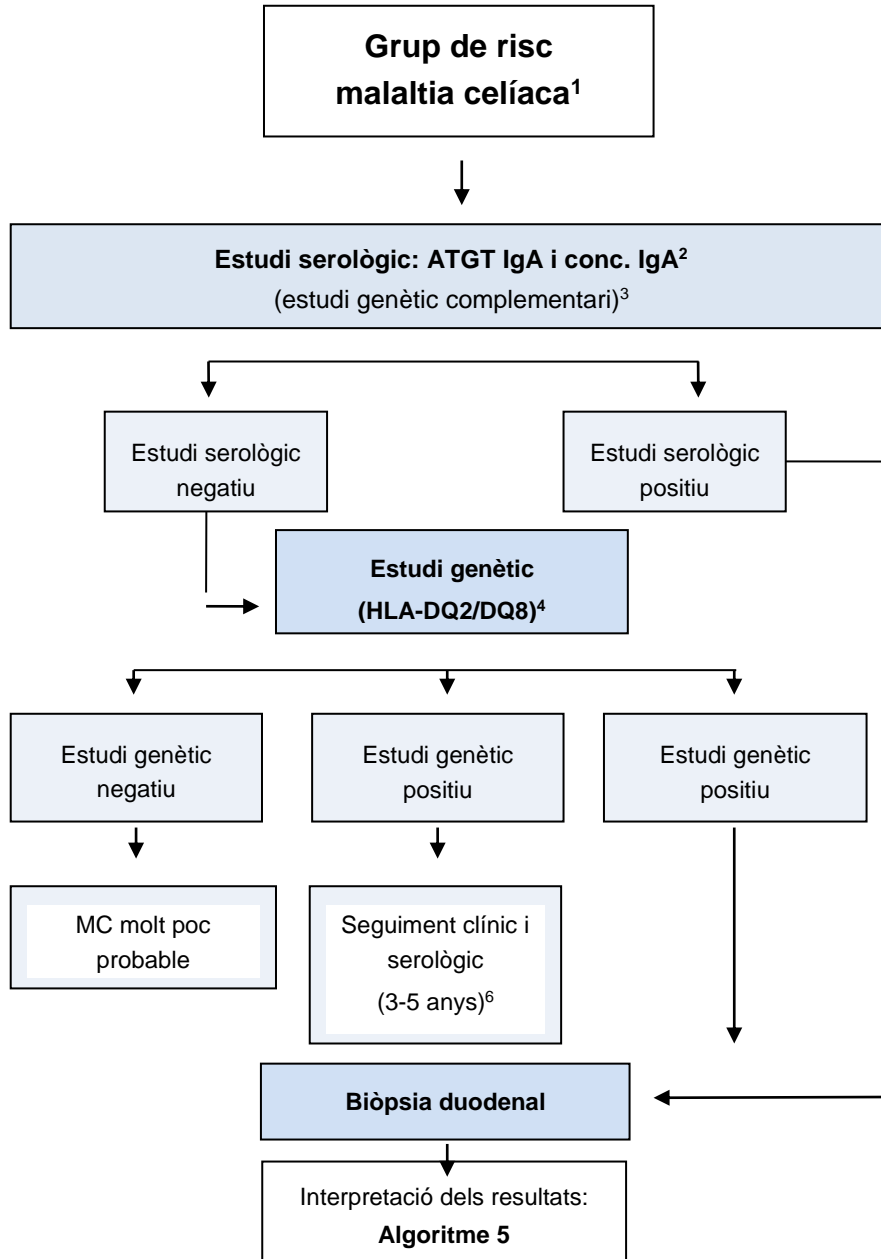
<sup>3</sup>Si la sospita clínica és elevada, s'ha de realitzar la biòpsia intestinal, independentment del resultat de la serologia.

<sup>4</sup>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.



## 18. Algoritme 4. Pacient adult que pertany a algun grup de risc de malaltia celíaca



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

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

<sup>3</sup> 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.<sup>38</sup>

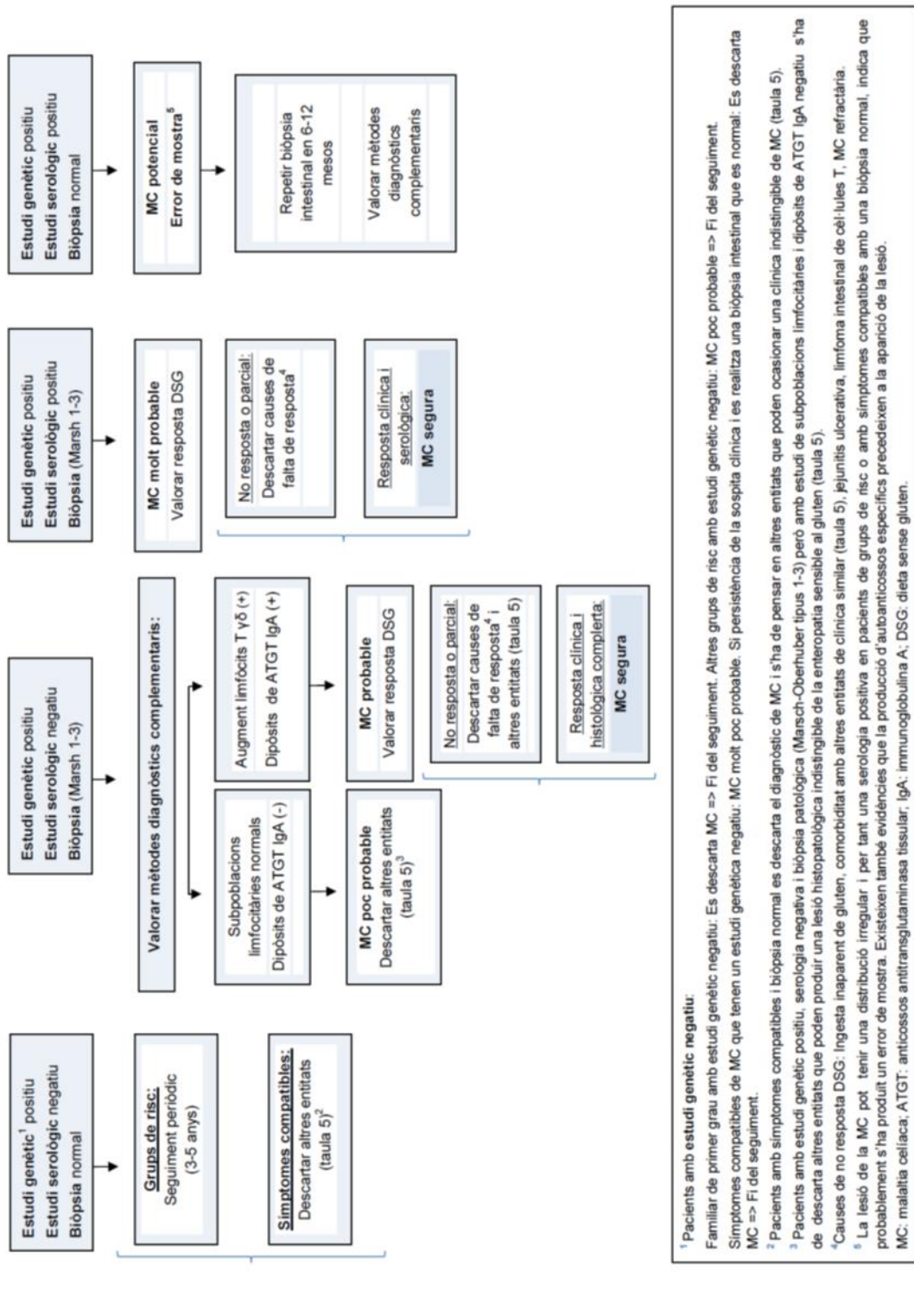
<sup>4</sup> A diferència dels familiars de primer grau, en la resta de grups de l'estudi genètic, seguit de biòpsia intestinal, té menys utilitat diagnòstica. Per tant, es recomana la biòpsia en els pacients amb prova serològica positiva i/o clínica compatible. Un estudi genètic positiu proporciona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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

## 19. Algoritme 5. Interpretació de resultats dels mètodes diagnòstics de malaltia celíaca



## 20. Tractament

**L'únic tractament disponible per a la MC és el seguiment estricte de la DSG durant tota la vida, la qual cosa implica l'eliminació de tots els aliments que contenen blat, ordi i sègol.<sup>3,4</sup>**

En realitat, és molt difícil eliminar completament totes les fonts de gluten, a causa de la contaminació dels aliments per traces creuades de gluten.

S'ha apuntat que és poc probable que una dieta amb menys de 10 mg de gluten per dia produeixi alteracions en la majoria de pacients.<sup>20</sup>

Segons la Comissió del Codex Alimentarius i la llei de la Comissió Europea (CE 41/2009), en vigor des de gener de 2012, els aliments etiquetats «sense gluten» han de tenir  $\leq 20$  ppm de gluten. Aquesta quantitat es considera segura per a la població celíaca.

En relació amb la civada pura i no contaminada per gluten, aquesta es pot ingerir amb seguretat si se'n pren poca quantitat, encara que s'ha de ser previsor, ja que és molt probable que la civada comercial estigui contaminada per gluten.<sup>3</sup>

Per seguir correctament una DSG cal consumir preferentment aliments naturals, com per exemple carn, ous, llet de vaca, peix, llegums, fruites, verdures, hortalisses i cereals sense gluten, com el blat de moro o l'arròs.

**L'incompliment de la DSG pot comportar la persistència dels símptomes<sup>1</sup> a curt termini i complicacions a llarg termini.**

Encara que no hi ha proves concloents de la protecció de la DSG contra totes les complicacions i malalties associades a la MC, algunes dades reforcen la importància del compliment de la dieta. Entre aquestes:

- L'incompliment de la dieta en dones embarassades pot influir en el creixement intrauterí del fetus, ja que les dones embarassades que donen a llum abans del diagnòstic de MC presenten un risc de resultats adversos de l'embaràs més alt que el de les dones que donen a llum després d'haver estat diagnosticades.<sup>21, 22</sup>
- Diversos estudis, tot i que sense significació estadística, indiquen que el compliment de la dieta influeix en el risc futur de limfoma associat a MC. No obstant això, s'ha demostrat que el risc de presentar una neoplàsia limfoproliferativa en els pacients amb atròfia de vellositats persistent és el doble que en els pacients que presenten curació de la mucosa.<sup>23</sup> Aquest estudi indica que la curació de la mucosa hauria de ser un objectiu del tractament de la MC, ja que la causa principal de persistència d'una atròfia de vellositats és l'incompliment de la dieta. Aquesta dada, encara que indirectament, dóna suport a la necessitat d'una DSG estricta. La persistència de l'atròfia pot reflectir ingestes mínimes de gluten que poden passar inadvertides per al pacient o que aquest no ha referit.

Aquesta troballa dóna suport a la necessitat de fer una biòpsia de seguiment com a complement del seguiment dietètic.

- Sembla que el compliment de la dieta té un efecte beneficiós per a la densitat mineral òssia (DMO) en persones amb EC<sup>24</sup> i la curació de la mucosa en la biòpsia de control s'ha relacionat amb un risc més baix de fractura de maluc.<sup>25</sup>
- Hi ha una gran controvèrsia sobre la taxa de mortalitat associada a la MC. Avui dia s'admet que, probablement, la taxa de mortalitat sigui diferent en funció dels diferents tipus de pacients amb MC.<sup>26</sup> No obstant això, no hi ha cap augment de la mortalitat en pacients amb MC no detectada (és a dir, amb pocs símptomes o asimptomàtics) i, globalment, la mortalitat en pacients que segueixen una DSG estricta és més baixa que la de la població general.
- No obstant això, sembla que la presentació clínica és important. És possible que els pacients amb símptomes evidents de malabsorció, aquells en els quals el diagnòstic es fa en l'edat adulta (quarta dècada o més), amb formes histològiques d'atròfia, o aquells pacients amb un escàs compliment de la dieta tinguin un risc més alt de complicacions associades i una taxa de mortalitat més alta.

Els pacients amb MC presenten un augment del risc de patir un limfoma. En un any, 3 de cada 10.000 persones sanes de la població presentaran un limfoma, mentre que aquest apareixerà en 7 de cada 10.000 pacients amb MC. Es pot explicar als pacients amb MC aquest risc més alt de neoplàsia limfoproliferativa, la qual, a més a més, és probablement la complicació més temuda d'aquesta malaltia, amb dos conceptes com:<sup>27</sup>

- el *risc relatiu*: els pacients amb MC tenen un risc relatiu entre 2 i 3 vegades més alt que el de la població general ( $7/3 = 2,3$ ); i
- el *risc absolut*: un 99,97% de les persones sanes de la població no tindrà un limfoma el pròxim any i un 99,93% dels pacients amb MC no tindrà un limfoma en el mateix període.

El seguiment d'una DSG no és fàcil, ja que el blat és el cereal que més es consumeix en el nostre entorn i també perquè hi ha moltes barreres per al correcte compliment de la DSG (per exemple, el grau d'educació en relació amb la MC i la DSG, la dificultat en els canvis d'hàbits alimentaris, el fet de menjar fora de casa, els factors socioeconòmics, la pressió social, etc.). En aquest sentit, els professionals sanitaris i l'Associació de Celíacs de Catalunya realitzen una tasca important d'informació i formació respecte de la MC i la DSG, i també representen una gran ajuda per a la superació dels problemes socials i laborals que implica el seguiment d'una DSG estricta.

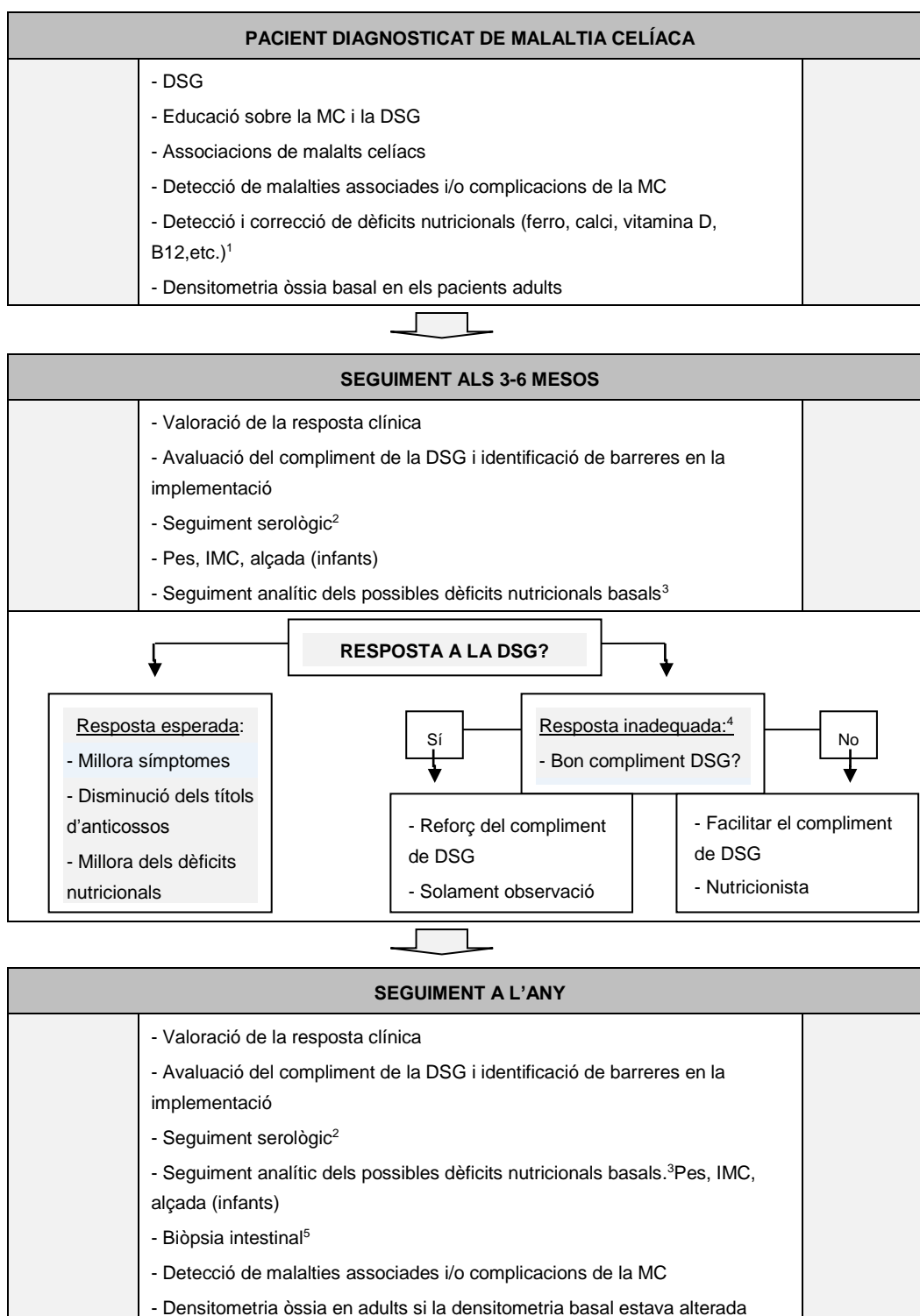
## 21. Seguiment

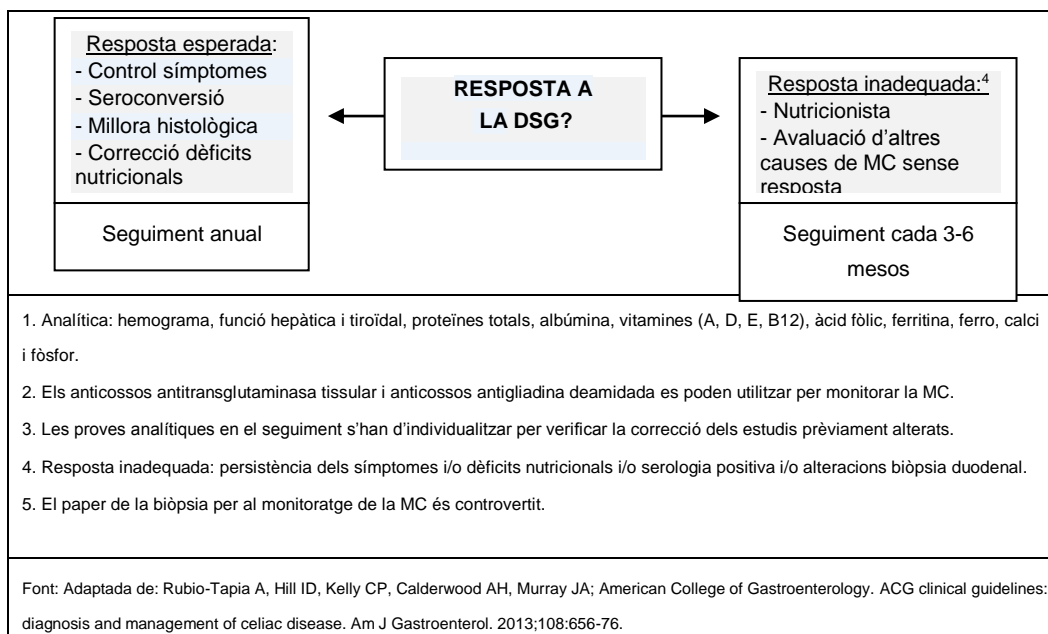
El control dels símptomes i les alteracions nutricionals, el compliment de la DSG i la detecció de complicacions són els objectius del seguiment dels pacients celíacs després del seu diagnòstic (algoritme 6).<sup>3</sup>

En la valoració del compliment de la DSG cal tenir en compte els aspectes següents:

- La persistència de símptomes després d'un any de DSG ens ha de fer pensar en l'existència de transgressions voluntàries o involuntàries i caldrà revisar la DSG. Si la serologia és negativa i la biòpsia duodenal és normal, cal considerar l'existència de malalties associades com la intolerància als sucres de la dieta (per exemple, la lactosa), la colitis microscòpica, la pancreatopatia, etc. (taula 5). La MC refractària, encara que possible, és extraordinàriament rara, sobretot la MC refractària de tipus II. El limfoma T primàriament intestinal és també un tumor molt poc freqüent, fins i tot en pacients celíacs, però pot aparèixer en pacients amb un mal control de la MC. D'altra banda, la resolució dels símptomes no sempre es correlaciona amb una curació de la lesió intestinal.<sup>28</sup>
- L'entrevista realitzada per un nutricionista expert sobre el compliment de la DSG es considera un dels millors indicadors d'aquest compliment, pel seu baix cost, per ser un mètode no invasiu i per la bona correlació amb la lesió intestinal.<sup>29</sup> Els qüestionaris estructurats, breus i de fàcil aplicació, han estat explorats com una alternativa a la valoració pel nutricionista, ja que són una eina ràpida i de fàcil aplicació a l'hora d'avaluar el compliment de la DSG.<sup>30,31</sup>
- Els marcadors serològics de la MC disminueixen o es normalitzen en pacients que presenten un bon compliment de la DSG. Cal tenir present que les proves serològiques poden donar resultats negatius en pacients simptomàtics que estan exposats a contaminacions accidentals per petites quantitats de gluten i també en aquells que, tot i que són asimptomàtics, presenten persistència d'atròfia de vellositats en les biòpsies de seguiment.<sup>32</sup>
- Avui dia, el control dels canvis en la biòpsia és l'únic mètode disponible per avaluar definitivament la recuperació de la mucosa intestinal. La necessitat de la biòpsia intestinal en el seguiment del pacient amb MC és un tema molt controvertit, que es resoldrà els pròxims anys, però és molt probable que finalment s'aconselli fer un control histològic en els pacients adults.
- El contacte amb l'Associació de Celíacs de Catalunya pot ajudar a intensificar l'assessorament i el seguiment d'una DSG.

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















## 23. Annexos














### 23.1 Annex 1. Aliments permesos (no contenen gluten amb tota seguretat).

- Llet i derivats (iogurt natural, formatge, nata i mantega).
- Carns i peixos de qualsevol tipus (frescs o fumats). No es poden consumir en conserva.
- Ous.
- Arròs, blat de moro, quinoa, mill, amarant, blat sarraí i melca. Les farines d'aquests cereals han d'estar envasades i certificades.
- Tapioca i soja.
- Fruïtes, verdures i hortalisses de qualsevol classe (fresques, no en conserva) o els seus succhs naturals (no envasats).
- Llegums crus envasats o cuïts al natural. No són aptes els que es venen a granel.
- Fruïta seca (ametlles, avellanes, cacauets, nous, etc.).
- Patates i moniatos.
- Oli de tot tipus i qualsevol altre tipus de greix.
- Sal, vinagre de vi, espècies en branca, en gra i totes les naturals.
- Sucre blanc o morè envasat i mel.
- Cafè (no instantani), te i infusions d'herbes.
- Aigua, vi i refrescos (de cola, tònica, etc.).

## 23.2 Annex 2. Aliments prohibits (contenen gluten amb tota seguretat).

- Pa (incloent-hi les torrades) i farines de blat, ordi, sègol i probablement civada.
- Cereals per esmorzar (de tipus *Kellogs* o similars).
- Pastissos, galetes, magdalenes, croissants, pastes, coques, torró o qualsevol altre producte de rebosteria que contingui les farines esmentades.
- Sucre de vainilla i sucre de llustre.
- Espècies moltes (si estan certificades es poden consumir).
- Pasta de sopa, pasta italiana de qualsevol tipus i sèmola de blat.
- Productes manufacturats (flams, natilles, gelats, geles, etc.) que continguin les farines esmentades.
- Malt i productes amb malt (llet maltada, i sucedanis del cafè de tipus Eko®).
- Begudes que continguin cereals (cervesa).
- Vinagre de Mòdena.
- Margarina.

 <b>Tipus d'aliment</b>	 <b>Aliments lliures de gluten per naturalesa</b>	<b>Aliments que contenen gluten o que cal consultar</b> <i>(Veure Llista d'aliments sense gluten)</i>
 <b>Cereals, Farines de cereals i derivats</b>	Arròs, blat de moro, fajol, mill, sorgo, tef, quinoa, amarant, sèsam. Farines aptes per a celíacs que estan etiquetades com a tals. Pa, pasta, galetes i productes de pastisseria elaborades amb farines especials sense gluten.	Elat, sègol, ordi, espelta, kamut, triticale. Farines, pa, pasta i galetes amb gluten o sense especificar.
 <b>Verdures, Llegums, Tubercles i derivats</b>	Totes les verdures, hortalisses, bolets comestibles: fresques i congelades, sense cuinar. Conserves de verdures, hortalisses i llegums al natural. Patates, moniats, iuca, xufa, remolatxa.	Verdures i hortalisses precuinades, deshidratades, congelades-manipulades, IV gamma, cremes de verdures industrials. Patates prefregides congelades. Llegums en conserva, granel i germinats de soja en conserva.
 <b>Fruites</b>	Tot tipus de fruita fresca, en almívar, suc de fruita i nèctars de fruites naturals.	Gaspabo, fruita IV gamma, fruita deshidratada (orellanes, figues,...). Mermelades i confitures. Suc de fruites amb altres ingredients.
 <b>Fruita seca</b>	Natural: crua, torrada o dessecada, excepte figues.	Fruita seca fregida, amb sucre, trossejada, en pols. Figue dessecades.
 <b>Carns</b>	Qualsevol tipus de carn o au, fresca o congelada.	Preparades, precuinades i/o amb salsa o elaboració no controlada, salsitxes variades, frankfurt, botifarres, hamburgueses.
 <b>Carns i derivats carnis</b>	Tot tipus de carn, aus i vísceres, fresques, congelades i en conserva al natural. Bacó i cansalada: frescos, salats, fumats, cuits o semicuits. Pernil curat i cecina.	Embotits. Preparats càrnics: botifarra, salsitxes, cam picada, mandonguilles.

 <b>Tipus d'aliment</b>	 <b>Alliments lliures de gluten per naturalesa</b>	<b>Alliments que contenen gluten o que cal consultar</b> <i>(Veure Llista d'aliments sense gluten)</i>
 <b>Peix i marisc</b>	Tot tipus de peix i marisc fresc, salat, assecat, fumat i cuit congelat, sense arreboscar. Conserves de peix i marisc "al natural" o amb oli.	Succedanis, surimi, preparats o precuinats.
 <b>Ous i derivats</b>	Tot tipus d'ous frescs, refrigerats i dessecats. Derivats d'ou; ou en pols, rovell d'ou deshidratat, clara d'ou dessecada, ou líquid pasteuritzat.	Ou filat. Liofilitzats.
 <b>Llet, productes làctics i formatges</b>	Tot tipus de llet, llets especials (concentrades, desnatades, enriquides, fermentades o acidificades). Mantega. Iogurts naturals, amb o sense sucre, sencers, desnatats, líquids. Iogurts de sabors, sencers, desnatats o líquids. Quallada, quall, mató i quèfir. Tot tipus de formatges frescs, tendres, semicurats i curats (sense afegits), i en talls.	Llet o iogurt en pols. Margarina. Iogurt amb trossos de fruita o altres aliments afegits. Formatges manipulats: formatge d'untar, formatges en porcions, ratllats, rocafort, amb afegits, mousse.... Altres productes làctics (flans, natilles, mousses...), gelats.
 <b>Sopes i salses</b>	Brous i salses casolanes amb farina sense gluten.	Sopes i salses comercials, pastilles de brou.
 <b>Espècies i condiments</b>	Espècies envasades: totes les naturals en gra, sense moldre. Colorants i aromes naturals, sense moldre, safrà, baines de vainilla, canonets de canyella. Condiments: sal i vinagre.	Espècies mòltes, barrages d'espècies, espècies a granel, curri.
 <b>Llevats</b>	Llevat fresc ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ). Gasificants com el bicarbonat sòdic i l'àcid tartàric.	Llevats químics.
 <b>Sucre i edulcorants</b>	Sucre blanc, morè. Almívar. Mel i melasses. Edulcorants purs: acesulfam K, aspartam, fructosa i sacarina.	Estevia, sucre llustre, avainillat.
 <b>Cacau</b>	Cacau pur en pols.	Rajoles de xocolata, bombons, cremes de xocolata, cobertures, preparats de xocolata desfeta.
 <b>Oils i greixos comestibles</b>	Oli d'oliva, oli de pinyolada d'oliva, oli de llavors. Oli i llard de coco, palma i de palmist. Greix animal: llard de porc.	Oils amb herbes aromàtiques.
 <b>Begudes alcohòliques</b>	Tota classe de vins i escumosos (caves i sidres). Brandy, conyac i ginebra. Alguardents de pinyolada de raim, alguardent de sidra, anís, cassia, de Chinchón, gin de Maó, patxaran de Navarra, ratallia catalana, rom, vodka i whisky. Cervesa sense gluten.	Licors cremosos. Cervesa sense especificar.
 <b>Begudes no alcohòliques</b>	Refrescos de taronja, llimona, cola, llima, tònica, soda, gasosa, síró, bitter. Cafè (natural, torrefacte, mescla i descafeïnat), en gra o mòlt. Infusions d'herbes naturals sense aroma en gra o branca.	Cafè soluble o en càpsules. Infusions en bosses o trossejades.
<b>Altres</b>	Gelatina cua de peix, algues.	Gelatines de colors, algues seques, caramels i llaminadures.

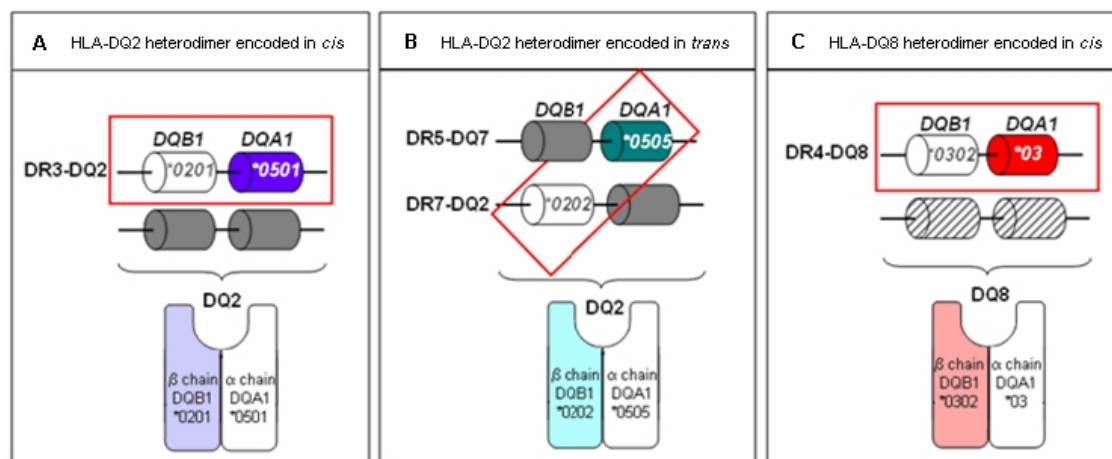
### 23.3 Annex 3. Estudi genètic. Informació complementària: nomenclatura i forma de transmissió

Per comprendre millor el paper de l'estudi genètic en el diagnòstic de la MC, en la taula següent es proporcionen alguns conceptes relatius a la terminologia utilitzada.

Terme	Significat	Exemple
<b>HLA-DQ#</b>	Símbol del gen	HLA-DQA1
<b>DQ#</b>	Heterodímer (proteïna presentadora d'antigen)	DQ2
<b>* ##</b>	Família d'al·lels	*03
<b>* ####</b>	Variants al·lèliques específiques	HLA-DQB1*0302

HLA-DQB1\*0302: \*03 representa la família d'al·lels i 02 és la variant al·lèlica.

En la figura següent es mostra la formació dels heterodímers (proteïnes presentadores del gluten) DQ2 i DQ8.<sup>33</sup> a) Transmissió des del cromosoma d'un sol progenitor (**transmissió en cis**). La proteïna de DQ2 està constituïda per una cadena proteica α codificada per HLA-DQA1\*0501 i una cadena proteica β codificada per HLA-DQB1\*0201; b) transmissió des dels dos cromosomes separats dels dos progenitors (**transmissió en trans**). La proteïna del DQ2 està codificada pels al·lels HLA-DQB1\*0202 (cadena β) i HLA-DQA1\*0505 (cadena α), i c) transmissió del DQ8, sempre des del cromosoma d'un sol progenitor (**transmissió en cis**). La proteïna del DQ8 està constituïda per una cadena proteica α codificada per HLA-DQA1\*03 i una cadena proteica β codificada per HLA-DQB1\*0302.



Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, Green PHR. Celiac Disease. 3 de juliol de 2008 [Actualitzat 17 de setembre de 2015]. A: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>

## 23.4 Annex 4. Estudi genètic. Mètodes de determinació

La complexitat de la nomenclatura fa molt recomanable la unificació dels informes proporcionats pels diferents laboratoris per fer-ne entenedor el significat, ja que del resultat se'n deriven actuacions diagnòstiques i terapèutiques.

Una altra qüestió important, i que ha de constar a l'informe de laboratori, és la tècnica emprada per a l'estudi genètic. El DQ2 es pot analitzar per **PCR\_SSP convencional**, en identificar la presència o l'absència dels al·lels DQA1\*05 i/o DQB1\*02 que el codifiquen.<sup>34</sup> Aquesta tècnica és de baix cost, està a l'abast de qualsevol laboratori i és suficient per identificar:

- persones DQ2 negatives per als dos al·lels (alt valor predictiu negatiu),
- persones DQ2 positives (homozigots, heterozigots en *cis* i en *trans*),
- la presència d'un sol al·lel del DQ2 (generalment el DQB1\*02) i
- si escau, la presència del DQ8.

Diversos laboratoris han incorporat el **genotipatge complet del HLA-DQ**, que és una tècnica molt cara i que proporciona una informació excessiva i innecessària per a la pràctica assistencial en el moment actual. Aquesta tècnica permet graduar el risc de patir la malaltia, però no està gens clar que s'hagi de fer cap actuació diagnòstica o terapèutica diferent, en funció dels resultats obtinguts. Per aquest motiu s'han explorat diverses tècniques que simplifiquin els mètodes feixucs, difícils d'interpretar i cars del mercat actual. Una d'aquestes valora el desequilibri de lligament entre polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP) i els factors HLA-DQ de risc per MC; és una tècnica PCR en temps real que usa tagSNP seleccionats que prediuen DQ2.5, DQ2.2, DQ7 i DQ8, i que usa l'analitzador ABI PRISM 7900 HT System d'Applied Biosystems.<sup>35</sup> Aquesta és la tècnica que es va usar en el projecte europeu Prevent CD.<sup>36</sup>

Un altra opció interessant és la **PCR en temps real ràpida** i simplificada per al genotipatge i l'anàlisi d'homozigosi dels al·lels HLA-DQ de risc per MC, proposada per investigadors del nostre entorn.<sup>37</sup>

## 24. Referències bibliogràfiques

1. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):121-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314668>
2. National Institute for Health and Care Excellence. Coeliac disease: recognition, assessment and management. Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng20>
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76.
4. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-28.
5. Comino I, Real A, de Lorenzo L, Cornell H, López-Casado MÁ, Barro F, et al. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut.* 2011;60(7):915-22.
6. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(4):477-86.
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.
8. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123(8):691-3.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, et al.; 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;54(1):136-60. [Fe d'errates a: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(4):572.]
10. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: Deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):73-81.
11. Parizade M, Shainberg B. Positive deamidated gliadin peptide antibodies and negative tissue transglutaminase IgA antibodies in a pediatric population: to biopsy or not to biopsy. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(5):884-6.

12. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):293-300.
13. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-94.
14. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):573-4.
15. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):826-36.
16. Fernández Bañares F, Mariné M, Rosinach M, Carrasco A, Esteve M. Enfermedad celiaca tipo Marsh 1: Diagnóstico y respuesta. A: Rodrigo L, Peña AS, editors. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca.* Barcelona: OmniaScience; 2013. p. 285-98.
17. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods.* 2011;363(2):177-86.
18. Fernández-Bañares F, Carrasco A, García-Puig R, Rosinach M, González C, Alsina M, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. *PLoS One.* 2014;9(7):e101249.
19. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* 2004;53(5):641-8.
20. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1044-52.
21. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129(2):454-63.
22. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010;25(2):528-34.
23. Lebowhl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(3):169-75.
24. Ciacci C, Iovino P, Amoroso D, Siniscalchi M, Tortora R, Di Gilio A, et al. Grown-up coeliac children: the effects of only a few years on a gluten-free diet in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):421-9.
25. Lebowhl B, Michaëlsson K, Green PH, Ludvigsson JF. Persistent mucosal damage and risk of fracture in celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):609-16.



26. Biagi F, Corazza GR. Do different patients with coeliac disease have different mortality rates? *Gut*. 2015;64(8):1187-8.
27. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, et al. Support for patients with celiac disease: A literature review. *United European Gastroenterol J*. 2015 Apr;3(2):146-59.
28. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1042-66.
29. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion*. 2002;66(3):178-85.
30. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1573-81.
31. Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, Trotta L, Vattiato C, Balduzzi D, et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr*. 2012;108(10):1884-8.
32. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu T-T, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412-20.
33. Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, Green PHR. Celiac Disease. 3 de juliol de 2008 [Actualitzat 17 de setembre de 2015]. A: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
34. Olerup O, Smith CI, Björkander J, Hammarström L. Shared HLA class II-associated genetic susceptibility and resistance, related to the HLA-DQB1 gene, in IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(22):10653-7.
35. Monsuur AJ, de Bakker PI, Zhernakova A, Pinto D, Verduijn W, Romanos J, et al. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*. 2008;3(5):e2270.
36. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304-15.
37. Ruiz-Ortiz E, Montraveta M, Cabré E, Herrero-Mata MJ, Pujol-Borrell R, Palou E, et al. HLA-DQ2/DQ8 and HLA-DQB1\*02 homozygosity typing by real-time polymerase chain reaction for the assessment of celiac disease genetic risk: evaluation of a Spanish celiac population. *Tissue Antigens*. 2014;84(6):545-53.

38. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006;55(12):1739-45.

## Bibliografia web

Associació de Celíacs de Catalunya. <http://www.celiacscatalunya.org/>

Federación de Asociaciones de Celíacos de España. <http://www.celiacos.org/>